
Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	xv
Liste des figures.....	xvii
Liste des abréviations.....	xix
Remerciements.....	xxiii
Avant-Propos.....	xxv
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Problématique.....	7
1.1. Le plomb.....	7
1.2. Effets délétères chez les enfants de 1 à 5 ans.....	8
1.2.1. Vulnérabilité des enfants de 1 à 5 ans.....	8
1.2.2. Effets sur les différents systèmes physiologiques.....	10
1.2.2.1. Effets sur le système nerveux central.....	18
1.2.2.1.1. Troubles cognitifs, de mémoire et d'apprentissage.....	18
1.2.2.1.2. Troubles fonctionnels et comportementaux.....	20
1.2.2.2. Effets sur le système oto-rhino-laryngologique.....	22
1.2.2.3. Effets hématologiques.....	23
1.2.2.4. Effets sur les systèmes cardiovasculaire, rénal et digestif.....	23
1.2.2.5. Effets carcinogènes.....	25
1.2.2.6. Autres effets.....	26
1.3. Sources d'exposition chez les enfants de 1 à 5 ans.....	26
1.3.1. L'eau de robinet.....	26
1.3.2. Autres sources d'exposition.....	30
1.4. Plombémie chez les enfants au Canada.....	33
1.5. Absorption et toxicocinétique du plomb.....	34

1.5.1. Transfert du plomb de l'environnement à l'organisme.....	34
1.5.2. Toxicocinétique du plomb	35
1.6. Estimation prédictive de la plombémie par les modèles cinétiques	39
1.6.1. Mode normal du modèle IEUBK.....	43
1.6.2. Mode batchrun du modèle IEUBK	48
1.7. Association entre les concentrations de plomb dans l'eau et la plombémie des enfants de 1 à 5 ans.....	50
1.7.1. Études transversales	50
1.7.2. Études de cohorte.....	52
1.8. Influence des facteurs sociodémographiques et nutritionnels sur l'association entre l'exposition au plomb via l'eau et la plombémie des enfants de 1 à 5 ans	56
1.8.1. Facteurs sociodémographiques	56
1.8.1.1. Le groupe ethnique	56
1.8.1.2. L'âge	58
1.8.1.3. Le sexe	59
1.8.2. Facteurs nutritionnels.....	60
1.8.2.1. Études expérimentales	60
1.8.2.2. Études épidémiologiques à devis transversal.....	63
1.8.2.3. Études épidémiologiques à devis longitudinal.....	67
1.9. Résumé sur la pertinence de la thèse	72
Références.....	76
Chapitre 2 : Objectifs et méthodologie	113
2.1. Objectifs de la thèse.....	113
2.1.1. Objectifs de la thèse	113
2.1.2. Méthodologie générale.....	114
2.2. Méthodologie pour la revue systématique.....	114
2.2.1. Critères de sélection des études	114
2.2.2. Stratégies de recherche	115
2.2.3. Extraction des données	116
2.2.4. Critères de qualité des études.....	117
2.2.5. Analyses et synthèse des données collectées	117

2.3. Méthodologie pour l'étude faite à Montréal.....	119
2.3.1. Type d'étude, population cible et choix du lieu de l'étude.....	119
2.3.2. Critères de sélection et recrutement des participants.....	121
2.3.2.1. Critères de sélection.....	121
2.3.2.2. Recrutement des participants.....	122
2.3.3. Collecte des données.....	123
2.3.3.1. Données sociodémographiques.....	123
2.3.3.2. Collecte des échantillons de sang.....	124
2.3.3.3. Échantillonnage de l'eau de robinet.....	124
2.3.3.4. Échantillonnage des poussières résidentielles.....	125
2.3.3.5. Échantillonnage des peintures.....	126
2.3.4. Analyses de laboratoire.....	127
2.3.4.1. Détermination quantitative du plomb sanguin.....	127
2.3.4.2. Détermination quantitative du plomb de l'eau.....	128
2.3.4.3. Détermination quantitative du plomb des poussières.....	129
2.3.4.4. Détermination quantitative du plomb des peintures.....	129
2.3.5. Estimation quantitative des nutriments ingérés.....	129
2.3.6. Variables disponibles pour l'étude faite à Montréal.....	131
2.3.6.1. Variables sous étude pour l'objectif #2.....	131
2.3.6.2. Variables sous étude pour les objectifs #3 et #4.....	132
2.3.7. Analyses statistiques.....	133
2.3.7.1. Analyses spécifiques à l'objectif #2.....	133
2.3.7.2. Analyses spécifiques à l'objectif #3.....	135
2.3.7.3. Analyses spécifiques à l'objectif #4.....	137
2.3.7.4. Choix des covariables pour les objectifs #3 et #4.....	139
Références.....	141
Chapitre 3 : Colder-to-Warmer changes in children's blood lead concentrations are related to previous blood lead status : results from a systematic review of prospective studies	143
Résumé.....	145
Abstract.....	146

Introduction.....	147
Materials and methodology.....	148
Selection criteria	148
Search strategy	148
Data extraction	149
Study quality	150
Analysis and synthesis of collected data.....	151
Results.....	152
Description of studies	152
Changes in blood lead levels from colder to warmer months.....	155
Results from meta-analysis	159
Assessing the influence of the quality of study	161
Discussion and Conclusion.....	161
General discussion	161
Public health implication	165
Strengths and limitations of this review.....	167
Acknowledgements.....	169
References.....	170
Chapitre 4 : Exposure of young children to household water lead in the Montreal area (Canada) : The potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on Children’s blood lead concentration (Article #2).	177
Résumé.....	179
Abstract.....	180
Introduction.....	181
Materials and methods	183
General methodology.....	183
Water sampling and system information	183
Lead analyses	185
Variable under study.....	186
Statistical analysis.....	187
IEUBK modelling.....	189

Results and discussion	190
Characteristics of homes sampled.....	190
Water lead concentrations.....	191
Influence of seasonality on household water lead levels	195
Results from cross-sectional data.....	195
Repeated sampling results.....	199
Water temperature and lead concentration in flushed sample	203
Impact of seasonal changes in water lead levels on blood lead levels of young children : Results from IEUBK model.....	204
Conclusion	210
Acknowledgements.....	212
References.....	213
Chapitre 5 : Use of a Cumulative Exposure Index to Estimate the Impact of Tap- Water Lead Concentration on Blood Lead Levels in 1-5 Year-Old Children (Montreal, Canada) (Article #3)	217
Résumé.....	219
Abstract.....	220
Introduction.....	221
Methods.....	223
Population study.....	223
Data collection	224
Water sampling	225
Dust and paint sampling.....	225
Blood collection	226
Laboratory analyses	226
Estimation of cumulative water lead exposure index	228
Statistical analyses	230
Main analyses.....	231
Sensitivity analyses.....	232
Results.....	232
Sensitivity analyses.....	240

Discussion	241
Conclusion	246
References.....	247
Chapitre 6 : Joint association between the cumulative exposure to household water lead and sociodemographic characteristics and dietary micronutrients, in relation to children's blood lead concentrations (Article #4)	257
Résumé.....	258
Abstract	260
Introduction.....	262
Materials and methods	263
Study participants.....	263
Data collection	265
Data on water lead concentrations	265
Data on dust and paint lead concentrations.....	266
Data on sociodemographic characteristics.....	266
Data on dietary intake	267
Blood collection	268
Definition of exposure of interest	268
Variables under study	269
Statistical analysis	270
Results.....	271
Discussion and conclusion.....	280
References.....	287
Chapitre 7 : Discussion.....	295
7.1. Principaux résultats.....	295
7.1.1. Revue systématique : Variations saisonnières de la plombémie chez les enfants	295
7.1.2. Variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau	295
7.1.3. Association entre le plomb de l'eau et la plombémie du jeune enfant	296
7.1.3.1. Association prédite par le modèle toxicocinétique - IEUBK.....	296
7.1.3.2. Association observée dans notre échantillon d'enfants	296
7.1.4. Influence des facteurs sociodémographiques et nutritionnels	297

7.2. Discussion.....	297
7.2.1. Forces de l'étude	297
7.2.1.1. Revue systématique	298
7.2.1.2. Étude effectuée à Montréal	298
7.2.2. Limites de l'étude	300
7.2.2.1. Revue systématique	300
7.2.2.2. Étude effectuée à Montréal	301
7.2.3. Comparaison des résultats de l'étude à ceux de la littérature	304
7.2.3.1. Variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau	304
7.2.3.2. Association entre le plomb de l'eau et la plombémie	306
7.2.3.3. Influence des facteurs sociodémographiques et nutritionnels	308
7.2.4. Interprétation des résultats	310
7.2.4.1. Revue systématique : Variation saisonnières de la plombémie	310
7.2.4.2. Variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau et influence sur la plombémie des enfants	311
7.2.4.3. Influence des facteurs sociodémographiques et nutritionnels	315
7.3. Perspectives pour la recherche	317
Conclusions.....	321
Références.....	322
Annexes et matériels supplémentaires	365
Annexe 1 : Questionnaire environnemental.....	366
Annexe 2 : Questionnaire santé	376
Matériels supplémentaires pour l'article #1	396
Matériels supplémentaires pour l'article #2.....	402
Matériels supplémentaires pour l'article #3.....	417

Liste des tableaux

Tableau 1.1: Récapitulatif des études ayant évalué les effets délétères systémiques chez les enfants de moins de 6 ans.....	11
Tableau 1.2: Études ayant estimé l'association entre les concentrations de plomb dans l'Eau et la PbS chez les enfants de moins de 6 ans.....	53
Tableau 2.1: Catégories créées pour les variables afin d'estimer l'effet conjoint de l'exposition et du potentiel modifiant sur la PbS.....	138
Tableau 3.1: Estimate of warmer-to-colder ratio (WCR).....	156
Tableau 3.2: Combined warmer-to-colder ratios by strata of age, date of study, place of study, and mean blood lead concentrations reported during colder seasons.	160
Tableau 4.1: Median values (25th percentile-75th percentile) for water physicochemical parameters observed for different seasons.....	184
Tableau 4.2: Percentiles and geometric mean (GM) for lead concentration in different water samples in µg/L during the first and the second campaign.....	193
Tableau 4.3: Adjusted summer effect on water lead concentration (in µg/L) in the follow-up study (n=100).	200
Tableau 5.1: Blood lead levels by sociodemographic variables, guardians' characteristics and the period of recruitment.....	236
Tableau 5.2: Distribution of cumulative water lead level, daily water intake and water lead intake as estimated from cross-sectional and cumulative measures of water lead concentration.....	238
Tableau 5.3: Association between cumulative water lead exposure index and blood lead levels	240

Tableau 6.1: Categories created for estimating the joint association between water lead exposure and potential modifiers	272
Tableau 6.2: Exposure categories and geometric means of BPb according to age, gender, ethnicity, iron and calcium intake status.....	274
Tableau 6.3: Estimates for the joint association of water lead exposure and children's characteristics, iron and calcium intake with BPb	276
Tableau 6.4: Adjusted mean differences in blood lead concentrations by quartiles of cumulative water lead exposure.....	278
Tableau 7.1: Nombre minimal d'échantillons à prélever annuellement pour l'analyse du plomb et du cuivre en fonction de la population desservie.....	314

Liste des figures

Figure 1.1: Compartiments du modèle IEUBK (Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model)	44
Figure 1.2: Mode « batchrun » de l'IEUBK	50
Figure 2.1: Carte de l'île de Montréal en 2009 - 2010, telle qu'illustrée sur le site de la ville de Montréal (Source : http://ville.montreal.qc.ca/)	120
Figure 2.2: Échantillonnage à l'intérieur du gabarit des poussières de planchers	126
Figure 3.1: Flow chart of study selection and elimination process.	154
Figure 3.2: Warmer-to-colder ratio (WCR) by blood lead levels (BLLs) during colder months with (A) and without (B) the extreme value from US. EPA Study ($x=2.13$; $y=3.53$).	158
Figure 4.1: Temporal variations in water lead concentrations in the flushed sample in homes without (left) and with lead service lines (right), based on the whole sample (above) and after excluding single-houses (below)... ..	196
Figure 4.2: Predicted distribution of blood lead concentration by child's age and for different exposure scenarios... ..	206
Figure 4.3: Predicted distribution of percentage of children with blood lead concentration exceeding 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ by child's age and for different exposure scenarios... ..	207

Liste des abréviations

ACCLPP	Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
BLLs/ BPb	Blood lead levels
CTQ	Centre de Toxicologie du Québec
CWLEI	Cumulative water lead exposure index
DMT1	Divalent metal transporter 1
DRI	Dietary Reference Intakes
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de santé
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
FCEN	Fichier canadien sur les éléments nutritifs
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IEUBK	Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model
INSPQ	Institut National de Santé Publique du Québec
LSL	Lead service lines
MAC	Maximum Acceptable Concentration
MAPE	Mean absolute percentage error
MeSH	Medical Subject Headings thesaurus
NMDA	N-methyl-D-aspartate receptor
NPCC	National Plumbing Code of Canada

PbS	Plombémie
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
USDA	United States Department of Agriculture
U.S. CDC	U.S. The centers for diseases control and prevention
U.S. EPA	U.S. Environmental protection agency
WCR	Warmer-to-colder ratio
WLL	Water lead levels
XRF	X-ray fluorescence
5MF	First 1-litre sample was taken after 5 minutes of flushing
30MS1	First 1-litre sample after a stagnation time of 30 minutes
30MS2	Second 1-litre sample after a stagnation time of 30 minutes
30MS3	Third 1-litre sample after a stagnation time of 30 minutes
30MS4	Fourth 1-litre sample after a stagnation time of 30 minutes

À Papa & Maman

Remerciements

Cette thèse représente l'apogée d'une étape importante, et sa réalisation n'aurait pu se faire sans le soutien de nombreuses personnes. Tout d'abord, je tiens à exprimer ma reconnaissance à mon directeur de recherche, le professeur Patrick Levallois, et à mon co-directeur de recherche, le professeur Belkacem Abdous, pour leur implication significative, leur encadrement tout au long de mes années d'études doctorales, et la spontanéité de leur contribution dès que j'en manifestais le besoin. Je les remercie également pour leur confiance continue en mes capacités et en mon autonomie. Je voudrais aussi remercier la professeure Michèle Prévost (École Polytechnique, Université de Montréal, Canada), membre de mon comité d'encadrement, pour son mentorat et son implication importante, tout particulièrement en ce qui concerne tous les aspects touchant la mesure des concentrations de plomb dans l'eau de robinet. Merci pour ses commentaires enthousiastes qui ont été à chaque fois une vraie source de motivation. Je voudrais aussi adresser ma reconnaissance au professeur Robert Tardif, membre de mon comité d'encadrement, pour tout le temps consacré à m'encadrer sa contribution importante pour tous les aspects relatifs à la toxicocinétique du plomb, et ses commentaires qui ont permis d'augmenter la portée scientifique de certains articles inclus dans cette thèse.

Je voudrais par ailleurs souligner la contribution majeure du Dre Élise Deshommes (École Polytechnique, Université de Montréal, Canada), de Denis Gauvin (Institut nationale de santé publique du Québec), de Nour Shoukoufeh (École Polytechnique,

Université de Montréal, Canada), du professeur Alexandre Bureau (Département de Médecine Sociale et Préventive, Université Laval), du Dre Julie St-Laurent, du Dr. Michel Lucas (Département de Médecine Sociale et Préventive, Université Laval), de mon collègue Elhadji Anassour Laouan-Sidi (Centre de recherche du CHU de Québec), qui ont chacun consacré du temps pour moi, afin de répondre à certaines interrogations dont les réponses nécessitait leur expertise. Je remercie aussi la professeure Gina Muckle qui, quoiqu'elle ne fût pas directement impliquée dans la rédaction de cette thèse, m'a encouragé continuellement.

Aussi, je tiens à remercier tous les acteurs majeurs de l'ombre qui m'ont chaque fois aidé à traverser avec succès la montagne russe émotionnelle: Il s'agit de la co-auteure « invisible » de la présente thèse, en la personne de mon épouse Ruth Sandra Ndjaboué, que je remercie pour son soutien sur tous les plans, et sa contribution scientifique lors de nos discussions en duo. Il s'agit aussi de Kéren, Kyria, et tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin, directement ou indirectement durant ces travaux de recherche. Merci pour vos encouragements. Merci également à mon papa, David Ngueta, et ma tendre maman, Régine Kouemo, dont l'énorme contribution est d'une valeur inestimable.

Enfin, je suis fortement reconnaissant au réseau canadien de l'Eau, à Santé Canada, et aux ministères de la santé et des services sociaux, qui ont financé mes travaux de doctorat.

AVANT-PROPOS

Je suis l'auteur principal des quatre articles scientifiques intégrés dans cette thèse de doctorat. J'ai apporté une contribution majeure à chacun de ces articles (revue de la littérature, formulation des objectifs, choix de la méthodologie, analyses statistiques, interprétation des résultats, rédaction et soumission des articles, révisions des articles et réponses aux réviseurs). J'y ai apporté une contribution originale en formulant un indice pour modéliser l'exposition cumulative lorsque les niveaux d'exposition au plomb varient avec le temps. Le premier article rassemble de façon systématique les études de cohorte publiées et portant sur les variations saisonnières des niveaux de plomb sanguins des enfants de moins de 6 ans. Le second article met l'accent sur la modélisation des variations saisonnières des niveaux de plomb dans l'eau de robinet. Le troisième article est centrée sur le développement de l'indice d'exposition cumulée et l'association entre celui-ci et les niveaux de plomb sanguins chez les enfants de 1 à 5 ans. Le quatrième article vise à déterminer l'influence de l'âge, du sexe, des apports nutritionnels sur l'association entre l'exposition cumulative au plomb de l'eau et la plombémie des enfants. Les quatre articles sont les suivants :

- **Ngueta G**, Gonthier C, Levallois P. 2015. Colder-to-warmer changes in Children's blood lead concentrations are related to previous blood lead status: results from a systematic review of prospective studies. *J Trace Elem Med Biol.* 29: 39 – 46
- **Ngueta G**, Prévost M, Deshommes E, Abdous B, Gauvin D, Levallois P. 2014. Exposure of young children to household water lead in the Montreal area

- (Canada) : the potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's blood lead concentration. *Environ Int* 73: 57 – 65
- **Ngueta G**, Abdous B, Tardif R, St-Laurent J, Levallois P. 2015. Use of a cumulative exposure index to estimate the impact of tap-water lead concentration on blood lead levels in 1- to 5- year-old children (Montreal, Canada). *Environ Health Perspect* <http://ehp.niehs.nih.gov/1409144/> (DOI:10.1289/ehp.1409144)
 - **Ngueta G**, Abdous B, Levallois P. Joint association between the cumulative exposure to household water lead and sociodemographic characteristics and dietary micronutrients, in relation to children's blood lead concentration (à soumettre dans *American Journal of Epidemiology*).

La présente thèse a été faite sous la direction de Patrick Levallois et la co-direction de Belkacem Abdous, tous deux professeurs au département de médecine sociale et préventive de l'université Laval. Au moment de la rédaction du premier article, Cathérine Gonthier était professionnelle de recherche au centre de recherche du CHU et a contribué de façon majeure au poids scientifique de cet article. Michèle Prévost et Élise Deshommes sont respectivement professeure et chercheure à l'École polytechnique de l'université de Montréal. Elles ont apporté une contribution majeure dans la collecte des données, le plan d'analyse et l'interprétation des résultats du second article. Ce fût aussi le cas pour Denis Gauvin, chercheur à l'institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Robert Tardif est professeur à l'université de Montréal et a contribué à la modélisation de l'indice d'exposition dans le troisième article. Dans la méthodologie de ce dernier, Julie St-Laurent a intervenu comme chercheure de l'INSPQ.

INTRODUCTION

Le plomb est un élément chimique appartenant à la famille des métaux lourds, et il est présent à l'état naturel dans la croûte terrestre. Il a été très prisé par le passé, à cause de ses propriétés physiques (résistant à la corrosion, inodore, non salissant). Il était utilisé 3000 ans avant notre ère, pour la fabrication des outils de construction, des câbles, des armes, des bijoux, des objets décoratifs et des canalisations. Les Romains en faisaient des outres pour la préservation du vin (Hernberg 2000).

Dès la fin du 19^{ème} siècle, les effets néfastes du plomb sur la santé humaine ont été évoqués. Tout au long du 20^{ème} siècle, de nombreuses études ont mis en évidence le fait que l'exposition au plomb était associée à des effets délétères tant chez les animaux que chez les humains. En septembre 2011, on rapportait plus de 22 500 publications relatives aux effets du plomb sur la santé humaine (U.S. National Toxicology Program 2011). En cas d'exposition à de très fortes doses, les effets aigus se manifestent dans les 48 heures, incluant l'anémie, les douleurs abdominales, les vomissements et les diarrhées possibles, les céphalées, les hallucinations, et une atteinte sévère des fonctions rénales et hépatiques. Une exposition chronique, même à de très faibles concentrations, a surtout été associée aux troubles cognitifs et neurocomportementaux chez l'enfant, et à divers troubles systémiques chez l'adulte (Greengard 1966; U.S. National Toxicology Program 2011).

De nombreuses sources d'exposition au plomb ont été rapportées dans la littérature. L'homme pourrait entrer en contact avec le plomb via l'air, les aliments et les plantes médicinales, le sol, les poussières, les peintures, l'eau de robinet, les produits cosmétiques, les objets de décoration, les bijoux et les jouets (Cohen Hubal et al. 2000; Health Canada 2011c; U.S. CDC 2009; U.S. CDC 2012a; U.S. CDC 2013a). Les enfants de moins de 6 ans représentent la population la plus à risque d'intoxication au plomb, car ils sont plus susceptibles d'être exposés, mais aussi de développer les effets délétères suite à cette exposition. Ils sont ainsi plus susceptibles d'ingérer les poussières étant donné la fréquence des habitudes pica dans cette tranche d'âge, et le fait de porter fréquemment la main à la bouche qui favorise d'avantage d'exposition via le sol, les poussières et les écailles de peintures. Par ailleurs, l'eau constitue un élément essentiel de leur alimentation, ce qui favorise davantage l'exposition pour ceux consommant l'eau de robinet. Par ailleurs, le système nerveux central est l'une des principales cibles du plomb. Or, il a été rapporté qu'un cerveau immature (en croissance) est bien plus sensible aux effets du plomb qu'un cerveau mature (Lidsky and Schneider 2003). Les enfants de moins de 6 ans sont donc plus vulnérables, tant en termes d'exposition qu'en termes d'effets. Pour ce qui concerne spécifiquement l'exposition, il convient de noter que les enfants de moins d'un an constituent un sous-groupe particulier car à la naissance, la charge sanguine en plomb de l'enfant est celui de la mère au moment de l'accouchement. Il est donc le résultat d'une exposition prénatale et non d'une exposition postnatale. Par ailleurs, le lait maternel pourrait constituer une source de plomb chez les enfants de moins d'un an, étant donné la capacité du plomb à traverser les barrières biologiques (Barrett 2014; Gulson et al. 1998a; Lozoff et al. 2009). Les études impliquant les jeunes

enfants sont habituellement restreintes aux enfants âgés de 1 à 5 ans, afin d'éviter les biais dans les mesures d'association qui seraient dûs à l'effet parasite de l'exposition prénatale.

Comparée à d'autres sources d'exposition postnatale au plomb, l'eau a été peu étudiée et son impact sur la santé humaine pourrait avoir été sous-estimé. En effet, les études ayant estimé l'influence du plomb de l'eau sur la santé humaine sont moins fréquentes que celles ayant porté sur d'autres sources de plomb. Ainsi, les politiques de prévention primaire ciblant l'eau ont été mises en place plus tardivement, comparativement à d'autres sources d'exposition, et elles ont été appliquées moins sévèrement. De nos jours, l'exposition au plomb par l'eau de robinet requiert une attention particulière car sa contribution relative à l'exposition totale est devenue plus importante avec le temps. Par ailleurs, il est important de souligner que le plomb de l'eau est bien plus facilement absorbé que ne l'est le plomb contenu dans les corps solides (sols, poussières, aliments, etc)(ATSDR 2007). Enfin, même si les enfants âgés de 1 à 5 ans absorbent une moins grande quantité d'eau par jour qu'un adulte, ils en absorbent plus que l'adulte si on considère l'exposition par unité de poids corporel. Ainsi, le rôle de l'eau dans l'apport de plomb de l'enfant doit être clarifié, afin d'aider les responsables de la santé publique à proposer des mesures pour protéger la santé des enfants exposés. Ceci est d'autant plus important que, l'exposition au plomb chez les jeunes enfants induirait des effets irréversibles, même après cessation de l'exposition (Rogan and Ware 2003).

Les études épidémiologiques qui ont estimé l'association entre l'exposition au plomb via l'eau de robinet et la plombémie (PbS) ont mesuré le plus souvent l'exposition de

façon transversale (i.e. les concentrations de plomb considérées comme mesures d'exposition ont presque toujours été celles mesurées lors de la visite chez le participant).

Cette mesure pose problème pour deux raisons majeures :

- Cette approche ne tient pas compte de l'aspect cumulatif du plomb : la faible clairance du plomb sanguin implique que le plomb présent dans le sang à un moment donné soit le résultat de l'exposition des mois précédents. Il s'agit donc du produit d'une exposition répétée et non d'une exposition unique
- Elle ne considère pas la fluctuation temporelle (saisonnière) possible des niveaux d'exposition. Pourtant, les études antérieures ont mis en évidence l'influence sensible de la température de l'eau sur les concentrations de plomb dans l'eau.

Étant donné l'importance de l'eau dans la nutrition de l'enfant, et surtout compte tenu du fait qu'ils absorbent plus d'eau par unité de poids corporel qu'un adulte, il serait pertinent d'identifier parmi eux, ceux qui seraient les plus vulnérables de par leurs caractéristiques sociodémographiques. Nous notons aussi que la majorité des études ayant traité des interactions entre le plomb ingéré et les micronutriments en lien avec la PbS étaient expérimentales, et celles incluant les humains ont été conduites lorsque les niveaux de PbS étaient bien plus élevés que ceux observés aujourd'hui. Il serait pertinent de clarifier si à de faibles niveaux de PbS, les micronutriments alimentaires constituent des antagonistes au plomb. Des efforts de prévention spécifiques devraient-ils être faits pour certains enfants étant donné leur niveau d'ingestion de nutriments ou leurs caractéristiques sociodémographiques ? À de faibles niveaux de PbS, la prise de

suppléments nutritionnels pourrait-elle être plus bénéfique pour certains enfants que pour d'autres dépendamment de leur exposition au plomb via l'eau ?

La présente thèse se concentre donc sur l'étude de la relation entre les concentrations de plomb dans l'eau de robinet et la PbS des enfants âgés de 1 à 5 ans. Elle est particulièrement pertinente puisque, la concentration maximale acceptable de plomb dans l'eau de robinet (10 µg/L) est actuellement en voie d'être révisée par Santé Canada. En outre, elle constitue à notre connaissance la toute première étude intégrant une mesure cumulative de l'exposition au plomb via l'eau de robinet.

CHAPITRE 1 : PROBLÉMATIQUE

1.1. Le plomb

Le plomb est un élément chimique appartenant à la famille des métaux lourds. Il est présent à l'état naturel dans la croûte terrestre. Malgré son aspect grisâtre, il est difficilement identifiable par nos organes de sens, étant donné qu'il existe à l'état de particules et qu'il est inodore et sans saveur. Il est par ailleurs dépourvu de valeur nutritive. Le plomb était déjà utilisé 3000 ans avant notre ère, pour la fabrication des outils de construction, des câbles, des armes, des bijoux, des objets décoratifs et des canalisations. L'attrait des hommes d'antan pour le plomb tenait du fait que le plomb était connu comme un métal non-altérable, et peu coûteux. Des niveaux élevés de plomb ont été rapportés dans les ossements des Romains de l'antiquité (Hernberg 2000), lesquels préservaient du vin dans des outres contenant du plomb et cuisinaient avec des ustensiles en plomb. Le plomb peut exister sous deux formes : la forme inorganique (qui est la plus présente dans l'environnement), et la forme organique. Cette dernière n'est pas couverte dans le cadre de cette thèse. Cependant, nous notons qu'il existe plusieurs formes organiques de plomb. Les formes qui ont été les plus utilisées et les plus rapportées dans l'histoire de l'exposition au plomb sont le tétraméthyle de plomb ($\text{Pb}(\text{CH}_3)_4$) et tétraéthyle de plomb ($\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$), qui étaient utilisés comme additif dans l'essence. La forme organique pourrait être plus toxique que la forme inorganique, car elle est absorbée plus rapidement par l'organisme (ATSDR 2007).

1.2. Effets délétères chez les enfants de 1 à 5 ans

1.2.1. Vulnérabilité des enfants de 1 à 5 ans

Les enfants en bas âge représentent la population la plus vulnérable au plomb, tant en terme d'exposition qu'en terme d'effets.

- *Vulnérabilité d'exposition:*

La probabilité de développer une PbS élevée est beaucoup plus grande chez les jeunes enfants (ATSDR 2007). Plusieurs auteurs ont suggéré que le type d'activités quotidiennes, et la grande fréquence des activités faites à l'extérieur expliqueraient cette vulnérabilité. En effet, les jeunes enfants sont en général plus en contact avec le sol, et les habitudes pica sont plus prévalentes chez eux, surtout chez ceux âgés de moins de 3 ans (ATSDR 2007; Bernard and McGeehin 2003; Jones et al. 2009). Ces habitudes favorisent l'ingestion de plomb par les sols, les poussières et les écailles de peintures. Ko et al. (2007) ont rapporté une forte corrélation entre la fréquence avec laquelle l'enfant porte la main à la bouche et la PbS (Ko et al. 2007).

Quoique la quantité d'eau absorbée par jour soit plus faible – en valeur absolue – chez les jeunes enfants, comparés aux adultes, ils absorbent beaucoup plus d'eau que les adultes par unité de poids corporel (Barraj et al. 2009). En cas de contamination de l'eau par le plomb, ils sont donc plus exposés que les adultes. Dans une étude représentative conduite aux États-Unis (USA), 89% des femmes recrutées affirmaient utiliser le biberon pour nourrir leurs enfants, et plus de 33% d'entre elles utilisaient l'eau de robinet (Beck Fein and Falci 1999). Une étude plus récente rapporte des habitudes assez similaires chez

les femmes au Québec (Levallois et al. 2008). Environ 48% d'entre elles nourriraient leurs enfants au biberon, et près de 60% utiliseraient l'eau de robinet pour le biberon.

Certains facteurs physiologiques pourraient aussi expliquer la grande probabilité de développer une PbS élevée chez les jeunes enfants. En effets, le rythme respiratoire chez ces derniers est plus élevé que celui observé chez les adultes, ce qui favorise l'absorption par inhalation du plomb présent dans l'air et dans les particules fines de poussières. Il a aussi été rapporté que le taux d'absorption gastro-intestinale est plus élevé chez les enfants, comparés aux adultes (ATSDR 2007). À notre connaissance, aucune valeur spécifique n'a été rapportée pour les enfants de moins de 6 ans. L'étude d'Alexander (1974), incluant 8 sujets de 3 mois à 8,5 ans, suggère une valeur de 53%. Ziegler et al. (1978) ont rapporté la valeur de 41,5% chez les enfants de 6 mois à 2 ans. Ainsi, il est généralement admis que le taux d'absorption chez le jeune enfant serait d'au moins 50% (O'Flaherty 1993), ce qui est supérieur à la valeur d'environ 10% rapportée chez les adultes (Kehoe 1961a). La fraction de plomb ingérée (par les aliments, l'eau, les sols, les poussières et les peintures) qui passe dans le système sanguin serait donc bien plus grande chez les enfants.

- *Vulnérabilité d'effets:*

Les plus jeunes enfants sont également plus sensibles aux effets du plomb que ne le sont les adultes. D'après certains auteurs, un cerveau en développement est beaucoup plus sensible aux effets du plomb (Lidsky and Schneider 2003).

1.2.2. Effets sur les différents systèmes physiologiques

Les effets délétères attribués à l'exposition au plomb inorganique sont largement rapportés dans la littérature. Malgré de nombreuses publications sur le sujet, le lien de causalité reste discutable dans de nombreux cas, et plusieurs des études rapportant une association entre l'exposition au plomb et les effets sur la santé souffrent d'une faible taille d'échantillon et/ou d'un devis inadéquat. Quoiqu'on puisse parler d'une forte absence de preuves dans de nombreuses études, elle ne devrait pas s'apparenter à une évidence d'absence, car plusieurs autres études robustes ne laissent aucun doute concernant les effets délétères observés chez les enfants de moins de 6 ans exposés au plomb. Le tableau 1.1 reprend les principales études qui ont été faites au sujet de l'exposition au plomb chez les enfants. La diminution graduelle du seuil d'intoxication au plomb au cours des années fait suite aux publications subséquentes indiquant un effet délétère du plomb à une concentration plus basse que le seuil précédemment fixé. Ainsi, depuis les derniers 50 ans, le niveau acceptable de PbS a été abaissé en fonction de l'évolution des connaissances sur ses effets délétères. En 1960, le *Centers for Disease Control and Prevention* (U.S. CDC) fixait pour la première fois le seuil d'intoxication au plomb à 60 µg/dL (U.S. CDC 2005). Il s'agissait de la concentration pour laquelle une intervention était requise chez l'individu. Ce seuil a été progressivement diminué, passant à 40 µg/dL en 1970, puis à 25 µg/dL en 1985, et à 10 µg/dL en 1991. Au courant de l'année 2012, l'U.S. CDC s'est basé sur la distribution de la plombémie chez les enfants de 1 à 5 ans résidant aux États-Unis d'Amérique (USA), pour ramener ce seuil de 10 µg/dL à 5 µg/dL (U.S. CDC 2012c). Notons que 97,5% d'entre eux présentant une $PbS < 5 \mu g/dL$.

Tableau 1.1 : Récapitulatif des études ayant évalué les effets délétères systémiques chez les enfants de moins de 6 ans

Auteurs	Âge des participants (taille d'échantillon)	Type d'étude (Lieu de l'étude)	Exposition	Moyenne géométrique (MG) de PbS	Observations
Bellinger et al. 1987	0 – 2 ans (n=249)	Cohorte (Boston, USA)	PbS (sang ombilical) PbS à 6 mois PbS à 24 mois	?	La PbS postnatale n'influence pas le QI. Par contre, les enfants exposés à une PbS ombilicale $\geq 10 \mu\text{g/dl}$ ont un déficit de QI de 3,8 points comparés à ceux exposés à une PbS ombilicale $< 3 \mu\text{g/dl}$
Dietrich et al. 1987	0 – 6 mois (n=305)	Cohorte (Cincinnati, USA)	PbS maternelle PbS (sang ombilical) PbS à 3 mois	MG : $8 \mu\text{g/dl}$ MG : $6,3 \mu\text{g/dl}$ MG : $5,9 \mu\text{g/dl}$	Les PbS prénatale, néonatale et à 3 mois sont indépendamment et inversement associés à l'indice de développement mental à 3 et 6 mois
McMichael et al. 1988	0 – 4 ans (n=537)	Cohorte (Port-Pirie, Australie)	PbS (sang ombilical) PbS à 24 mois PbS à 36 mois PbS à 48 mois	MG : $20,6 \mu\text{g/dl}$ MG : $18,8 \mu\text{g/dl}$ MG : $15,8 \mu\text{g/dl}$	L'exposition postnatale au plomb est inversement associée au développement cognitif
Wigg et al. 1988	0 – 2 ans (n=600)	Cohorte (Port-Pirie, Australie)	PbS (sang ombilical) PbS à 6 mois PbS à 15 mois PbS à 2 ans	MG : $8,3 \mu\text{g/dl}$ MG : $14,4 \mu\text{g/dl}$ MG : $20,9 \mu\text{g/dl}$ MG : $21,2 \mu\text{g/dl}$	Association inverse entre la PbS à 6 mois et l'indice de développement mental à 2 ans

Tableau 1.1 (Suite) : Récapitulatif des études ayant évalué les effets délétères systémiques chez les enfants de moins de 6 ans

Auteurs	Âge des participants (taille d'échantillon)	Type d'étude (Lieu de l'étude)	Exposition	Moyenne géométrique (MG) de PbS	Observations
Cooney et al. 1989	0 – 3 ans (n=299)	Cohorte (Sydney, Australie)	PbS maternelle PbS ombilicale	MG : 9,1 µg/dl (Étendue : 3 – 28) MG ombilical : 8,1 µg/dl (Étendue : 1 – 36)	Ni la PbS maternelle, ni la PbS ombilicale ne sont associées au développement mental et psychomoteur à 3 ans
Dietrich et al. 1990	0 – 2 ans (n=297)	Cohorte (Cincinnati, USA)	PbS prénatale PbS 3 mois PbS 24 mois	MG : 8,1 µg/dl MG : 6,2 µg/dl MG : 17,5 µg/dl	Les PbS prénatale, néonatale et postnatale (à 3 et 6 mois d'âge) sont indépendamment et inversement associées au développement mental et psychomoteur à 3 et 6 mois
Ernhart et al. 1989	0 – 3 ans (n=242)	Cohorte (Cleveland, USA)	PbS maternelle PbS ombilicale PbS à 6 mois PbS à 24 mois PbS à 36 mois	MG : 6,5 µg/dl MG : 5,9 µg/dl MG : 9,9 µg/dl MG : 16,7 µg/dl MG : 16,7 µg/dl	L'effet du la PbS prénatale et postnatale sur le développement intellectuel est très marginal
Baghurst et al. 1992	0 – 7 ans (n=494)	Cohorte (Port-Pirie, Australie)	PbS maternelle et PbS à 6 mois, 15 mois et 24 mois	MG : 15,5 µg/dl (6 mois), 22,3 µg/dl (15 mois) et 22,4 µg/dl (24 mois) Étendue : 6 – 35 µg/dl	L'exposition prénatale et l'exposition postnatale sont toutes les deux inversement associées au QI mesuré à 7 ans

Tableau 1.1 (Suite): Récapitulatif des études ayant évalué les effets délétères systémiques chez les enfants de moins de 6 ans

Auteurs	Âge des participants (taille d'échantillon)	Type d'étude (Lieu de l'étude)	Exposition	Moyenne géométrique (MG) de PbS	Observations
Bellinger et al. 1992	0 – 5 ans (n=249)	Cohorte (Boston, USA)	PbS maternelle PbS à 6 mois PbS à 12 mois PbS à 18 mois PbS à 24 mois PbS à 57 mois	MG : 28,6 µg/dl MG : 6,7 µg/dl MG : 7,7 µg/dl MG : 7,8 µg/dl MG : 6,5 µg/dl MG : 6,3 µg/dl	La PbS à 2 ans est inversement associée aux performances académiques et intellectuelles à 10 ans, avec un déclin de 5,8 points dans le QI pour chaque augmentation de 10 µg/dl dans la PbS
Canfield et al. 2003	5 ans (n=172)	Cohorte (Rochester, USA)	PbS à 6, 12, 18, 24, 36, 48, et 60 mois	MG : 3,4 µg/dl (6 mois), 9,7 µg/dl (24 mois). Moyenne sur la durée de suivi : 7,7 µg/dl	Diminution de 7,4 points dans le QI lorsque la PbS passe de 1 à 10 µg/dl
Chiodo et al. 2004	7.5 ans (n=237)	Cohorte		PbS moyenne au suivi : 5,4 µg/dl	PbS est associée à une diminution de l'attention, des fonctions motrices et visuelles, et aux mauvais comportements sociaux. Une augmentation de la PbS est associée à une diminution du QI

Tableau 1.1 (Suite) : Récapitulatif des études ayant évalué les effets délétères systémiques chez les enfants de moins de 6 ans

Auteurs	Âge des participants (taille d'échantillon)	Type d'étude (Lieu de l'étude)	Exposition	Moyenne géométrique (MG) de PbS	Observations
Chen et al. 2005	7 ans (n=780)	Cohorte (Multisite, USA)	PbS à 2 ans PbS à 5 ans PbS à 7 ans	MG : 26,2 µg/dl MG : 12 µg/dl MG : 8 µg/dl	Le QI au temps t est plus fortement corrélé à la PbS au temps t (corrélation inverse) qu'à la PbS au baseline, et cette corrélacion est plus forte avec l'âge
Hu et al. 2006	1 – 2 ans (n=146)	Cohorte (USA)	PbS maternelle durant le 3 ^{ème} trimestre de la grossesse (prénatale)	MG : 6,1 µg/dl (PbS maternelle)	Une augmentation de 0,014 µg/dl de Pb plasmatique de la mère est associée à une diminution de l'indice de développement mental de 3,5 points à 2 ans.
Téllez-Rojo et al. 2006	1 – 2 ans (n=294)	Cohorte (Mexico, Mexique)	PbS ombilical	MG : 4,9 µg/dl	Association inverse entre la PbS à 24 mois et l'indice de développement mental à 2 ans

Tableau 1.1 (Suite) : Récapitulatif des études ayant évalué les effets délétères systémiques chez les enfants de moins de 6 ans

Auteurs	Âge des participants (taille d'échantillon)	Type d'étude (Lieu de l'étude)	Exposition	Moyenne géométrique (MG) de PbS	Observations
Al-Saleh et al. 2009	7.5 ans (n=237)	Cohorte (Arabie Saoudite)	PbS à 6, 12, 18 et 24 mois	Moyenne au suivi : 3,4 µg/dl (6 mois) et 4,5 µg/dl (24 mois)	La PbS prénatale est inversement associée aux indices de développement mental et psychomoteur à 6 mois, mais l'effet est marginal sur le développement psychomoteur à 24 mois. Aucune association entre la PbS postnatale et le développement cognitif
Lanphear et al. 2000	6 – 16 ans (n=4853)	Transversale (NHANES III, USA)	Postnatale	MG : 1,9 µg/dl	Une PbS < 5µg/dl est associée à une diminution des aptitudes de lecture et de calcul

Tableau 1.1 (Suite) : Récapitulatif des études ayant évalué les effets délétères systémiques chez les enfants de moins de 6 ans

Auteurs	Âge des participants (taille d'échantillon)	Type d'étude (Lieu de l'étude)	Exposition	Moyenne géométrique (MG) de PbS	Observations
Schwartz et al. 1986	6 mois – 7 ans (n=2695)	Transversale (NHANES II, USA)	Postnatale	MG : ? Étendue : 5 – 35 µg/dl	Pour chaque augmentation de 1 µg/dl dans la PbS, la variable « taille » diminue d'environ 12 cm ($R^2=90.5\%$)
Lauwers et al. 1986	2,5 – 16 ans (n=312)	Transversale (Lieu non spécifié)	Postnatale		Association inverse entre la taille de l'enfant et la PbS, cette association étant plus forte chez ceux de moins de 8 ans
Ballew et al. 1999	1 – 7 ans (n=4391)	Transversale (NHANES III, USA)	PbS à 36 mois PbS à 48 mois (postnatale)	Étendue : 1 – 72 µg/dl MG : 15,8 µg/dl	Diminution de 1,57 cm dans la taille pour chaque augmentation de PbS de 10 µg/dl

Tableau 1.1 (fin) : Récapitulatif des études ayant évalué les effets délétères systémiques chez les enfants de moins de 6 ans

Auteurs	Âge des participants (taille d'échantillon)	Type d'étude (Lieu de l'étude)	Exposition	Moyenne géométrique (MG) de PbS	Observations
Rosen et al. 1980	1 – 5 ans (n=30)	Transversale (USA)	Postnatale	Étendue : 33 – 120 µg/dl	Association inverse entre la PbS et la concentration sérique de vitamine D
Siegel et al. 1989	11 mois – 7 ans (n=68)	Transversale (Yale, USA)	Postnatale	MG : 25 µ/dl Étendue : 2 – 77 µg/dl	Aucun effet sur la concentration sérique de thyroxine
Lutz et al. 1999	9 mois – 6 ans (n=279)	Transversale (Springfield, USA)	Postnatale	MG : ? Étendue : 1 – 45 µg/dl	La PbS est associée à une augmentation de la concentration sanguine des IgE
Moss et al. 1999	2 – 11 ans (n=6541)	Transversale (NHANES III, USA)	Postnatale	MG : 2,9 µg/dl chez les 2 – 5 ans et 2,1 µg/dl chez les 6 – 11 ans	Association positive entre la PbS et le nombre de caries dentaires
Sun et al. 2003	3 – 6 ans (n=217)	Transversale (?)	Postnatale	Moyenne : 9,52 µg/dl Étendue : 2,6 – 43,7 µg/dl	La PbS est associée à une augmentation de la concentration sanguine des IgE, et à une diminution de la concentration sanguine des IgG et des IgM

1.2.2.1. Effets sur le système nerveux central

Les effets neurotoxiques du plomb résultant d'une forte exposition sont connus depuis le début du 20^{ème} siècle (Gibson 1904). Plusieurs études récemment publiées ont aussi rapporté que des faibles niveaux d'exposition ($< 10 \mu\text{g/dL}$) étaient associés aux effets néfastes sur le système nerveux central, qui se manifestent par des troubles cognitifs, des troubles de mémoire et d'apprentissage, ainsi que des troubles fonctionnels et comportementaux (Chandramouli et al. 2009; Chiodo et al. 2004b). Concernant spécifiquement l'effet sur le système nerveux central, plusieurs études ont rapporté qu'il n'existe pas de seuil de toxicité pour le plomb (Bellinger and Dietrich 1994; Fulton et al. 1987; Lanphear et al. 2000b).

1.2.2.1.1. *Troubles cognitifs, incluant les troubles de mémoire et d'apprentissage*

En 2005, une méta-analyse incluant huit études de cohorte ayant suivi des sujets de la naissance/de l'état de nourrisson à l'âge de 5 à 10 ans, a rapporté qu'une augmentation post-natale de la PbS de 2,4 à 10 $\mu\text{g/dL}$ était associée à une diminution du quotient intellectuel (QI) de 3,9 points (Lanphear et al. 2005a). Cette relation a été décrite comme curviligne, avec un effet plus modéré sur le QI pour une augmentation de PbS de 10 à 20 $\mu\text{g/dL}$ (diminution du QI de 1,9 points) et de 20 à 30 $\mu\text{g/dL}$ (diminution du QI de 1,1 points). Des résultats similaires ont été rapportés en 2008 au sein d'une cohorte de 196 enfants suivis de 6 mois à 6 ans (Jusko et al. 2008). Selon cette étude, la fonction intellectuelle à 6 ans serait inversement associée à la PbS moyenne entre 6 mois et 6 ans.

Comparés aux enfants ayant une PbS moyenne $< 5 \mu\text{g/dL}$, ceux ayant une valeur

comprise entre 5 et 9,9 µg/dL avaient une diminution de QI de 4,9 points. En 2009, une étude prospective conduite au Royaume-Uni et portant sur 582 enfants exposés à de faibles quantités de plomb à la naissance (94% ayant une PbS < 10 µg/dL), a rapporté une association inverse entre l'exposition postnatale précoce au plomb et la performance académique à l'âge de 7-8 ans (Chandramouli et al. 2009). Crump et ses collègues ont rapporté que, la diminution du QI associée à une augmentation donnée de la PbS serait plus grande à des plus faibles concentrations en PbS (Crump et al. 2013). L'association inverse entre la PbS et le QI resterait cependant linéaire en dessous d'une PbS de 10 µg/dL.

L'exposition postnatale au plomb a aussi été rapportée comme étant associée à un déficit des habiletés motrices (telles que la rapidité des mouvements et la dextérité), de la mémoire et de l'attention (Chiodo et al. 2004a; Dietrich et al. 1993; Faust and Brown 1987). Certains auteurs suggèrent que l'exposition prénatale et l'exposition post-natale au plomb affecteraient toutes deux négativement, et indépendamment l'une de l'autre, le QI durant l'enfance (Wasserman et al. 2000). D'autres suggèrent qu'à l'âge de 4 ans, l'exposition postnatale au plomb aurait un impact délétère plus grand sur le système cognitif que l'exposition prénatale (Wasserman et al. 1994). Dans une étude de cohorte conduite en Arabie Saoudite et incluant 237 enfants, il a été rapporté que la PbS prénatale est inversement associée aux indices de développement mental et psychomoteur à 6 mois d'âge, avec un effet plus marginal sur le développement psychomoteur à 24 mois. Par contre, leur étude suggère qu'il n'y aurait aucune association entre la PbS postnatale et le développement cognitif (Al-Saleh et al. 2009b). D'autres études n'ont observé aucune

influence de la PbS prénatale sur le développement mental et psychomoteur à 3 ans (Cooney et al. 1989).

Les troubles cognitifs, de mémoire et d'apprentissage feraient suite à une perturbation du développement du système nerveux, et d'une dysfonction dans le système de transmission synaptique impliquant le glutamate. Des études expérimentales chez le rat ont montré que le plomb à des concentrations < 100 nM inhibait le développement des neurites (Kern and Audestirk 1995), ce qui suggère une diminution du nombre de connexions neuronales. D'autres études *in vitro* sur les cultures de neurones des rats ont suggéré que le plomb ≤ 100 nM inhibait la libération de glutamate et de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) par les neurones présynaptiques au niveau de l'hippocampe, par inactivation des canaux calciques (Braga et al. 1999). De plus, l'exposition au plomb serait associée à une diminution de la concentration du glutamate au niveau du cortex cérébral, de l'hippocampe et du cervelet chez les rats ayant une concentration sanguine de plomb de $22,8 \mu\text{g/dl}$ (Leret et al. 2002), et le plomb se fixerait par compétition au récepteur NMDA (N-méthyl-D-Aspartate), qui est censé s'activer après fixation du glutamate.

1.2.2.1.2. *Troubles fonctionnels et comportementaux*

L'exposition prénatale au plomb serait inversement associée à la sociabilité de l'enfant à l'âge de 9 mois (Tang et al. 1999). Une étude de cohorte indique que l'exposition prénatale et postnatale au plomb sont inversement associées à la probabilité de développer les comportements antisociaux et la délinquance juvénile (Dietrich et al. 2001), ainsi qu'à un taux élevé de criminalité à l'âge adulte (Wright et al. 2008). D'autres

études ont rapporté que l'exposition postnatale au plomb était associée à un déficit d'attention, et à l'hyperactivité (Lanphear et al. 2000a; Sciarillo et al. 1992). Cependant le lien de causalité n'aurait pas encore été établi entre l'exposition au plomb et ces derniers effets (Eubig et al. 2010). Ces troubles fonctionnels et comportementaux seraient dus à une perturbation dans la transmission du signal nerveux impliquant la dopamine et/ou la sérotonine, les deux neurotransmetteurs étant reconnus comme acteurs-clés dans le contrôle des activités motrices (Brown et al. 1997) et des activités relationnelles/agressivité (Dongju et al. 2008). Des études expérimentales ont rapporté une diminution de la libération de dopamine chez les rats après une exposition subchronique au plomb via l'eau de boisson ($\approx 50 \mu\text{g/L}$) (Kala and Jadhav 1995). D'autres auteurs n'ont observé aucune altération dans la libération et la recapture de la dopamine au niveau des synapses, évoquant la possibilité d'une perturbation dans la synthèse de la dopamine par les neurones et dans le processus de stockage dans les vésicules (Lasley et al. 1984).

De façon générale, l'effet du plomb sur le système nerveux central est en grande partie expliqué par sa capacité à se substituer au calcium. Cette substitution perturbe l'homéostasie calcique d'une part, et d'autre part, permet au plomb de traverser aisément les barrières biologiques (et donc, la barrière hémato-encéphalique). Les effets observés à de faibles concentrations de plomb seraient en partie dus à la perturbation de la physiologie des cellules conductrices d'influx nerveux (neurones). Cependant plusieurs auteurs ont évoqué la possibilité d'une perturbation du métabolisme des cellules gliales par le plomb, ainsi qu'une induction d'apoptose. En effet, l'exposition des cellules nerveuses aux faibles concentrations de plomb (de l'ordre du nanogramme) augmente le

taux de relargage du calcium des mitochondries au cytosol (Bressler et al. 1999; Silbergeld 1992). Cette augmentation brusque du calcium cytosolique pourrait entraîner une apoptose par activation des caspases. Il a aussi été rapporté que le plomb avait une électronégativité de 2,33 sur l'échelle de Pauling (Godwin 2001). Cette grande électronégativité lui conférerait une grande affinité pour les protéines soufrées (parmi lesquelles le glutathion) au détriment des cations physiologiques (calcium, fer, zinc, etc.). La fixation du plomb aux thioprotéines entraînerait une modification de leur activité (quand il s'agit d'enzymes) et une activation de la peroxydation lipidique (quand il s'agit de protéines membranaires)(Adonaylo and Oteiza 1999). Villeda-Hernandez et ses collègues ont observé dans le cerveau des rats exposés au plomb, une inhibition de la superoxyde dismutase et une augmentation de la peroxydation lipidique (Villeda-Hernandez et al. 2001); ce qui augmente la concentration des radicaux libres dans le cytosol, induisant le stress oxydatif et l'apoptose. Chez les sujets faisant l'objet d'une exposition professionnelle au plomb, le niveau de certaines enzymes anti-oxydantes (glutathion reductase, glutathion-peroxydase, catalase) excédait la valeur moyenne observée dans la population contrôle ne faisant pas l'objet d'une telle exposition. Ceci suggère que le stress oxydatif serait plus marqué chez des sujets exposés au plomb (Devi et al. 2007; Garcon et al. 2004).

1.2.2.2. Effets sur le système oto-rhino-laryngologique

Dès le début des années 1980s, l'effet délétère du plomb sur l'ouïe a été soupçonné. Une étude de cohorte prospective a suggéré une association entre l'exposition au plomb et une baisse d'audition, chez 49 enfants américains de 6 à 12 ans présentant une PbS

moyenne de 28 µg/dL au baseline et une PbS moyenne de 14 µg/dL après 5 ans de suivi (Otto et al. 1985). Dans une étude transversale conduite aux États-Unis et incluant les sujets âgés de 6 à 19 ans, Schwartz et Otto ont rapporté une perte de 2 décibels dans l'audition lorsque la PbS augmentait de 6 à 18 µg/dL (Schwartz and Otto 1991). Il a aussi été suggéré que la capacité d'audition évaluée entre 5 et 7 ans était inversement associée à la PbS de la mère mesurée à 20 semaines de grossesse (Rothenberg et al. 2000).

1.2.2.3. Effets hématologiques

Une forte association entre une PbS ≥ 20 µg/dL et la prévalence élevée d'anémie a été rapportée chez des enfants de 1 à 5 ans (Carvalho-Rondò et al. 2011; Jain et al. 2005; Schwartz et al. 1990). Selon Piomelli (2002), l'anémie ne surviendrait chez les enfants qu'en cas de forte PbS (≥ 30 µg/dL) conjointement associée à une déficience en fer (Piomelli 2002). Nous n'avons identifié aucune étude de cohorte qui ait rapporté une relation entre l'exposition aux faibles concentrations de plomb et la survenue d'anémie chez les enfants. Cependant il existe une plausibilité biologique qui supporterait la présence d'un lien causal entre l'exposition au plomb et le développement d'une anémie. Il a été rapporté que le plomb inhibait l'acide δ -aminolevulinique déshydrogénase à de faibles concentrations (< 5 µg/dL)(Piomelli 2002). Il inhiberait également l'activité de l'acide δ -aminolevulinique synthase et la ferrochelatase (Moore and Goldberg 1985), toutes des enzymes intervenant dans la synthèse de l'hème de l'hémoglobine.

1.2.2.4. Effets sur les systèmes cardiovasculaire, rénal et digestif

Certains auteurs ont estimé que l'exposition au plomb induisait une augmentation significative de la pression artérielle. Les études publiées sur le sujet et portant sur les enfants de moins de 6 ans sont extrêmement rares. L'étude de Pirkle portant sur les sujets de 1 à 50 ans et plus (NHANES II) a rapporté une diminution de pression systolique de 2 mmHg lorsque la PbS diminuait de 5 µg/dL dans l'étendue de 10 à 20 µg/dL (Pirkle et al. 1998b). Deux études prospectives conduites aux États-Unis et en Corée du Sud et incluant majoritairement des hommes adultes suggèrent une association positive et statistiquement significative entre la PbS et la pression artérielle systolique (Glenn et al. 2006; Glenn et al. 2003), et une de ces études a rapporté une forte association entre le plomb osseux et la vraisemblance de développer une hypertension artérielle (Cheng et al. 2001). Cependant, une méta-analyse sur le sujet suggère que ces associations sont certes positives, mais très marginales (Navas-Acien et al. 2008). Une étude plus récente conduite au Canada, et incluant les adultes de 40 à 79 ans, suggère que l'association entre la PbS et la pression artérielle ne serait pas linéaire, et serait modifiée par l'âge. Chez les sujets de 40 à 54 ans, pour chaque augmentation de 1 µg/dL de la PbS, la pression systolique augmenterait de 1 à 2 mmHg, pour des niveaux de PbS < 3 µg/dL, et diminuerait ensuite au-delà de ce seuil (Bushnik et al. 2014). Les auteurs ont conclu que l'association entre la PbS et la pression artérielle était très modeste, et qu'il n'y avait aucune association entre la PbS et la vraisemblance de développer une pression systolique ≥ 140 mmHg.

Les néphropathies attribuables à l'exposition au plomb ne sont pas courantes chez les enfants de moins de 6 ans. Une étude multicentrique incluant 804 enfants (8,5 – 12,3 ans) recrutés en France, en Pologne et en République Tchèque a mis en évidence une

relation inverse dose-dépendante entre la PbS et certains indicateurs du débit de filtration glomérulaire (Cystatine C sérique, Créatinine sérique, β_2 -Microglobuline sérique) chez les enfants d'en moyenne 10 ans (de Burbure et al. 2006). La filtration glomérulaire était sérieusement affectée à partir d'une PbS ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$. Des résultats similaires ont été observés chez 769 adolescents américains de 12 à 20 ans (Fadrowski et al. 2010).

Les troubles gastro-intestinaux peuvent survenir suite à une intoxication aiguë au plomb. Cependant, ces effets seraient observés chez l'enfant à des niveaux très élevés de PbS (60-100 $\mu\text{g/dL}$). Il faudrait noter que les études rapportant les effets délétères sur le système digestif, suite à une exposition aux faibles concentrations de plomb sont plutôt rares.

1.2.2.5. Effets carcinogènes

L'effet carcinogène du plomb a été observé chez les animaux de laboratoire (International Agency for Research on Cancer 1987). Néanmoins les études épidémiologiques fournissent des résultats controversés à ce sujet. Certains auteurs ont observé une association entre le niveau d'exposition au plomb et l'incidence du cancer du sein (Alatise and Schrauzer 2010), du cancer de poumon (Anttila et al. 1995), et de la vessie (Fu and Boffetta 1995). Une méta-analyse a rapporté une association entre l'exposition professionnelle au plomb et le cancer de l'estomac, ainsi que le cancer de poumons (Fu and Boffetta 1995). Ces conclusions sont cependant mises en doute dans d'autres revues (Gidlow 2004; National Institute for Environmental Health Sciences 2003). Nous n'avons identifié aucune étude portant sur les enfants de moins de 6 ans.

1.2.2.6. Autres effets

Rothenberg et al. (2002) ont conduit une étude dans laquelle 45 enfants ont été suivis. L'âge au suivi était de 84 à 124 mois. L'étude a suggéré qu'à des niveaux de PbS < 10 µg/dL, la PbS au 3^{ème} trimestre de la grossesse est associée au déficit visuel chez les enfants de 7 à 10 ans (Rothenberg et al. 2002). Comme le montre le tableau 1.1, d'autres effets ont été rapportés sur la croissance staturo-pondérale, le système endocrinien, le système immunitaire, la fréquence des caries dentaires, mais les études sur ces sujets ne sont que très peu nombreuses.

1.3. Sources d'exposition chez les enfants de 1 à 5 ans

1.3.1. L'eau de robinet

Avec la multiplicité des études publiées depuis des décennies et mettant l'accent spécifiquement sur les sols et les poussières comme sources majeures d'exposition au plomb chez les enfants américains, l'importance de l'influence du plomb de l'eau de robinet sur la plombémie a continué d'être remise en question. En 1940, une lettre publiée dans *The Journal of the American Medical Association* (JAMA) tendait à atténuer les craintes au sujet du plomb de l'eau. Joseph Aub écrivait alors: «It seems to me unwise to give great publicity to a so-called established case of lead poisoning in a child who is said to have ingested less than 0.02 mg. of lead. Most persons ingest more than that every day in their drinking water, with absolutely no known deleterious effects...I write this vigorous letter because too much publicity is being given to minor exposures to lead these days.» (Aub 1940). Dans l'article intitulé «Is lead in tap water still a public health

problem? An observational study in Glasgow», Watt et ses co-chercheurs ont conclu que l'eau de robinet constituait toujours un important problème de santé publique (Watt et al. 1996). L'eau de consommation, et spécifiquement l'eau de robinet, avait antérieurement été identifiée comme une importante source de plomb (Karalekas et al. 1983; Moore et al. 1977). Pourtant, sa contribution relative et l'importance de son impact sur la PbS ont généralement été peu rapportées dans la littérature. Par exemple, dans la revue rédigée par Sanborn et al, et intitulée «*Identifying and managing adverse environmental health effects: 3. Lead exposure* » (Sanborn et al. 2002), il est mentionné:

«In clinical practice, this risk assessment can be done by asking parents 4 questions that target common, specific sources of lead exposure : 1) In the last 6 months has your child lived in a house or apartment built before 1950 ? 2) Are there recent or ongoing renovations in your home? Are there surfaces with peeling or chipped paints? 3) Does your child or a sibling have a prior history of lead poisoning? 4) Have you seen your child eat paint chips? A blood lead test should be ordered if the parent answer Yes to any of these questions. »

Quoique la première question porte indirectement sur une potentielle exposition via l'eau de robinet (conduites de plomb), nous notons qu'aucune question ne cible spécifiquement l'eau.

Des études de surveillance faites par les municipalités canadiennes indiquent qu'au point de sortie des stations de traitement, les niveaux de plomb dans l'eau sont en général très faibles ($< 1 \mu\text{g/L}$)(Health Canada 2013b). Cependant, ces concentrations ne reflètent pas nécessairement celles retrouvées au niveau du robinet des résidences, surtout celles

desservies par les canalisations en plomb. Au début du 19^{ème} siècle, l'utilisation de plomb dans l'industrie était courante. La non-corrosivité du plomb et son faible coût faisaient de lui un matériel de choix pour la fabrication des ustensiles de cuisine, mais aussi des canalisations de conduites d'eau, et des jointures permettant de relier les portions de canalisations les unes aux autres. Les canalisations et les jointures en plomb ont été utilisées pour la construction au Canada jusqu'en 1975 et 1986 respectivement (Health Canada 2007). Ce n'est qu'en 1990 que l'utilisation des jointures en plomb a formellement été proscrite (Health Canada 2009b). Ainsi, il n'est pas exclu que l'eau de robinet soit une source importante de plomb dans les résidences construites avant 1991. En effet, sous certaines conditions physiques et chimiques, il pourrait y avoir un transfert de plomb de la canalisation (ou de la jointure) à l'eau circulant dans cette canalisation. Le plomb pourrait ainsi se retrouver dans l'eau sous forme particulaire et/ou sous forme dissoute, dépendamment des facteurs ayant favorisé le transfert. Le débit élevé et le flux turbulent de l'eau favoriseraient le passage du plomb particulaire de la canalisation à l'eau (Deshommes et al. 2010; Triantafyllidou and Edwards 2012; van der Leer et al. 2002). Il a été rapporté que l'augmentation de la température de l'eau favorisait la dissolution du plomb et le passage du plomb dissout de la canalisation à l'eau (Osawa 2002; Schock 1990). Par ailleurs, le pH de l'eau influencerait considérablement sa force d'agressivité, mais son effet suivrait une fonction curviligne. À $\text{pH} < 6,5$, une augmentation du pH inhiberait le transfert du plomb de la canalisation vers l'eau, alors qu'à $\text{pH} > 8,5$, une augmentation du pH favoriserait plutôt ce passage (Ferrie et al. 2011). D'autres paramètres influencent également le transfert du plomb de la canalisation à l'eau. Par exemple, l'utilisation de chloramines pour le traitement de l'eau change la

composition chimique de l'eau et favorise la corrosion de la canalisation et le transfert du plomb vers l'eau (Edwards and Dudi 2004; Edwards et al. 2009).

La présence de canalisations (et/ou de jointures) en plomb augmente donc la vraisemblance d'avoir une eau de robinet ayant une concentration élevée en plomb. Environ 50-75% du plomb total présent dans l'eau après une longue stagnation (> 6 heures) viendraient des canalisations en plomb (Sandvig and Kirmeyer 2008). Le plus récent épisode d'intoxication impliquant le plomb et touchant les jeunes enfants, s'est produit à Washington, D.C. au début des années 2000, et était essentiellement dû à la présence des quantités élevées de plomb dans l'eau de robinet (Edwards and Dudi 2004; Edwards et al. 2009). Une étude conduite entre 1998 et 2006 à Washington, D.C. a rapporté une forte association entre la présence de canalisation de plomb dans la résidence et la vraisemblance pour les résidents de moins de 6 ans de développer une PbS $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ (RC=3,0 (2,3 – 3,8)) (Brown et al. 2011); de plus cette association ne dépendait pas de l'âge de la résidence. Entre 2000 et 2003, la proportion d'enfants ayant une PbS $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ a sensiblement diminué à Washington, D.C. chez ceux vivant dans les résidences sans canalisations en plomb, tandis qu'aucune diminution franche n'a été observée chez ceux vivant dans les résidences avec canalisations en plomb (CDC 2004). Au Canada en général, la présence des canalisations en plomb est encore possible dans les résidences construites avant 1975 (Health Canada 2009a). Dans la ville de Montréal en particulier, le nombre de résidences ayant encore des canalisations en plomb est estimé à plus de 75 000 (Ville de Montréal 2013).

1.3.2. Autres sources d'exposition

Hormis l'eau de robinet, les enfants de moins de 6 ans pourraient entrer en contact avec le plomb via d'autres media environnementaux.

Air : Dans les années 1920s jusqu'aux dernières années du 20^{ème} siècle, du plomb organique (tétraméthyle- et tétraéthyle- de plomb) était rajouté comme additifs dans l'essence. Ce plomb organique se retrouve après combustion dans l'air sous forme inorganique, et dans les sols sous forme organique et inorganique. Certains auteurs ont suggéré que, rien qu'aux États-Unis, au moins 5 millions de tonnes de plomb ont ainsi été utilisées comme additifs, et qu'environ 75% de ce plomb a été libéré dans l'environnement pendant toutes ces années (Mielke and Reagan 1998). En Amérique du Nord, l'essence ne constitue plus vraiment une source de plomb de nos jours, car l'utilisation de plomb comme additif a été prohibée en 1986 aux États-Unis (U.S. Environmental Protection Agency 2012) et au début des années 1990s au Canada (Health Canada 2010a). Néanmoins, les sols ont été fortement contaminés par le plomb inorganique atmosphérique émanant de la combustion de l'essence à plomb, et le sont restés après sa prohibition (Clark et al. 2006). En effet, le transfert du plomb de l'atmosphère vers le sol a également été rapporté dans les régions ayant une circulation automobile élevée (Mielke et al. 1997).

Les sols : Avec l'essor industriel du 19^{ème} siècle, la multiplication des activités minières, l'utilisation du plomb dans l'industrie automobile (batteries, essence), les sols ont été fortement contaminés au plomb (organique et inorganique), surtout dans les grandes régions urbaines. Ce plomb anthropogénique vient donc s'ajouter au plomb naturellement

contenu dans le sol, et aurait une plus grande biodisponibilité et une plus grande toxicité que ce dernier (Lee et al. 1997). De plus, la détérioration des peintures présentes sur les vieux bâtiments accentue le transfert du plomb des peintures vers le sol (Mielke et al. 2001). Le sol ainsi contaminé constitue une importante source d'exposition tant chez les adultes que chez les enfants (Mielke and Reagan 1998). La resuspension du plomb présent dans le sol est favorisée par le passage fréquent d'automobiles, les vents forts et l'érosion. Le plomb est ainsi transporté sous forme de fines particules de poussières, qui pourraient parcourir de grandes distances, favorisées par les vents (Lough et al. 2005).

Les poussières et les peintures : Plusieurs études ont suggéré que les poussières seraient une des principales sources de plomb – sinon la plus importante – chez les enfants aux États-Unis (Dixon et al. 2009; Yiin et al. 2000). Il a été rapporté que les résidences ayant en permanence leurs fenêtres fermées avaient une très faible concentration de plomb dans les poussières de plancher (Tong and Lam 2000). Par ailleurs, une ancienne étude incluant les résidences avec fenêtres et portes sans peinture en plomb, a montré que les concentrations de plomb étaient plus importantes dans les poussières prélevées sur les rebords de fenêtres et sur les planchers voisins aux portes et fenêtres (Sayre and Katzel 1979). Ceci suggère que les poussières intérieures proviendraient principalement de l'extérieur, et donc des sols contaminés, une autre partie provenant des peintures détériorées (surtout dans des vieilles résidences). Les enfants en bas âge sont donc plus susceptibles d'ingérer les poussières contaminées au plomb, étant donné leur temps de contact élevé avec le sol, et leurs habitudes pica.

Les aliments : Selon une étude ancienne, les aliments contaminés pourraient constituer la première source de plomb chez les enfants Canadiens de 2 ans en milieu urbain, et 50% de l'apport total en plomb lui seraient attribuables (versus 38% pour le Pb des poussières) (Health Canada 1992). Les traces de plomb peuvent être retrouvées dans presque tous les aliments. Une analyse conduite dans la ville de Montréal entre 1992 et 1999 a rapporté que la quantité moyenne de plomb ingérée par jour via les aliments était de 0,49 µg/kg chez les enfants de 1 à 4 ans et de 0,37 µg/kg chez ceux de 5 à 11 ans (Health Canada 2011a). D'une part, le plomb des poussières est transporté par les vents et retombe sur les sols, pour ensuite être absorbé par certaines plantes en croissance.

Quoique les boîtes de conserve contenant le plomb aient été interdites au Canada au début des années 1980, il arrive que les aliments importés, et contenus dans ce type de boîtes, se retrouvent encore sur le marché canadien (Health Canada 1992). Santé Canada estime que les boissons (bières, thé, vins, café,...etc.), les légumes et les aliments à base de céréales seraient les principales sources de plomb (Health Canada 2011b). Le même rapport indique que l'ingestion journalière de plomb via les aliments était d'environ 0,8 µg/kg de poids corporel en 1981, et a décliné de façon monotone au cours des années pour atteindre la valeur de 0,1 µg/kg de poids corporel en 2000. Elle s'est stabilisée à cette valeur jusqu'en 2007 (Health Canada 2011b). Les niveaux de plomb dans les aliments sur le marché canadien sont actuellement faibles.

Les jouets : L'identification des jouets importés en Amérique du Nord comme sources d'exposition au plomb a pris une place de plus en plus importante depuis le début des années 1990s (Kumar and Pastore 2007; Miller et al. 1996; Romieu et al. 1994;

VanArsdale et al. 2004). Ceci est d'autant plus préoccupant que les jouets font partie des objets les plus en contact avec les enfants, indépendamment des ethnies, des cultures et du statut socioéconomique. Les jouets en plastique, faits en polychlorure de vinyle, sont particulièrement les plus concernés. En effet, le plomb est le stabilisateur le plus souvent ajouté au polychlorure de vinyle pour empêcher la formation de chlorure d'hydrogène (Tuczai and Cortolano 1992). Il est aussi souvent ajouté aux matières en plastique comme agent colorant, sous forme de composés organométalliques. Les habitudes pica, très fréquentes chez les enfants, favorisent l'ingestion de plomb via les jouets contaminés.

Autres sources 'atypiques' de plomb ont été rapportées, incluant les plantes médicinales (Gorospe and Gerstenberger 2008; Karri et al. 2008; Pontifex and Garg 1985; Saper et al. 2004), les produits cosmétiques (Al-Saleh et al. 2009a; Gorospe and Gerstenberger 2008; Parry and Eaton 1991) et les bonbons (Gerstenberger et al. 2007; Lynch et al. 2000; Maxwell and Neumann 2008; U.S. CDC 2002), mais l'importance de leur contribution relative à la PbS des enfants de moins de 6 ans reste sous-évaluée dans les études publiées.

1.4. Plombémie chez les enfants au Canada

Le niveau de PbS au Canada a connu une diminution monotonique et sensible au cours des dernières décennies. L'enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS) a été conduite de 2007 à 2009, et a indiqué une diminution de la moyenne de PbS de plus de 70% depuis les années 1970s (Bushnik et al. 2010). Le niveau de PbS rapporté chez les enfants canadiens de moins de 6 ans est aujourd'hui de 1 à 2 µg/dL (Health Canada

2011d). Par ailleurs, la moyenne géométrique estimée à partir de l'ECMS de 1,3 µg/dL (Bushnik et al. 2010). Cette enquête portait cependant sur les sujets de 6-79 ans.

Entre 2008 et 2010, trois grandes études ont été initiées au Canada, avec pour population-cible les enfants de moins de 6 ans. La première étude est celle de St-John (Newfoundland). La seconde étude a été conduite à Hamilton (Ontario), et la troisième – dont la présente thèse fait partie – incluait 306 enfants de 1 à <6 ans résidant dans la région de Montréal (Québec). Les résultats préliminaires issus de cette dernière indiquent une moyenne géométrique de la PbS égale à 1,35 µg/dL chez les enfants résidant dans les vieux quartiers de la région de Montréal (Levallois et al. 2014), 1,12 µg/dL chez ceux de St-John (Bell et al. 2011), et 2,21 µg/dL chez ceux résidant à Hamilton (Richardson et al. 2011a).

1.5. Absorption et toxicocinétique du plomb

1.5.1. Transfert du plomb de l'environnement à l'organisme

Les principales voies d'absorption du plomb inorganique sont les voies respiratoire (via l'air et les fines particules de poussières), et orale (via les poussières, les peintures, l'eau, les aliments, etc.) (ATSDR 2007). Cependant la contribution de l'inhalation dans l'absorption du plomb chez les enfants est très minime de nos jours, en Amérique du Nord. Après l'inhalation, les particules ayant un diamètre > 2,5 µm se déposent principalement dans les voies respiratoires supérieures, dans la trachée et les bronches, tandis que les particules les plus petites (<1 µm) se déposent au niveau des alvéoles pulmonaires. La fraction absorbée représente 95% du plomb ainsi inhalé (ATSDR 2007).

1.5.2. Toxicocinétique du plomb

Les connaissances établies sur la cinétique du plomb dérivent surtout de l'expérimentation animale. Les études portant sur des humains sont très rares et très anciennes. La toxicocinétique inclut l'absorption (le transfert de l'estomac ou des conduits pulmonaires vers la circulation sanguine), la distribution (de la circulation sanguine aux tissus), et l'excrétion (du corps humain vers l'environnement).

Depuis la publication des travaux de Kehoe RA en 1961 (Kehoe 1961b), il est admis qu'environ 10% du plomb ingéré par l'adulte est absorbé au niveau gastro-intestinal. En 1974, Alexander a conduit une étude transversale incluant 8 enfants sains âgés de 3 mois à 8,5 ans (4 garçons et 4 filles). Leurs résultats suggéraient que 53% du plomb ingéré était absorbé par le tractus gastro-intestinal (Alexander et al. 1974). Entre juillet 1974 et décembre 1975, Ziegler et al. (1978) ont conduit une étude de cohorte incluant les enfants sains âgés de 0,5 mois à 2 ans (n=12). Ayant estimé la quantité de plomb dans les aliments ingérés, les fèces et les urines, ils ont déterminé par déduction que le taux d'absorption moyen de plomb chez ces enfants était d'environ 41,5%. En effet, il est généralement accepté que le taux d'absorption gastro-intestinale du plomb de l'eau chez l'enfant est d'environ 50% (U.S. Environmental Protection Agency 1994b). Cependant, ce taux d'absorption varierait selon le média ingéré. Ainsi, pour les sols et poussières, la valeur de 30% a été le plus souvent utilisée comme valeur par défaut chez les enfants (U.S. Environmental Protection Agency 1994b) et est considérée comme étant plus acceptable (ATSDR 2007; Yu et al. 2006).

Des études suggèrent que le taux d'absorption gastro-intestinale du plomb varierait avec le contenu de l'estomac. En 1980, Rabinowitz et al. ont mené une étude de cohorte incluant 5 adultes. Pendant 10 à 124 jours, les sujets ingéraient quotidiennement des aliments faiblement contaminés par le plomb, de façon à avoir une ingestion quotidienne de 145 à 215 µg de plomb. De plus, ils recevaient des suppléments non-radioactifs enrichis au plomb (^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb), ce qui a permis de mesurer le taux d'absorption gastro-intestinale. Leurs résultats suggéraient que la quantité de plomb absorbé au niveau de l'estomac par un adulte sain était 4 fois plus élevée si celui-ci était à jeun (environ 8 – 10% du plomb ingéré pour un adulte correctement nourri, et 35% pour un adulte à jeun) (Rabinowitz et al. 1980). Des études subséquentes ont montré qu'autant la qualité du contenu de l'estomac que la quantité, avaient une influence sur le taux d'absorption gastro-intestinale du plomb. Flanagan et al. (1982) ont suivi 85 adultes âgés de 18 à 48 ans, faisant ingérer aux participants des boissons contenant du ^{203}Pb . Le taux d'absorption du plomb était indirectement estimé par mesure du taux de rétention corporelle du ^{203}Pb . Leurs résultats confirment que la consommation d'aliments réduit la rétention corporelle du plomb, et que le taux de rétention pouvait atteindre 60% chez les sujets à jeun. Par ailleurs, le taux de rétention augmenterait avec l'ingestion des corps gras et ne serait pas influencé par l'ingestion de fer. Plusieurs autres études montrent que le taux d'absorption gastro-intestinale pourrait varier d'un sujet à l'autre dépendamment de l'état nutritionnel du sujet au moment de l'ingestion du plomb, et de sa race. En effet, des études expérimentales et épidémiologiques ont été publiées au cours des trois dernières décennies, portant sur l'association entre l'ingestion de certains nutriments et la PbS. Plusieurs d'entre elles ont rapporté l'existence d'une association forte et inverse entre la

quantité de micronutriments ingérée et la vraisemblance de développer une PbS élevée ($\geq 10 \mu\text{g/dL}$). Ces études ont principalement porté sur l'ingestion de fer (Bannon et al. 2002; Kordas et al. 2005; Schell et al. 2004; Wright et al. 1999; Wright et al. 2003), de calcium (Ballew et al. 1999; Lacasaña et al. 2000; Lucas et al. 1996; Mahaffey et al. 1986; Markowitz et al. 2004; Rojas et al. 2006a; Sargent 1994; Schell et al. 2004), de phosphore (Penuela et al. 2006; Sargent 1994), de zinc (Goyer 1995; Schell et al. 2004), et de vitamines (Penuela et al. 2006).

Une fois absorbé, le plomb est principalement stocké dans les os. Chez les adultes, le plomb osseux représente 90 à 95% de la charge corporelle en plomb (Wittmers et al. 1988). Certains auteurs suggèrent que le plomb osseux représenterait 80 à 95% de la charge corporelle en plomb chez l'enfant (Barry and Mossman 1970). Dans l'étude post-mortem subséquente menée par Barry chez 129 sujets dont 23 enfants, cette valeur était de 72% pour les enfants (Barry 1975b). Le système osseux représente donc le principal lieu de stockage du plomb. Il est formé de deux compartiments : le compartiment cortical (représenté par les os denses et compact), qui représente 80% en volume du système osseux, et le compartiment trabéculaire (os spongieux), qui représente environ 20% du squelette (ATSDR 2007). Le taux de métabolisme et de 'turnover' est plus élevé dans le compartiment trabéculaire, avec 55 à 60% du compartiment trabéculaire qui serait impliqué dans le remodelage osseux (O'Flaherty 1998). La fraction non-échangeable du plomb osseux représente environ 20% de tout le plomb transféré aux os (Leggett 1993); cette fraction ne participerait pas aux échanges journaliers « sang-os », et ne serait sollicitée qu'en cas de remobilisation massive (exemple : pendant la grossesse, la ménopause). Par ailleurs, chez les adultes, le temps de demi-vie du plomb inorganique

dans le système osseux est de 25 à 30 ans (Leggett 1993; ATSDR 2007). Au meilleur de nos connaissances, il n'existe pas à ce jour de valeur de cette demi-vie rapportée chez les jeunes enfants.

Environ 90% du plomb sanguin se trouverait dans les erythrocytes (Butt et al. 1964). D'autres auteurs estiment cette proportion à 98% (deSilva 1981; Schutz et al. 1996). Le plomb plasmatique ne représenterait donc que de 2% à 10% du plomb présent dans la circulation sanguine. Par ailleurs, le temps de demi-vie du plomb sanguin varie de 28 à 36 jours chez les adultes (U.S. CDC 2007; WHO 1995). Une valeur spécifique du temps de demi-vie du plomb sanguin n'a pas été estimée et rapportée chez les enfants. Duggan (1983) n'ayant pas établi un protocole d'étude visant à estimer cette valeur, a cependant rapporté que le taux d'élimination du plomb sanguin pourrait être plus élevé chez les enfants, ce qui suggère un temps de demi-vie plus court que chez les adultes.

Les tissus mous ne renferment donc qu'une faible proportion de la charge corporelle en plomb ($\approx 10\%$). Par exemple, le foie contient environ 2 – 3 % de la charge corporelle en plomb (Gross et al. 1975; Hamilton et al. 1973). Le plomb hépatique serait éliminé par la bile (Rabinowitz et al. 1976), mais il est suggéré qu'une grande partie du plomb ainsi éliminé retournerait dans la circulation sanguine, étant donné la très faible quantité de plomb excrété dans les fécès (Leggett 1993). Le plomb traverse aisément les barrières biologiques, y compris la barrière hémato-encéphalique. Ce transport par simple diffusion devrait assurer au niveau du tissu cérébral une concentration en plomb au moins aussi égale que la concentration sanguine. Cependant, les études sur les cerveaux humains sont, à notre connaissance, quasiment inexistantes. Chez les singes et les rongeurs, après

injection intraveineuse de ^{210}Pb , seulement 0,04% du plomb sanguin se retrouverait dans le tissu cérébral (Keller and Doherty 1980). Cependant, Niyogi a émis l'hypothèse selon laquelle, chez les enfants intoxiqués au plomb, et ayant une forte charge corporelle en plomb, la charge cérébrale en plomb serait au moins égale, sinon supérieure à celle du foie et des reins (Niyogi 1974).

Concernant l'excrétion du plomb, elle peut se faire par voie urinaire, fécale, et sudoripare. Seulement 2 à 5% du plomb présent dans la circulation sanguine sont excrétés dans les urines dans les 24 premières heures qui suivent l'absorption (Booker et al. 1969; Hursh et al. 1969). Si l'on considère les voies d'excrétion urinaire et fécale, environ 30% du plomb ingéré par l'adulte seront éliminés dans les 20 jours suivant l'absorption (Heard and Chamberlain 1984).

1.6. Estimation prédictive de la plombémie par les modèles cinétiques

Dans le cadre de la gestion des risques en toxicologie environnementale, les modèles toxicocinétiques sont fréquemment utilisés. Il s'agit des modèles de simulation construits pour mimer au mieux la physiologie du corps humain. Ils intègrent donc plusieurs compartiments représentant différents systèmes de l'organisme, et les échanges inter-compartimentaux sont estimés par des équations mathématiques qui sont construites pour prédire au mieux ce qui a été observé expérimentalement dans les modèles animaux ou humains.

En ce qui concerne la gestion des risques d'intoxication au plomb, plusieurs modèles cinétiques ont été construits. Nous pouvons citer le modèle de O'Flaherty (O'Flaherty 1993; O'Flaherty 1995; O'Flaherty 1998), le modèle IEUBK de l'US EPA (Integrated

exposure uptake biokinetic) (Mickle 1998; U.S. Environmental Protection Agency 1994b; U.S. Environmental Protection Agency 2007) et le modèle de Leggett (Leggett 1993).

Le modèle de O'Flaherty a été initialement calibré pour prédire la PbS, ainsi que les concentrations osseuse et tissulaire de plomb chez le rat (O'Flaherty 1991). Il a ensuite été modifié pour refléter les paramètres anatomo-physiologiques de l'adulte (O'Flaherty 1993), et par la suite de l'enfant (O'Flaherty 1995). Il est principalement basé sur le poids corporel. Les volumes tissulaires, les coefficients de transfert inter-compartimentaux et le taux de remodelage osseux sont tous ajustés sur le poids corporel, et donc sur l'âge. Les changements dans le volume et la maturation des os et leur influence sur l'absorption et le relargage du plomb sont donc pris en considération.

Le modèle suppose que le pas d'exposition est 1 an (i.e. le plus petit intervalle de temps pour une exposition ponctuelle). Cependant, il a une version plus complexe (ATSDR 2007), qui utilise un pas d'exposition d'un jour, permettant ainsi de tenir compte des changements intermittents dans l'exposition. Il assume également que 50% du plomb inhalé va atteindre la circulation générale, indépendamment de l'âge. Les taux d'ingestion du plomb des sols et poussières sont dépendants de l'âge (≈ 130 mg/jour à 2 ans et < 1 μ g/jour pour les sujets ayant 10 ans et plus), ainsi que les taux d'ingestion du plomb des aliments et de l'eau ($\approx 58\%$ à la naissance et 8% pour ceux ayant 8 ans et plus). Les échanges entre le plomb sanguin et les tissus mous sont considérés comme des processus saturables. Les principales voies d'excrétion sont la voie urinaire et la voie biliaire. Les taux d'excrétion urinaire et biliaire représentent respectivement 30% et 70%

de la clairance plasmatique total. Le modèle prédit la proportion de sujets censés excéder un niveau de PbS donné. Il a par ailleurs été validé comme prédisant avec une grande précision les concentrations tissulaires de plomb, mais reste limité lorsque les concentrations en plomb dans les média ingérés sont très élevées (O'Flaherty 1993; O'Flaherty 1995).

Limites: Les changements dans le taux de remodelage osseux suite à la ménopause ou au vieillissement ne sont cependant pas pris en considération, ce qui n'est qu'une limite partielle pour une étude incluant des enfants. Cependant la limite majeure est qu'il ne contient pas un compartiment d'exposition.

Le **modèle de Leggett** dérive du modèle de l'ICRP (International Commission on Radiological Protection), qui a été initialement conçu pour évaluer l'effet de l'exposition aux radioéléments sur la santé. Il a été adapté pour l'exposition au plomb par Richard Leggett (Leggett 1993; Pounds and Leggett 1998). Il s'agit d'un modèle qui donne beaucoup de poids aux variations dans le métabolisme du plomb dues à l'âge. Il a été développé pour 6 groupes d'âge (0 – 100 jours, 1 an, 5 ans, 10 ans, 15 ans, et ≥ 25 ans), et la prédiction de PbS pour les âges intermédiaires est obtenue par extrapolation. Le modèle n'a pas un compartiment d'exposition en tant que tel, c'est-à-dire un compartiment séparé du reste du modèle et qui permet d'estimer la quantité de plomb ingérée. Le modèle intègre plutôt les valeurs d'exposition par défaut pour chacun des groupes d'âge (en $\mu\text{g}/\text{jour}$). En termes d'exposition, le modèle a l'avantage d'avoir un pas de 1 jour, ce qui permet de tenir compte des variations intermittentes dans les niveaux d'exposition. Le modèle simule l'absorption par inhalation, par absorption gastro-

intestinale et par injection intraveineuse. Il suppose que 4% du plomb inhalé est transféré des voies respiratoires supérieures au tractus gastro-intestinal. La fraction de plomb qui passe du tractus gastro-intestinale au sang est de 45% à la naissance, de 30% à partir d'un an et de 15% à partir de 25 ans. Le modèle intègre également des taux de transfert inter-compartimentaux âge-dependants, pour simuler la distribution de plomb du sang aux tissus (tissus mous, reins, foie, squelette) et du plasma aux erythrocytes. Les taux de transfert spécifique pour chacun des 6 groupes d'âge sont rapportés dans la publication de Leggett (Leggett 1993).

Limites : Le modèle ne contient pas de module d'exposition, et par conséquent, il requiert que des hypothèses soient faites sur l'ingestion totale au plomb à partir de différents média d'exposition. Par ailleurs, le modèle considère les tranches d'âge, et les résultats sur les âges intermédiaires ne sont obtenus que par extrapolation. Ceci pourrait réduire significativement la précision dans le cadre d'une étude comme la nôtre car il n'y a pas de résultat fourni par le modèle entre 1 an et 5 ans. En d'autres termes, il y a un grand écart d'âge sur lequel les résultats ne seront qu'une extrapolation.

Le 'Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model' (**IEUBK**) est le modèle le plus souvent utilisé chez les enfants (ATSDR 2007). Il a été exclusivement construit pour les enfants âgés de 6 mois à 7 ans, et permet de prédire la PbS et la proportion de sujets supposés excéder une valeur seuil de PbS donnée. Il comporte 3 compartiments principaux: un compartiment d'exposition (qui estime – à partir des concentrations en plomb dans les différents média – la quantité de plomb ingérée quotidiennement), un compartiment d'absorption (qui estime à partir de la quantité ingérée de plomb, la

quantité de plomb qui atteint la circulation sanguine), un compartiment biocinétique (qui, par soustraction, élimine le plomb excrété et simule le transfert du plomb restant, du sang vers différents tissus). Il y a également un dernier compartiment « d'estimation mathématique », qui calcule la probabilité qu'un individu ait une PbS supérieure ou égale à un certain seuil, ainsi que la PbS marginale, en tenant compte de l'âge. Les détails de ce modèle sont fournis dans le paragraphe suivant.

1.6.1. Mode normal du modèle IEUBK

L'utilisation du modèle IEUBK est courante, peut-être en raison de sa disponibilité en ligne et sa gratuité (<http://www.epa.gov/superfund/lead/products.htm>), ou de son utilisation aisée, ou encore du fait qu'il soit restreint à la population la plus à risque d'intoxication au plomb.

Comme illustré dans la figure 1.1 ci-dessous, le modèle IEUBK comprend 3 compartiments : (1) un compartiment d'exposition : il intègre la concentration du plomb dans différents médias, ainsi que les taux d'ingestion pour chaque média, (2) un compartiment d'absorption : il intègre les taux d'absorption gastro-intestinal et respiratoire pour estimer la quantité de plomb qui atteint réellement le système circulatoire, (3) un compartiment biocinétique : il intègre le taux de transfert du plomb du sang vers les autres tissus, ainsi que le taux d'élimination urinaire et fécale. L'expérimentateur peut entrer dans le modèle les concentrations de plomb dans différents média environnementaux. Le modèle assume que le pas d'exposition est 1 an (i.e. le plus petit intervalle de temps pour une exposition ponctuelle).

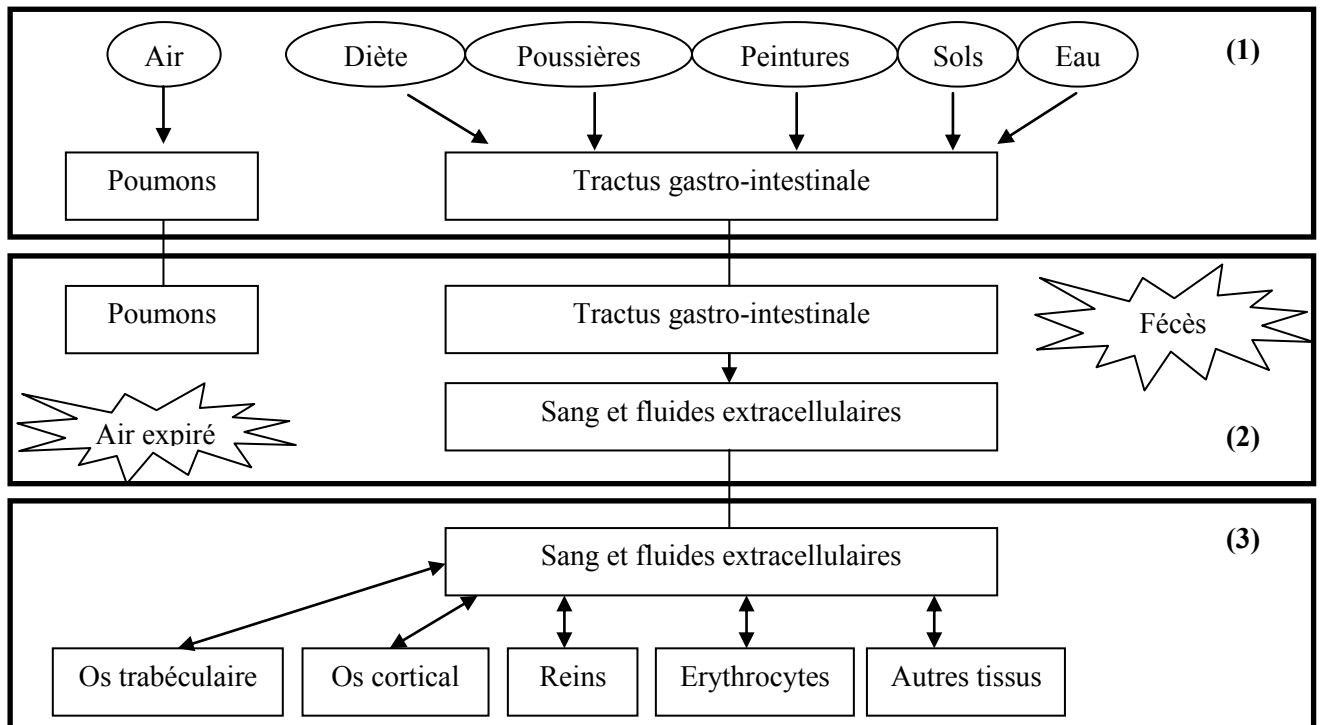


Figure 1.1 : Compartiments du modèle IEUBK (Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model)
Les paramètres d'entrée ('inputs') :

Le compartiment d'exposition :

Pour estimer la quantité totale de plomb ingéré par jour, le compartiment d'exposition multiplie la concentration en plomb du média (telle que entrée dans le système par l'expérimentateur) par la quantité théorique de média ingérée par jour. Ces quantités théoriques sont basées sur des enquêtes populationnelles sur la consommation d'eau (Ershow and Cantor 1989), l'ingestion des sols et poussières par les enfants américains (Binder et al. 1986; Calabrese et al. 1989; Davis et al. 1990), la quantité d'aliments ingérée par jour. Il prend en compte les quantités ingérées et estime la quantité de plomb ingérée à partir de chaque média. Le chercheur peut utiliser les concentrations réelles

telles que mesurées dans son étude. À défaut d'en disposer, les concentrations/quantité de plomb par défaut pour l'IEUBK sont les suivantes :

Air: $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (il s'agit de la concentration moyenne de plomb dans l'air telle que mesurée en milieu urbain aux États-Unis en 1990 (U.S. Environmental Protection Agency 1991))

Eau: $4 \mu\text{g}/\text{L}$ pour le premier litre d'eau après une stagnation d'au moins 6 heures, $1 \mu\text{g}/\text{L}$ pour l'eau collecté après écoulement de 5 minutes, et $10 \mu\text{g}/\text{L}$ pour l'eau des fontaines publiques (Comme indiqué dans le rapport de l'U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency 1994b), s'il n'existe pas de valeur marginale spécifique pour le plomb de l'eau en milieu résidentiel, cette valeur par défaut est recommandée par l'U.S. EPA). Les valeurs par défaut pour les quantités d'eau ingérée par jour sont $0,20 \text{ l/jour}$, $0,50 \text{ l/jour}$, $0,52 \text{ L/jour}$, $0,53 \text{ L/jour}$, $0,55 \text{ L/jour}$, $0,58 \text{ L/jour}$, $0,59 \text{ L/jour}$, pour les enfants de 0 – 1 ans, 1 – 2 ans, 2 – 3 ans, 3 – 4 ans, 4 – 5 ans, 5 – 6 ans, 6 – 7 ans, respectivement (Ces valeurs se basent principalement sur l'enquête populationnelle de Ershow et Cantor conduite aux États-Unis (Ershow and Cantor 1989)).

Aliments: $5,53 \mu\text{g/jour}$, $5,78 \mu\text{g/jour}$, $6,49 \mu\text{g/jour}$, $6,24 \mu\text{g/jour}$, $6,01 \mu\text{g/jour}$, $6,34 \mu\text{g/jour}$, $7,00 \mu\text{g/jour}$, pour les enfants de 0 – 1 ans, 1 – 2 ans, 2 – 3 ans, 3 – 4 ans, 4 – 5 ans, 5 – 6 ans, 6 – 7 ans, respectivement (Ces valeurs sont estimés approximativement à partir des données de l'U.S. Food and Drugs Administration tel qu'indiqué dans le rapport de l'U.S. Environmental Protection Agency (U.S. Environmental Protection Agency 1989)).

Sols et poussières: 200 µg/g (U.S. Environmental Protection Agency 1989). De tout le plomb ingéré par les sols et les poussières, le modèle assume que les sols contribuent pour 45%.

Le compartiment d'absorption

Dans le modèle IEUBK, le processus d'absorption est dépendant de l'âge et du média considéré. Le compartiment d'absorption applique donc les taux d'absorption spécifiques pour chaque média et estime la quantité de plomb qui atteint le système sanguin, en ajustant pour l'âge. Il assume un transport passif (non-saturable) et un transport actif (saturable). Pour chaque média, l'absorption totale est donc pondérée avec le transport non-saturable comptant pour 20% de l'absorption totale. Par exemple, si le taux d'absorption par défaut est de 10% pour un média donné, cela signifie que 10% du plomb contenu dans ce média passera de l'estomac au sang, et 20% de ces 10% sera absorbé par transport passif. Le taux d'absorption par défaut est de 32% pour le plomb de l'air, 30% pour le plomb des sols et poussières, et 50% pour le plomb de l'eau et des aliments. Ces valeurs sont fondées sur les expérimentations animales et les études faites chez les enfants (Alexander et al. 1974; Sherlock and Quinn 1986; Ziegler et al. 1978).

Le compartiment biocinétique:

La distribution du plomb du sang au tissus obéit à des equations mathématiques qui integrant des taux de transfert inter-compartimentaux. Les paramètres de distribution du plomb dans les tissus, ainsi que ceux relatifs à l'excrétion du plomb sont ceux dérivés des données d'autopsies chez les enfants (Barry 1975a; Barry 1981), ainsi que d'études antérieures sur chez les primates et les enfants (Harley and Kneip 1985).

Limites: Le modèle assume que le pas d'exposition est 1 an (i.e. le plus petit intervalle de temps pour une exposition ponctuelle). Il permet les changements dans les concentrations de plomb environnemental à une année d'intervalle. La concentration en plomb dans le média, telle que entrée dans le modèle par l'expérimentateur est donc considérée comme étant la concentration moyenne sur l'année. Pour l'eau de robinet, le modèle considère la concentration de 4 µg/L par défaut comme celle à laquelle l'enfant est quotidiennement exposé pendant les 7 premières années de sa vie (U.S. Environmental Protection Agency 1994b). Le modèle estime la moyenne de PbS sur 1 an, et ne peut être utilisé pour prédire la PbS après une exposition à court-terme. Pour les enfants de moins de 6 mois, les valeurs peuvent être fortement biaisées suite à l'interférence de l'exposition prénatale au plomb.

Le mode normal du modèle IEUBK a été validé au sein d'un échantillon de 478 enfants, âgés pour la majorité d'entre eux de 6 à 71 mois, et vivant dans les régions de Palmerton (Pennsylvanie, USA), Madison (Illinois, USA), Jasper (Missouri, USA) et Galena (Kansas, USA) (Hogan et al. 1998). Les valeurs de PbS et les proportions d'enfants supposés excéder le seuil de PbS de 10 µg/dL, telles que prédites par le modèle IEUBK, étaient très proches des valeurs observées, avec un écart maximum de 1 µg/dL (pour la PbS) et de 4% (pour la proportion prédite d'enfants excédant le seuil de PbS de 10 µg/dL). Les valeurs de PbS observées variaient de 5,2 µg/dL à 6,8 µg/dL, et les proportions observées d'enfants excédant la PbS de 10 µg/dL variaient de 19% à 29%. Les auteurs ont observé que le modèle était moins précis pour des valeurs de PbS > 30 µg/dL. Une étude de validation supplémentaire, incluant les sites plus contaminés que ceux de l'étude de Hogan et al. (1998) a été conduite en 2001. Au total, 465 enfants âgés

de 33 à 41 mois ont été recrutés dans les régions de Midvale (Utah, USA), Sandy (Utah, USA) et Cincinnati (Ohio, USA). Les valeurs observées de PbS variaient de 3,10 à 11,38 µg/dL, et les proportions observées d'enfants excédant la PbS de 10 µg/dL variaient 0 à 65%. Les auteurs ont observé que le modèle IEUBK était valide dans certaines communautés, mais fournissaient des résultats moins précis dans d'autres communautés (écarts plus importants entre les valeurs prédites et observées). Les auteurs ont suggéré par ailleurs que la capacité prédictive de l'IEUBK pourrait être améliorée si un ajustement était fait pour les variables nutritionnelles et en utilisant les valeurs d'exposition observées sur le site où l'étude est conduite, plutôt que les valeurs par défaut de l'IEUBK.

1.6.2. Mode 'batchrun' du modèle IEUBK

L'une des limites du mode normal de l'IEUBK est qu'il considère les niveaux d'exposition entrés en 'input' comme étant constants sur une longue période. Il ne prend donc pas en considération les variations intermittentes possibles des niveaux d'exposition. Ceci est particulièrement problématique pour l'eau et les poussières, qui sont les principales sources d'exposition au plomb chez les enfants de moins de 6 ans, et dont les concentrations en plomb peuvent varier avec les saisons (Karalekas et al. 1983; Laidlaw et al. 2005; Yiin et al. 2000). Afin de prendre en considération les variations d'exposition lors des courtes séquences de temps, le mode « batchrun » du modèle IEUBK a été mis en place par l'ICF International (*Inner-City Fund*) pour l'U.S. EPA (Donohue et al. 2011). Le modèle IEUBK a été modifié de telle sorte que la période d'exposition puisse être subdivisée en plusieurs séquences fines, ce qui permet de prendre

en considération la variabilité temporelle de l'exposition. Pratiquement, le modèle IEUBK a été rattaché par extension à un fichier excel 'actif'. La première colonne de ce fichier contient les tranches d'âge (0 – 1 an, 1 – 2 ans, 2 – 3 ans, 3 – 4 ans, 4 – 5 ans, 5 – 6 ans, et 6 – 7 ans). La seconde colonne contient les semaines de l'année (de 1 à 52 pour les 0 – 1 an, de 53 – 104 pour les 1 – 2 ans, etc.). Le fichier contient 10 colonnes dans lesquelles le chercheur peut simuler simultanément 10 scénarios d'exposition.

Number of Water Scenarios (1 to 10)		Weekly Child Exposure Profile											
10		Child Age	Week	Month	Scenario #1: Water Conc. µg/L	Scenario #2: Water Conc. µg/L	Scenario #3: Water Conc. µg/L	Scenario #4: Water Conc. µg/L	Scenario #5: Water Conc. µg/L	...	All Scenarios: Soil Conc. µg/g	All Scenarios: Dust Conc. µg/g	All Scenarios: Air Conc. µg/m³
7-Year Constant Media Concentrations		0-1	1	1	0.0E+00	7.5E+00	1.1E+01	1.0E+01	9.4E+00		3.4E+01	1.0E+02	1.5E-03
Soil (µg/g)		0-1	2	1	0.0E+00	7.4E+00	1.1E+01	1.0E+01	9.2E+00		3.4E+01	1.0E+02	1.5E-03
Dust (µg/g)		0-1	3	1	0.0E+00	7.1E+00	1.1E+01	9.9E+00	8.8E+00		3.4E+01	1.0E+02	1.5E-03
Air (µg/m³)		0-1	4	1	0.0E+00	6.7E+00	1.0E+01	9.5E+00	8.5E+00		3.4E+01	1.0E+02	1.5E-03
Red values = values different from IE		0-1	5	2	0.0E+00	6.3E+00	9.8E+00	9.1E+00	8.1E+00		3.4E+01	1.0E+02	1.5E-03
Inputs		0-1	6	2	0.0E+00	6.0E+00	9.4E+00	8.7E+00	7.7E+00		3.4E+01	1.0E+02	1.5E-03
		0-1	7	2	0.0E+00	5.6E+00	8.9E+00	8.2E+00	7.2E+00		3.4E+01	1.0E+02	1.5E-03
		0-1	8	2	0.0E+00	5.3E+00	8.5E+00	7.9E+00	6.9E+00		3.4E+01	1.0E+02	1.5E-03

Le chercheur peut ainsi rentrer en « input », non pas une seule valeur d'exposition (qui serait considéré comme constante pour toute l'année), mais des moyennes d'exposition par mois ou par semaine. Dans le cas de l'eau de robinet, ceci permet de prendre en compte la variation intermittente des concentrations de plomb dissous dans l'eau. Hormis pour l'eau, tous les autres paramètres sont entrés en 'inputs' directement dans le modèle IEUBK comme des constantes. La figure 1.2 illustre le mode batchrun de l'IEUBK.

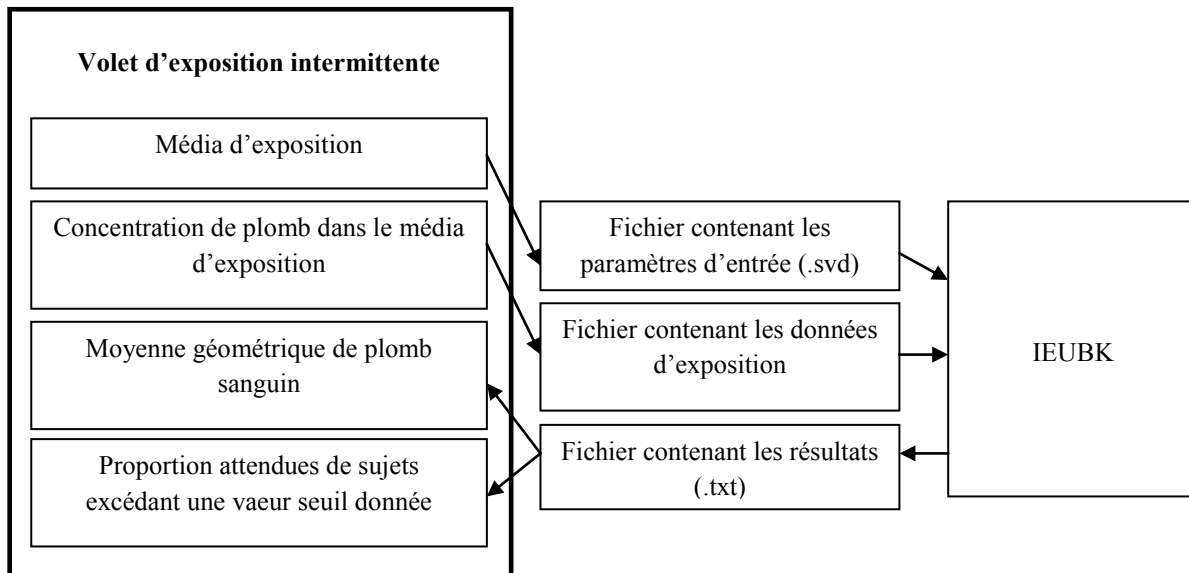


Figure 1.2 : Mode « batchrun » de l'IEUBK. *Source: Donohue, J.M., Mendez, W., Shapiro, A., Doyle, E., 2011. Modeling the Impact of Short Term Lead Exposure on Blood Lead Levels in Young Children (Poster). Washington, DC, USA*

1.7. Association entre les concentrations de plomb dans l'eau et la plombémie des enfants de 1 à 5 ans

Dès les années 1970s, plusieurs études ont mis en évidence la présence d'une association entre la concentration en plomb dans l'eau et la PbS. Nous notons toutefois que les études portant sur les enfants de moins de 6 ans restent rares à ce jour. Les études que nous avons identifiées sont présentées dans le tableau 1.2. Parmi celles publiées, les résultats sont divergents, tant parmi les études transversales que les études de cohorte.

1.7.1. Études transversales

Dans la première partie de l'étude faite à Montréal, au sein du même échantillon de résidences et de participants que celui utilisé dans la présente thèse, Levallois et al. (2014) ont rapporté une forte association entre les concentrations de plomb dans l'eau et

la vraisemblance de développer une PbS $\geq 1,8 \mu\text{g/dL}$. La cote d'une PbS $\geq 1,8 \mu\text{g/dL}$ chez les enfants exposés à une concentration de l'eau de robinet $> 3,27 \mu\text{g/l}$ était environ 5 fois plus élevée que celle observée chez ceux exposés à une faible concentration de plomb ($<0,75 \mu\text{g/L}$). Les auteurs ont considéré comme concentration de plomb dans l'eau, la moyenne arithmétique des concentrations dans les quatre premiers litres d'eau collectés après une stagnation de 30 minutes, et le litre collecté après un écoulement de 5 minutes.

Dans une étude conduite à Rochester et incluant les enfants de 12 à 31 mois, Lanphear et ses co-chercheurs ont observé que pour chaque augmentation de $1 \mu\text{g/L}$ dans les concentrations de plomb dans l'eau collecté après écoulement, la PbS augmentait de $1 \mu\text{g/dL}$ (Lanphear et al. 1998). Cette association positive était cependant à la limite de la signification statistique, et les auteurs n'ont pas fourni des détails sur le protocole de collecte de l'eau (ni sur la durée de stagnation, ni sur la durée de l'écoulement). L'étendue des concentrations de plomb dans l'eau était de $0,5 \mu\text{g/L}$ à $160 \mu\text{g/L}$, avec une très faible moyenne géométrique ($0,9 \mu\text{g/L}$).

En France, Oulhote et al. ont récemment rapporté une forte influence des concentrations de plomb dans l'eau sur la PbS des enfants de 6 à 84 mois. Leurs résultats suggèrent que la PbS augmente de 70% quand la concentration en plomb de l'eau de robinet augmente de 1 à $25 \mu\text{g/L}$ (Oulhote et al. 2013). L'étendue des concentrations de plomb dans l'eau était de $<1 \mu\text{g/L}$ à $74 \mu\text{g/L}$. Les auteurs ont considéré comme concentration de plomb dans l'eau, la moyenne arithmétique des concentrations dans les deux premiers litres d'eau collectés après une stagnation de 30 minutes.

Certains auteurs n'ont observé aucune association entre les concentrations de plomb dans l'eau de robinet et la PbS. C'est le cas de Gasana et al. (2006) qui ont rapporté une corrélation faible et statistiquement non-significative. Ils n'ont cependant fait aucun ajustement sur les potentiels confondants dans l'association entre l'eau contaminée au plomb et la PbS, ce qui pourrait entraîner une sous-estimation ou une surestimation de la mesure d'association.

1.7.2. Études de cohorte

Nous n'avons identifié que deux études de cohorte ayant estimé l'impact des concentrations de plomb dans l'eau sur la PbS chez les enfants de moins de 6 ans. Entre 1979 et 1981 dans la région de Boston, les enfants recrutés lors des suivis en milieu hospitalier ont été suivis jusqu'à 24 mois d'âge. Rabinowitz et al. (1985) n'ont observé aucune corrélation entre les concentrations de plomb dans l'eau et la PbS. L'échantillon analysé avait été collecté après écoulement de 4 litres d'eau. La collecte s'est faite au moment du recrutement (l'enfant avait 1 mois d'âge) et à 6 mois, puis dans certains cas, à 18 et 24 mois. Les auteurs n'ont rapporté qu'une association brute, et aucun ajustement pour les variables potentiellement confondantes n'a été rapporté. La seconde étude a été conduite à Rochester et les participants ont été suivis de 6 mois à 24 mois d'âge (Lanphear et al. 2002). Les auteurs ont rapporté que les enfants qui vivaient dans des résidences ayant une forte concentration de plomb dans l'eau ($> 5 \mu\text{g/L}$) avaient une PbS plus élevée que ceux vivant dans des résidences ayant une concentration de plomb dans l'eau $\leq 5 \mu\text{g/L}$, la différence étant de $1,02 \mu\text{g/dL}$ (soit 20.4% d'augmentation). Les informations sur la collecte des échantillons d'eau et les concentrations de plomb dans

l'eau après écoulement étaient très limitées. Par exemple, des informations étaient manquantes concernant la durée de l'écoulement de l'eau avant prélèvement des échantillons.

Tableau 1.2: Études ayant estimé l'association entre les concentrations de plomb dans l'eau et la PbS chez les enfants de moins de 6 ans

Auteurs	Date de l'étude	Lieu de l'étude	Âge (taille d'échantillon)	Concentration de plomb dans l'eau	Plombémie	Principaux résultats au sujet de l'association entre le plomb de l'eau et la PbS
Études transversales						
Levallois et al. 2014	Sept 2009 – Mars 2010	Montréal, QC (Canada)	1 – 5 ans (n=306)	MG (95% CI): 1.60 (1.40, 1.84) µg/L	MG (95% IC) : 1,35 (1,27 – 1,43) µg/dL	* Association positive et statistiquement significative * Statistiques d'adéquation non rapportées
Lanphear et al. 1998	Août 29 – Novembre 20, 1993	Rochester, NY (USA)	12 – 31 mois (n=183)	MG : 0,0009 µg/g DSG : 0,012 µg/g Étendue : 0,0005 – 0,16 µg/g	MG: 6,2 µg/dL DSG : 5,2 µg/dL Étendue: 1,3 – 32,0 µg/dL	* Association positive, mais marginale (p=0,0618): Pente = 0,0664 (DS : 0,035) * R ² =0,023
Oulhote et al. 2013	Sept 2008 – Avril 2009	France	6 – 84 mois (n=484)	Étendue: < 1 – 74 µg/L	MG (95% IC): 14,0 (12,7 - 15,0) µg/dL Étendue : 0,26 – 30,8 µg/dL	* La PbS augmente de 70% quand la concentration en plomb de l'eau de robinet augmente de 1 à 25 µg/L * Statistiques d'adéquation non rapportées
Gasana et al. 2006	NA	Miami, FL (USA)	< 6 ans (n=75)	MG (DSG) : 4,53 (18,09) µg/L après stagnation; 1,46 (2,33) µg/L après écoulement de 30 secondes	MG (DSG): 3,41 (1,85) µg/dL Médiane : 3,00 µg/dL	Aucune association (rho=0,03, p=0.81 pour l'eau après stagnation; rho=0,005, p=0,97 l'eau après écoulement)

MG, Moyenne géométrique; DSG, déviation standard géométrique; DS, déviation standard

Tableau 1.2. (Suite): Études ayant estimé l'association entre les concentrations de plomb dans l'eau et la PbS chez les enfants de moins de 6 ans

Study	Date de l'étude	Place de l'étude	Âge (taille d'échantillon)	Concentrations de plomb dans l'eau	Plombémie	Main result, models and fit statistics
Études transversales (Suite)						
Morse et al. 1979	Mai 1977	Bennington, VY (USA)	1 – 12 ans (n=192)	MG pondérée : 0,07 mg/L	Étendue : 7 – 43 µg/dL MG: 16,1 µg/dL	Aucune corrélation
Études de cohorte						
Rabinowitz et al. 1985	April 1979 – April 1981	Boston, MA (USA)	De 1 à 24 mois (n=232)	MG pondérée (DSG) : 5,0 (0,9) µg/L	MG (DSG) de la PbS post-natale: 7,0 (5,1) µg/dL	Aucune corrélation (le coefficient de Spearman variant de 0,00 à 0,14 selon l'âge)
Lanphear et al. 2002		Rochester, NY (USA)	De 6 à 24 mois (n=249)	Non rapporté	MG (95% IC) : 2,9 (2,7 – 3,1) µg/dL au baseline; 7,5 (7,0 – 8,2) µg/dL à 24 mois	*Association positive et statistiquement significative (p<0,001) *Statistiques d'adéquation non rapportées

1.8. Influence des facteurs sociodémographiques et nutritionnels sur l'association entre l'exposition au plomb via l'eau et la plombémie des enfants de 1 à 5 ans

Il est possible que la force de l'association entre le plomb de l'eau et la PbS soit modifiée par certains facteurs, incluant les variables sociodémographiques, nutritionnelles, ou physiologiques. Le plomb ingéré n'est pas nécessairement absorbé à 100% au niveau du tractus gastro-intestinal. Le transfert de l'estomac à la circulation sanguine peut être influencé par certains facteurs. De même, certains paramètres peuvent influencer le taux de remodelage osseux, ou l'élimination du plomb sanguin. Si le taux d'absorption gastro-intestinale, le taux de remodelage osseux ou l'élimination du plomb sanguin sont affectés par un facteur donné, et que ce facteur varie d'un sujet à l'autre, alors il est possible que deux enfants ingérant l'eau d'une même source, dans les mêmes proportions, puissent avoir des PbS fort différentes (même après ajustement pour d'autres sources d'exposition au plomb). La littérature suggère que certains facteurs sociodémographiques et nutritionnels puissent avoir une telle influence.

1.8.1. Facteurs sociodémographiques

Les études antérieures suggèrent que la relation entre le plomb environnemental et le plomb sanguin pouvait varier avec certaines caractéristiques des individus.

1.8.1.1. Le groupe ethnique

En 1982, Stark et ses collègues avaient déjà observé que l'influence de certaines caractéristiques sociales liées à l'exposition au plomb sur la PbS était modifiée par la

race. Dans un échantillon incluant 8334 enfants de 1 à 72 mois, ils ont rapporté que la fréquentation de garderie et le fait de vivre en famille monoparentale sous la charge d'un parent chômeur, étaient associées à une PbS plus grande chez les caucasiens, mais pas chez les noirs, ni chez les hispaniques. De même, la grande taille de la cellule familiale était associée à une PbS plus grande chez les caucasiens, mais pas chez ceux de race noire (Stark et al. 1982). Lanphear et al. ont observé parmi 205 enfants de 12 à 31 mois, que ceux de race noire étaient moins enclins que les caucasiens, à mettre les poussières dans leur bouche et à sucer leurs doigts (Lanphear et al. 1996). Si nous évaluons l'association entre la concentration de plomb dans les poussières et la PbS, une modification d'effet apparente pourrait être observée dans une telle situation et serait principalement due aux différences dans les comportements favorisant l'ingestion de plomb. Nous n'avons trouvé aucune étude ayant rapporté une modification d'effet par la race/le groupe ethnique dans la relation entre le plomb de l'eau et la PbS chez les enfants de moins de 6 ans.

Les données publiées indiquent que la PbS élevée est plus prévalente chez les sujets de race noire, indépendamment de l'âge et du temps (Bernard and McGeehin 2003; Brody et al. 1994b; Muntner et al. 2005; Pirkle et al. 1998a). Plusieurs auteurs suggèrent que le lien entre la race et la PbS passerait par le statut socioéconomique, les enfants noirs étant le plus souvent issus des familles défavorisées et vivant dans les milieux favorisant l'exposition au plomb (vieux quartiers, vieilles résidences, etc.) (Malcoe et al. 2002; Vivier et al. 2011). Cependant, il ressort d'autres études que les non-Caucasiens ont toujours une plus grande vraisemblance de présenter une PbS élevée, indépendamment du statut socio-économique. L'enquête nationale américaine de 1984 a

rapporté que 62% des enfants noirs pauvres avaient une PbS ≥ 15 $\mu\text{g/dL}$, tandis qu'ils n'étaient que 20% à présenter une PbS ≥ 15 $\mu\text{g/dL}$ chez les Caucasiens ayant le même niveau de pauvreté (Crocetti et al. 1990). Parmi les enfants non-pauvres, les auteurs ont rapporté une prévalence de PbS ≥ 15 $\mu\text{g/dL}$ était de 38% chez les noirs (versus 10% chez les Caucasiens). Une telle disparité raciale a aussi été rapportée dans les études conduites en Amérique du Nord, tant chez les sujets ayant une condition sociale défavorisée (Kemp et al. 2007), que chez ceux ayant une condition sociale plus aisée (Levallois et al. 2014). Outre le statut socio-économique et les facteurs qui y sont associés, d'autres variables intermédiaires pourraient donc intervenir dans le chemin entre la race et la PbS, et il n'est pas exclu que certaines d'entre elles soient impliquées dans la cinétique du plomb.

1.8.1.2. L'âge

De nombreuses études suggèrent que l'âge de l'enfant influence sa probabilité de présenter une PbS élevée (ATSDR 2007; Cohen Hubal et al. 2000). Les enfants ayant une PbS élevée sont majoritairement ceux âgés de moins de 3 ans, et certains auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle les habitudes pica (plus prévalentes chez ces enfants), ainsi que leur contact plus fréquent avec le sol, favoriseraient l'ingestion du plomb via les sols et poussières (Jones et al. 2009; Laidlaw and Filippelli 2008; Lanphear et al. 2005a). Cependant, il est aussi possible que des différences dans le taux d'absorption gastro-intestinale avec l'âge, puissent expliquer une partie des différences observées dans la PbS. Comme mentionné dans les paragraphes précédents, le taux d'absorption gastro-intestinale du plomb est très élevé chez les enfants (environ 50%) et diminue avec l'âge (environ 10% chez les adultes) (Alexander et al. 1974; Kehoe 1961a). Ceci suggère que, même à des taux d'ingestion identiques, la PbS pourrait varier avec l'âge. La fréquence

respiratoire est également plus élevée chez les jeunes enfants, ce qui favoriserait l'inhalation des particules de poussières.

1.8.1.3. Le sexe

Certaines études suggèrent que les garçons seraient plus susceptibles d'être exposés au plomb, de par leurs activités quotidiennes (Cohen Hubal et al. 2000; Freeman et al. 2005a). Ces derniers passeraient plus de temps à l'extérieur que les filles, et seraient plus propices à développer des jeux/activités qui les mettent en contact avec les sols et poussières (Cherney and London 2006; Harper and Sanders 1975; Mauldin and Meeks 1990). Si l'influence du sexe sur la PbS ne passe que par son influence sur l'exposition, on ne saurait parler d'une véritable modification d'effet. Chez les adultes, les différences entre hommes et femmes dans le métabolisme du plomb ont été rapportées, le relargage osseux du plomb étant plus accentué chez les femmes lors de certaines situations (lactation, ménopause, grossesse) (ATSDR 2007; Gulson et al. 1998b; Manton et al. 2003). Cependant, ces différences sont plus subtiles et la plausibilité biologique est plus difficile à mettre en évidence chez les jeunes enfants (Strömberg et al. 2003). Le plomb se lie par affinité aux erythrocytes et les garçons ont un hématoците plus élevé que les filles (Pirkle et al. 1998a). Par ailleurs, il n'est pas exclu que des différences puissent exister entre garçons et filles dans l'expression des gènes codant pour des protéines impliquées dans l'absorption, le relargage osseux ou l'excrétion du plomb.

1.8.2. Facteurs nutritionnels

Des études expérimentales et épidémiologiques ont été publiées au cours des trois dernières décennies, portant sur l'association entre l'ingestion de certains nutriments et la PbS. Les micronutriments ont été beaucoup plus étudiés en lien avec le plomb, comparés aux macronutriments. Cette concentration sur les micronutriments serait due au fait qu'il soit admis que le plomb – comme cation bivalent – mime les voies métaboliques des cations bivalents présents dans l'alimentation (calcium, fer, phosphore, zinc).

1.8.2.1. Études expérimentales

Au début des années 1970s, plusieurs études animales ont suggéré que l'ingestion de calcium limitait l'absorption gastro-intestinale du plomb, l'accumulation du plomb dans les os, et son relargage durant la grossesse et l'allaitement (Bodgen et al. 1992; Bodgen et al. 1995; Quarterman et al. 1978). Les résultats de l'étude de Bodgen et al. (1992) suggèrent que les rats ingérant oralement 1 mg de calcium/ g de nourriture avait une absorption de plomb plus accrue que ceux ingérant 5 à 7 mg de calcium/ g de nourriture. D'autres études ont rapporté qu'une faible ingestion de calcium favorisait non seulement une PbS élevée, mais aussi une augmentation des concentrations de plomb au niveau des organes, ce qui suggère que l'ingestion adéquate de calcium limiterait la redistribution de plomb du sang vers les tissus. En effet, Six et Goyer ont rapporté que les concentrations de plomb au niveau des reins et des os étaient plus importantes chez les rats ingérant une faible quantité de calcium (Six and Goyer 1970). Une étude subséquente a indiqué que les rats ingérant une faible quantité de calcium (1/5 de la dose recommandée) et de l'eau contenant 12 µg/L de plomb ont montré un niveau de toxicité rénale similaire à celui

observé chez ceux ingérant une plus grande quantité de plomb (200 µg/l), avec une quantité adéquate de calcium (Mahaffey et al. 1973).

Jusqu'au début des années 1980s, les études expérimentales portant sur l'interaction entre le fer et le plomb étaient bien moins nombreuses que celles portant sur le calcium. Néanmoins, il avait déjà été rapporté que les rats déficients en fer étaient plus susceptibles de développer une intoxication au plomb (Six and Goyer 1972a). Les rats déficients en fer et ingérant quotidiennement une eau fortement concentrée en plomb (200 µg/L) ont montré une forte concentration de plomb dans les tissus rénaux et osseux, comparé à ceux consommant la même eau (à la même fréquence), mais ingérant une quantité adéquate de fer via leur nourriture. D'autres auteurs ont rapporté un retard de croissance et une anémie sévère chez les rats ingérant 500 ppm de plomb via l'alimentation, tandis que ceux ingérant la même quantité de plomb avec en supplément 400 ppm de fer et 1% d'acide ascorbique ne présentaient aucun de ces signes (Suzuki and Yoshida 1979). Dans une étude subséquente, Crowe et Morgan (1996) ont observé qu'après 63 jours de suivi, les concentrations sanguines en plomb chez les rats déficients en fer (car ingérant 5 – 10 mg de fer/jour) était 2 – 3 fois plus élevés, comparés aux rats du groupe contrôle (ingérant 5 – 10 mg de fer/jour et 1,3 g de sulfate d'ammonium ferreux/kilogramme de poids) (Crowe and Morgan 1996). Les résultats de cette étude ont également suggéré que la charge cérébrale en plomb n'était pas influencée par la consommation de fer (contrairement à la charge en plomb des reins).

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'interaction entre le plomb et les micronutriments telle que rapportée par les études expérimentales. Certains auteurs

suggèrent que le plomb entrerait en compétition avec le calcium pour se lier aux protéines transporteuses de calcium ou liant le calcium (telles que la calmoduline et la protéine-kinase C) (Fullmer 1992), et avec le fer pour se fixer sur la ferritine intestinale (Goyer 1997; Kochen and Greener 1975).

Concernant spécifiquement le fer, plusieurs auteurs accordent une place importante à la protéine transporteuse des métaux divalents (Divalent metal transporter 1 – DMT1). Cette protéine est l'une des principales protéines – probablement la plus importante – intervenant dans l'absorption gastro-intestinale du fer (Canonne-Hergaux et al. 1999; Dunn et al. 2006; Gunshin et al. 1997). Les études expérimentales suggèrent que la concentration du contenu stomacal en fer influence fortement la régulation de l'expression du DMT1 (Canonne-Hergaux et al. 1999; Chen et al. 2003; Gunshin et al. 2001; Núñez 2010). Chez les animaux, la déficience en fer stimule l'expression du gène codant pour la DMT1 (Gunshin et al. 1997). Cette protéine, abondamment présente au niveau de l'épithélium des parois gastrique et duodénale est activement impliquée dans le transport du fer ingéré (Andrews 1999).

Pour ce qui concerne le calcium, plusieurs études expérimentales suggèrent que deux mécanismes (l'un saturable et l'autre non-saturable) seraient impliqués dans son transport au niveau de la paroi gastro-duodénale (Bronner et al. 1986). La vitamine D jouerait un rôle important dans la régulation du transport actif (saturable) du calcium, et augmenterait son absorption gastro-intestinale (Li et al. 1998; Yoshida et al. 2002). Plusieurs protéines sont impliquées dans ce transport actif du calcium au niveau de la paroi gastro-duodénale. Le transporteur de calcium 1 et le « canal calcique » épithélial, qui

assurent le transport du calcium de la lumière gastro-intestinale au cytosol des cellules épithéliales. Les calbindines (D_{9k} et D_{28k}) assurent la diffusion cytosolique du calcium, et les pompes calciques ATP-dépendantes qui assurent le transport du calcium au niveau de la membrane basolatérale. Les détails sur le rôle physiologique de toutes ces protéines ont été précédemment publiés (Wasserman 2004). Certains auteurs ont suggéré que le plomb suivrait les mêmes voies d'absorption que les autres cations divalents (calcium, fer, phosphore, etc), et mimerait l'action du calcium au niveau gastro-intestinal (Fullmer 1992; Lidsky and Schneider 2003; Simons 1986). Il a été prouvé que la vitamine D augmente l'absorption intestinale du plomb chez l'animal comme chez l'humain (Barton et al. 1978; Edelstein et al. 1984; Fullmer 1992; Moon 1994; Peraza et al. 1998). Il est donc plausible que les variations dans le taux sérique de vitamine D puissent affecter sensiblement l'absorption du plomb au niveau gastro-intestinal.

1.8.2.2. Études épidémiologiques à devis transversal

L'ingestion de calcium

Plusieurs études antérieures ont rapporté une association négative entre la consommation de calcium et la PbS moyenne et/ou la vraisemblance d'avoir une PbS élevée. Dans une étude cas-témoins conduite à New-York (États-Unis), Sorell et Rosen ont rapporté chez les enfants de 1 à 6 ans, que ceux ayant une $PbS \geq 60 \mu g/dL$ avaient une ingestion moyenne en calcium plus faible (610 mg) comparés à ceux ayant une $PbS \leq 29 \mu g/dL$ (770 mg) (Sorrell and Rosen 1977). La corrélation inverse entre l'ingestion de calcium et la PbS était observée tant chez ceux ayant une $PbS \geq 60 \mu g/dL$ que chez ceux

ayant une PbS ≤ 29 $\mu\text{g/dL}$, suggérant que l'effet du calcium pourrait persister, même à des faibles niveaux d'exposition au plomb.

Une étude conduite aux États-Unis par Mahaffey et al. et utilisant les données de l'enquête nationale (NHANES II) et incluant 2926 enfants de 1 à 11 ans a suggéré une association inverse entre l'ingestion de calcium et la PbS. L'ingestion de calcium avait été estimée à partir d'un questionnaire de fréquence alimentaire. La moyenne (déviations standard) et le 3^{ème} quartile de la PbS au sein de cette population était alors de 15,7 (6,6) $\mu\text{g/dL}$ et 19 $\mu\text{g/dL}$, respectivement. La PbS était plus faible chez ceux ayant une ingestion de calcium élevée (3^{ème} quartile: 1100 mg de calcium/jour), comparés à ceux ayant une ingestion plus faible. Leurs résultats suggéraient une diminution de la PbS de 0,000023 unité pour chaque augmentation d'une unité dans la prise de calcium (Mahaffey et al. 1986).

Chez 200 enfants mexicains de 5 ans et moins issus pour la plupart des familles ayant un statut socio-économique faible ($\approx 57\%$), Lacasana et al. (2000) ont observé une relation inverse entre la quantité de calcium ingérée et la PbS. La PbS moyenne et sa déviation standard étaient de 9,9 $\mu\text{g/dL}$ et 5,8 $\mu\text{g/dL}$, respectivement. Les 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} quartiles de la consommation journalière de calcium étaient respectivement 360 mg, 499 mg, et 624 mg. Une analyse stratifiée a indiqué que cet effet inverse existait chez les ceux âgés de 13 mois et plus, mais pas chez les plus jeunes.

Dans une étude conduite aux États-Unis, et incluant 57 enfants de 5 à 26 mois, Penuela et al. (2006) n'ont observé aucune association entre l'ingestion de calcium et la PbS. La PbS moyenne était de 30 $\mu\text{g/dL}$. Quoique ces enfants fussent aussi de condition

socio-économique modeste, ils avaient tous une ingestion de calcium adéquate (au-dessus des valeurs recommandées pour cette tranche d'âge par l'Institut américain de médecine). Par ailleurs, chez 205 enfants américains âgés de 9 à 23 mois, Gallichio et al. (2002) n'ont observé aucune relation entre l'ingestion de calcium et la PbS. La consommation de calcium avait été mesurée par un questionnaire de fréquence alimentaire, et la médiane de la consommation quotidienne de calcium était de 562 mg. La PbS médiane était de 4 µg/dl. Contrairement aux autres auteurs, Gallichio et al. (2002) ont eu l'avantage de contrôler pour les niveaux de plomb des poussières.

L'ingestion de fer

Yip et al. (1981) ont mené une étude transversale aux États-Unis, entre avril 1979 et avril 1980. Au total, 191 enfants de 1 à 6 ans ont été recrutés, dans le but de déterminer s'il existait une association entre la déficience en fer (définie par les auteurs comme étant un degré de saturation de la transferrine < 16% et/ou une ferritine sérique < 16 µg/L) et la PbS. Ils ont observé une association forte entre la déficience en fer et la PbS (Yip et al. 1981). Ces résultats sont similaires à ceux observés par Yip et Dallman (1984). Au sein d'un échantillon de 7724 enfants de 1 à 2 ans, ils ont observé qu'un faible ratio (<16%) entre la concentration sérique en fer et la capacité de liaison totale en fer était associé à un $PbS \geq 30 \mu g/dL$ (Yip and Dallman 1984).

Dans le Massachusetts (États-Unis), une étude incluant 3650 enfants de 9 à 48 mois, Wright et al. (1999) ont observé que les cotes d'une $PbS \geq 5 \mu g/dL$ et d'une $PbS \geq 10 \mu g/dL$ étaient respectivement de 1,63 (95% IC : 1,29 – 2,04) et 1,44 (95% IC : 1,00 – 2,04) chez les enfants ayant une déficience en fer (i.e. ayant un volume corpusculaire

moyen < 70 fL et une distribution de taille des érythrocytes $> 14,5$ pour ceux âgés de moins de 2 ans ou un volume corpusculaire moyen < 73 fL et une distribution de taille des érythrocytes $> 14,5$ pour ceux de 2 ans et plus). La PbS rapportée par les auteurs allait des valeurs < 5 µg/dL à 44 µg/dL, avec plus de 50% ayant une PbS < 5 µg/dL.

Bradman et al. (2001) ont évalué la relation entre la déficience en fer (définie par les auteurs comme une ferritine ≤ 12 ng/mL) et la PbS. La PbS moyenne au sein de leur échantillon d'étude était de 4,9 µg/dL, et 24% des enfants étaient déficients en fer. Les auteurs ont observé que les enfants ayant une déficience en fer avaient une PbS plus élevée que les autres. Les différences de moyennes allaient de 0,7 µg/dL (pour ceux faiblement exposés au plomb environnemental) à 3 µg/dL (pour ceux fortement exposés au plomb environnemental) et étaient toutes statistiquement significatives. Les auteurs en ont conclu que la réduction des niveaux environnementaux de plomb accompagnée d'une amélioration du statut en fer des enfants pourrait être plus efficace dans la prévention de l'intoxication au plomb (Bradman et al. 2001).

Au Nord du Québec (Canada), Willows et al. (2002) ont rapporté chez les enfants Cree âgés de 9 mois, une corrélation négative et statistiquement significative entre une ferritine sérique < 10 µg/L et la PbS ($r = -0,25$). Cet échantillon de 274 enfants avait une PbS médiane de 1,67 µg/dL. Chez 268 enfants libanais, Muwakkit et al. (2006) ont rapporté qu'une ingestion inadéquate de fer était associée à une PbS ≥ 10 µg/dL. L'ingestion inadéquate était définie comme un degré de saturation de la transferrine inférieur à 12%.

Les résultats sont cependant aussi controversés concernant le fer. Gallichio et al (2002) n'ont observé aucune association entre l'ingestion de fer et la PbS. L'ingestion de fer au cours des 12 mois précédant la visite avait été estimée par un questionnaire de fréquence alimentaire. Sa valeur médiane était de 10 mg/jour. Penuela et al. (2006) n'ont observé aucune association entre l'ingestion de fer et la PbS. Dans une étude incluant 51 enfants de 0 à 7 ans, Clark et ses collègues n'ont observé aucune association entre une transferrine < 16% et la PbS (Clark et al. 1988). Markowitz et al. (1990) n'ont également trouvé aucune corrélation entre la ferritine sérique < 15 mg/L et la PbS, dans un échantillon de 112 enfants de 1 à 7 ans (Markowitz et al. 1990). Chez 299 enfants de 9 mois à 5 ans recrutés dans le Maryland (États-Unis), Hammad et al. (1996) n'ont observé aucune relation entre la concentration sérique de fer et la PbS (Hammad et al. 1996). Cet échantillon avait une PbS moyenne de 11,4 µg/dL (déviation standard : 7,3 µg/dl).

1.8.2.3. Études épidémiologiques à devis longitudinal

Calcium

Dans une étude conduite aux États-Unis en 1978, Ziegler et al. ont rapporté qu'une ingestion élevée de calcium était fortement et négativement associée à la rétention de plomb chez les enfants de 14 à 746 jours (Ziegler et al. 1978). Les enfants ingérant quotidiennement 1600 à 1800 mg de calcium ont montré une PbS plus basse que ceux ingérant 600 à 1200 mg de calcium. La PbS moyenne n'a pas été rapportée par les auteurs.

Dans une étude conduite à Rochester (États-Unis), Lanphear et al. ont suivi les enfants entre 6 mois et 24 mois d'âge, et ceux-ci recevaient environ 900 mg de calcium

par jour. La PbS moyenne était de 2,9 µg/dL à 6 mois et 7,5 µg/dL à 24 mois. Leurs résultats suggèrent que l'ingestion de calcium n'est pas associée à la PbS (Lanphear et al. 2002).

Dans un essai clinique randomisé visant à évaluer l'effet d'une supplémentation en calcium sur la PbS, Markowitz et al. ont recruté 88 enfants âgés de 12 à 72 mois, et 67 d'entre eux ont été suivi pendant 3 mois, 58 l'ont été pendant 6 mois (Markowitz et al. 2004). La PbS moyenne au baseline variait de 10 à 44 µg/dL. À la fin du suivi, les auteurs ont observé que les changements temporels de PbS étaient similaires chez ceux prenant le placebo et ceux faisant l'objet d'une supplémentation en calcium (≈1800 mg de calcium/jour), suggérant que l'ingestion de calcium n'influençait pas la PbS.

Dans un essai clinique randomisé, Jin et al. (2011) ont suivi les enfants de 36 – 72 mois pendant 4 semaines, en leur administrant quotidiennement soit une combinaison de Ca et de vitamine C (groupe contrôle), soit une combinaison de Ca, de vitamine C et de succimer (groupe d'intervention). Tous les enfants recevaient 1250 mg de carbonate de calcium et 200 mg de vitamine C chaque jour pendant 4 mois, et ceux du groupe d'intervention recevaient en plus 10 mg de succimer/kilogramme de poids corporel/jour. Les résultats indiquent l'existence d'une synergie entre le succimer, le Ca et la vitamine C (Jin et al. 2011). Au début de l'étude, la PbS moyenne était de 14 µg/dl dans chacun des deux groupes. Les auteurs ont également observé une diminution significative de la PbS dans le groupe « contrôle » après 4 semaines de suivi, ce qui pourrait suggérer une influence des apports nutritionnels de Ca et de vitamine C. Néanmoins, l'idéal aurait été

d'avoir un groupe d'enfants « témoins », qui n'auraient pris ni suppléments calciques, ni vitamine C, ni succimer.

À Jos (Nigéria), 625 enfants de 12 à 18 mois ont été suivis pendant 18 mois. La PbS moyenne était de 11,1 µg/dL (déviation standard : 7,8 µg/dL)(Keating et al. 2011). Au total, 103 d'entre eux ont reçu sur une base journalière 10 grammes de poisson et 0,1 mL de vitamine A, 138 ont reçu 400 mg de calcium et 0,1 mL de vitamine A, et 117 n'ont reçu que la vitamine A (0,1 mL de vitamine A). La PbS au baseline était inversement associée à la concentration sérique en calcium, mais pas à la quantité de calcium ingérée (estimé par un formulaire de fréquence alimentaire). Les auteurs ont cependant observé que la supplémentation en calcium n'affectait pas la PbS.

Fer

Wright et al. ont mené une étude de cohorte rétrospective dans le Massachusetts (États-Unis). Entre Avril 1994 et Décembre 1996, 1275 enfants de 9 à 42 mois ont été suivis, et visités deux fois en l'espace d'environ 10 mois. L'étendue de la PbS au baseline allait d'une valeur < 5 µg/dL et 40 µg/dL, et d'une valeur < 5 µg/dL et 25 µg/dL lors de la seconde visite. Les analyses multivariées ont suggéré que les enfants ayant une déficience en fer au baseline avaient une cote de PbS ≥ 10 µg/dL (lors de la seconde visite) qui était 4 à 5 fois celle des enfants ayant un statut adéquat en fer (Wright et al. 2003). La déficience en fer était alors définie comme étant un volume corpusculaire moyen < 70 fL et une distribution de taille des érythrocytes > 14,5 pour ceux âgés de moins de 2 ans ou un volume corpusculaire moyen < 73 fL et une distribution de taille des érythrocytes > 14,5 pour ceux de 2 ans et plus.

D'autres auteurs ont également rapporté que la prise alimentaire de fer entre 3 et 6 mois d'âge était inversement associée à la PbS observée à 6 mois (Schell et al. 2004). Par ailleurs, la variation de PbS entre 6 mois et 1 an était inversement associée à la quantité de fer ingérée. Cependant, dans la modélisation prédictive multivariée, la ferritine sérique n'a pas été identifiée comme un prédicteur de la PbS. Leur étude portait sur 169 enfants de 3 à 12 mois, et a été conduite à New York (États-Unis). L'ingestion des nutriments avait été évaluée à l'aide d'un questionnaire de rappel de 24 heures à 3, 6, 9 et 12 mois d'âge, et la ferritine sérique avait été mesurée à 9 et 12 mois.

En résumé, chez les enfants de moins de 6 ans, les résultats ne sont pas concordants d'une étude à l'autre, tant en ce qui concerne le calcium, qu'en ce qui concerne le fer, indépendamment des devis d'étude. Il existe pourtant une plausibilité biologique soutenant l'hypothèse d'une inhibition de l'absorption gastro-intestinale du plomb par ces nutriments et interférence avec le métabolisme du plomb (Goyer 1995; Kwong et al. 2004; Miller et al. 1990). Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle le plomb partagerait le même récepteur que le calcium et le fer, au niveau de la paroi gastro-intestinale, et l'inhibition de l'absorption de plomb par ces cations nutritionnels se ferait par compétition (Lidsky and Schneider 2003). L'effet inhibiteur du calcium serait un effet à court-terme et serait donc moins persistant que celui du fer. Hormis l'influence sur l'absorption gastro-intestinale, une étude suggère qu'une déficience en calcium pourrait mobiliser le plomb des os et favoriser sa redistribution dans le sang et les tissus mous (Blouin et al. 1983).

Les études ayant évalué l'influence de la consommation de micronutriments sur la PbS ont pour la majorité été menées lorsque les concentrations marginales de PbS étaient au-dessus de la valeur critique de 5 µg/dL établie par l'U.S. CDC en mai 2012. De plus, elles incluait en grande partie des enfants issus des familles défavorisées, et une très faible proportion de Caucasiens. Il doit aussi être noté que ces études ont estimé l'influence de la consommation de micronutriments sur la PbS, et non l'influence de la consommation des micronutriments sur l'association entre le plomb environnemental et le plomb sanguin. En effet, rares sont les études qui ont mesuré et contrôlé pour le plomb environnemental dans leurs analyses, ce qui pourrait sous-estimer l'association entre l'ingestion de micronutriments et la PbS. Les résultats divergents pourraient s'expliquer par la diversité des critères utilisés pour définir la déficience en micronutriments d'une étude à l'autre. Aussi, la proportion des enfants de race noire peut fortement varier d'une étude à l'autre. Les études n'ont pas toujours fourni des détails sur ces sujets. Pourtant, il est fort probable que la race influence fortement la force et la direction de l'association entre l'ingestion de micronutriments et la PbS. Par ailleurs, une prise trop élevée de calcium pourrait promouvoir une hypercalcémie, et donc le développement des calculs rénaux, ce qui réduirait l'élimination de plomb, et favoriserait une PbS élevée. L'association pourrait donc être masquée, et son sens pourrait même être inversé, dépendamment des niveaux de nutriments ingérés. Enfin, les études n'ayant trouvé aucune association étaient en majorité des études ayant des tailles d'échantillon plus faibles, ce qui suggère que la puissance statistique insuffisante pourrait éventuellement masquer la présence d'une association.

1.9. Résumé sur la pertinence de la thèse

La présente thèse se penche particulièrement sur la relation entre les concentrations de plomb dans l'eau de robinet et la PbS chez les enfants de 1 à 5 ans, et sur l'influence de la race, du sexe, de l'âge, de l'ingestion de calcium et de fer sur cette relation. Sa contribution à l'avancement des connaissances pourrait être utile à plusieurs niveaux :

Pertinence #1 :

Il n'existe pas de revue systématique publiée qui ait estimé les variations saisonnières de la PbS chez les enfants de moins de 6 ans, ni explorées leurs causes. Si la PbS varie sensiblement avec les saisons de l'année, et que ces variations sont indépendantes des niveaux de plomb environnemental, alors cela suggérerait l'influence d'autres facteurs. Nous émettons l'hypothèse qu'il existe d'autres facteurs associés à la saison, qui influencent la PbS des enfants. Parmi les études ayant estimé jusqu'à présent l'association entre les concentrations de plomb dans l'eau de consommation et la PbS des enfants de moins de 6 ans, rares sont celles ayant ajusté pour la saison. Il sera important de tenir compte de la saison lors des analyses, pour obtenir un estimé valide de l'effet du plomb environnemental sur la PbS.

Pertinence #2 :

Plusieurs études ont rapporté l'existence d'une association positive entre la température de l'eau de robinet et le niveau de plomb dans l'eau, et le mécanisme d'action permettant d'expliquer cette association est également élucidée dans la littérature. Néanmoins, aucune étude à ce jour n'a estimé les variations saisonnières des

niveaux de plomb dans l'eau et leur impact sur la PbS. Cette étude nous permettra de déterminer si les différences de température ambiante observées à Montréal entre la saison hivernale et la saison estivale sont assez grandes pour conduire à des variations importantes de concentrations de plomb au niveau de l'eau de robinet.

Pertinence #3 :

Les études antérieures ayant estimé la relation entre les concentrations de plomb dans l'eau et la PbS sont peu fréquentes chez les enfants de moins de 6 ans. À notre connaissance, celles qui ont été publiées à ce jour, ont estimé l'association entre la PbS et les niveaux d'exposition ponctuelle (l'exposition était chaque fois la concentration du plomb dans l'eau mesuré le jour de la visite). Pourtant, certains auteurs suggèrent que, pour un toxique, le temps requis pour atteindre l'état d'équilibre (dans le sang) après une exposition continue est d'environ 4 – 5 fois le temps de demi-vie sanguin. Nous estimons que la PbS mesurée chez un enfant à un moment donné n'est pas le fruit d'une exposition unique, mais est le résultat de l'exposition des 4 – 5 mois précédant le jour de la mesure. Dans l'évaluation de l'exposition, il serait utile de tenir compte de l'exposition antécédente au jour de la visite. Nous émettons l'hypothèse que tenir compte de l'exposition cumulée permettra de réduire la variance résiduelle (non-expliquée) dans les analyses de régression.

Pertinence #4 :

En Amérique du Nord, la PbS chez les enfants a connu un déclin progressif suite aux politiques de prévention primaire qui ont été prises par les autorités de la santé publique. Les valeurs de PbS observées de nos jours sont sensiblement plus basses que celles des

dernières décennies. Le *U.S. Center for Disease Control and Prevention* (U.S.CDC) a d'ailleurs établi, en mai 2012, un nouveau seuil d'action de 5 µg/dL. En grande partie, les études antérieures ont été conduites lorsque les niveaux de PbS étaient élevés. L'étendue de la PbS, la moyenne marginale de la PbS, ainsi que la prévalence de PbS ≥ 5 µg/dL ou ≥ 10 µg/dL étaient plus importantes que les valeurs rapportées de nos jours. Il est important de déterminer la relation entre le plomb environnemental et la PbS pour d'aussi faibles niveaux de PbS. Étant donné que le taux d'absorption gastro-intestinale du plomb est très élevé chez les enfants, nous émettons l'hypothèse que la consommation de l'eau de robinet contaminée au plomb a un impact majeur sur la PbS des enfants, même à des faibles niveaux d'exposition.

Pertinence #5 :

Nous n'avons pas identifié d'études portant sur les enfants de moins de 6 ans, ayant évalué l'influence de certains facteurs sociodémographiques et nutritionnels sur l'association entre les concentrations de plomb dans l'eau et la PbS. L'estimation de cette influence pourrait être bénéfique à plus d'un niveau. Premièrement, aucun des modèles toxicocinétiques utilisés à ce jour n'intègre les facteurs nutritionnels. De façon générale, ils ne prennent pas en considération l'existence potentielle de facteurs modifiant la relation entre le plomb environnemental et le plomb sanguin. C'est pourtant le plomb sanguin prédit qui permet – au moins en partie – de statuer sur l'importance de la contribution relative des différents média environnementaux à la PbS, et de définir les priorités en termes de prévention primaire. L'identification des facteurs modifiants pourrait ouvrir une piste nouvelle pour la calibration de ces modèles afin d'améliorer leur

capacité prédictive. Deuxièmement, une telle estimation permettrait de mieux définir la ‘population la plus à risque’ afin d’appliquer une politique de prévention plus ciblée. Enfin, plusieurs études antérieures incluaient une proportion moins importante de Caucasiens et portaient le plus souvent sur des enfants issus des milieux défavorisés. Notre étude inclut une plus grande proportion de Caucasiens, et porte sur des familles dont la majorité des parents possèdent un niveau de scolarité universitaire.

References:

- Adonaylo VN, Oteiza PI (1999) Pb²⁺ promotes lipid oxidation and alterations in membrane physical properties. *Toxicology* 132:19-32
- Al-Saleh I, Al-Enazi S, Shinwari N (2009a) Assessment of lead in cosmetic products. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP 54(2):105-113
- Al-Saleh I, et al. (2009b) Prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development: longitudinal study in Saudi Arabia. . *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 28(4):283-302
- Alatise OI, Schrauzer GN (2010) Lead exposure: A contributing cause of the current breast cancer epidemic in Nigerian Women. *Biological trace element research* 136(2):127-139
- Alexander FW, Clayton BE, Delves HT (1974) Mineral and trace-metal balances in children receiving normal and synthetic diets. *The Quarterly journal of medicine* 43(169):89-111
- Anttila J, et al. (1995) Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scandinavian journal of work, environment & health* 21(6):460-469
- ATSDR (2007) Toxicological profile for lead. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry.
- Aub JC (1940) Lead as a hazard. *JAMA* 114: 2237 - 2237
- Baghurst PA, Tong SL, McMichael AJ, Robertson EF, Wigg NR, Vimpani GV (1992) Determinants of blood lead concentrations to age 5 years in a birth cohort study of children living in the lead smelting city of Port Pirie and surrounding areas.

Ballew C, Khan LK, Kaufmann R, Mokdad A, Miller DT, Gunter EW (1999) Blood lead concentration and children's anthropometric dimensions in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. The Journal of pediatrics 134(5):623-30

Bannon DI, Portnoy ME, L O, Lees PSJ, Culotta VC, Bressler JP (2002) Uptake of lead and iron by divalent metal transport 1 in yeast and mammalian cells. Biochem Biophys Res Commun 295:978-984

Barraj L, Scrafford C, Lantz J, Daniels C, Mihlan G (2009) Within-day drinking water consumption patterns: Results from a drinking water consumption survey. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology 19:382-395

Barry PS (1975a) Absorption of lead from dust and soil. Postgraduate medical journal 51:801-804

Barry PS (1975b) A comparison of concentrations of lead in human tissues. British journal of industrial medicine 32(2):119-139

Barry PS (1981) Concentrations of lead in the tissues of children. British journal of industrial medicine 38:61-71

Barry PS, Mossman DB (1970) Lead concentrations in human tissues. British journal of industrial medicine 27(4):339-351

Beck Fein S, Falci CD (1999) Infant formula preparation, Handling, and related practices in United States. . Journal of the American Dietetic Association 99:1234-1240

Bell T, et al. (2011) Biomonitoring for Environmental Lead Exposure in Children from pre-1970s Housing in St. John's, Newfoundland and Labrador. St John's (NL): Memorial University of Newfoundland, Eastern Health and Health

Canada.

Bellinger D, Dietrich KN (1994) Low-level lead exposure and cognitive function in children. *Pediatric annals* 23(11):600-605

Bellinger DC, Needleman HL (2003) Intellectual impairment and blood lead levels. *The New England journal of medicine* 349(5):500-502 (Author reply 500-502) doi:10.1056/NEJM200307313490515

Bernard SM, McGeehin MA (2003) Prevalence of blood lead levels ≥ 5 micro g/dL among US children 1 to 5 years of age and socioeconomic and demographic factors associated with blood of lead levels 5 to 10 micro g/dL, Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 112(6 Pt 1):1308-13

Binder S, Sokal D, Maughan D (1986) Estimating soil ingestion: The use of tracer elements in estimating the amount of soil ingested by young children. *Archives of environmental health* 41(6):341-345

Björkman L, Vahter M, Pedersen NL (2000) Both the environment and genes are important for concentrations of cadmium and lead in blood. *Environ Health Perspect* 108(8):719-722

Blouin AG, Blouin JH, Kelly TC (1983) Lead, trace mineral intake and behavior of children. *Topics in Early Childhood Special Education* 3(2):63-71

- Bodgen JD, et al. (1992) Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *The Journal of nutrition* 122(7):1351-1360
- Bodgen JD, et al. (1995) Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis, and fetal and neonatal growth in rats during pregnancy and lactation. *The Journal of nutrition* 125(4):990-1002
- Bonnefoy X, Huel G, Gueguen R (1985) Variation of the Blood Lead Level as a result of lead contamination of the subjects drinking water. *Water research* 19:1299-1303
- Booker DV, Chamberlain AC, Newton D, Stott AN (1969) Uptake of radioactive lead following inhalation and injection. *The British journal of radiology* 42(498):457-66
- Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman LR (2001) Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *Environmental health perspectives* 109(10):1079-84
- Braga MF, Pereira EF, Albuguergue EX (1999) Nanomolar concentrations of Lead inhibit glutamatergic and GABAergic transmission in hippocampal neurons. *Brain Res* 826(1): 22-34
- Bressler J, Kim KA, Chakraborti T, Goldstein G (1999) Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. *Neurochem Res* 24:595-600
- Britton A, Richards WN (1981) Factors influencing plumbosolvency in Scotland. *Journal of the Institute of Water Engineers and Scientists* 35(5): 349-364
- Brody DJ, et al. (1994a) Blood lead levels in the US population phase 1 of the third national health and nutrition examination survey (NHANES III, 1988–1991). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 272(4):277-283

- Brody DJ, et al. (1994b) Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988 to 1991). JAMA : the journal of the American Medical Association 272(4):277-83
- Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI (1997) Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 7:157-163
- Brown MJ, Raymond J, Homa D, Kennedy C, Sinks T (2011) Association between children's blood lead levels, lead service lines, and water disinfection, Washington, DC, 1998-2006. Environmental research 111(1):67-74 doi:10.1016/j.envres.2010.10.003
- Bushnik T, Haines D, Levallois P, Levesque J, Van Oostdam J, Viau C (2010) Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. Health Reports 21(3):7-18
- Bushnik T, Levallois P, D'Amour M, Anderson TJ, McAlister FA (2014) Association between blood lead and blood pressure: Results from the Canadian Health Measures Survey (2007 to 2011). Health Rep 25(7):12-22
- Butt EM, Nusbaum RE, Gilmour TC, Didio SL, Sister M (1964) Trace Metal Levels in Human Serum and Blood. Archives of environmental health 8:52-7
- Calabrese EJ, et al. (1989) How much soil do young children ingest : An epidemiologic study. Regulatory toxicology and pharmacology : RTP 10(2):123-137
- Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, OPonka P, Gros P (1999) Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. 93 12(4406-4417)

- Cartier C, et al. (2011) Investigating dissolved lead at the tap using various sampling protocols. *Journal American Water Works Association* 103(3):55-67
- Carvalho-Rondò PH, Conde A, Coelho SM, Sakuma A (2011) Iron deficiency anaemia and blood lead concentrations in Brazilian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 105:525-530
- CDC (2004) Blood lead levels in residents of Homes with Elevated Lead in Tap Water-District of Columbia, 2004 Morbidity and Mortality Weekly Report. vol 53. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control
- Chandramouli K, Steer CD, Ellis M, Emond AM (2009) Effects of early childhood lead exposure on academic performance and behaviour of school age children. *Archives of disease in childhood* 94(11):844-8 doi:10.1136/adc.2008.149955
- Chen H, et al. (2003) Systemic regulation of Hephaestin and Ireg1 revealed in studies of genetic and nutritional iron deficiency. *Blood* 102(5):1893-1899
- Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, Aro A, Weiss ST, Hu H (2001) Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. *American journal of epidemiology* 153(2):164-171
- Cherney ID, London K (2006) Gender-linked differences in the toys, television shows, computer games, and outdoor activities of 5-to 13-year-old children. *Sex Roles* 54(9-10):717-726

- Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL (2004a) Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicology and teratology* 26(3):359-71
doi:10.1016/j.ntt.2004.01.010
- Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL (2004b) Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicology and teratology* 26(3):359-371
- Chisolm JJJ (2001) The road to primary prevention of lead toxicity in children. *Pediatrics* 107(3):581-583
- Clark HF, Brabander DJ, Erdil RM (2006) Sources, sinks, and exposure pathways of lead in urban garden soil. *J Environ Qual* 35(6):2066-2074
- Clark M, Royal J, Seeler R (1988) Interaction of iron deficiency and lead and the hematologic findings in children with severe lead poisoning. *Pediatrics* 81(2):247-254
- Cohen Hubal EA, et al. (2000) Children's Exposure Assessment: A Review of factors influencing Children's Exposure, and the Data available to characterize and assess that exposure. *Environmental health perspectives* 108:475-486
- Cooney GH, Bell A, McBride W, Carter C (1989) Neurobehavioural consequences of prenatal low level exposures to lead. *Neurotoxicology and teratology* 11(2):95-104
- Cortina-Ramírez GE, Cerbón-Solorzano J, Calderón-Salinas JV (2006) Effects of 1,25-dihydroxycalciferol and dietary calcium–phosphate on distribution of lead to tissues during growth. *Toxicology and applied pharmacology* 210(1-2):123-127
- Crocetti AF, Mushak P, Schwartz J (1990) Determination of numbers of lead-exposed children by areas of the United States: an integrated summary of a report to the

- US congress on childhood lead poisoning. Environmental health perspectives 89:109-120
- Crowe A, Morgan EH (1996) Interaction between tissue uptake of lead and iron in normal and iron-deficient rats during development. Biological trace element research 52(3):249-261
- Crump KS, CVan Landingham C, Bowers TS, Cahoy D, Chandalia JK (2013) A statistical reevaluation of the data used in the Lanphear et al. (2005) pooled-analysis that related low levels of blood lead to intellectual deficits in children. Critical reviews in toxicology 43(9):785-799
- Davis SM, Waller P, Buschbom R, Ballou J, White P (1990) Quantitative estimates of soil ingestion in normal children between the ages of 2 and 7 years : Population-based estimates using Aluminium, Silicon, and Titanium as soil tracer elements. Archives of environmental health 45(2):112-122
- de Burbure C, et al. (2006) Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. Environmental health perspectives 114(4):584-90
- de Mora SJ, Harrison RM, Wilson SJ (1987) The effect of water treatment on the speciation and concentration of lead in domestic tap water derived from a soft upland source. Water research 21(1):83-94
- Del Toral MA, Porter A, Schock MR (2013) Detection and Evaluation of Elevated Lead Release from Service Lines: A Field Study. Environmental science & technology 47(16):9300-9307

- Desaulniers M, Dubost M (2007) Table de composition des aliments, vol 3ème Édition, Département de Nutrition, Université de Montréal
- Deshommes E, Laroche L, Nour S, Cartier C, Prevost M (2010) Source and occurrence of particulate lead in tap water. *Water research* 44:3734-3744
- Deshommes E, Prévost M, Levallois P, Lemieux F, Shokoufeh N (2013) Application of lead monitoring results to predict 0-7 year old children's exposure at the tap. *Water research* 47(7):2409-2420
- deSilva PE (1981) Determination of lead in plasma and studies on its relationship to lead in erythrocytes. *British journal of industrial medicine* 38(3):209-17
- Devi SS, et al. (2007) Heavy metal status and oxidative stress in diesel engine tuning workers of central Indian population. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 49:1228-1234
- Diabète-Québec Évaluez la dimension des portions. Available on http://www.diabete.qc.ca/html/alimentation/ed_feculent.html (Accessed on July 15,2011). In.
- Dietrich KN, Berger OG, Succop PA (1993) Lead exposure and the motor development status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective Study. *Pediatrics* 91(2):301-307
- Dietrich KN, Ris MD, Succop PA, Berger OG, Bornschein RL (2001) Early exposure to lead and juvenile delinquency. *Neurotoxicology and teratology* 23(6):511-8

- Dixon SL, et al. (2009) Exposure of U.S. children to residential dust lead, 1999-2004: II. The contribution of lead-contaminated dust to children's blood lead levels. *Environmental health perspectives* 117(3):468-74 doi:10.1289/ehp.11918
- Dongju S, Christopher JP, Kennealy PJ (2008) Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders *Aggression and Violent Behavior* 13(5):383-395
- Donohue JM, Mendez W, Shapiro A, Doyle E (2011) Modeling the Impact of Short Term Lead Exposure on Blood Lead Levels in Young Children (Poster). Washington, DC, USA.
- Dunn LL, Rahmanto S, Richardson DR (2006) Iron uptake and metabolism in the new millenium. *Trends Cell Biol* 17(2):93-100
- Edwards M (2014) Fetal death and reduced birth rates associated with exposure to lead-contaminated drinking water. *Environmental science & technology* 48(1):739-746
- Edwards M, Dudi A (2004) Role of chlorine and chloramines in corrosion of lead-bearing plumbing materials. *J Am Water Works Assoc* 96:69-81
- Edwards M, Triantafyllidou S, Best D (2009) Elevated blood lead in young children due to lead-contaminated drinking water: Washington, DC, 2001-2004. *Environmental science & technology* 43(5):1618-23
- Elwood PC, Gallacher JE, Phillips KM, Davies BE, Toothill C (1984) Greater contribution to blood lead from water than from air. *Nature* 310(5973):138-40
- Englert N, Höring H (1994) Lead concentration in Tap-water and Blood of selected schoolchildren in Southern Saxonia. *Toxicology letters* 72:325-331

- Ershow AG, Cantor KP (1989) Total water and tap water intake in the United States : Population-based estimates of quantities and sources. Report prepared under National Cancer Institute Order # 263-MD-810264. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology. Bethesda, MD.
- Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL (2010) Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environmental health perspectives* 118(12):1654-67 doi:10.1289/ehp.0901852
- Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, Furth SL (2010) Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine* 170(1):75-82 doi:10.1001/archinternmed.2009.417
- Faust D, Brown J (1987) Moderately elevated blood lead levels: effects on neuropsychological functioning in children. *Pediatrics* 80(5):623-629
- Ferrie JP, Rolf K, Troesken W (2011) Lead Plumbing, Water Chemistry, and Military Intelligence. JLE Classification
- Fertmann R, Hentschel S, Dengler D, Janßen U, Lommel A (2004) Lead exposure by drinking water: An epidemiological study in Hamburg, Germany. *International journal of hygiene and environmental health* 207:235-244
- Flanagan PR, Chamberlain MJ, Valberg LS (1982) The relationship between iron and lead absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition* 36(5):823-9
- Flanagan PR, Hamilton DL, Haist J, Valberg LS (1979) Interrelationships between iron and lead absorption in iron-deficient mice. *Gastroenterology* 77(5):1074-81

- Freeman NC, et al. (2005) Contributions of children's activities to pesticide hand loadings following residential pesticide application. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology* 15(1):81-88
- Freeman NC, et al. (2001) Quantitative analysis of children's microactivity patterns: The Minnesota Children's Pesticide Exposure Study. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology* 11(6):501-509
- Fu H, Boffetta P (1995) Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: A meta-analysis of published data. *Occupational and environmental medicine* 52:73-81
- Fullmer CS (1992) Intestinal interactions of lead and calcium. *Neurotoxicology* 13(4):799-807
- Fulton M, Raab G, Thomson G, Laxen D, Hunter R, Hepburn W (1987) Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1(8544):1221-1226
- Gallicchio L, Scherer RW, Sexton M (2002) Influence of nutrient intake on blood lead levels of young children at risk for lead poisoning. *Environmental health perspectives* 110(12):A767-72
- Garcon G, et al. (2004) Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 46:1180-1186
- Gasana J, Hlaing WWM, Siegel KA, Chamorro A, Niyonsenga T (2006) Blood Lead Levels in Children and Environmental Lead Contamination in Miami Inner City,

- Florida. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 3(3):228-234
- Gerstenberger SL, Savage G, Sellers C, Zupnik K, Gorospe EC (2007) Lead-contaminated candies in southern Nevada. *Public Health Rep* 122(5):572
- Gibson JL (1904) A plea for painted railings and painted walls of rooms as the source of lead poisoning amongst Queensland children. *Australasian Medical Gazette* 23:149-153
- Gidlow DA (2004) Lead Toxicity. *Occupational Medicine* 54:76-81
- Glenn BS, Bandeen-Roche K, Lee BK, Weaver VM, Todd AC, Schwartz BS (2006) Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology* 17(5):538-544
- Glenn BS, Stewart WF, Links JM, Todd AC, Schwartz BS (2003) The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 14(1):30-36
- Godwin HA (2001) The biological chemistry of lead. *Curr Opin Chem Biol* 5:223-227
- Gorospe EC, Gerstenberger SL (2008) Atypical sources of childhood lead poisoning in the United States: A systematic review from 1966–2006. *Clin Toxicol (Phila)* 46(8):728-737
- Goyer R (1997) Toxic and essential metal interactions. *Ann Review Nutr* 17:37-50
- Goyer RA (1995) Nutrition and metal toxicity. *The American journal of clinical nutrition* 61(3 Suppl):646S-650S
- Greengard J (1966) Lead Poisoning in Childhood Signs, Symptoms, Current Therapy, Clinical Expressions. *Clin Pediatr* 5(5):269-276

- Gregory GD, Di Leo M (2003) Repeated Behavior and Environmental Psychology: The Role of Personal Involvement and Habit Formation in Explaining Water Consumption. *Journal of Applied Social Psychology* 33(6):1261-1296
- Groenwold RHH, Klungel OH, Altman DG, van der Graaf Y, Hoes AW, Moons KGM (2013) Adjustment for continuous confounders: an example of how to prevent residual confounding. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 185(5):401-406
- Gross SB, Pfitzer EA, Yeager DW, Kehoe RA (1975) Lead in Human tissues. *Toxicology and applied pharmacology* 32(638-651)
- Gulson BL, et al. (1998) Mobilization of lead from the skeleton during the postnatal period is larger than during pregnancy. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 131(4):324-329
- Gunshin H, et al. (1997) Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 388(6641):482-488
- Hamilton EI, Minski MJ, Cleary JJ (1973) The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from the United Kingdom. *The Science of the total environment* 1(4):341-374
- Hammad TA, Sexton M, Langenberg P (1996) Relationship between blood lead and dietary iron intake in preschool children. A cross-sectional study. *Annals of epidemiology* 6(1):30-3
- Harley NH, Kneip TH (1985) An integrated metabolic model for lead in humans of all ages. Final report to U.S. EPA, Contract B44899, New York University Department Environmental Medicine.

- Harper LV, Sanders KM (1975) Preschool children's use of space: Sex differences in outdoor play. *Developmental Psychology* 11(1):119
- Health Canada (1992) Les effets du plomb sur la santé humaine.
- Health Canada (2007) Water Talk Fact Sheets: minimizing exposure to lead from drinking water distribution systems. Available at: www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/lead-plomb-eng.php (Accessed on 12/01/2012). In.
- Health Canada (2009a) Guidance on controlling corrosion in Drinking water distribution systems, p.90, Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water and Federal-Provincial-Territorial Committee on Health and the Environment, Ottawa, Ontario, Canada.
- Health Canada (2009b) Guidance on controlling corrosion in drinking water distribution systems. Available at: www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/corrosion/index-eng.php (Accessed on December 01, 2012). In.
- Health Canada (2010a) Consumer products containing lead (contact with mouth) regulations. Available at: www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/_2010/2010_203fs-eng.php (Accessed on 11/22/2012). In.
- Health Canada (2010b) Division of Nutrition Research. Available on <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/index-eng.php>. (Accessed on 15 December 2014). In.
- Health Canada (2011a) Dietary Intakes of Contaminants & Other Chemicals for Different Age-Sex Groups of Canadians. Available on <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/surveill/total-diet/intake-apport/index-eng.php> (Accessed on 04/09/2013). In.

- Health Canada (2011b) Food and Nutrition – Lead. Available on http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/envIRON/lead_plomb-eng.php (Accessed on 04/09/2013). In.
- Health Canada (2011c) Food and Nutrition – Lead. Available on http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/envIRON/lead_plomb-eng.php (Accessed on 14/12/2014). In.
- Health Canada (2011d) Proposed Risk Management Strategy for Lead. Health Canada Report
- Health Canada (2013) Stratégies de gestion des risques pour le plomb. Available on http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/pdf/pubs/contaminants/prms_lead-psgr_plomb/prms_lead-psgr_plomb-fra.pdf (Accessed on May 02, 2014). In.
- Heard MJ, Chamberlain AC (1984) Uptake of Pb by human skeleton and comparative metabolism of Pb and alkaline earth elements. *Health physics* 47(6):857-65
- Hernán MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM (2004) A Structural Approach to Selection Bias. *Epidemiology* 15(5):615-625
- Hernberg S (2000) Lead poisoning in a Historical Perspective. *American journal of industrial medicine* 38:244-254
- Holick MF (2007) vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine* 357(3):266-281
- Hsu FS, Krook L, Pond WG, Duncan JR (1975) Interactions of dietary calcium with toxic levels of lead and zinc in Pigs. *The Journal of nutrition* 105:112-118
- Hursh JB, Schraub A, Sattler EL, Hofmann HP (1969) Fate of ²¹²Pb inhaled by human subjects. *Health physics* 16(3):257-67

- Huston AC, Wright JC, Marquis J, Green SB (1999) How young children spend their time: Television and other activities. *Developmental Psychology* 35(4):912-925
- Institute of Medicine (2006) Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrients Requirements. . Washington, D.C. National Academy Press
- Institute of Medicine (2011) Dietary References Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: The National Academy Press.
- International Agency for Research on Cancer (1987) Lead and lead compounds: lead and inorganic lead compounds (Group 2B) and organolead compounds (Group 3). IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum Suppl 7:230-232
- Jain NB, Laden F, Guller U, Shankar A, Kazani S, Garshick E (2005) Relation between blood lead levels and childhood anemia in India *American journal of epidemiology* 161:968-973
- Jin Y, et al. (2011) Therapeutic efficiency of succimer used with calcium and ascorbic acid in the treatment of mild lead-poisoning. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 31:137-142
- Jones RL, et al. (2009) Trends in Blood Lead Levels and Blood Testing among US Children aged 1 to 5 Years, 1988-2004. *Pediatrics* 123:e376-e385
- Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL (2008) Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environmental health perspectives* 116(2):243-8 doi:10.1289/ehp.10424
- Kala SV, Jadhav AL (1995) Low level lead exposure decreases in vivo release of dopamine in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *Journal of neurochemistry* 65(4):1631-1635

- Karalekas PC, Ryan CR, Taylor FB (1983) Control of lead, copper, and iron pipe corrosion in Boston. *J Am Water Works Assoc* 75(2):92-95
- Karri SK, Saper RB, Kales SN (2008) Lead encephalopathy due to traditional medicines. *Curr Drug Saf* 3(1):54-59
- Keating EM, Fischer PR, Pettifor JM, Pfitzner M, Isichei CO, Thacher TD (2011) The effect of calcium supplementation on Blood Lead Levels in Nigerian Children. *The Journal of pediatrics* [In Press]
- Kehoe RA (1961a) The metabolism of lead in man in health and disease. *Archives of environmental health* 2:418-22
- Kehoe RA (1961b) The metabolism of lead in man in health and disease. 2(2). The metabolism of lead under abnormal conditions. *The Journal of the Royal Institute of Public Health and Hygiene* 24:129-143
- Keller CA, Doherty RA (1980) Distribution and excretion of lead in young and adult female mice. *Environmental research* 21(1):217-228
- Kemp FW, Neti PV, Howell RW, Wenger P, Louria DB, Bogden JD (2007) Elevated blood lead concentrations and vitamin D deficiency in winter and summer in young urban children. *Environmental health perspectives* 115(4):630-5
doi:10.1289/ehp.9389
- Kern M, Audesirk G (1995) Inorganic lead may inhibit neurite development in cultured rat hippocampal neurons through hyperphosphorylation. *Toxicology and applied pharmacology* 134:111-123

- Khan DA, Ansari WM, Khan FA (2011) Synergistic effects of iron deficiency and lead exposure on blood lead levels in children. *World journal of pediatrics* : WJP 7(2):150-4 doi:10.1007/s12519-011-0257-9
- Knox G, Mavinic D, Atwater J, MacQuarrie D (2005) Assessing the Impact of Corrosion Control Measures on Tap Drinking Water of the Greater Vancouver Regional District. *Canadian Journal of Civil Engineering* 32(5):948-956
- Ko S, Schaefer PD, Viacario CM, Binns HJ, Project. SY (2007) Relationships of video assessments of touching and mouthing behaviors during outdoor play in urban residential yards to parental perceptions of child behaviors and blood lead levels. . *Journal of exposure science & environmental epidemiology* 17(1):47-57
- Kochen J, Greener Y (1975) Interaction of ferritin with lead and cadmium. *Pediatric research* 9:323
- Kordas K, Stoltzfus RJ, Lopez P, Rico JA, Rosado JL (2005) Iron and zinc supplementation does not improve parent or teacher ratings of behavior in first grade Mexican children exposed to lead. *The Journal of pediatrics* 147(5):632-9 doi:10.1016/j.jpeds.2005.06.037
- Kumar A, Pastore P (2007) Lead and cadmium in soft plastic toys. *Current Sci* 93(6):818-822
- Kwong WT, Friello P, Semba RD (2004) Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *The Science of the total environment* 330(1-3):21-37
- Lacasaña M, Romieu I, Sanin LH, Palazuelos E, Hernandez-Avila M (2000) Blood lead levels and calcium intake in Mexico City children under five years of age.

- International journal of environmental health research 10(4):331-40
doi:10.1080/0960312002001537
- Laidlaw MA, Mielke HW, Filippelli GM, Johnson DL, Gonzales CR (2005) Seasonality and children's blood lead levels: developing a predictive model using climatic variables and blood lead data from Indianapolis, Indiana, Syracuse, New York, and New Orleans, Louisiana (USA). *Environmental health perspectives* 113(6):793-800
- Laidlaw MAS, Filippelli GM (2008) Resuspension of urban soils as a persistent source of lead poisoning in children: A review and new directions. *Appl Geochemistry* 23(8):2021-2039
- Lanphear BP, Burgoon DA, Rust SW, Eberly S, Galke W (1998) Environmental exposures to lead and urban children's blood lead levels. *Environmental research* 76(2):120-30 doi:10.1006/enrs.1997.3801
- Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C (2000a) Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 115(6):521-9
- Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C (2000b) Cognitive deficits associated with blood lead concentrations < 10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 115(6):521-529
- Lanphear BP, Hornung R, Ho M, Howard CR, Eberle S, Knauf K (2002) Environmental Lead Exposure during early childhood. *The Journal of pediatrics* 40:40-47

- Lanphear BP, et al. (2005a) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental health perspectives* 113(7):894-899
- Lanphear BP, et al. (2005b) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental health perspectives* 113(7):894-9
- Lanphear BP, Weitzman M, Eberly S (1996) Racial differences in Urban children's environmental exposures to lead. *American journal of public health* 86(10):1460-3
- Lasley SM, Greenland RD, Minnema DJ, Michaelson IA (1984) Influence of chronic inorganic lead exposure on regional dopamine and 5-hydroxytryptamine turnover in rat brain. *Neurochem Res* 9(12):1675-1688
- Lee PK, Touray JC, Baillif P, Ildephonse JP (1997) Heavy metal contamination of settling particles in a retention pond long the A-71 motorway in Sologne, France. *The Science of the total environment* 201(1):1-15
- Leggett RW (1993) An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans. *Environmental health perspectives* 101(7):598-616
- Leret ML, Garcia-Uceda F, Antonio MT (2002) Effects of maternal lead administration on monoaminergic, GABAergic and glutamatergic systems. *Brain Res Bull* 28(5):469-473
- Leroyer A, Nisse C, Hemon D, Gruchociak A, Salomez JL, Haguenoer JM (2000) Environmental Lead Exposure in a Population of Children in Northern France:

- Factors Affecting Lead Burden. American journal of industrial medicine 38:281-289
- Levallois P, Gingras S, Caron M, Phaneuf D (2008) Drinking water intake by infants living in rural Quebec (Canada). Science of The Total Environment 397:82-85
- Levallois P, St-Laurent J, Gauvin D, Courteau M (2011) Étude de la contamination par le plomb de l'environnement résidentiel sur la plombémie des jeunes enfants. Rapport présenté à Santé Canada. Institut national de santé publique du Québec.
- Levallois P, et al. (2014) The impact of Drinking Water, Indoor Dust and Paint on Blood Lead Levels of Children Aged 1-5 Years in Montreal (Québec, Canada). doi: 10.1038/jes.2012.129. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology 24(2):185-191
- Lidsky TI, Schneider JS (2003) Lead neurotoxicity in Children: Basic mechanisms and clinical correlates. Brain 126:5-19
- Lough GC, Schauer JJ, Park JS, Shafer MM, Deminter JT, Weinstein JP (2005) Emissions of metals associated with motor vehicle roadways. Environmental science & technology 39(3):826-836
- Lucas SR, Sexton M, Langenberg P (1996) Relationship between blood lead and nutritional factors in preschool children: a cross-sectional study. Pediatrics 97(1):74-8
- Lynch RA, Boatright DT, Moss SK (2000) Lead-contaminated imported tamarind candy and children's blood lead levels. Public Health Rep 115(6):537-543

- Mahaffey KR, Gartside PS, Glueck CJ (1986) Blood lead levels and dietary calcium intake in 1- to 11-year-old children: the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980. *Pediatrics* 78(2):257-62
- Mahaffey KR, Goyer R, Haseman JK (1973) Dose-response to lead ingestion in rats fed low dietary calcium. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 82(1):92-100
- Malcoe LH, Lynch RA, Keger MC, Skaggs VJ (2002) Lead sources, behaviors, and socioeconomic factors in relation to blood lead of native american and white children: a community-based assessment of a former mining area. *Environmental health perspectives* 110 Suppl 2:221-31
- Manton WI, Angle CR, Stanek KL, Kuntzelman D, Reese YR, Kuehnemann TJ (2003) Release of lead from bone in pregnancy and lactation. *Environmental research* 92(2):139-151
- Manton WI, Angle CR, Stanek KL, Reese YR, Kuehnemann TJ (2000) Acquisition and retention of lead by young children. *Environmental research* 82(1):60-80
- Markowitz ME, Rosen JF, Bijur PE (1990) Effects of iron deficiency on lead excretion in children with moderate lead intoxication. *The Journal of pediatrics* 116(3):360-364
- Markowitz ME, Sinnett M, Rosen JF (2004) A randomized trial of calcium supplementation for childhood lead poisoning. *Pediatrics* 113(1 Pt 1):e34-9
- Mauldin T, Meeks CB (1990) Sex differences in children's time use. *Sex Roles* 22(9-10):537-554
- Maxwell ED, Neumann CM (2008) Lead-tainted candy: A possible source of lead exposure to children. *Toxicol Environ Chem* 90(2):301-313

- Mickle MH (1998) Structure, Use, and Validation of the IEUBK Model. Environmental health perspectives 106(Suppl 6):1531-1534
- Mielke HW, Dugas D, Mielke PWJ, Smith KS, Gonzales CR (1997) Associations between soil lead and children's blood lead in urban New Orleans and rural Lafourche Parish of Louisiana. Environmental health perspectives 105(9):950-954
- Mielke HW, Powell ET, Shah A, Gonzales CR, Mielke PW (2001) Multiple metal contamination from house paints: consequences of power sanding and paint scraping in New Orleans. Environmental health perspectives 109(9):973-978
- Mielke HW, Reagan PL (1998) Soil is an important pathway of human lead exposure. Environmental health perspectives 106 (Suppl 1):217-29
- Miller GD, Massaro TF, Massaro EJ (1990) Interactions between lead and essential elements: a review. Neurotoxicology 11(1):99-119
- Miller MB, et al. (1996) Pool cue chalk: a source of environmental lead. Pediatrics 97(6 Pt 1):916-917
- Moore MR, Goldberg A (1985) Health implications of the hematopoietic effects of lead. In: Dietary and Environmental Lead : Human Health Effects (Mahaffey KR, ed). Amsterdam: Elsevier Science Publishers,
- Moore MR, Goldberg A, Meredith PA, Lees R, Low RA, Pocock SJ (1979) Contribution of drinking water lead to maternal blood lead concentrations. Clinical Chimica Acta 95(1):129-133
- Moore MR, Meredith PA, Campbell BC, Goldberg A, Pocock SJ (1977) Contribution of lead in drinking water to blood-lead. Lancet 2(8039):661-662

- Morse DL, Watson WN, Housworth J, Witherell LE, Landrigan PJ (1979) Exposure of children to lead in drinking water. *American journal of public health* 69(7):711-2
- Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V (2005) Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Archives of internal medicine* 165(18):2155-61
doi:10.1001/archinte.165.18.2155
- National Institute for Environmental Health Sciences (2003) Report on Carcinogens. Background document for Lead and Lead Compounds. National Institute for Environmental Health Sciences
- Navas-Acien A, Schwartz BS, Rothenberg SJ, Hu H, Silbergeld EK, Guallar E (2008) Bone Lead Levels and Blood Pressure Endpoints : A Meta-Analysis. *Epidemiology* 19(3):496-504
- Niyogi SK (1974) Tissue distribution of lead in cases of poisoning in children. *Forensic Sci* 3(2):199-202
- Núñez MT (201) Regulatory mechanisms of intestinal iron absorption-uncovering of a fast-response mechanism based on DMT1 and ferroportin endocytosis. *Biofactors* 36(2):88-97
- O'Flaherty EJ (1991) Physiologically based models for bone-seeking elements. II. Kinetics of lead disposition in rats. *Toxicology and applied pharmacology* 111(2):313-31
- O'Flaherty EJ (1993) Physiologically based models for bone-seeking elements. IV. Kinetics of lead disposition in humans. *Toxicology and applied pharmacology* 118(1):16-29

- O'Flaherty EJ (1995) Physiologically based models for bone-seeking elements. V. Lead absorption and disposition in childhood. *Toxicology and applied pharmacology* 131(2):297-308
- O'Flaherty EJ (1998) A physiologically based kinetic model for lead in children and adults. *Environmental health perspectives* 106 Suppl 6:1495-503
- Osawa T (2002) Treatment of Lead in Water pipe in Osaka city Osaka and its Technology. vol 42, p 28-37
- Otto D, et al. (1985) 5-Year follow-up study of children with low-to-moderate lead absorption: Electrophysiological evaluation. *Environmental research* 38(1):168-186
- Oulhote Y, et al. (2013) Implications of different residential lead standards on children's blood lead levels in France: Predictions based on a national cross-sectional survey. *Int J Hyg Environ Health* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.02.007>
- Parry C, Eaton J (1991) Kohl: a lead-hazardous eye makeup from the Third World to the First World. *Environmental health perspectives* 94:121-123
- Penuela N, Blemings KP, Fitch CW (2006) Protein, phosphorus, and vitamin E intakes are associated with blood lead levels among WIC infants in rural West Virginia. *Nutrition Research* 26:96-99
- Piomelli S (2002) Childhood Lead Poisoning. *Pediatr Clin N Am* 49:1285-1304
- Pirkle JL, Kauffman RB, Brody DJ, Hickman T, Gunter EW, Paschal DC (1998a) Exposure of the U.S. population to lead, 1991–1994. *Environmental health perspectives* 106(11):745-750

- Pirkle JL, Kaufmann RB, Brody DJ, Hickman T, Gunter EW, Paschal DC (1998b) Exposure of US Population to Lead, 1991-1994. Environmental health perspectives 106:745-750
- Pontifex AH, Garg AK (1985) Lead poisoning from an Asian Indian folk remedy. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 133(12):1227-1228
- Quarterman J, Morrison JN, Humphries WR (1978) The influence of high dietary calcium and phosphate on lead uptake and release. Environmental research 17(1):60-67
- Raab GM, Laxen DPH, Fulton M (1987) Lead from dust and water as exposure sources for Children. Environmental geochemistry and health 9(3-4):80-85
- Rabinowitz M, Leviton A, Needleman H, Bellinger D, Waternaux C (1985) Environmental correlates of Infant Blood Lead Levels in Boston. Environmental research 38:96-107
- Rabinowitz MB, Kopple JD, Wetherill GW (1980) Effect of food intake and fasting on gastrointestinal lead absorption in humans. The American journal of clinical nutrition 33(8):1784-8
- Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD (1976) Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. The Journal of clinical investigation 58(2):260-270
- Richardson E, Pigott W, Craig C, Lawson M, Mackie C (2011) North Hamilton Child Blood Lead Study Public Health Report. Hamilton (ON): City of Hamilton Public Health Services, Health Protection Division. Available on <http://www.hamilton.ca/NR/rdonlyres/453D1F95-87EE-47D2-87AB->

- [025498737337/0/Sep26EDRMS_n216098_v1_BOH11030_Child_Blood_Lead_P
revalence_Stud.pdf](#) (Accessed on May 13, 2014). In.
- Rogan WJ, Ware JH (2003) Exposure to lead in children – How low is slow enough ? The New England journal of medicine 348(16):1515-1216
- Rojas M, Seijas D, Squillante G (2006a) Blood lead levels and nutrition in an urban community in Venezuela. Toxicology & Environmental Chemistry 88(3):541-549
- Rojas M, Seijas D, Squillante G (2006b) Blood lead levels and nutrition in an urban community in Venezuela. Toxicological & Environmental Chemistry 88(3):541-549
- Romieu I, et al. (1994) Sources of lead exposure in Mexico City. Environ Health Perspect 102 4(384-389)
- Rosado JL, et al. (2006) Iron and/or zinc supplementation did not reduce blood lead concentrations in children in a randomized, placebo-controlled trial. The Journal of nutrition 136(9):2378-83
- Rothenberg SJ, Poblano A, Schnaas L (2000) Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. Neurotoxicology and teratology 22(4):503-510
- Rothenberg SJ, et al. (2002) Increased ERG a- and b-Wave Amplitudes in 7- to 10-Year-Old Children Resulting from Prenatal Lead Exposure. Investigative ophthalmology & visual science 43(6):2036-2044
- Roy A, Drapeau V (2004) Une saine alimentation, est-ce possible en 2004 ? Le médecin du Québec, Février 2004. vol 38, p 103-110

- Sanborn MD, Abelsohn A, Campbell M, Weir E (2002) Identifying and managing adverse environmental health effects: 3. Lead exposure. Canadian Medical Association journal 116(10):1287-1292
- Sandvig A, Kirmeyer G (2008) Contribution of Lead Sources to Lead Levels at the Tap. Water Quality Technology Conference, Cincinnati, OH.
- Sandvig A, et al. (2008) Contribution of Service Line and Plumbing Fixtures to Lead and Copper Rule Compliance Issues; Denver, Colorado (U.S.A), 2008. http://www.nuflowtech.com/Portals/0/pdfs/Service_Line_Lead_Pipes.pdf. (Accessed on December 01, 2012). Denver, Colorado (U.S.A)
- Saper RB, et al. (2004) Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. JAMA : the journal of the American Medical Association 292(23):2868-2873
- Sargent JD (1994) The role of nutrition in the prevention of lead poisoning in children. Pediatric annals 23(11):636-42
- Sayre JW, Katzel MD (1979) Household surface lead dust: its accumulation in vacant homes. Environmental health perspectives 29(179-182)
- Schell LM, Denham M, Stark AD, Ravenscroft J, Parsons P, Schulte E (2004) Relationship between blood lead concentration and dietary intakes of infants from 3 to 12 months of age. Environmental research 96(3):264-73 doi:10.1016/j.envres.2004.02.008
- Schlenker TL, Johnson-Fritz C, Mark D, Linke G, Murphy A, Matte T (1994) Screening for pediatric lead poisoning: comparability of simultaneously drawn capillary and venous blood samples. JAMA : the journal of the American Medical Association 271:1346-1348

- Schock MR (1990) Causes of temporal variability of lead in domestic plumbing systems. Environmental monitoring and assessment 15:59-82
- Schroeder MA, Lander J, Levine-Silverman S (1990) Diagnosing and Dealing with Multicollinearity. West J Nurs Res 12(2):175-187
- Schutz A, Bergdahl IA, Ekholm A, Skerfving S (1996) Measurement by ICP-MS of lead in plasma and whole blood of lead workers and controls. Occupational and environmental medicine 53(11):736-740
- Schwartz J, Landrigan PJ, Baker ELJ, Orenstein WA, von Lindern IH (1990) Lead-induced anemia: Dose-Response relationships and evidence for threshold. American journal of public health 80:165-168
- Schwartz J, Otto D (1991) Lead and minor hearing impairment. Archives of environmental health 46(5):300-305
- Sciarillo WG, Alexander G, Farrell KP (1992) Lead exposure and child behavior. American journal of public health 82(10):1356-60
- Sherlock JC, et al. (1984) Reduction in Exposure to Lead from Drinking Water and its Effect on Blood Lead Concentrations. Human and Experimental Toxicology 3:383-392
- Sherlock JC, Quinn MJ (1986) Relationship between blood lead concentrations and dietary lead intake in infants : Th Glasgow Duplicate Diet Study 1979 – 1980. Food Addit Contam 3(2):167-176
- Silbergeld EK (1992) Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. FASEB J 6:3201-3206

- Simons TJB (1986) Cellular interaction between lead and calcium. Br Med Bull 42(4):431-434
- Six KM, Goyer R (1970) Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium. The Journal of laboratory and clinical medicine 76(6):933-942
- Six KM, Goyer R (1972a) The influence of iron deficiency on tissue iron content and toxicity in ingested lead in the rat. The Journal of laboratory and clinical medicine 79(1):128-136
- Six KM, Goyer RA (1972b) The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. The Journal of laboratory and clinical medicine 79(1):128-136
- Sorrell M, Rosen JF (1977) Interactions of lead, calcium, vitamin D, and nutrition in lead-burdened children. Archives of environmental health 32(4):160-4
- Stark AD, Quah RF, Meigs JW, DeLouise ER (1982) The relationship of environmental lead to blood-lead levels in children. Environmental research 27(2):372-83
- Statistics Canada (2008) Life in metropolitan areas. The city/suburb contrast: How can we measure it ? Available on <http://www.statcan.gc.ca/pub/11-008-x/2008001/article/10459-eng.pdf> (Accessed on April 24, 2014). In.
- Stromberg U, Lundh T, Schutz A, Skerfving S (2003) Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update focusing on the petrol lead free period 1995–2001. Occupational and environmental medicine 60(5):370-372
- Strömberg U, Lundh T, Schütz A, Skerfving S (2003) Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update focusing on the petrol lead free period 1995–2001. Occupational and environmental medicine 60(5):370-372

- Suzuki T, Yoshida A (1979) Effect of dietary supplementation of iron and ascorbic acid on lead toxicity in rats. *The Journal of nutrition* 109(6):983-988
- Tang H-W, Huel G, Campagna D, Hellier G, Boissinot C, Blot P (1999) Neurodevelopmental evaluation of 9-month-old infants exposed to low levels of lead in utero: involvement of monoamine neurotransmitters. *Journal of applied toxicology* : JAT 19:167-172
- Textor J, Hardt J, Knüppel S (2011) DAGitty: A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams. *Epidemiology* 5(22):745
- Textor J, Liskiewicz M (2011) Adjustment Criteria in Causal Diagrams: An Algorithmic Perspective. In *Proceedings of the 27th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence* (UAI 2011), pp. 681-688, UAI press.
- Tong ST, Lam KC (2000) Home sweet home? A case study of household dust contamination in Hong Kong. *The Science of the total environment* 256(2-3):115-123
- Triantafyllidou S, Edwards M (2012) Lead(Pb) in Tap Water and in Blood: Implications for Lead Exposure in the United States. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 42(13):1297-1352
- Tuczai E, Cortolano F (1992) Reformulating PVC to eliminate heavy metals and protect performance. *Mod Plast*:123-124
- U.S. CDC (2002) Childhood lead poisoning associated with tamarind candy and folk remedies--California, 1999-2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 51(31):684-686

- U.S. CDC (2005) Preventing Lead Poisoning in Young Children. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service (CDC), Atlanta (USA)
- U.S. CDC (2007) Interpreting and managing blood lead levels < 10 µg/dL in children and reducing childhood exposures to lead: recommendations of CDC's Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention MMWR vol 56, 2007/11/03 edn, p 1-16
- U.S. CDC (2009) Children with Elevated Blood Lead Levels Related to Home Renovation, Repair, and Painting Activities - New York State, 2006-2007. Morbidity and Mortality Weekly Report 58(3):55-58
- U.S. CDC (2012a) Infant Lead Poisoning Associated with Use of Tiro, an Eye Cosmetic from Nigeria - Boston, Massachusetts, 2011. Morbidity and Mortality Weekly Report 61(30):574-576
- U.S. CDC (2012b) Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, Centers for Disease Control (ed).
- U.S. CDC (2012c) What Do Parents Need to Know to Protect Their Children? New Blood Lead Level Information. Available on http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm (Accessed on 10/09/2012). In.
- U.S. CDC (2013) Blood Lead Levels in Children Aged 1–5 Years — United States, 1999–2010. Morbidity and Mortality Weekly Report 64(13):245-248

- U.S. Environmental Protection Agency (1989) Review of the National Ambient Air Quality Standards for Lead : Exposure analysis methodology and validation, U.S. EPA Office of Air Quality Planning and Standards, EPA-450/2-89/011.
- U.S. Environmental Protection Agency (1991) National Air Quality and Emissions Trends Report 1989. Report prepared by U.S. EPA OAQPS. EPA-450/4-91-003.
- U.S. Environmental Protection Agency (1994a) Determination of trace elements in waters and wastes by inductively coupled plasma-mass spectrometry. EPA Method 200.8 US. Environmental Protection Agency
- U.S. Environmental Protection Agency (1994b) Guidance Manual for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children. EPA/540/R-93/081. Office of Emergency and Remedial Response, Washington, DC, USA.
- U.S. Environmental Protection Agency (2007) User's Guide for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children (IEUBK) Windows®. Environmental Protection Agency
- U.S. Environmental Protection Agency (2012) EPA Requires Phase-Out of Lead in All Grades of Gasoline. Available on <http://www.epa.gov/history/topics/lead/03.html>. (Accessed 10/11/2012). In.
- U.S. National Toxicology Program (2011) Health effects of low-level lead. Available on http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/ohat/Lead/Final/MonographHealthEffectsLowLevelLead_Final_508.pdf (Accessed on August 05, 2013). In: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, .
- U.S.CDC (2002) Managing Elevated Blood Lead Levels Among Young Children: Recommendations from the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning

- Prevention. Available on
http://www.cdc.gov/nceh/lead/CaseManagement/caseManage_main.htm
 (Accessed on October 14, 2014). In.
- U.S.CDC (2012) What Do Parents Need to Know to Protect Their Children? Update on
 Blood Lead Levels in Children.
http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm (Accessed on
 2014/03/07). In.
- U.S.EPA (1995) Seasonal rythms of blood lead levels: Boston, 1979-1983. Washington,
 D.C. Report N°: EPA-747-R-94-003. Environmental Protection Agency (USA)
- US Department of Housing and Urban Development (1997) Guidelines for the evaluation
 and control of lead-based paint hazards in housing. US HUD 1539-LPB.,
- van der Leer D, Weatherill NP, Sharp RJ, Hayes CR (2002) Modelling the Diffusion of
 LEad into Drinking Water. Appl Mathematical Modelling 26(6):681
- VanArsdale JL, Leiker RD, Kohn M, Merritt TA, Horowitz BW (2004) Lead Poisoning
 From a Toy Necklace. Pediatrics 114(4):1096-1099
- Villeda-Hernandez J, Barroso-Moguel R, Méndez-Armenta M, Nava-Ruis C, Huerta-
 Romero R, Rios C (2001) Enhanced brain regional lipid peroxidation in
 developing rats exposed to low level lead acetate. Brain Res Bull 55:247-251
- Vivier PM, Hauptman M, Weitzen SH, Bell S, Quilliam DN, Logan JR (2011) The
 important health impact of where a child lives: neighborhood characteristics and
 the burden of lead poisoning. Maternal and child health journal 15(8):1195-1202

- Wasserman GA, et al. (1994) Consequences of lead exposure and iron supplementation on childhood development at age four years. *Neurotoxicology and teratology* 16(3):233-240
- Wasserman GA, et al. (2000) The Yugoslavia Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicology and teratology* 22(6):811-818
- Watt GC, et al. (1996) Is lead in tap water still a public health problem? An observational study in Glasgow. *British medical journal* 313:979-981
- Weather underground (2012) Historical weather. Available on <http://www.wunderground.com/history/> (Accessed on January 2012). In.
- White PD, et al. (1998) The conceptual structure of the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. *Environmental health perspectives* 106 Suppl 6:1513-30
- WHO (1995) Biological indices of lead exposure and body burden. In: IPCS. *Inorganic lead. Environmental Health Criteria* 165:114-118
- Willett W (2012) *Nutrition Epidemiology*. Third Edition.,
- Wolf AW, Jimenez E, Lozoff B (2003) Effects of iron therapy on infant blood lead levels. *The Journal of pediatrics* 143(6):789-95 doi:10.1067/S0022-3476(03)00540-7
- Wright JP, et al. (2008) Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. *Public Library of Science Medicine* 5(5):101

- Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H (1999) Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. *American journal of public health* 89(7):1049-53
- Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H (2003) Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *The Journal of pediatrics* 142(1):9-14 doi:10.1067/mpd.2003.mpd0344
- Yiin LM, Rhoads GG, Lioy PJ (2000) Seasonal influences on childhood lead exposure. *Environmental health perspectives* 108(2):177-82
- Yip R, Dallman PR (1984) Developmental changes in erythrocyte protoporphyrin: roles of iron deficiency and lead toxicity. *The Journal of pediatrics* 104(5):710-3
- Yip R, Norris TN, Anderson AS (1981) Iron status of children with elevated blood lead concentrations. *The Journal of pediatrics* 98(6):922-5
- Yu CH, Yiin LM, Lioy PJ (2006) The bioaccessibility of lead (Pb) from vacuumed house dust on carpets un urban residences. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis* 26(1):125-134
- Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, Mahaffey KR, Fomon SJ (1978) Absorption and retention of lead by infants. *Pediatric research* 12(1):29-34
- Zimmermann MB, Muthayya S, Moretti D, Kurpad A, Hurrell RF (2006) Iron fortification reduces blood lead levels in children in Bangalore, India. *Pediatrics* 117(6):2014-21 doi:10.1542/peds.2005-2440

CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET MÉTHODOLOGIE

2.1. Objectifs de la thèse et méthodologie générale

2.1.1. Objectifs de la thèse

Les quatre objectifs principaux de la présente thèse sont les suivants:

Objectif #1 : Estimer, à l'aide d'une revue systématique de la littérature, l'amplitude des variations saisonnières de la PbS et les facteurs associés chez les enfants de 1-5 ans.

Objectif #2 : Modéliser les variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau de robinet, et évaluer l'impact potentiel de ces variations sur la PbS des enfants à l'aide du modèle IEUBK.

Plus spécifiquement, il s'agira d'estimer l'amplitude des variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau de robinet à Montréal (Canada) (1), d'estimer l'impact prédit de ces variations saisonnières sur la PbS, et de déterminer la proportion prédite des enfants censés dépasser le seuil d'action de 5 µg/dL pendant la saison chaude (2).

Objectif #3 : Évaluer la relation entre l'exposition cumulée au plomb de l'eau et la PbS chez les enfants de moins de 6 ans, résidant dans de vieux quartiers de Montréal (Canada). Plus spécifiquement, il s'agira d'estimer l'association entre l'exposition cumulée au plomb de l'eau (CWLEI) et la PbS

Objectif #4 : Déterminer si l'association entre l'exposition cumulée au plomb de l'eau sur la PbS est modifiée sur l'échelle additive par certaines caractéristiques

sociodémographiques de l'enfant, et certains facteurs nutritionnels. Plus spécifiquement, l'étude vise à évaluer si l'âge, le sexe, la race de l'enfant, la consommation de fer, de calcium, modifie l'association entre l'exposition cumulée au plomb de l'eau et la PbS des enfants de moins de 6 ans.

2.1.2. Méthodologie générale

Afin de répondre à nos questions de recherche, nous avons dans un premier temps entrepris une revue systématique de la littérature, afin de répondre à l'objectif #1, à savoir, quantifier l'amplitude des variations saisonnières de la PbS et les facteurs associés chez les enfants de 1-5 ans. Par la suite, nous avons analysé les données collectées sur le terrain, via l'étude à devis transversal qui a été conduite à Montréal entre le 10 septembre 2009 et le 27 mars 2010 (enquête #1). Les données recueillies n'incluaient pas les concentrations de plomb dans l'eau au cours des mois chauds. Ainsi, une enquête a été faite entre le 22 juin 2011 et le 6 septembre 2011, et incluait 100 résidences, aléatoirement choisies parmi celles visitées au cours de l'enquête #1. Au cours de cette visite, uniquement les échantillons d'eau de robinet ont été collectés. Les données ainsi collectées sur le terrain à Montréal ont permis de répondre aux objectifs #2, #3 et #4 de notre étude.

2.2. Méthodologie pour la revue systématique

2.2.1. Critères de sélection des études

Nous avons examiné toutes les études ayant fourni des données sur les variations saisonnières de la PbS chez enfants. Toutes les études qui répondaient aux critères d'inclusion suivants ont été enregistrées, indépendamment de l'année de publication: 1)

études avec un devis de cohorte; 2) échantillon d'étude incluant des enfants âgés de 1 à 5 ans; 3) études publiées dans des revues évaluées par les pairs; 4) études publiées en anglais ou en français; 5) études avec des données de PbS sur les différentes saisons de l'année. Les études étaient exclues si l'un des critères suivants était rempli: 1) n'ont pas clairement rapporté les moyennes géométriques de PbS à travers les saisons; 2) études au devis écologique (i.e. pas de données de suivi individuel); 3) n'est pas une recherche originale (commentaires, revues, opinions, avis, etc.). Cependant, certaines revues ont été consultées afin d'identifier des données tertiaires.

2.2.2. Stratégies de recherche

Une recherche documentaire informatisée et systématique des bases de données Pubmed, EMBASE, Web of Science, et CINHALL a été effectuée. Les termes de recherche utilisés pour identifier de potentielles études pertinentes étaient les suivants: blood lead, lead poisoning, season*, time, climate*, temporal, trends, daily, monthly, summer, spring, winter, fall, and change. Les opérateurs booléens ET et OU ont été utilisés. Ce dernier visant à faire la distinction entre les termes relatifs au même concept et le premier visant à relier les concepts les uns aux autres. En outre, nous avons utilisé le Medical Subject Headings thesaurus (MeSH) et l'indice des ressources CISMef de santé en français, afin d'identifier des synonymes. Les termes MeSH identifiés étaient ensuite inclus dans le processus. Nous avons également utilisé Google scholar (<http://scholar.google.com>), incluant les mêmes mots-clés et termes de recherche. Toutes les recherches ont été effectuées par l'un des auteurs (GN) entre le 1er novembre 2012 et le 30 juillet, 2013. Dans un deuxième temps, nous avons cherché des documents pertinents possibles par des titres, les résumés et les mots-clés. Un des auteurs (GN) a

vérifié la méthodologie et la pertinence des articles identifiés. Enfin, nous avons examiné la liste des références de chaque article identifié.

2.2.3. Extraction des données

Pour assurer la qualité de l'extraction de données, l'intégralité des textes de chacune des études identifiées était examinée de façon indépendante par deux des auteurs (GN & CG). Les deux auteurs ont utilisé le même formulaire d'extraction de données pour leur analyse et les données suivantes étaient extraites: 1) but de l'étude, 2) les méthodes de collecte de sang ou méthodes pour l'évaluation de la PbS, 3) la définition des saisons, 4) les caractéristiques des participants (âge, la race, et le statut socio-économique, si disponible), 5) caractéristiques descriptives de l'étude (lieu d'étude, date de l'étude, la méthode d'échantillonnage, taille de l'échantillon), et 6) cadre analytique tel que la moyenne de PbS et l'écart-type, statistiques et méthodes utilisées pour estimer les effets de saisonnalité sur la PbS, les estimations utilisées pour rendre compte des effets (coefficients de régression, les odds ratios, risque relatif, etc.), les variables d'ajustement. Les désaccords ont été résolus par consensus ou, à défaut, l'avis du troisième auteur (PL) a été sollicité. Pendant le processus d'extraction de données, certains articles ne contenaient pas d'informations détaillées, et des courriels ont été envoyés à neuf des auteurs concernés pour solliciter de plus amples informations. Deux d'entre eux n'ont pu être atteints en raison d'adresses courriel invalides, et un seul des sept autres a répondu à nos questions. Ces questions concernaient la définition de la période estivale selon les auteurs (McCusker 1979). Ces données supplémentaires ont été prises en compte dans notre classement des études et l'évaluation de leur qualité.

2.2.4. Critères de qualité des études

Chaque étude incluse a été évaluée pour sa qualité par deux des auteurs (GN & CG) à l'aide de trois critères spécifiques: 1) la méthode de collecte de sang, 2) la sélection des sujets, et 3) la définition des saisons. En cas de discordance entre les deux auteurs, une discussion était entreprise avec le troisième auteur (PL), afin de trouver un consensus. Les 3 critères précédemment cités étaient fondés sur notre sujet de recherche plutôt que sur une échelle de norme antérieurement publiée. Nous avons d'abord évalué la méthode de collecte de sang. Des études utilisant des échantillons de sang veineux étaient considérées comme étant de meilleure qualité pour que celles utilisant des échantillons de sang capillaire, étant donné que l'échantillonnage capillaire est plus sensible à la contamination que les prélèvements veineux (Schlenker et al. 1994). Une telle contamination pourrait être particulièrement problématique pendant les saisons chaudes. Le processus de sélection des participants pour chacune des études a également été évalué. Une sélection aléatoire des participants était considérée meilleure, puisque la sélection aléatoire prévient des biais de sélection (Hernán et al. 2004). Enfin, les études ayant une définition claire des saisons ont été considérées meilleures par rapport aux autres.

2.2.5. Analyses et synthèse des données collectées

Pour évaluer l'amplitude des variations de la PbS entre l'hiver et la période estivale, nous avons calculé le ratio des moyennes géométriques de PbS. Pour chacune des études incluses, la PbS moyenne observée au cours des mois chauds était divisée par celle observée au cours des mois froids, permettant d'obtenir le *warmer-to-colder ratio* (WCR). Pour les études ayant rapporté des analyses stratifiées, nous avons estimé la moyenne

combinée pondérée par la taille de l'échantillon, à partir de moyennes spécifiques à chaque strate.

$$\text{Moyenne pondérée} = \Sigma (\text{GM}_i * \text{Ni}) / \Sigma \text{Ni}$$

où GM_i représente la PbS rapportée dans la strate i , Ni étant le nombre d'enfants dans la strate i .

Les analyses graphiques ont également été effectuées pour évaluer l'influence potentielle des variables suivantes sur la distribution du WCR: 1) la latitude du lieu où l'étude a été menée, 2) la taille de l'échantillon, 3) le temps écoulé entre la plus haute et la plus basse PbS rapportées dans l'étude et 4) la différence de température médiane (hiver versus été) pour chaque lieu d'étude. Pour calculer cette dernière, nous avons utilisé des données météorologiques historiques disponibles en ligne (Weather underground 2012), lorsque cette information ne figurait pas dans l'étude.

Nous avons également effectué une méta-analyse n'incluant que des études qui ont rapporté pour chaque saison, la moyenne géométrique de PbS des enfants (GM) et la déviation standard géométrique correspondante (GSD). Pour ces études, l'écart type des WCRs était évalué en utilisant la méthodologie développée par Friedrich et al. (2011). Afin d'estimer la taille de l'effet combiné (i.e. le WCR combiné), les WCRs spécifiques à chaque étude ont été combinés en utilisant la méthode de Mantel-Haenszel à effets fixes. La moyenne de WCR, pondérée par l'inverse de la variance, était ensuite obtenue, ainsi que les intervalles de confiance à 95%. L'hétérogénéité statistique a été évaluée à l'aide du Q de Cochran, et de l'indice I^2 . Ce dernier est issu du Q de Cochran et estime la proportion de la variabilité globale attribuable à hétérogénéité inter-études, et a été utile étant donné le faible nombre d'études prospectives identifiées. Afin d'évaluer l'influence

de la PbS de base (i.e. observée pendant les mois froids) sur le WRC, nous avons stratifié les PbS de base en trois catégories ($<10 \mu\text{g/dL}$, $10\text{-}20 \mu\text{g/dL}$ et $\geq 20 \mu\text{g/dL}$). L'effet combiné était ensuite estimé pour chaque catégorie. Nous avons également effectué des analyses stratifiées selon l'âge des enfants (≤ 3 ans versus >3 ans), l'année de l'étude (≤ 1996 versus > 1996) et le lieu d'étude (plus de 35° de latitude Nord versus 'Autres'). L'utilisation de ce seuil était motivée par le fait qu'au-delà de 35° de latitude Nord, la production de vitamine D pendant les mois d'hiver est infinitésimale, telle que rapportée par ailleurs (Holick 2007).

2.3. Méthodologie pour l'étude épidémiologique menée à Montréal

2.3.1. Type d'étude, population cible et choix du lieu de l'étude

La présente étude a un devis transversal, avec une composante longitudinale. En effet, il y a eu dans l'étude deux composantes, une transversale qui incluait collecte d'échantillons environnementaux et de sang et une longitudinale qui concernait uniquement les échantillons d'eau de robinet. L'étude porte sur des enfants âgés de 1 à moins de 6 ans, lesquels sont rapportés comme étant la population la plus susceptible d'être exposée au plomb et les plus vulnérables aux effets délétères du plomb. Ces enfants ont été recrutés dans la cadre d'une enquête conduite à Montréal entre septembre 2009 et mars 2010, visant à identifier les sources résidentielles d'exposition au plomb et à estimer les concentrations de plomb dans ces différentes sources. Il s'agit d'une étude dont les premiers résultats sont aujourd'hui disponibles (Levallois et al. 2011; Levallois et al. 2014). Les enfants devaient résider dans d'anciens arrondissements ayant une grande proportion de résidences raccordées à l'aqueduc par une entrée de service en

plomb. À l'aide d'information fournie par l'École Polytechnique de l'Université de Montréal ainsi que par le Service des infrastructures, transport et environnement de la Ville de Montréal, quatre arrondissements de la ville de Montréal ont été sélectionnés: Mercier-Hochelaga-Maisonneuve, Verdun, Saint-Laurent et Villeray-Saint-Michel-Parc-Extension.



Figure 2.1 : Carte de l'île de Montréal en 2009 - 2010, telle qu'illustrée sur le site de la ville de Montréal (Source : <http://ville.montreal.qc.ca/>)

2.3.2. Critères de sélection et recrutement des participants

2.3.2.1. Critères de sélection

Pour être inclus dans l'étude, l'enfant devait remplir des critères spécifiques. Il devait :

- être âgé d'au moins un an et de moins de 6 ans;
- demeurer dans un des quatre arrondissements ci-dessus cités;
- avoir vécu dans la même résidence depuis au moins 1 an;
- consommer de l'eau de robinet;
- vivre dans une résidence possédant au maximum 3 unités.

L'enfant était à priori exclu de l'étude si au moins l'un des critères suivant était observé :

- enfant né hors du Canada;
- enfant ayant des parents ne parlant ni le français, ni l'anglais;
- enfant demeurant plus de 2 jours et une nuit dans une résidence autre que celle investiguée;
- enfant vivant dans une famille utilisant un système de filtration de l'eau;
- enfant atteint d'une maladie sévère et/ou prenant des médicaments pouvant influencer le métabolisme du plomb.

2.3.2.2. Recrutement des participants

Un total de 27 000 enfants inscrits dans la base de données fournie par la régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), respectaient nos critères d'âge et résidaient dans l'un des quatre arrondissements au moment de l'enquête. De ce groupe, un échantillon aléatoire de 9 500 enfants (un par adresse) habitant dans les arrondissements sélectionnés a été fourni par RAMQ. Les numéros de téléphone des familles ont été recherchés avec l'aide de l'outil Canada411 ainsi qu'avec le logiciel StreetSmart (Cole Information Service). Au total, 3 800 résidences avaient un numéro de téléphone valide. Une lettre de sollicitation, accompagnée du formulaire d'information préalable au consentement, a été envoyée dans chacune de ces familles. Un premier envoi de 100 lettres de sollicitation a été acheminé le 27 août 2009. Pour augmenter le nombre de participants recrutés, des envois subséquents de 200 lettres par semaine ont été effectués entre le 2 septembre et le 21 octobre 2009 inclusivement, et ce, dans chaque arrondissement selon une rotation. Une semaine après l'envoi des lettres, l'équipe de recherche a contacté le parent responsable de l'enfant afin de vérifier son intérêt et l'admissibilité de l'enfant à participer à l'étude. Lorsque joint, le parent devait répondre à un questionnaire téléphonique visant à vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion à l'étude. En cas d'intérêt du parent, et si l'enfant remplissait les critères d'inclusion, un rendez-vous était fixé pour une visite à domicile. Un(e) technicien(ne) spécialisé(e) en environnement et un(e) infirmier(ère) auxiliaire se présentaient à la résidence du participant afin d'effectuer la collecte des données. Deux formulaires ont été utilisés à cette fin : un premier administré par le (la) technicien(ne) spécialisé(e) en environnement, et visant à collecter l'information sur l'environnement résidentiel (Voir **annexe 1**). Un

second, administré par l’infirmier(ère) auxiliaire, portant sur la santé et la nutrition de l’enfant (Voir **annexe 2**). Le (la) technicien(ne) en environnement procédait ensuite à l’échantillonnage des poussières, de la peinture et de l’eau, après une observation de l’état d’entretien intérieur et extérieur de la résidence et de la chambre de l’enfant. Des informations plus précises au niveau de la tuyauterie de la résidence et d’autres informations sur la longueur et le diamètre des conduites, le type de matériaux utilisés et le type de soudure ont été notées. L’infirmier(ère) auxiliaire procédait au prélèvement sanguin. La durée moyenne des visites à domicile était de deux heures et trente minutes.

2.3.3. Collecte des données

La collecte initiale des données s’est déroulée entre le 10 septembre 2009 et le 27 mars 2010. Cette période ne couvrant pas l’été, un addendum a été apporté au protocole et une seconde collecte a été faite du 22 juin 2011 au 06 septembre 2011, mais se limitant à l’échantillonnage de l’eau de robinet. Cette dernière collecte couvrant la période d’été a été d’une grande importance pour la caractérisation de l’exposition et la définition de la variable d’exposition considérée dans les articles de la présente thèse.

2.3.3.1. Données sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des enfants recrutés dans le cadre de cette étude ont été collectées lors d’un entretien, à l’aide d’un questionnaire. Les parents ont ainsi été interviewés par un(e) professionnel(le) formé(e). Les informations relatives à l’enfant incluaient l’âge, le sexe, l’origine ethnique (Caucasiens, Africains et Caraïbes, Asiatiques, Latino et Hispano-américains, Arabes et Moyen-Orient), la taille, le poids au jour de la visite, et le poids à la naissance. Les données relatives aux parents comprenaient le niveau d’éducation, statut professionnel (employés versus chômeurs), le

statut de propriété (propriétaire versus locataire), le niveau de revenu familial, le groupe ethnique, le statut marital.

2.3.3.2. Collecte des échantillons de sang

Un(e) infirmier(ère) auxiliaire expérimenté(e) a procédé, avec l'aide du parent ou d'un(e) technicien(ne), au prélèvement sanguin. Les tubes lavande de 6 ml, testés comme étant sans plomb, et contenant l'acide éthylènediamine tétra-acétique (EDTA) comme anticoagulant, étaient utilisés pour le prélèvement du sang veineux au bras de l'enfant. Un volume sanguin de 2-4 ml a été prélevé. Lorsque le prélèvement était infructueux, une seconde tentative était effectuée sur l'autre bras avec l'accord du parent et de l'enfant. Si ce second essai s'avérait infructueux, l'infirmier(ère) proposait qu'un(e) autre infirmier(ère) procède au prélèvement quelques jours plus tard. Les prélèvements sanguins ont été conservés à 4°C jusqu'au jour de l'analyse par le Centre de Toxicologie du Québec (CTQ).

2.3.3.3. Échantillonnage de l'eau de robinet

L'échantillonnage de l'eau du robinet a été effectué à partir du robinet de la cuisine. L'échantillonnage consistait à prélever un total de 5 litres d'eau dans des contenants préacidifiés. Cinq échantillons d'eau froide ont été prélevés. Le premier échantillon était prélevé après 5 minutes d'écoulement, à débit usuel. Ensuite, après une stagnation de 30 minutes, quatre échantillons consécutifs étaient prélevés à partir du premier jet : 30 minutes de stagnation -1er litre -2e litre -3e litre et - 4e litre, en évitant la perte d'eau entre les différents échantillons. L'aérateur du robinet d'échantillonnage a été conservé tout au long de l'échantillonnage et un débit usuel de 5 à 7 litres/minute a été utilisé. Ce débit a été mesuré lors de l'écoulement de 5 minutes et aussi la température de l'eau a été

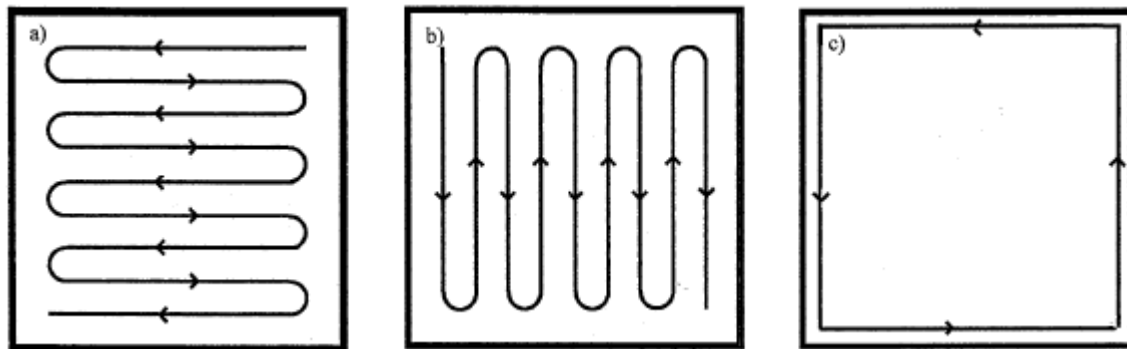
mesurée après 3 minutes d'écoulement. À la suite de l'échantillonnage du 4^e litre après stagnation, le débit était de nouveau mesuré aux fins de vérification. La confirmation de l'absence de consommation d'eau durant la stagnation était possible dans le cas de résidences unifamiliales. Dans le cas de résidences de type multilogements, la stagnation ne pouvait être confirmée que dans la partie de la plomberie interne correspondant à la section située après le branchement de raccordement des logements multiples. La stagnation dans cette section est contrôlée par le résident du logement échantillonné. Toutefois, dans la plupart des cas, ces branchements sont situés à l'entrée du bâtiment, et l'entrée de service est commune à tous les logements. Aucune information sur l'emplacement des branchements des bâtiments échantillonnés n'était disponible. L'utilisation de l'eau potable par les autres logements durant la période d'échantillonnage n'a donc pas été vérifiée.

Le même protocole d'échantillonnage a été respecté pour la première campagne faite entre le 10 septembre 2009 et le 27 mars 2010 (incluant 313 résidences) et pour la seconde campagne faite entre le 22 juin 2011 et le 06 septembre 2011 (incluant 100 résidences aléatoirement choisies parmi les 313 résidences ayant fait l'objet de la première campagne). Lors de la première campagne, une observation de la tuyauterie était effectuée après l'échantillonnage de l'eau.

2.3.3.4. Échantillonnage des poussières résidentielles

Trois pièces ont été échantillonnées dans chaque résidence lors de la première campagne: la chambre de l'enfant, l'entrée de la résidence la plus fréquentée par la famille et dans une troisième pièce fréquemment utilisée par l'enfant. Ces trois échantillonnages étaient effectués au niveau du plancher, idéalement au centre de la

pièce. Une surface lisse était privilégiée pour l'échantillonnage. La méthode consistait à échantillonner avec une lingette humide une surface de 30,5 cm² (1 pi²), à l'aide d'un gabarit, en suivant les étapes présentées à la figure 2.2. Le technicien effectuait un « S » à la verticale (a), puis à l'horizontale (b) et finissait par suivre le contour du gabarit (c).



Tiré d'ASTM E-1728 (US Department of Housing and Urban Development 2003).

Figure 2.2: Échantillonnage à l'intérieur du gabarit des poussières de planchers

Le technicien procédait aussi à l'échantillonnage du rebord de fenêtre de la chambre de l'enfant, ainsi que l'entre-fenêtre, si possible. Dans une résidence sur deux, un témoin de lingette (blanc) a été effectué, c'est-à-dire en procédant à la manipulation de la lingette comme lors de l'échantillonnage, sans toutefois la faire entrer en contact avec une surface. Une fois par semaine, un témoin de gabarit était effectué, c'est-à-dire un échantillonnage d'un gabarit vierge à l'aide d'une lingette. Cette dernière était passée sur le cadre intérieur du gabarit afin de s'assurer qu'aucune contamination n'était présente.

2.3.3.5. Échantillonnage des peintures

L'évaluation de la peinture s'est faite lors de la première campagne et était effectuée par un appareil à fluorescence à rayon X (XRF) (Niton XLP 300A). Lors la collecte de données, cinq pièces étaient sélectionnées pour évaluation avec l'appareil XRF, en

fonction de la fréquence de leur utilisation par l'enfant ou du niveau de détérioration des surfaces peintes. La procédure consistait à prendre 2 mesures de 30 secondes chacune, en déplaçant l'appareil de quelques centimètres pour la deuxième mesure. Si cette dernière était $\geq 0,5 \text{ mg/cm}^2$, une troisième mesure était faite pour confirmer le résultat. Ce protocole de mesure a été adapté de celui de l'*US Department of housing and Urban Development* (1997)(US Department of Housing and Urban Development 1997). Si l'état de la peinture était détérioré et si des écailles de peinture étaient présentes à la surface des murs ou sur le plancher, celles-ci étaient récupérées pour fins d'analyses.

2.3.4. Analyses de laboratoire

2.3.4.1. Détermination quantitative du plomb sanguin

Les échantillons de sang total ont été dilués avec une solution basique contenant un surfactant et de l'ammoniaque, et ensuite, ils étaient analysés par spectrométrie de masse ICP-MS (Perkin Elmer Elan-6000) dans le laboratoire de toxicologie de l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ). Les limites de détection et de quantification de l'appareillage utilisé étaient respectivement de $0,02 \text{ } \mu\text{g/dL}$ et $0,08 \text{ } \mu\text{g/dL}$. Le contrôle de qualité interne était effectué à l'aide des étalons fournis par l'INSPQ (L0902 depsg, $1,87 \text{ } \mu\text{g/dL}$; QMEQAS08B05 depsg, $6,25 \text{ } \mu\text{g/dL}$; and QMEQAS08B08 depsg, $30 \text{ } \mu\text{g/dL}$). Des duplicatas étaient insérés après chaque lot de 10 échantillons de sang, afin de vérifier la précision de l'appareil. Le coefficient de corrélation était de 0,992.

Une PbS $\geq 10 \text{ } \mu\text{g/dL}$ était déclarée à la Direction de santé publique de l'Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, selon la procédure de déclaration des maladies et intoxications à déclaration obligatoire au Québec.

2.3.4.2. Détermination quantitative du plomb de l'eau

Les échantillons d'eau prélevés lors de la première campagne ont été analysés par un laboratoire certifié de la compagnie MAXXAM Analytique Inc. Le protocole d'analyse utilisé était semblable à celui proposé par l'US EPA (U.S. Environmental Protection Agency 1994a). Une légère modification au protocole a été apportée pour le temps d'acidification. Une digestion à l'acide de 24 heures a été effectuée au lieu des 16 heures initialement proposées au protocole. Ce changement permettait de récupérer la fraction particulaire du plomb. Les échantillons ont été analysés avec la méthode ICP-MS à cellule de collision en mode de sélection d'ions. Les limites de détection et de quantification de la méthode utilisée étaient respectivement de 0,01 µg/L et 0,02 µg/L. La reproductibilité entre l'analyse des mêmes échantillons a été obtenue par la corrélation des valeurs des échantillons et de leurs duplicatas. Le coefficient de corrélation de ces duplicatas était de 0,99.

La quantification du plomb total dans les échantillons d'eau collectés lors de la seconde campagne a été réalisée par le centre d'expertise en analyse environnementale du Québec (laboratoire provincial de référence). La méthode utilisée était la même que celle utilisée pour la quantification du plomb total dans les échantillons d'eau collectés lors de la première campagne. La limite de détection était de 0,01 µg/L et la limite de quantification de 0,03 µg/L.

Pour chacune des deux campagnes, si des concentrations de plomb s'avéraient supérieures à la norme québécoise sur la qualité de l'eau potable (10 µg/L après 5 minutes d'écoulement), les résultats obtenus ainsi que les informations nominales

concernant ces résidences étaient transmises à la municipalité et à la direction de la santé publique de Montréal afin d'effectuer un suivi, si nécessaire.

2.3.4.3. Détermination quantitative du plomb des poussières

Les analyses en laboratoire ont été réalisées selon une méthode mise au point par le Centre de Toxicologie du Québec (CTQ), soit par spectrométrie de masse à plasma d'argon (ICP-MS) (Elan-6000, Perkin Elmer, Massachusetts, États-Unis). La calibration a été effectuée par des standards aqueux. Les limites de détection et de quantification de la méthode étaient respectivement de 0,01 µg/g et 0,02 µg/g. Le pourcentage de récupération des matériaux de référence variait de 82 à 100 %. Il s'agit de la perte ou du gain de l'intensité du signal sur des matrices de sources différentes.

2.3.4.4. Détermination quantitative du plomb des peintures

Environ 200 mg d'écailles de peinture étaient nécessaires pour l'analyse du plomb. La méthode utilisée a été mise au point par le CTQ. Les analyses des échantillons de peinture ont été faites avec la méthode ICP-MS (Elan-6000, Perkin Elmer). La calibration a été effectuée avec des standards aqueux. Les limites de détection et de quantification étaient respectivement de 10 µg/g et 30 µg/g. Le pourcentage de récupération du matériel de référence était de 92,2 %.

2.3.5. Estimation quantitative des nutriments ingérés

Cette estimation a été faite à partir des données recueillies à la question 36 du formulaire en annexe 2. Il s'agit d'un questionnaire de fréquence nutritionnelle. Le parent devait fournir des informations sur les habitudes nutritionnelles de l'enfant au cours des 3 mois précédant le jour de la visite. Les quatre groupes alimentaires répertoriés dans le

guide alimentaire canadien (viandes et substituts, lait et substituts, produits céréaliers, fruits et légumes), et les lipides ont été scindés en 72 catégories d'aliments. Les portions étaient exprimées en unités de poids ou de volume. Afin de convertir ces unités en quantité de nutriment ingérée par jour, nous avons fait appel à l'échelle de comparaison très souvent utilisée et inspirée de Diabète-Québec et de Roy (Diabète-Québec ; Roy and Drapeau 2004). Le questionnaire d'enquête nous indiquait si la fréquence de la portion consommée se référait à un jour, une semaine ou un mois. Le nombre de portions par unité de temps était alors converti en 'nombre de portions par jour' en multipliant la fréquence de consommation par 1, 0,14 ou 0,33 selon que l'unité de temps rapportée dans le questionnaire était le jour, la semaine ou le mois. Pour chaque participant, le nombre de portions par jour, ainsi que la valeur nutritionnelle de chaque aliment étaient indépendamment vérifiées par deux personnes. La quantité de nutriment ingérée à partir d'un aliment était estimée en utilisant le poids de cet aliment (en gramme) et sa valeur nutritionnelle telle que rapportée dans la table de consommation des aliments publiée par Desaulniers & Dubost (Desaulniers and Dubost 2007). La quantité totale de nutriments ingérée par jour était ensuite obtenue en additionnant les quantités de nutriments dans chaque aliment consommé. La table de consommation des aliments publiée par Desaulniers & Dubost, sur laquelle se sont appuyées nos analyses, décrit la valeur nutritive de 5516 aliments et près de 143 constituants alimentaires. La majorité des données de cette table sont tirées du fichier canadien sur les éléments nutritifs (FCEN) (Health Canada 2010b). Le FCEN contient les teneurs moyennes en éléments nutritifs de la majorité des aliments vendus au Canada. Ces données proviennent de la compilation exhaustive des données analytiques du Ministère de l'agriculture des États-Unis (United

States Department of Agriculture – USDA) contenues dans le *Nutrient Database for Standard Reference*. Cette table est mise à jour de façon régulière, en rassemblant chaque fois les suppléments de l'USDA (Standard Releases), les publications scientifiques pertinentes, les données de l'industrie concernant les produits commerciaux courants, et les résultats d'analyses menées par le gouvernement canadien. Par conséquent, ce sont des quantités représentatives de la teneur moyenne en éléments nutritifs des aliments vendus au Canada qui sont indiquées dans le fichier. Ces moyennes tiennent compte de l'origine d'un aliment donné dans les différentes régions du Canada. Pour chaque aliment, la valeur nutritive qui est dans cette table tient compte, non seulement de la portion comestible, mais aussi des quantités de nutriments qui sont ajoutés lors de la transformation (le cas échéant).

2.3.6. Variables disponibles pour l'étude faite à Montréal

2.3.6.1. Variables sous étude pour l'objectif #2

La variable dépendante était la concentration de plomb dans l'eau de robinet (en µg/l). Les variables indépendantes étaient : le débit de l'eau (en litre/seconde), le quartier de résidence, le type de résidence (1=maison unifamiliale, 2= autres types), l'âge de la résidence, la présence ou non de canalisation en plomb (0= pas de canalisation en plomb, 1= canalisation en plomb probable), le nombre de résidents, l'étage où se situait le robinet d'où a été fait le prélèvement (0= rez-de-chaussée, 1= premier étage, 2= deuxième étage, 3= troisième étage), la température de l'eau de robinet, et la saison du prélèvement (1=hiver, 2 = automne, 3= été). La période allant du 10 septembre au 15 décembre a été considérée comme l'automne et celle du 16 décembre au 27 mars comme l'hiver. Le choix du 15 décembre comme limite entre l'automne et l'hiver a été motivée par le fait

que c'est la date à laquelle la température de l'eau de robinet est passée en-dessous de 10 °C. La collecte des échantillons d'eau pour la période d'été s'est faite du 22 juin au 6 septembre. Pour les analyses sur le sous-échantillon de 100 résidences ayant fait l'objet de la campagne d'été, nous avons également considéré l'intervalle de temps entre la première et la seconde visite.

2.3.6.2. Variables sous étude pour les objectifs #3 et #4

La variable dépendante était la PbS (en µg/dl), et l'exposition d'intérêt était l'indice d'exposition cumulée à l'eau de robinet (en µg/kilogramme de poids corporel). Les covariables potentielles étaient : la concentration en plomb des poussières de plancher (en µg/pi²), la concentration en plomb des poussières du rebord des fenêtres (en µg/pi²), la concentration en plomb des peintures (en mg/kilogramme d'écailles de peinture), l'âge de l'enfant, le sexe de l'enfant (1=garçon, 0=filles), le groupe ethnique (1=Caucasien, 2=Non-Caucasien), la durée d'allaitement (en mois), la fréquence de fréquentation de la garderie (en nombre de jours par semaine), le nombre de repas consommés par jour, l'exposition passive au tabagisme à la maison ou ailleurs (1=oui, 0=non), le statut d'emploi de la mère (1=employée, 0=sans emploi), l'exposition professionnelle au plomb d'au moins un parent (1=oui, 0=non), le plus haut diplôme obtenu par la mère (1=secondaire, 2=post-secondaire, 3=universitaire), le statut de propriété du parent (1=propriétaire, 0=locataire), la fréquence de nettoyage de la maison (0=au moins une fois par semaine, 1=moins d'une fois par semaine), le nombre de résidents dans la maison, le quartier de résidence, la présence d'une industrie à proximité, la saison du recrutement (1=hiver, 2=automne), la quantité de fer ingérée par jour, et la quantité de calcium ingérée par jour.

2.3.7. Analyses statistiques

Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour vérifier la normalité des variables dépendantes. Lorsque la normalité était rejetée, une transformation logarithmique était appliquée, et la normalité de la distribution de la variable était de nouveau vérifiée. La normalité était acceptée pour une p-valeur du test de Shapiro-Wilk plus grande que 0,05. Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer les moyennes de concentration de plomb dans l'eau entre les 3 saisons (automne, hiver, et été). Le test t de student et l'analyse des variances (ANOVA) ont été utilisés pour comparer les moyennes géométriques de PbS entre différentes strates de variables indépendantes, lorsqu'il existait 2 strates (par exemple entre les filles et les garçons) ou plus de 2 strates, respectivement. L'analyse de covariance a été entreprise pour obtenir les moyennes géométriques de la variable dépendante ajustées entre différentes strates d'une variable discrète.

2.3.7.1. Analyses spécifiques à l'objectif #2

Deux approches ont été utilisées pour modéliser les variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau. Dans la première approche, nous avons considéré que les fluctuations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau suivaient une fonction sinusoïdale :

$$\text{Concentration} = A * \sinus \left[\left(\frac{2\pi}{365,2} \right) * (\text{Jour} - B) \right] + C$$

Le nombre de jours allait de 0 à 360, le nombre 0 étant attribué au jour où les visites à domicile pour fins de prélèvement ont commencé (i.e. le 10 septembre). Les paramètres A, B et C du modèle ont été obtenus par la régression non-linéaire. Le pseudo-R² a

ensuite été calculé pour estimer le degré d'adéquation du modèle. D'autre part, les modèles additifs généralisés (GAM) combinés avec des approches de lissage par spline ont été utilisés afin d'ajuster la meilleure courbe aux données. À cette fin, les procédures GAM et TRANSREG de SAS ont été utilisées. Les valeurs de concentrations de plomb dans l'eau, prédites par la fonction sinusoïdale (obtenue par régression non-linéaire) ont été comparées à celles prédites par la courbe de lissage. L'écart entre les deux courbes a été estimé par l'erreur absolue relative moyenne (ERM).

$$ERM = 1/n * \sum_{k=1}^n |(E_k - O_k) / O_k|$$

Avec

n = nombre de jours

E_k = valeur prédite par la courbe de lissage

O_k = valeur obtenue par le modèle de régression non-linéaire

La seconde approche était limitée à un sous-échantillon de 100 résidences ayant fait l'objet de suivi au cours de l'été. Chaque résidence avait deux valeurs de concentration de plomb dans l'eau : la concentration mesurée sur l'échantillon prélevé lors de la première campagne (automne ou hiver dépendamment de la date de la première visite), et la concentration mesurée sur l'échantillon prélevé lors de la campagne d'été. L'analyse longitudinale a été faite à l'aide du modèle linéaire mixte. À l'aide du logiciel SAS, la procédure PROC MIXTE a été utilisée, et l'énoncé REPEATED a permis de tenir compte des mesures répétées. La méthode du maximum de vraisemblance restreint a été utilisée pour choisir la matrice variance/covariance la plus adéquate pour la modélisation. Pour cette dernière, deux variables ont été créées : la variable 'TIME' qui indiquait la

concentration en plomb dans l'eau observée pour chacune des campagnes (1 = concentration lors de la campagne d'été, 0 = concentration lors de la première campagne), et la variable 'REFERENCE PERIOD' qui indiquait la saison au cours de laquelle la première campagne a été faite (1= la première visite s'est faite entre le 16 décembre et le 27 mars, 0= la première visite a été faite entre le 10 septembre et le 15 décembre). Le coefficient de régression associé à la variable 'TIME' indiquait la différence marginale des concentrations en plomb dans l'eau entre la première et la seconde campagne, dans les maisons ayant eu leur première visite en automne (i.e. lorsque REFERENCE PERIOD = 0). Par ailleurs, le coefficient de régression associé à la variable 'REFERENCE PERIOD' indiquait la différence marginale des concentrations en plomb dans l'eau entre l'automne et l'hiver durant la première campagne (i.e. lorsque TIME = 0).

Pour chacune des analyses visant à estimer l'influence de la saison sur les concentrations de plomb dans l'eau, des modèles ont été construits séparément pour les échantillons prélevés après 30 minutes de stagnation, et pour ceux prélevés après 5 minutes d'écoulement. Pour chaque analyse, les modèles de régression ont été construits séparément pour les maisons possédant possiblement une canalisation en plomb, d'après l'algorithme de classification développé par Deshommes et al. (2013), et les maisons sans canalisation en plomb.

2.3.7.2. Analyses spécifiques à l'objectif #3

Afin d'estimer l'association entre l'exposition cumulée au plomb et la PbS, la régression linéaire a été utilisée. À cette fin, la transformation logarithmique a été faite au préalable pour normaliser la distribution de PbS. L'exposition cumulée au plomb de l'eau

de robinet (CWLEI) a été entrée dans le modèle comme une variable continue, puis dans un second modèle comme une variable catégorielle. Plus spécifiquement, l'indice d'exposition cumulée a été catégorisé en quartiles et les variables indicatrices ont été créées, puis intégrées dans le modèle. Le quartile le plus bas a été considéré comme le niveau de référence. Les moyennes ajustées du Log(PbS), ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% ont été obtenus par la régression multiple. L'exponentielle de ces coefficients de régression a été calculée, fournissant ainsi le ratio de PbS qui compare la moyenne prédite de chaque quartile avec celle du quartile le plus bas. Par la suite, la variable d'exposition a été introduite dans un troisième modèle de régression après avoir été catégorisée en 6 strates, basées sur les percentiles suivants : $< p_{10}$, $p_{10}-p_{25}$, $p_{25}-p_{50}$, $p_{50}-p_{75}$, $p_{75}-p_{90}$, et $\geq p_{90}$. Cette approche a permis d'évaluer la présence d'une tendance, et donc d'accepter ou de réfuter l'hypothèse d'une relation dose-réponse entre l'exposition cumulée au plomb de l'eau et la PbS. Les mêmes analyses ont été faites par la suite, en considérant plutôt comme mesure d'exposition, la concentration ponctuelle du plomb de l'eau (i.e. celle mesurée le jour de la visite). Le but était d'estimer la robustesse de l'indice d'exposition cumulée, et de déterminer si la variance résiduelle du modèle était réduite en utilisant l'indice d'exposition cumulé plutôt que la concentration ponctuelle de plomb dans l'eau. Dans un second temps, nous avons fait une analyse de sensibilité afin de vérifier la robustesse de l'indice d'exposition cumulée. Pour ce faire, nous avons reconstruit l'indice d'exposition cumulé, en faisant varier le taux d'absorption gastro-intestinale et en considérant plusieurs scénarios d'exposition. Plus précisément, nous avons considéré les taux d'absorption de 50%, 75% et 90%, et pour chacun d'eux, nous avons considéré les trois scénarios d'exposition suivants : Le scénario 80:20 (qui

assume que la consommation quotidienne de l'enfant est composée à 80% de l'eau ayant stagné dans les conduits et à 20% de l'eau écoulée pendant au moins 5 minutes), le scénario 50:50 et le scénario 20:80. Nous avons également testé le scénario 0:100 et 100:0, mais en assumant une absorption gastro-intestinale de 50%. Toutes ces simulations permettaient de tester si la force et la direction de l'association estimée entre l'exposition cumulée au plomb de l'eau et la PbS restaient consistantes lorsque les hypothèses considérées au départ pour construire l'indice d'exposition cumulée étaient violées.

2.3.7.3. Analyses spécifiques à l'objectif #4

Pour déterminer l'influence des facteurs sociodémographiques et nutritionnels sur l'association entre l'exposition cumulative au plomb de l'eau et la PbS, l'indice d'exposition (assumant le scénario 80:20 et un taux d'absorption gastro-intestinal de 50%) a été dichotomisé en prenant la médiane de sa distribution comme valeur seuil. Concernant les quantités de calcium et de fer ingérées par jour, ces variables étaient catégorisées suivant le seuil d'apports quotidiens adéquats, tels que définis par l'institut américain de Médecine (Institute of Medicine 2006; Institute of Medicine 2011). Ainsi, un participant était classé comme ayant une ingestion quotidienne "inadéquante" en calcium pour des valeurs inférieures à 500 mg/jour (si le sujet était âgé de 1 à 3 ans) ou 800 mg/jour (pour ceux âgés de 4 à 8 ans). Pour l'ingestion en fer, l'ingestion quotidienne était jugée "inadéquante" pour une valeur inférieure à 7 mg/jour (pour des sujets de 1 à 3 ans) ou 10 mg/jour (pour des sujets de 4 à 8 ans).

Quatre catégories ont été ensuite créées, et chacun des participants a été alloué à l'une d'elle, dépendamment de son exposition cumulative au plomb de l'eau et de sa

caractéristique sociodémographique (ou sa consommation quotidienne de micronutriments). Pour chacun des potentiels modifiants étudiés, les quatre catégories, ainsi que le groupe de référence choisi (indiqué par f_{00}), sont reprises dans le tableau 2.1

Tableau 2.1. Catégories créées pour les variables afin d'estimer l'effet conjoint de l'exposition et du potentiel modifiant sur la PbS

		Facteur modifiant potentiel				
	CWLEI [†]	Âge (année)	Sexe	Ethnie	Calcium	Fer
f_{00}	$\leq 0,72$	3 - 5	Fille	Caucasien	Adéquat	Adéquat
f_{01}	$\leq 0,72$	1 - 3	Garçon	Non-Caucasien	Inadéquat [‡]	Inadéquat [£]
f_{10}	$> 0,72$	3 - 5	Fille	Caucasien	Adéquat	Adéquat
f_{11}	$> 0,72$	1 - 3	Garçon	Non-Caucasien	Inadéquat [‡]	Inadéquat [£]

[†]Indice d'exposition cumulative au plomb de l'eau (assumant un taux d'absorption gastro-intestinal de 50% et, basé sur le scénario selon lequel l'eau consommé quotidiennement par l'enfant est à 80% l'eau ayant stagné, et à 20% l'eau après un écoulement d'au moins 5 minutes; [‡]Apport quotidien en calcium < 500 mg pour les enfants âgés de 1 à 3 ans ou < 800 mg pour ceux âgés de 4-8 ans; Apport quotidien en fer < 7 mg pour les enfants âgés de 1 à 3 ans ou < 10 mg pour ceux âgés de 4-8 ans.

Des variables indicatrices ont été créées pour les catégories ainsi créées. La modification de l'association entre l'exposition cumulée au plomb de l'eau et la PbS par le facteur potentiellement modifiant a ensuite été estimée par introduction des variables indicatrices dans le modèle de régression. L'évaluation de cette modification d'effet s'est faite sur l'échelle additive. À cette fin, la variable PbS n'a pas été transformée dans le cadre de cet objectif #4 de la thèse. Par conséquent, afin d'obtenir des mesures de dispersion valides pour les coefficients de régression, nous avons fait une analyse bootstrap utilisant l'échantillonnage aléatoire avec remise. Au total, 1000 échantillons

bootstrap ont été générés, et 1000 régressions linéaires avec ajustement pour les mêmes covariables ont été faites (une pour chaque échantillon). Nous avons ensuite utilisé la procédure UNIVARIATE pour obtenir la distribution de chacun des coefficients de régression. Nous avons conclu en l'existence d'une modification significative de la mesure d'association lorsque l'intervalle entre le 5^{ème} et le 95^{ème} percentile de la distribution du coefficient associé à la catégorie f_{11} (voir tableau 2.1) ne contenait pas la valeur nulle (i.e. zéro). Dans ces cas, l'association entre l'exposition cumulative au plomb de l'eau et la PbS a été faite séparément pour chaque strate du facteur modifiant.

2.3.7.4. Choix des covariables

Les diagrammes causaux ont été utilisés pour choisir les covariables sur lesquelles il fallait ajuster dans les modèles de régression. Sur la base d'une revue approfondie de la littérature, nous avons premièrement construit le diagramme présenté dans la figure S2 des matériels supplémentaires pour l'article #3. Ce diagramme initial incluait les variables disponibles qui pouvaient être directement ou indirectement associées à l'indice d'exposition cumulative au plomb de l'eau de robinet et à la PbS. Le logiciel DAGitty précédemment publié (Textor et al. 2011; Textor and Liskiewicz 2011) a été utilisé pour reproduire le diagramme ainsi conçu et pour identifier l'ensemble des variables qui, si elles étaient incluses dans le modèle, assureraient un ajustement suffisant. Dans un second temps, nous avons utilisé la méthode manuelle pour identifier les chemins non-bloqués allant de l'exposition à la PbS. Pour ce faire, nous avons soustrait du graphique la flèche directe partant de l'exposition (CWLEI) à la PbS. L'unique chemin bloqué était 'CWLEI-Mother's education-duration of breastfeeding-Mother's smoking status- PbS'. Nous avons ensuite connecté entre elles toutes les variables partageant un effet commun

(1), enlever les têtes de flèches (2) et supprimé tous les confondants flagrants (i.e. tous les facteurs associés simultanément à CWLEI et à PbS, qui n'étaient pas des descendants de CWLEI)(3). Le lot de covariables jugé suffisant pour l'ajustement de notre modèle comprenait au final: l'âge de l'enfant, le sexe de l'enfant, le groupe ethnique, la durée d'allaitement, le niveau d'éducation de la mère, le nombre de jours de garderies par semaine, le nombre de repas par jour, et la saison du prélèvement sanguin. Cependant, étant donné que les concentrations en plomb des poussières et des peintures ont été largement rapportées dans la littérature comme étant des puissants prédicteurs de la PbS, nous avons construit un modèle de régression supplémentaire avec ajustement sur ces variables, en plus des variables identifiées par les diagrammes causaux. Pour les analyses statistiques spécifiques à l'objectif #4, ces variables ont été forcées dans tous les modèles de régression.

Toutes les analyses ont été faites à l'aide du logiciel SAS (versions 9.3 et 9.4 SAS Institute Inc, Cary, NC). Afin de réduire la confondance résiduelle, les covariables continues ont été catégorisées en quintiles avant d'être introduites dans les modèles de régression, comme suggéré par Groenwold et ses collègues (Groenwold et al. 2013).

Référence :

Desaulniers M, Dubost M (2007) Table de composition des aliments, vol 3ème Édition,
Département de Nutrition, Université de Montréal

Diabète-Québec Évaluez la dimension des portions. Available on
http://www.diabete.qc.ca/html/alimentation/ed_feculent.html (Accessed on July
15,2011).

Friedrich JO, Adhikari NKJ, Beyene J. Ratio of means for analyzing continuous
outcomes in meta-analysis performed as well as mean difference methods. J Clin
Epidemiol. 2011;64:556-64.

Groenwold RHH, Klungel OH, Altman DG, van der Graaf Y, Hoes AW, Moons KGM
(2013) Adjustment for continuous confounders: an example of how to prevent
residual confounding. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de
l'Association medicale canadienne 185(5):401-406

Health Canada (2010b) Division of Nutrition Research. Available on [http://www.hc-
sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/index-eng.php). (Accessed on 15
December 2014).

Hernán MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM. A Structural Approach to Selection Bias.
Epidemiology. 2004;15:615-25.

Holick MF. vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266-81.

McCusker J. Longitudinal changes in blood lead level in children and their relationship to
season, age, and exposure to paint or plaster. Am J Public Health. 1979;69:348-
52.

- Roy A, Drapeau V (2004) Une saine alimentation, est-ce possible en 2004 ? Le médecin du Québec, Février 2004. vol 38, p 103-110
- Schlenker TL, Johnson-Fritz C, Mark D, Linke G, Murphy A, Matte T. Screening for pediatric lead poisoning: comparability of simultaneously drawn capillary and venous blood samples. JAMA 1994;271:1346-8.
- Textor J, Hardt J, Knüppel S (2011) DAGitty: A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams. Epidemiology 5(22):745
- Textor J, Liskiewicz M (2011) Adjustment Criteria in Causal Diagrams: An Algorithmic Perspective. In *Proceedings of the 27th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence* (UAI 2011), pp. 681-688, UAI press.
- US Department of Housing and Urban Development (1997) Guidelines for the evaluation and control of lead-based paint hazards in housing. US HUD 1539-LPB
- U.S. Environmental Protection Agency. 1994a. Determination of trace elements in waters and wastes by inductively coupled plasma-mass spectrometry. EPA Method 200.8
- US. Environmental Protection Agency.

CHAPITRE 3: Colder-to-Warmer changes in Children's blood lead concentrations are related to previous blood lead status: results from a systematic review of prospective studies (Article #1).

Status: accepted and published

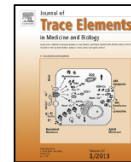
Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 29 (2015) 39–46



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology

journal homepage: www.elsevier.de/jtemb



Review

Colder-to-warmer changes in children's blood lead concentrations are related to previous blood lead status: Results from a systematic review of prospective studies



Gerard Ngueta^{a,b,*}, Catherine Gonthier^a, Patrick Levallois^{a,b,c}

^a Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, Research Center of CHU of Quebec, Laval University, Quebec, QC, Canada

^b Department of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Laval University, Quebec, QC, Canada

^c National Public Health Institute of Quebec, QC, Canada

Authors' contribution:

GN and PL conceptualized, designed and supervised the study. GN and CG extracted the data and assessed study quality. GN analyzed the data. GN, CG and PL interpreted the results. GN wrote the manuscript. GN, CG and PL critically revised the manuscript for important intellectual content.

Corresponding author:

Gerard Ngueta, Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHUQ Research Center, Laval University, 2875 Bld Laurier, Delta II (Floor 6), G1V 2M2, Quebec, QC, Canada. Phone: +1-418-525-4444 Ext. 46529, Fax: +1-418-654-2726; Email: Gerard.Ngueta@crchuq.ulaval.ca/ ngueta@hotmail.com

Short title:

Previous blood lead status and summer changes in blood lead levels.

Conflict of interest & Financial disclosure:

The authors declare that they have no competing interests to disclose. The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Résumé

Objectif: Estimer l'amplitude des variations dans la moyenne de PbS des enfants âgés de 1 à 5 ans, entre les saisons froides et les saisons chaudes.

Méthodologie: Nous avons effectué une revue systématique, en développant un algorithme permettant la recherche d'articles pertinents à partir des bases de données MEDLINE, EMBASE, Web of Science et CINHALL. La recherche a été faite entre Novembre 2012 et Juillet 2013, et l'extraction puis l'analyse des données s'est faite par la suite. Le ratio entre la moyenne de PbS observée dans les mois les plus chauds et celle observée dans les mois les plus froids a été utilisée comme mesure de l'amplitude des variations. Une estimation combinée a été obtenue par la méthode à effets fixes de Mantel-Haenszel.

Résultats: Au total, 8 études de cohorte respectaient nos critères d'inclusion. L'amplitude observée dans les variations saisonnières de la PbS était inversement proportionnelle à la PbS observée durant les mois froids. Les valeurs du ratio étaient de 1,25 (IC 95%: 0,90 à 1,60), 1,06 (IC 95%: 0,92 à 1,19) et 0,95 (IC 95%: 0,51 à 1,39) chez les enfants qui, pendant les mois froids, présentaient une PbS de $<10 \mu\text{g.dl}^{-1}$, $10 - 20 \mu\text{g dl}^{-1}$ et $\geq 20 \mu\text{g.dl}^{-1}$, respectivement. L'effet combiné ne dépendait ni de l'âge des enfants inclus, ni du lieu de l'étude.

Conclusion: L'amplitude des fluctuations saisonnières de la PbS est inversement associée à la PbS observée pendant les mois froids.

Abstract

Objective: To estimate the extent of changes in mean BLLs from colder to warmer months, in children aged 1 to 5 years with different status of lead in colder months.

Methodology: We performed a systematic review using an in-house algorithm developed in MEDLINE, EMBASE, Web of Science, and CINHALL. Search was performed between November, 2012 and July, 2013, and data evaluation and extraction were subsequently conducted. The mean BLLs observed in the warmer months was divided by the one observed in the colder months to obtain the warmer-to-colder ratio (WCR). Study-specific WCRs were pooled using the fixed-effects method of Mantel-Haenszel to estimate the combined WCR.

Results: From 4,040 papers initially identified, eight cohort studies were considered relevant for inclusion. The combined WCR was inversely related to the BLLs observed during colder months. The values were 1.25 (95% CI: 0.90 – 1.60), 1.06 (95% CI: 0.92 – 1.19), and 0.95 (95% CI: 0.51 – 1.39) for children showing baseline BLLs of $< 10 \mu\text{g dl}^{-1}$, $10 - 20 \mu\text{g dl}^{-1}$ and $\geq 20 \mu\text{g dl}^{-1}$, respectively. The combined WCR was influenced neither by children's age nor place/date of study.

Conclusion: The extent of the summer increase in BLLs depends on the BLLs in the colder months.

Keywords: Season, Blood lead levels, Children, Prospective studies

Introduction

Lead poisoning is an important health problem facing children worldwide. At high exposure levels, lead can cause severe anemia, organs damage, seizures, coma and death (U.S. CDC 2007). Moreover, a series of recent evidences suggest that chronic lead exposure at low levels can seriously impair cognitive functions and neurobehavioral development in young children (Lanphear et al. 2005; U.S. NTP 2011).

An association between seasons and children's blood lead levels (BLLs) has been previously suspected and extensively reported. The increase in BLLs during warmer months is mainly attributed to the combined effect of two components: The increased exposure and changes in lead kinetic (due at least partly to vitamin D) (U.S. CDC 2007). Previous studies suggest that both components may be influenced by BLLs. Some authors argued that the intellectual impairment due to BLLs may promote pica behaviour and then lead exposure (Reverse causality) (de Silva & Christophers, 1997). On the other hands, lead has been shown to impair vitamin D metabolism in animals (Smith et al. 1981; Edelstein et al. 1984) as well as in children (Moon 1994; Sorrell & Rosen, 1977; Rosen 1980; Mahaffey et al. 1982), and then alter bone physiology and gastrointestinal uptake of bivalent cations.

Children with excessive lead exposure are reported to have low levels of serum vitamin D metabolites (Moon 1994; Sorrell & Rosen, 1977; Rosen 1980; Mahaffey et al. 1982). However, vitamin D has long been suspected to play a major role in the summer increase of BLLs by promoting gastrointestinal uptake of lead. We then hypothesize that the changes in BLLs from colder to warmer months in young children may vary depending

on the baseline BLLs (i.e. BLLs in the colder months). To address this issue, we conducted a systematic review of prospective studies. We aimed to estimate the extent of changes in mean BLLs from colder to warmer months, in children aged 1 to 5 years with different status of lead in colder months. We also assess the influence of child's age, place of study, date of study on the estimated colder-to-warmer changes in BLLs.

Materials and methodology

Selection criteria

We considered all studies reporting data on changes in children's BLLs across seasons of the year. All studies that met the following inclusion criteria were registered, regardless of the year of publication: 1) studies with a cohort design; 2) studies including 1 to 5 year-old children; 3) published in peer reviewed journals; 4) published in English or French; 5) studies with BLLs data in different seasons within 12 months. Studies were excluded if one of the following criteria was met: 1) did not clearly report geometric means of BLLs across seasons; 2) had ecological design (without individual follow-up data); 3) did not report original data (commentaries, opinions, review, etc.). However, such reviews were consulted for the retrieval of tertiary data.

Search strategy

A systematic computerized literature search of Pubmed, EMBASE, Web of Science, and CINHALL databases were performed for papers published in peer-reviewed journals. Search terms used to identify potential relevant studies were as follows: blood lead, lead poisoning, season*, time, climate*, temporal, trends, daily, monthly, summer, spring,

winter, fall, and change. The Boolean operators AND and OR were used, the latter to distinguish between terms relating to the same concept and the former to link concepts to one another. In addition, we used the Medical Subject Headings thesaurus (MeSH) and the CISMef index of French-language health resources in order to identify synonyms. The MeSH terms identified were then included in the process. The different search strategies we used are provided (See **Supplemental Material S1**). We also used Google scholar (<http://scholar.google.com>) including the same keywords and search terms. All searches were performed by one of the authors (GN) between November 1, 2012 and July 30, 2013. In a second step, we searched for possible relevant papers by reviewing titles, abstracts, and keywords. One of the authors (GN) then double-checked the methodology to ensure that it was in fact relevant papers that had been identified. Lastly, we reviewed the reference lists of each article identified through the database and reference searches.

Data extraction

To ensure the quality of the data extraction, the full texts of all studies identified were independently reviewed by two of the authors (GN & CG). Both readers used the same data extraction form for their analysis and the following data were broken down: 1) aims of study, 2) methods for blood collection or for assessing blood lead data, 3) definition of seasons, 4) characteristics of participants (age, race, and socioeconomic status, when available), 5) descriptive characteristics of the study (place of study, date of study, sampling method, sample size), and 6) analytical framework such as mean of BLLs and standard deviation, statistical methods used to estimate seasonality effects on BLLs, estimates used to report effects (regression coefficients, odds ratios, relative risk, etc.),

adjustment variables. Discrepancies were resolved by consensus or, alternatively, the opinion of the third author (PL) was requested. More than one of the papers reviewed for the data extraction process was unclear, and e-mail messages were sent to nine of the authors concerned to request further information. Two of them could not be reached because of incorrect email addresses, and only one of the other seven answered to our questions. Those questions involved clarifying the range of the summer period (McCusker 1979). These supplemental data were taken into account in our classification of the studies and the assessment of their quality.

Study quality

Each study included in the review was assessed for its quality by two of the authors (GN & CG) using three specific criteria: 1) blood collection method, 2) selection of subjects, and 3) definition of seasons. These criteria were based on our research topic rather than on a standard published scale. The chart used to rate the quality of the studies is shown in **Supplementary Material S2**. We first assessed the blood collection method. Studies using venous blood samples were considered to be of higher quality for the purposes of this analysis than those using capillary blood samples, given that capillary sampling is more susceptible to environmental contamination than venous sampling (Schlenker et al. 1994). Such a contamination might be particularly problematic in warm seasons. The selection process of subjects to be included in the study was also evaluated. Studies with random selection of participants were considered better, since randomization is considered an effective safeguard against selection bias (Hernán et al. 2004). Finally, studies with clear definitions of seasons were rated over others.

Analysis and synthesis of collected data

To assess the magnitude of colder-to-warmer change in BLLs, we calculated the ratio of the geometric means of BLLs. For each of included study, the mean BLLs observed in the warmer months was divided by the one observed in the colder months to obtain the warmer-to-colder ratio (WCR). For studies reporting stratified analyses, we estimate the combined mean weighed by sample size from strata-specific means.

$$\text{Weighted mean} = \sum (GM_i * N_i) / \sum N_i$$

where GM_i represents mean BLLs reported in the strata i and N_i the number of children in the strata i .

Graphical analyses was also performed to assess the potential influence of the following variables on WCR distribution: 1) latitude of the place where the study was conducted, 2) sample size, 3) time elapsed between the highest and lowest BLLs reported and 4) the median winter/summer temperature difference at each study location. For computing the latter, we used historical weather data available online (Weather underground 2012), when this information was not included in the published manuscript that we reviewed.

We also performed a meta-analysis involving only studies reporting both geometric mean of children's BLLs (GM) and geometric standard deviations (GSD) for each season. For these studies, the standard deviation of WCRs was evaluated using the methodology developed by Friedrich and colleagues (Friedrich et al. 2011). To estimate the combined seasonal effect size (i.e. combined WCR), study-specific WCRs were

pooled using the fixed-effects method of Mantel-Haenszel. The inverse-variance weighted mean of WCR was then obtained with 95% confidence intervals. Statistical heterogeneity was assessed using Cochran's Q statistic. The latter derives from the former and estimates the proportion of overall variability attributable to between-study heterogeneity. To assess the influence of baseline BLLs on the colder-to-warmer changes in BLLs, we divided values reported during colder months in three categories ($< 10 \mu\text{g dl}^{-1}$, $10\text{-}20 \mu\text{g dl}^{-1}$ and $\geq 20 \mu\text{g dl}^{-1}$). The combined effect was then estimated for each category. We also performed separated analyses according to children's age (3 year-old and under versus greater than 3 year-old), year of study (≤ 1996 versus >1996) and place of study (above 35° north latitude versus others). This cut-off was motivated by the fact that above 35° north latitude, little or no vitamin D can be produced during winter months, as reported elsewhere (Holick 2007).

Results

Description of studies

A total of 4,040 published papers were identified from the four electronic databases (excluding duplicates). The flow chart shown in **Fig. 3.1** illustrates the selection and elimination process. Among the 34 relevant papers reporting seasonal comparison of mean BLLs, we identified 10 studies with follow-up design (McCusker 1979; Baghurst et al. 1992; Berglund et al. 2000; Kemp et al. 2007; Nichani et al. 2006; Rich et al. 2001; Roberts et al. 2001; Strand et al. 2009; U.S. EPA 1995; Yiin et al. 2000). Analyses of the methodology led to one paper being discarded because authors did not report geometric means of children's BLLs across seasons (Rich et al. 2001). Two papers were further

excluded because they did not take into account the longitudinal nature of data (i.e. repeated measures) when reporting mean BLLs (Yiin et al. 2000; Roberts et al. 2001). One additional paper was identified through google scholar system (Reigart & Whitlock, 1976). No additional articles were identified after screening of reference list of selected papers. The end result provides the basis for this systematic review of eight relevant papers. The main characteristics of these studies are depicted in **Supplementary material S3**, and distributions of BLLs as reported in included papers are presented in **Supplementary material S4**. Four studies were conducted in Eastern United States, two studies in Asia, one study in Sweden and one study in Australia.

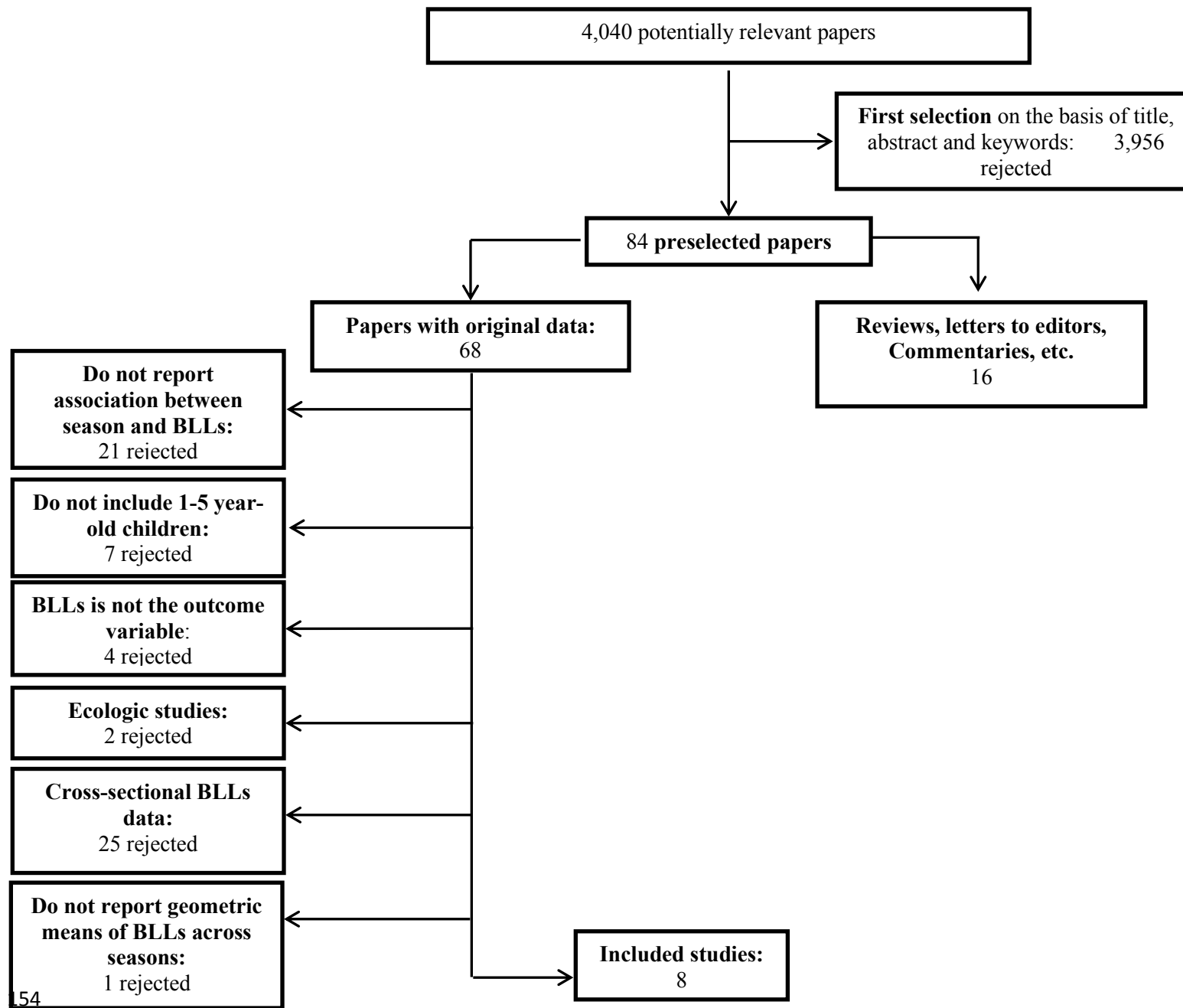


Figure 3.1: Flow chart of study selection and elimination process

Changes in blood lead levels from colder to warmer months

The study-specific warmer-to-colder ratios are presented in **Table 3.1**. The range of the estimated WCRs from seven of included studies was from 0.79 to 1.32. However, in the U.S. EPA study, we observed an outlier WCR value of 3.57. Two studies reported a decrease of mean BLLs during warm months (Reigart & Whitlock, 1976; McCusker 1979). Indeed, McCusker (1979) reported an increase in geometric mean of BLLs during warm months in some children and a decrease in others. In this study, children with very high BLLs at baseline ($\geq 55 \mu\text{g dl}^{-1}$) showed a mean decrease in BLLs of $12.6 \mu\text{g dl}^{-1}$. Those with moderate BLLs at baseline ($35\text{--}54 \mu\text{g dl}^{-1}$) also showed a decrease in BLLs from winter ($41.5 \mu\text{g dl}^{-1}$) to summer ($39.3 \mu\text{g dl}^{-1}$), but this change was not statistically significant. Only children with low BLLs at baseline ($< 35 \mu\text{g dl}^{-1}$) showed a significant increase in BLLs during the summer season. On the other hands, in the study from Reigart and Whitlock (1979), the BLLs at baseline ranged $30.8 - 49.0 \mu\text{g dl}^{-1}$. Most of children ($N=60$, 73.2%) showed a decrease in mean BLLs during warm months. The remaining six studies reported a summer increase in the geometric mean of BLLs.

Graphical analyses showed no specific pattern between the WCR and the sample size, or the place of study (latitude), or the blood collection method, or the median summer/winter temperature difference (data not shown). However, we did observe that the WCR was influenced by the baseline value of BLLs (i.e. the blood lead concentration reported during the colder months). There was an apparent negative association between the extent of summer increase in BLLs and the BLLs reported during the colder months (**Fig. 3.2**).

Table 3.1: Estimate of warmer-to-colder ratio (WCR)

Authors	Children's age and sample size	Definition of season	Mean (Standard error) of ambient temperature ^a	Blood collection	WCR ^b
Reigart and Whitlock [26]	3.3 years (mean) N=82 ^c	Colder (Oct. – Feb.) Warmer (July – Sept.)	Colder: 13.3 (4.4) Warmer: 26.7 (1.5)	NA	1.060 [‡] 1.252 ^{‡‡}
McCusker [11]	10 months-12 years Winter cohort N=116 Summer cohort N=30	NA	Winter: 0.1 (2.5) Summer: 24.7 (0.8)	Venous blood	Cohort A: 1.220* Cohort B: 0.947 Cohort C: 0.785* Cohort D: 0.867 Cohort E: 0.823*
Baghurst et al. [17]	6-60 Months N=646	Colder (April – Oct.) Warmer (Nov. – March)	Colder: 17.8 (4.2) Warmer: 29.7 (2.5)	Capillary blood	6 months of age: 1.065 15 months of age: 1.111** 24 months of age: 1.014 36 months of age: 1.080** 48 months of age: 1.063* 60 months of age: 1.035
U.S.EPA [24]	0-24 months N=249	Summer (June, July, August) Winter (Feb, March)	Winter: 4.1 (1.6) Summer: 24.0 (0.5)	Umbilical cord blood	3.57 ^d
Berglund et al. [18]	1-3 years N=16 ^e	NA	Oct-Nov. 1992: 2.4 (2.2); Feb. 1993: -2.8 (1.0)	Venous blood	1.200*
Nichani et al. [20]	0-15 years N=71	Winter season (non- monsoon: Dec. 2002 – Jan. 2003), Summer (March – May 2003), Rainy (June – Aug. 2003),	Dec. – Jan.: 26.1 (2.1) March – May: 29.2 (0.9) June – Aug.: 28.7 (1.2)	Capillary blood	1.247***
Kemp et al. [19]	1 – 8 years N=142	Winter (Dec. – March) Summer (July – Sept.)	Winter: 5.0 (1.7) Summer: 23.3 (4.9)	Venous blood	1-3-year-old 1.324** 4-8 year-old 1.130**
Strand et al. [23]	12 – 24 months N=250	NA	Unknown ^f	Venous blood	Spring/Fall ratio: 1.266***

^a As recorded by the local station during the period of study (expressed in ° C); ^b p-value of seasonal effect was reported when available; Authors reported seasonal changes in geometric mean of BLLs as being statistically significant, $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**) or $p < 0.001$ (***); ^c Only children included in long-term follow-up; ^d Authors did not report the p-value for seasonal effect; ^e Only children from Stockholm with BLLs greater than percentile 75 of blood lead distribution were followed; ^f Authors did not specify cities where the study was conducted; [‡] For children with elevated free erythrocyte porphyrins ^{‡‡} For children with elevated free erythrocyte porphyrins
NA, Not available; BLLs, Blood lead levels.

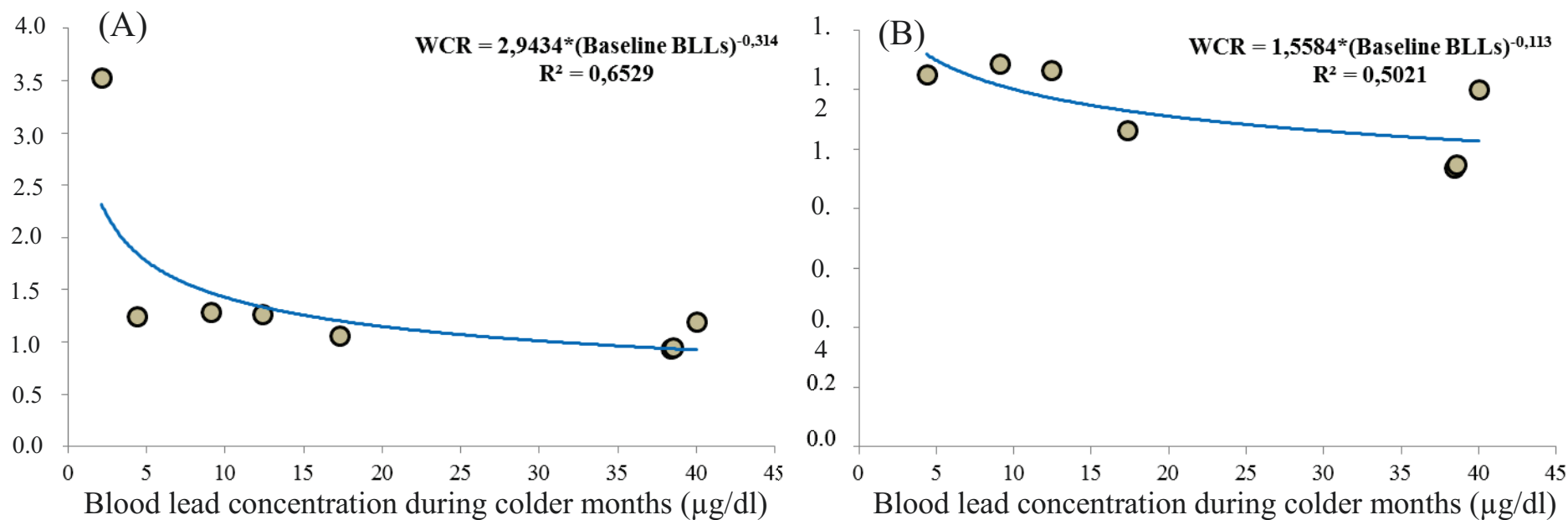


Figure 3.2: Warmer-to-colder ratio (WCR) by blood lead levels (BLLs) during colder months with (A) and without (B) the extreme value from US. EPA Study (x=2.13; y=3.53)

The WCR was clearly greater than 1.20 for children with low BLLs at baseline ($1 - 10 \mu\text{g dl}^{-1}$), which corresponds to a summer increase of at least 20%.

Results from meta-analysis

The combined effects for mean BLLs are presented in **Table 3.2**. Overall, three studies reported both geometric means of BLLs and valid standard deviations for children aged 3 years and under (versus two studies for children > 3 year-old). The combined WCR for the comparison of mean BLLs in the summer months versus the colder months was 1.10 (95% CI: 0.95 – 1.25) in children aged 3 years and under, and 1.08 (95% CI: 0.92 – 1.23) for those aged more than 3 years. There was a significant heterogeneity between the WCRs neither in studies with children aged 3 years and under ($\chi^2_2 = 1.37$, $p > 0.10$) nor in those with children aged more than 3 years ($\chi^2_1 = 0.23$, $p > 0.10$). The WCRs were similar when studies were grouped by the place of study or the date of study. However, the general trend was towards an increase of combined WCRs in children with BLLs $< 10 \mu\text{g/dl}$. The values were 0.95 (95% CI: 0.51 – 1.39), 1.06 (95% CI: 0.92 – 1.19), and 1.25 (95% CI: 0.90 – 1.60) for children showing baseline BLLs of $\geq 20 \mu\text{g dl}^{-1}$, $10 - 20 \mu\text{g dl}^{-1}$ and $< 10 \mu\text{g dl}^{-1}$, respectively. The included studies contained insufficient data to produce combined analyses within subgroups defined by race and gender.

Table 3.2: Combined warmer-to-colder ratios by strata of age, date of study, place of study, and mean blood lead concentrations reported during colder seasons.

	Number of studies ^a	Total sample size	Warmer-to-colder ratio (95% Confidence intervals)
Children's age			
≤ 3 years	3	2,689	1.10 (0.95 – 1.25)
> 3 years	2	1,107	1.08 (0.92 – 1.23)
Date of study			
≤ 1996	2	3,519	1.05 (0.92 – 1.18)
> 1996	3	430	1.21 (0.88 – 1.54)
Place of study			
<i>Northern countries</i>	3	441	1.13 (0.86 – 1.41)
<i>Others</i>	2	3,508	1.06 (0.92 – 1.19)
Mean blood lead concentrations during colder seasons			
$< 10 \mu\text{g dl}^{-1}$	1	142	1.25 (0.90 – 1.60)
$10 - 20 \mu\text{g dl}^{-1}$	3	3,725	1.06 (0.92 – 1.19)
$\geq 20 \mu\text{g dl}^{-1}$	1	82	0.95 (0.51 – 1.39)

^aStudies reporting geometric means and confidence intervals for both warmer and colder seasons;

Assessing the influence of the quality of study

The quality score of included studies are depicted in **Supplementary material S5**. Based on our criteria, none study was classified as high quality (“category 3”). Two studies were classified in “category 2” and only one study reported both geometric means of BLLs and valid standard deviations for both cold and warm seasons (Kemp et al. 2007). Similarly, just one of two studies classified as “category 1” reported these statistics (Strand et al. 2009), making difficult the estimation of combined WCRs. However, for the three studies classified in the “category 0” and reporting these statistics (Baghurst et al. 1992; Nichani et al. 2006; Reigart & Whitlock, 1976), the combined WCR was 1.05 (95% CI: 0.92 – 1.18), and there was no evidence of heterogeneity among these studies ($\chi^2_2 = 0.49$, $p > 0.10$). The 95% confident interval included neither the combined WCRs estimated in the study published by Kemp and colleagues (1.25) (Kemp et al. 2007), nor WCR from the Strand’s study (1.27) (Strand et al. 2009).

Discussion and conclusion

General discussion

In the present systematic review of follow-up studies, we assessed the extent of seasonal changes in BLLs of young children. We observed that there were few follow-up studies reporting longitudinal changes in BLLs of young children (n=8). Two major observations emerged from our analyses. First, the magnitude of the summer increase of BLLs is influenced by the BLLs measured in the colder months and the marked increase of BLLs in warmer months was mainly observed in children with BLLs below 10 $\mu\text{g dl}^{-1}$. Second, the ratio between the geometric mean of BLLs observed in the warmer months

and the one observed in the colder months vary across studies, between values of 0.79 and 3.57.

The marked increase of BLLs in warmer months was mainly observed in children with BLLs below $10 \mu\text{g dl}^{-1}$. We are unaware of previous experimental studies reporting an inverse association between the lead concentration observed in colder months and the magnitude of increase in BLLs during warmer months. Indeed, assuming the presence of reverse causality, we would expect to observe a greater colder-to-warmer change of BLLs in children with excessive BLLs during colder months. However, we observed an inverse relation. While not establishing the direct causal effect, such observation may emphasize the important role of vitamin D metabolites in the summer increase of BLLs young children. The role of vitamin D is to ensure calcium homeostasis which is required for several physiological functions. The seasonal changes in vitamin D status have been previously reported (Diffey 2010; Sherman et al. 1990) and up to 90% of vitamin D is produced by sunshine exposure of skin (Holick 2002). Vitamin D increases the intestinal calcium absorption by 30 to 40% (DeLuca 2004; Heaney et al. 2003; Holick 2003). Lead has been known to mimic calcium, and previous studies reported the interaction between lead and calcium at cell and molecular levels (Simons 1986; Sorrell & Rosen, 1977; Fullmer 1997). Therefore, proteins involved in the absorption/release of calcium are similarly targeted by lead. As a result, even if ingestion rate of lead is kept stable across seasons, BLLs may show summer increase only because of high gastrointestinal lead uptake due to high levels of serum vitamin D experienced during summer months. Children with excessive lead exposure (BLLs $> 30 \mu\text{g dl}^{-1}$) are reported to have low levels of serum 25-hydroxyvitamin D, and low 1,25-dihydroxyvitamin-D (Sorrell &

162

Rosen, 1977; Rosen et al. 1980; Mahaffey et al. 1982). The formation of these metabolites begins in the skin (promoted by the sunlight exposure) and is completed in the liver and kidney (Holick 2003). Given that the synthesis of the active form of vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin-D) mainly occurs in the kidney, the inverse association between BLLs and 1,25-dihydroxyvitamin-D is plausible and may be mediated by the proximal tubular dysfunction in children with excessive lead exposure. In support of this hypothesis, previous studies suggest that renal dysfunction could occur in children exposed to lead (de Burbure et al. 2006). Although the evidence of renal toxicity of lead at low-level ($< 10 \mu\text{g dl}^{-1}$) is not established in young children, it is more likely that high levels of lead concentration in blood impair renal function in this vulnerable population. The final result is a significant decrease in the gastrointestinal lead uptake during warmer months. It should also be noted that the absorption rate of lead is not constant (i.e. no linear relationship) and involved active transporter. Thus, this transport may be reduced at high lead concentration in the gut. In children highly exposed to lead, the gut-to-plasma flux of lead may be reduced due to the inhibition of voltage-dependent calcium-channel by lead or the poor expression of calbindin-D (Wasserman & Fullmer, 1995).

The inverse association between BLLs in colder months and the magnitude of increase in BLLs during warmer months may also be explained by the ethnic origin of children. Children with high BLLs are more likely to be Non-Hispanic Black. Increased melanin production reduces by as much as 50-fold the sunlight-induced synthesis of vitamin D, compared with light-skinned people (Harris 2006; Moore et al. 2005). This may explain the low level of serum 25-hydroxyvitamin D reported in children with excessive lead exposure. Second, children with high BLLs are well known to belong to poor social

classes and to have an inadequate dietary intake of calcium, phosphorus, and vitamin D. It is not excluded that the inverse relation between the magnitude of summer increase and the baseline values of BLLs is explained by the differences in children's characteristics across studies rather than by the baseline values of BLLs itself. For example, the McCusker's study which reported a summer decrease of BLLs in some children also included participants with a large range of age (0 to 12 years). Compared with young children, those aged 6 years and older differ in terms of habits, feeding, time spent outdoor/on the playground, summer activities, etc. Another possible mechanism that may explain this inverse association is that children with high BLLs are more likely to be involved in a lead-hazard reduction program and so are less exposed outdoors. As reported elsewhere, children with high BLLs generally received more intensive follow-up services as BLLs increase (U.S. CDC 2004). This tends to attenuate the true summer effect. Finally, a previous report suggested the greatest contribution of bone lead to blood lead in pregnant woman during the winter and the least in the summer (Rothenberg et al. 2001). In the best of our knowledge, such an investigation has not been performed in young children. However, it is not excluded that the contribution of bone lead to blood lead during the warm month is more important in children with low BLLs.

Some authors argued that 1-3 year-old spend less time outdoors (Cohen Hubal et al. 2001; Wiley et al. 1991). This would suggest that the contribution of vitamin D levels on seasonal changes in BLLs is less important in these children compared with those aged more than 3 years. Conversely, the contribution of contaminated soil and dust to seasonal changes in BLLs would be more important in 1-3 year-old children, due to hand-to-mouth behaviours which are more prevalent at this range of age (U.S. EPA 2009). Two of

164

included studies suggest that summer increases in BLLs tended to be more important in 1-3 year-old children. These results were from studies with quality rated as being of 'category 1' (Kemp et al. 2007) and 'category 0' (Baghurst et al. 1992). However, from the subgroup analysis based on children's age, we observed no significant difference in the magnitude of summer increase between children aged less than 3 years (1.10 (95% CI: 0.95 – 1.25)) and those aged 3 years or more (1.08 (95% CI: 0.92 – 1.23)). Analyses suggest an increase of $\approx 10\%$ in BLLs during warm months for both group of age.

As a whole, the range of WCRs from 0.79 to 3.57 is wide and this reflects the conflicting and inconsistent results among included studies. The variability observed among studies and the poor difference of WCR observed across latitude (above 35° north latitude versus others), clearly confirms that beside vitamin D metabolites, there are several factors influencing the association between seasonality and children's BLLs. We point out that a major factor more often forgotten is the drinking water. None of the included studies evaluated the potential contribution water lead levels (WLLs) despite data suggesting that the lead concentration in tap-water could vary seasonally (Karalekas et al. 1983; de Mora et al. 1987; Deshommes et al. 2013). The summer increase in WLLs represents a potential significant source of exposure, especially for 1 to 3-year-old children given that water represents the main component of their diet (Barraj et al. 2009).

Public Health implication

In May 2012, the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention recommended to the U.S. CDC to adopt a new reference value of 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ to identify U.S. children needing more clinical attention and public health follow-up (U.S.CDC 2012).

The main result of the primary preventive actions implemented since 1970s is the progressive decline in U.S. children's BLLs. The overall prevalence of BLLs of $< 10 \mu\text{g dl}^{-1}$ in U.S. children aged 1-to-5 years was 98.6 % in 1999-2004 (Jones et al. 2009). Our findings suggest a more important summer increase of mean BLLs in children with BLLs $< 10 \mu\text{g dl}^{-1}$ during colder months. It means that most of children are susceptible to show marked increase in their BLLs during warmer months. One of the specific significance of our observations resides in the observed magnitude of the summer increase relative to the new standard adopted by the U.S. CDC. The fact is that the new lower limit will increase the proportion of children at risk to become 'poisoned'. Results from the 1999-2004 NHANES indicated that children with BLLs between 2.50 and 4.99 $\mu\text{g dl}^{-1}$ represent 23.6% of 1-5 year-old children (Jones et al. 2009). The proportion of young children more susceptible to go beyond the new U.S.CDC standard when summer months occur is then increased. This implies that more important efforts should be directed toward reinforcement of prevention programs, especially to reduce factors influencing seasonal variations. The analysis carried out for this review indicates that the magnitude of summer increase observed in more recent cohort studies is at least as important as that observed in those published in the past. This suggests the important contribution of other factors not targeted by primary prevention programs or the contribution of internal sources of lead. It may be useful to incorporate the concept of interaction between lead exposure and vitamin D status in the public health message.

Strengths and limitations of this review

To our knowledge, this is the first review involving cohort studies related to seasonal variations in BLLs of young children. Our study has a number of strengths. First, we restricted our analyses to cohort studies which are less prone to selection bias and could capture the temporal relationship between seasonality and BLLs. Second, despite the small number of studies identified, the follow-up included a substantial number of children.

The review also has a number of limitations. First, we restricted our search to studies published in peer-reviewed journals; results described in grey literature were not taken into account. This may result in an increased likelihood of publication bias, and the magnitude of seasonal change is likely to be overestimated in that case. Second, most of the included studies were conducted in high latitude countries. It is quite possible that the magnitude of seasonal changes reported is overestimated in comparison with real changes that could be observed in children living in low latitudes. Indeed, the magnitude of change in ambient temperature across seasons is less important in low latitude countries. In addition, the annual rain-water volume is more important in these countries, and this may reduce wind-dust transport and deposition. Third, we put major emphasis on unadjusted WCRs, based on available data. The study suffers from an absence of statistical measures of dispersion and, as a result, it is not possible to assess the variability of our estimates. A further limitation is that we focused on the magnitude of seasonal changes in BLLs, but these seasonal effects could be affected by the nutritional status of children, and factors influencing the transport of dust (wind, rain, etc.). Despite subgroup

analyses we performed on the basis of the children's age, the absence of conditioning for other potential confounding factors weakens the analysis. Finally, funnel plots could not be used for assessing publication bias because of the small number of included studies (Terrin et al. 2005). We found there was a lack of information regarding patients lost to follow-up in several studies. This clearly complicates the assessment of potential selection bias.

The present study highlights the major influence of previous blood lead concentration in the colder-to-warmer changes in BLLs. The magnitude of increase in BLLs from colder to warmer months is more important in children with BLLs $< 10 \mu\text{g dl}^{-1}$ during colder months. While not reducing the important role of soil and dust (strongly established in the previous studies), we suspect that the deleterious influence of BLLs on the vitamin D metabolic sites/pathways could explain such observation. Future studies are needed to examine this issue.

Acknowledgements:

The first author (G.N) was funded by the Canadian Water Network during his doctoral work.

References

- Baghurst PA, Tong SL, McMichael AJ, Robertson EF, Wigg NR, Vimpani GV. Determinants of blood lead concentrations to age 5 years in a birth cohort study of children living in the lead smelting city of Port Pirie and surrounding areas. *Arch Environ Health*. 1992; 47:203-10.
- Barraj L, Scrafford C, Lantz J, Daniels C, Mihlan G. Within-day drinking water consumption patterns: Results from a drinking water consumption survey. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2009; 19:382-95.
- Berglund M, Lind B, Sorensen S, Vahter M. Impact of soil and dust lead on children's blood lead in contaminated areas of Sweden. *Arch Environ Health*. 2000; 55:93-7.
- de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haquenoer JM, Mutti A et al. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect*. 2006; 114:584-90.
- Cohen Hubal EA, Sheldon LS, Burke JM, McCurdy TR, Berry MR, Rigas ML et al. Children's Exposure Assessment: A Review of factors influencing Children's Exposure, and the Data available to characterize and assess that exposure. *Environ Health Perspect*. 2000; 108:475-86.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1689S-96S.
- Deshommes E, Prévost M, Levallois P, Lemieux F, Shokoufeh N. Application of lead monitoring results to predict 0-7 year old children's exposure at the tap. *Water Res*. 2013; 47(7):2409-20.

- Diffey BL. Modelling the seasonal variation of vitamin D due to sun exposure. *Br J Dermatol*. 2010; 162:1342-8.
- Edelstein S, Fullmer CS, Wasserman RH. Gastrointestinal absorption of lead in chicks: involvement of the cholecalciferol endocrine system. *J Nutr*. 1984; 114:692-700.
- Friedrich JO, Adhikari NKJ, Beyene J. Ratio of means for analyzing continuous outcomes in meta-analysis performed as well as mean difference methods. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64:556-64.
- Fullmer CS. Lead-Calcium interactions : Involvement of 1,25-Dihydroxyvitamin D. *Environ. Res*. 1997; 72(1):45-55.
- Harris SS. Vitamin D and African Americans. *J Nutr*. 2006; 136:1126-9.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25, hydroxivitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:142-6.
- Hernán MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM. A Structural Approach to Selection Bias. *Epidemiology*. 2004;15:615-25.
- Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diab*. 2002; 9:87-98.
- Holick MF. Vitamin D : A Millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003; 88:296-307.
- Holick MF. vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357:266-81.
- Jones RL, Homa DM, Meyer PA, Brody DJ, Caldwell KL, Pirkle JL et al. Trends in Blood Lead Levels and Blood Testing among US Children aged 1 to 5 Years, 1988-2004. *Pediatrics*. 2009; 123:e376-e385.
- Karalekas PC, Ryan CR, Taylor FB. Control of lead, copper, and iron pipe corrosion in Boston. *J. Am. Water Works Assoc*. 1983; 75:92-5.

- Kemp FW, Neti PV, Howell RW, Wenger P, Louria DB, Bogden JD. Elevated blood lead concentrations and vitamin D deficiency in winter and summer in young urban children. *Environ Health Perspect.* 2007; 115:630-5.
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113:894-9.
- Mahaffey KR, Rosen JF, Chesney RW, Peeler JT, Smith CM, DeLuca HF. Association between age, blood lead concentration, and serum 1,25-dihydroxycholecalciferol levels in children. *Am J Clin Nutr.* 1982; 35:1327-31.
- McCusker J. Longitudinal changes in blood lead level in children and their relationship to season, age, and exposure to paint or plaster. *Am J Public Health.* 1979; 69:348-52.
- Moon J. The role of vitamin D in the toxic metal absorption: A review. *J Am Coll Nutr.* 1994; 13:559-64.
- Moore CE, Murphy MM, Holick MF. Vitamin D intakes by children and adults in the United States differ among ethnic groups. *J Nutr.* 2005; 135:2478-85.
- de Mora SJ, Harrison RM, Wilson SJ. The effect of water treatment on the speciation and concentration of lead in domestic tap water derived from a soft upland source. *Water Res.* 1987; 21:83-94.
- Nichani V, Li WI, Smith MA, et al. Blood lead levels in children after phase-out of leaded gasoline in Bombay, India. *Sci Total Environ.* 15 2006; 363:95-106.
- Reigart JR, Whitlock NH. Longitudinal observations of the relationship between free erythrocyte porphyrins and whole blood lead. *Pediatrics.* 1976; 57:54-9.

- Rich DQ, Rhoads GG, Wartenberg D, Sweatlock J. The effects of Home Lead Abatements on Children Blood Lead Levels: A retrospective follow-up study. *Environ. Health.* 2001; 63:9-15.
- Roberts JR, Reigart JR, Ebeling M, Hulsey TC. Time required for blood lead levels to decline in nonchelated children. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001; 39:153-60.
- Rosen JF, Chesney RW, Hamstra A, DeLuca HF, Mahaffey KR. Reduction in 1,25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption. *N Engl J Med.* 1980; 302:1128-31.
- Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, Manton WI, Khan F, Todd AC, et al. Seasonal variation in bone lead contribution to blood lead during pregnancy. *Environ. Res.* 2001; 85:191-4.
- Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D Status and Related Parameters in a Healthy Population: The effects of Age, Sex, and Season. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71:405-13.
- Schlenker TL, Johnson-Fritz C, Mark D, Linke G, Murphy A, Matte T. Screening for pediatric lead poisoning: comparability of simultaneously drawn capillary and venous blood samples. *JAMA* 1994; 271:1346-8.
- 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; 33:12-7.
- Simons TJB. Cellular interaction between lead and calcium. *Br Med Bull.* 1986;42:431-4.
- Smith CM, De Luca HF, Tanaka Y, Mahaffey KR. Effect of lead ingestion on functions of vitamin D and its metabolites. *J Nutr.* 1981; 111:1321-9.

- Sorrell M, Rosen JF. Interactions of lead, calcium, vitamin D, and nutrition in lead-burdened children. *Arch Environ Health*.1977; 32:160-4.
- Strand MA, Perry J, Zhao J, Fischer PR, Yang J, Li S. Severe vitamin D-deficiency and the health of North China children. *Matern Child Health J*. 2009; 13:144-50.
- Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58:894-901.
- U.S. National Toxicology Program. Health effects of low-level lead. Available on http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/ohat/Lead/Final/MonographHealthEffectsLowLevelLead_Final_508.pdf (Accessed on August 05, 2013). 2011.
- U.S. CDC. Preventing Lead Exposure in Young Children: A Housing-Based Approach to Primary Prevention of Lead Poisoning: Center for Diseases Control and Prevention.;2004.
- U.S. CDC. Toxicological profile for lead. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry.2007.
- U.S.CDC. What Do Parents Need to Know to Protect Their Children? Update on Blood Lead Levels in Children. http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm (Accessed on 2014/03/07). 2012.
- U.S. EPA. Seasonal rythms of blood lead levels: Boston, 1979-1983. Washington, D.C. Report N°: EPA-747-R-94-003: Environmental Protection Agency (USA);1995.
- U.S. EPA. Highlights of the Child-Specific Exposure Factors Handbook (EPA/600/R-08/135): Environmental Protection Agency (USA); 2009.

Wasserman RH, Fullmer CS. Vitamin D and intestinal calcium transport: facts, speculations and hypotheses. J Nutr. 1995; 127:1971S-9S.

Weather underground. Historical weather. Available on <http://www.wunderground.com/history/> (Accessed on January 2012). 2012.

Wiley JA, Robinson JP, Cheng Y, Piazza T, Stork L, Plasden K. Study of children's activity patterns. California Environmental Protection Agency, Air Resources Board Research Division;1991.

Yiin LM, Rhoads GG, Liroy PJ. Seasonal influences on childhood lead exposure. Environ Health Perspect. 2000; 108:177-82.

CHAPITRE 4: Exposure of young children to household water lead in the Montreal area (Canada): The potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's Blood lead concentration (Article #2)

Status: accepted and published

Environment International 73 (2014) 57–65



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint



Exposure of young children to household water lead in the Montreal area (Canada): The potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's blood lead concentration



G. Ngueta ^{a,b,*}, M. Prévost ^c, E. Deshommes ^c, B. Abdous ^{a,b}, D. Gauvin ^d, P. Levallois ^{a,b,d}

^a Centre de recherche du CHUQ, Québec, Canada

^b Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, Canada

^c NSERC Industrial Chair on Drinking Water Treatment and Distribution, Department of Civil, Geological and Mining Engineering, École Polytechnique de Montréal, Montréal, Canada

^d Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada

Authors' contribution:

GN, MP and PL designed the study. GN and PL supervised the study. GN and AB conceptualized statistical analyses of data. GN analyzed the data. GN, ED and MP performed IEUBK modeling. All authors interpreted the results. GN wrote the manuscript. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content.

Authors' names and affiliations:

Ngueta G^{a,b,*}., Prévost M^c., Deshommes E^c., Abdous B^{a,b}., Gauvin D^d., Levallois P^{a,b,d}

^aCentre de recherche du CHUQ, Québec, Canada; ^bDépartement de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, Canada; ^cNSERC Industrial Chair on Drinking Water Treatment and Distribution, Department of Civil, Geological and Mining Engineering, École Polytechnique de Montréal, Montréal, Canada; ^dInstitut national de santé publique du Québec, Québec, Canada.

*** Address correspondence to:** Gerard Ngueta, Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHUQ Research Center, Laval University, 2875 Boulevard Laurier (Édifice Delta 2), Étage 6 (Bureau 600), G1V 2M2 Quebec (Qc), Canada.,
Office: +1-418-525-4444 Ext. 46529, Fax: +1-418-654-2726;
Email: Gerard.Ngueta@crchuq.ulaval.ca/ ngueta@hotmail.com

Résumé

L'eau potable représente une source potentielle d'exposition au plomb. Le but de la présente étude était d'estimer l'amplitude des variations des concentrations de plomb dans l'eau de robinet (WLL) de l'hiver à l'été, et de prédire l'impact de ces variations sur la PbS des jeunes enfants. L'étude a été menée de Septembre 2009 à Mars 2010 et 305 maisons ont été incluses. Un échantillon aléatoire de 100 d'entre elles a fait l'objet d'un suivi, de Juin à Septembre 2011. Le premier litre d'eau a été prélevé après 5 minutes de rinçage. Ensuite, une stagnation de 30 minutes a été observée, et 4 échantillons consécutifs d'un litre chacun ont été collectés. La régression non linéaire et les modèles linéaires mixtes généraux ont été utilisés pour modéliser les effets saisonniers sur WLL. Le mode Batchrun du modèle IEUBK a été utilisé pour prédire l'impact des variations de WLL sur la PbS. L'amplitude des variations de WLL, de l'hiver à l'été était de 6,55 µg/L dans les foyers desservis par des canalisations en plomb (LSL+) et de 0,30 µg/L dans les maisons sans canalisation en plomb. Pour les échantillons après stagnation, la valeur atteint 10,55 µg/L dans les résidences LSL+ et est restée très faible (0,36 µg/L) dans les résidences LSL-. Le modèle IEUBK prédit chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, une augmentation de la probabilité de développer une $PbS \geq 5 \mu g/dL$ de <5% en hiver à environ 20% au cours des mois chauds. Le fait d'écouler l'eau pendant 5 minutes avant consommation est pourrait réduire d'au moins 40%, la probabilité d'avoir $PbS \geq 5 \mu g/dL$ chez les jeunes enfants pendant les mois chauds

Abstract:

Drinking water represents a potential source of lead exposure. The purpose of the present study was to estimate the magnitude of winter-to-summer changes in household water lead levels (WLL), and to predict the impact of these variations on BLLs in young children. A study was conducted from September, 2009 to March, 2010 in 305 homes, with a follow-up survey carried out from June to September 2011 in a subsample of 100 homes randomly selected. The first 1-L sample was drawn after 5 min of flushing, followed by a further 4 consecutive 1-L samples after 30 min of stagnation. Non-linear regression and general linear mixed models were used for modelling seasonal effects on WLL. The batchrun mode of Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) model was used to predict the impact of changes in WLL on children's blood lead levels (BLLs). The magnitude of winter-to-summer changes in average concentrations of lead corresponded to 6.55 µg/L in homes served by lead service lines (LSL+ homes) and merely 0.30 µg/L in homes without lead service lines. For stagnant samples, the value reached 10.55 µg/L in 'LSL+ homes' and remained very low (0.36 µg/L) in 'LSL-homes'. The change in the probability of BLLs ≥ 5 µg/dL due to winter-to-summer changes in WLL was increased from <5% (in winter) to about 20% (in summer) in children aged 0.5 – 2 years. The likelihood of having BLLs ≥ 5 µg/dL in young children during warm months was reduced by at least 40% by flushing tap-water.

Keywords: Seasonality; Drinking water; lead contamination; blood lead concentrations; children

Introduction

Exposure to lead is a public health concern, particularly as it can affect the neurodevelopment of young children. Previous studies suggested that intellectual deficits in children occurred even at relatively low blood lead levels (BLLs) (Lanphear et al. 2005b), leading to the revision of the 10 µg/dL threshold set previously by the CDC (U.S. CDC 2012b).

Drinking water represents a potential source of lead exposure for children. From 2000 to 2007, the proportion of elevated BLLs (≥ 10 µg/dL) among children aged ≤ 30 months in Washington, D.C. was strongly correlated to lead in water and the presence of lead service lines (LSLs) (Edwards et al. 2009). Young children living in homes with LSLs are especially at risk of elevated BLLs (Brown et al. 2011). LSLs are still numerous in North America. Furthermore, because of the shared ownership of the LSLs, they are often only partially replaced and continue to contribute to lead at the tap. Health Canada set a Maximum Acceptable Concentration (MAC) of 10 µg/L and requires for residential sites an annual sampling between May and October (Health Canada 2009b). The sampling protocol applied for the sample collection varies from one province to another: in Ontario, 2 consecutive litres are collected after 30 min of stagnation. In Quebec, the regulation applies to a sample collected after 5 min of flushing but since 2013, 30 min of stagnation samples were added to the protocol for subsequent detailed characterization of the LSL.

The contribution of LSLs to total lead in water is reported to be up to 50-75% (Sandvig et al. 2008). Lead released from LSLs may be produced by both chemical and physical factors. Previous studies showed that lead solubility increases with water temperature

(Britton and Richards 1981; Schock 1990). However, little is known about the seasonal patterns of household water lead levels (WLL). In the Montreal area (Canada), Deshommes et al. (2013) reported significant differences in WLL over the year. However, the seasonal results used were mostly not from the same households, and other characteristics unrelated to seasons could explain the variations of WLL observed in the study. There are few follow-up studies assessing seasonal changes in WLL. Karalekas et al. (1983) reported variations of WLL across seasons in homes with LSL in Boston. From January 1979 to August 1981, the water temperature varied from 5 °C to 20 °C, and the mean WLL increased from 15-20 µg/L during winter to 36-43 µg/L in summer. de Mora et al. (1987) observed similar results in Glasgow. Both studies reported higher lead in summer, and the higher temperature is a possible cause. The two prior studies suffer from small sample size and did not report longitudinal effects of seasonality on WLL. As a result, the extent of seasonal variations remains unknown.

Finally, seasonal variations of children's BLLs have been reported, BLLs being generally higher in summer as compared to winter (Baghurst et al. 1992; U.S.EPA 1995; Yiin et al. 2000). In most of the studies, the observed BLL variations were attributed to the fact that children are higher exposed to soil and dust in summer through outdoor exposure. Also, in these studies, the lead concentrations were well characterized in soil and dust, but not or poorly characterized in tap water. Therefore, the contribution of drinking water on seasonal changes in BLLs remains unknown. This study aims to estimate the magnitude of winter-to-summer changes in WLL through separate analyses of homes with and without LSLs in Montreal, and to predict the impact of these variations on BLLs in young children.

Materials and methods

General methodology

A cross-sectional study followed by a follow-up was undertaken in Montreal (Canada) to characterize lead exposure in young children (water, dust, paint). The recruitment process and detailed criteria for selecting homes are fully described elsewhere (Levallois et al. 2014). In the framework of this study, a total of 305 private homes were analysed between September 10, 2009 and March 27, 2010, including 177 with a LSL (LSL+ homes), and 128 without a LSL (LSL- homes), and 7 for which no conclusion could be drawn (Deshommes et al. 2013). Over that period (first campaign), the water temperature varied between 1.4 °C and 21.7 °C (ambient temperature: -15.3 °C to 23.8 °C). Then, a stratified random sampling of 100 homes drawn from the initial sample was selected for a quantification of WLL in summer, including 80 homes with a LSL and 20 without a LSL. A second water sampling was performed from June 22, 2011 to September 06, 2011 (second campaign) in this subset of homes using the same protocol. The water temperature during that second campaign varied between 16.0 °C and 24.1 °C (ambient temperature: 20-28 °C). The whole sample of 305 households was useful to characterize the basic water chemistry of the system under study and to estimate the marginal distribution of WLL. The follow-up analyses were carried out using the subset sample of 100 households with repeated measures of WLL during both campaigns.

Water sampling and system information

The four neighbourhoods considered in this study were served by 2 water treatment plants drawing from the same water source, and water physicochemical parameters were relatively stable. Available data in the period of the study are reported in **Table 4.1**.

Table 4.1: Median values (25th percentile-75th percentile) for water physicochemical parameters observed for different seasons.

	LSL- Homes ^a			LSL+ Homes ^b		
	Autumn	Winter	Summer	Autumn	Winter	Summer
N	38	70	20	32	65	80
WT ^c	12.3 (10.5 - 15.6)	3.4 (2.6 - 4.4)	21.0 (19.9 - 22.9)	12.7 (10.1 - 14.7)	3.1 (2.4 - 4.3)	22.4 (21.3 - 23.4)
pH	8.2 (8.1 - 8.3)	8.1 (8.1 - 8.2)	8.2 (8.1 - 8.3)	8.2 (8.2 - 8.3)	8.2 (8.1 - 8.2)	8.2 (8.1 - 8.2)
Alkalinity	89 (87 - 89)	89 (88 - 90)	89 (88 - 90)	89 (88 - 89)	89 (88 - 89)	89 (88 - 90)

^aLSL-Homes refers to homes without lead service lines; ^bLSL+Homes refers to homes with a high probability of lead service lines;

^cWT refers to water temperature after 3 minutes of flushing (°C), Alkalinity is expressed in mg/L CaCO₃.

As it can be seen, pH and alkalinity data of distributed water were available from January 01, 2003 to December 31, 2010 (provided by the utility). It is assumed that these data are representative of tap level data. Indeed, relatively modest pH variations have been previously reported within the distribution system (Cartier et al. 2011), and were not a significant factor affecting lead concentrations, unlike the length of lead pipes and the presence of particles. In every participating household, the following sampling protocol was applied for tap water. First, a 1L sample was collected after 5 min of flushing (Fully flushed) at the kitchen tap. Then a stagnation of 30 min was carried out in the house and 4 consecutive 1L samples were collected (namely first-, second-, third- and fourth-draw sample). All samples were collected at a 5 to 7 L/min flow rate in pre-acidified bottles, without removing the tap aerator. The water temperature was measured after approximately 3 min during the flushing of 5 min and flow rate was also measured. Finally, for every home visited, information was collected on the neighbourhood, type of residence, construction year, total number of people living in the home, and the floor level where the sampled tap was located.

Lead analyses

During the first campaign, the samples acidified at $\text{pH} < 2$ were kept at 4°C until ICP-MS analysis. Total lead was analysed according to the US EPA method 200.8, but using a 24-hour digestion time for the sample instead of 16 h. This digestion method was tested and compared successfully to stronger digestion methods for the estimation of total and dissolved lead in water samples collected after short stagnation in homes with a LSL in Montreal (Cartier et al. 2011). The lead analyses and QA/QC procedures are summarized in the **supplemental material, Table S1**.

For the second campaign, total lead analyses were carried out using a very similar method to the previously described modified US EPA method, including a digestion period of 24 h. The detection and quantification limits were also comparable.

Variables under study

The response variable was the water lead concentration. Fully flushed and first-draw 1L samples were considered separately. In addition, a 30MS2-4 variable was created, which refers to the arithmetic mean of the second, third and fourth-draw samples. This stratified modelling was motivated by the fact that a fully flushed sample can provide the home's signature (LSL and plumbing system combined), and the first-draw one provides the specific household tap signature, while the change profiles of lead concentration from the second to the fourth-draw sample differ markedly according to the presence or absence of LSL (**Supplemental material, Figure S1**).

For longitudinal analyses, the selected independent variables included flow rate (litre/s), interval time between two measurements, neighbourhood, type of residence, construction year, total number of people living in the home, and taplevel (floor level where the tap was located). Tap level was used as an ordinal variable (0=basement, 1=first-floor, 2=second-floor, 3=third floor). The neighbourhood was used as a nominal variable. The construction year was coded 1 for homes built before 1950 and 0 otherwise. The choice of this cut-off was motivated by the fact that we had very little residence built after 1975 (n = 21). Dichotomization to 1950 was the only categorization ensuring a parsimonious regression model because it allowed having enough residences in each stratum to the regression. The 'type of residence' was stratified before analysis into two

categories: 1=single-houses (n=24) and 2= others (row-houses (n=71) and multi-level houses (n=5) were combined in this category). The total number of people living in the home was used as an ordinal variable. The period from September 10 to December 15 was defined as “Fall”, based on water temperature cut-off below 10°C. ‘Winter’ was from December 16 to March 27 and ‘Summer’ from June 22 to September 06. Before analyses, two additional dichotomous variables were created: the variable ‘TIME’ referred to the lead concentration observed in different campaigns (1 = WLL observed in the second campaign (summer), 0 =WLL observed in the first campaign (fall or winter)), and the variable ‘REFERENCE PERIOD’ referred to the period of first sampling (homes whose first sampling was from September 10 to December 15 were coded as 0 and those with a first sampling from December 16 to March 27 were coded as 1). In the absence of data on water usage, the ‘type of residence’ and the ‘number of persons living at home’ were included into the regression models in order to control the influence of water usage on seasonal changes in WLL.

Statistical analysis

The Kruskal-Wallis test was used to compare mean WLL across seasons, and the Shapiro-Wilk test to assess Gaussian distribution of outcome variables. When the assumption of normality was rejected, a log transformation was then undertaken. Analyses of covariance (ANCOVA) were used to obtain geometric means of WLL and to test the differences across dwelling types (or number of residents).

The influence of seasonality on household WLL was assessed using two approaches. The first approach was based on the cross-sectional sample (n=305). In the case of the

100 homes for which a follow-up analysis was carried out, only summer data were considered in this analysis, leading to 70 fall data, 135 winter data, and 100 summer data. The variation of WLL throughout the year was modeled using a parametric sine function. This approach was very useful to estimate the daily changes in marginal mean of WLL throughout the year, as predicted by the model. It was assumed that temporal fluctuation in WLL could be well described by the following function: $WLL = A * \sin[(2\pi/365.2) * (Days - B)] + C$. The variable 'Days' was numbered from 0 to 360 with the null value assigned to the first day of recruitment (September 10, 2009). The non-linear regression of the sine function was used to estimate the parameters (A, B and C). 'A' represents half of the difference between the highest and lowest WLL values. 'B' is the horizontal shift reflecting changes in the 'Days' variable. It is determined by calculating how many days the starting point of a standard sine curve has moved to the right (positive value) or left (negative value). Parameter 'C' gives the vertical shift, by showing how many units the modelled function is moved up (or down). Smoothing analyses (non-parametric) were also performed using GAM and TRANSREG procedures. For assessing the adequacy of fit of models, results from the parametric and non-parametric modelling were compared by using mean absolute percentage error (MAPE). The pseudo- R^2 was also reported.

The second approach was conducted as a longitudinal analysis on the subset sample with a follow-up measure of WLL during summer (n=100). For this analysis, each home had two values of WLL: a first value (baseline) from the first campaign (fall or winter, depending on the date of the first visit) and a second value from the second campaign (summer). The magnitude of seasonal changes in WLL, as well as the temporal change

profile of the 4-L samples collected after stagnation, was estimated by using the general linear mixed model with REPEATED statement. The mixed model was preferred over the ordinary least squares model since the latter fails to control for random effects and has limitations for assessing regression estimates from longitudinal data (Ugrinowitsch et al. 2004). For all the follow-up analyses, the restricted maximum likelihood method was used to choose the appropriate variance/covariance matrix. The beta coefficient obtained for the variable 'TIME' indicated the marginal difference in WLL between the first and the second campaign when REFERENCE PERIOD is equal to zero (i.e. in homes sampled during 'fall'). On the other hand, the beta coefficient obtained for the variable 'REFERENCE PERIOD' indicated the marginal difference in WLL between 'fall' and 'winter', when TIME is equal to zero (i.e. during the first campaign). All analyses were performed using SAS software (version 9.3 SAS Institute Inc., Cary, NC). For estimating the effect of seasonality on WLL, separate analyses for fully flushed, first-draw, and 30MS2-4 were carried out. As part of each analysis, a separate stratified analysis was conducted for LSL+ homes and LSL- homes.

IEUBK modelling

The modelled WLL was applied in the Integrated Exposure Uptake Biokinetic model (IEUBK win1_1 Build11) in order to predict the seasonal changes of BLL. The IEUBK model allows estimating the predicted mean of BLL at each point, as well as the expected percentage of exposed children's population exceeding the BLLs threshold of 5 µg/dL. Background values of exposure to lead from soil, dust, air, and diet were set according to Deshommes et al. (2013). These values were validated as reflecting well Montreal young children background exposure. The batchrun mode of IEUBK was used according to

Deshommes et al. (2013). The WLL entered in the batchrun mode was changed every week of the children life from 0 to 84 months of age, according to the WLL model predictions. Finally, children drinking tap water were considered for the modelling, therefore 0.741-1.0 L/d water intakes were considered as detailed in Deshommes et al. (2013). Based on the previous study reporting the marked influence of the type of residence on the lead concentration in tap-water, and given the small number of single-houses in our dataset, we performed IEUBK on both the whole sample (n=305) and the subset sample without single-houses (n=240).

Results and Discussion

Characteristics of homes sampled

Several factors have been shown to influence WLL, the type of residence being overwhelming. In the presence of a LSL, higher WLL is generally measured in single-family homes compared to other dwelling types (Deshommes et al. 2013). Such differences are explained by the fact that the LSL is shared between several families in the case of multiple dwelling types (duplex, triplex, etc.) as compared to single-family homes. In terms of exposure, the higher number of users lowers the probability to be exposed to high WLL after stagnation. In addition, the configuration, length, and volume of premise plumbing and LSL are more variable than in single-family homes.

The characteristics of the pools of households monitored in this study are shown in the **supplemental material, Table S2**. The homes under study were mostly row-homes (66.9%), including paired-duplexes, paired-triplexes, and townhouses. Also, single-family homes with a LSL were few represented as only 30 were sampled during the first

190

campaign and 24 of them during the second campaign. Therefore, the type of residence sampled was quite uniform and consisted mostly of multiple family dwellings. In addition, the households not sampled in the second campaign did not differ from the 100 households sampled in the second campaign for the other parameters studied except temperature. Indeed, as shown in the **supplemental material, Table S3**, except for the neighbourhood, the distribution of other fixed variables (e.g., flow-rate, type of residence, floor where tap was located, total number of residents) did not markedly differ when homes sampled in the second campaign were compared with those with no repeated data.

Water lead concentrations

From September 10 (2009) to March 27 (2010), the geometric mean of WLL after 5 min of flushing was 0.22 µg/L (95% CI: 0.06 – 0.78) in LSL- homes versus 2.19 µg/L (95% CI: 0.55 – 8.81) in LSL+ homes. During the summer months (from June 22 (2011) to September 06 (2011)), flushed samples showed a geometric mean of 0.26 µg/L (95% CI: 0.11 – 0.63) in LSL- homes and 3.03 µg/L (95% CI: 1.06 – 8.69) in LSL+ homes. The distribution of lead concentration in stagnant samples is fully described in **Table 4.2**.

The unadjusted comparison of WLL in different samples showed a significant difference in median WLL across seasons, regardless of the presence/absence of LSLs (**Supplemental material, Table S4**). Summer data indicated that average lead concentration from the first and second-draw samples exceeded the Health Canada's MAC in 45.5% of LSL+ homes (versus 0.0% in LSL- Homes) (data not shown). In addition, the lead concentration after 5 min of flushing remained ≥ 10 µg/L in 28.6% of LSL+ Homes. Therefore, these differences highlight the importance of further study of

BLLs in link with WLLs. The wide seasonal variations of lead concentrations highlight the need for predicting the seasonal exposure through tap water, especially during summer and early fall corresponding to higher water temperature and maximum lead dissolution. Moreover, the wider differences between lead concentrations measured by different sampling protocols in warm water suggest that the selection of sampling protocol may be critical to the evaluation of the exposure through tap water during peak exposure periods. Therefore a predictive seasonal model was developed and the impact of sampling protocol on the exposure and resulting BLL was investigated.

Influence of seasonality on household water lead levels

Results from cross-sectional data

The seasonal patterns of changes in fully flushed and composite stagnant samples (average concentration of the four samples collected after 30 min of stagnation) are shown in **Fig. 4.1** for both LSL- homes (n=128) and LSL+ homes (n=177). The estimated coefficients corresponding to the sine non-linear regression (and describing the predicted values of WLL over the year) are presented in the **supplemental material, Table S5**. Water lead concentrations vary substantially according to temperature in LSL+ houses and to a much lesser extent in LSL- houses. The nonlinear regression model shows average concentrations after 5 min of flushing ranging from 1.67 to 8.22 µg/L in LSL+ homes (**Fig. 4.1b**).

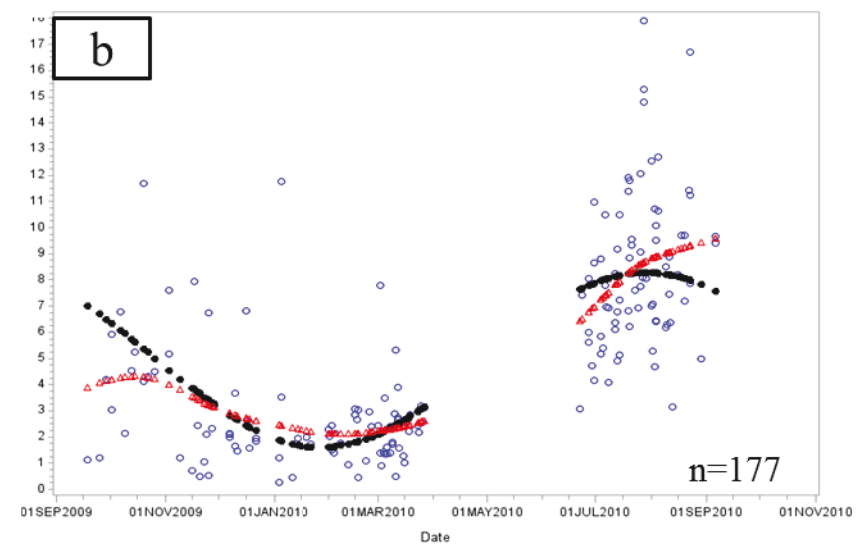
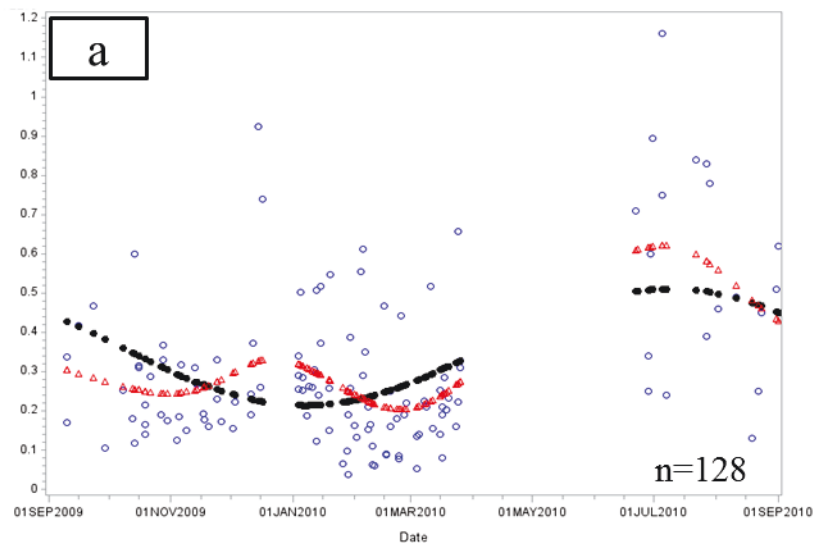
Table 4.2: Percentiles and geometric mean (GM) for lead concentration in different water samples in µg/L during the first and the second campaign

	First campaign ^a (N=305)						Second campaign ^b (N=100)					
	p10	p25	p50	p75	p90	GM (95% CI)	p10	p25	p50	p75	p90	GM (95% CI)
LSL- homes^c												
5MF ^d	0.10	0.16	0.22	0.32	0.51	0.22(0.06-0.78)	0.14	0.18	0.28	0.34	0.42	0.26(0.11-0.63)
30MS1 ^e	0.28	0.44	0.70	1.22	1.51	0.71(0.16-3.19)	0.27	0.43	0.64	0.98	1.32	0.64(0.21-1.95)
30MS2	0.21	0.31	0.55	0.80	1.19	0.50(0.12-2.05)	0.21	0.27	0.46	0.77	1.06	0.47(0.14-1.56)
30MS3	0.16	0.24	0.40	0.59	1.02	0.40(0.10-1.60)	0.20	0.26	0.39	0.66	0.81	0.41(0.15-1.60)
30MS4	0.14	0.25	0.36	0.51	0.94	0.37(0.09-0.47)	0.21	0.27	0.35	0.56	0.78	0.39(0.13-1.16)
LSL+ homes^f												
5MF	1.00	1.46	2.19	3.12	5.33	2.19(0.55-8.81)	1.58	2.09	2.90	4.16	5.95	3.03(1.06-8.69)
30MS1	1.83	2.61	3.42	5.37	7.05	3.60(1.07-12.12)	2.69	3.49	4.73	7.13	8.63	4.86(1.87-12.64)
30MS2	1.64	2.57	3.17	5.35	7.98	3.53(0.93-13.45)	2.55	3.56	4.28	7.07	10.35	4.78(1.68-13.65)
30MS3	1.74	2.44	3.64	5.96	8.31	3.77(0.85-16.67)	2.48	3.14	4.48	7.45	11.41	5.01(1.44-17.39)
30MS4	1.30	2.25	3.29	6.89	13.98	3.83(0.67-22.07)	2.34	3.18	5.01	8.95	15.57	5.51(1.38-22.01)

^arefers to home samplings from September 10, 2009 to March 27, 2010; ^brefers to home samplings from June 22, 2011 to September 06, 2011; ^cLSL-Homes refers to homes without lead service lines; ^d5MF refers to the flushed sample; ^e30MSj refers to j^{ième} sample collected after a stagnation time of 30 minutes; ^fLSL+Homes refers to homes with a high probability of lead service lines

The magnitude of winter-to-summer changes in average concentrations corresponded to 6.55 $\mu\text{g/L}$ in LSL+ homes and merely 0.30 $\mu\text{g/L}$ in LSL- homes. Predicted values from smoothed curves and non-linear regression are fairly similar with excellent MAPEs (0.09 for LSL+ homes, 0.18 for LSL- homes). The MAPE value of 0.09 indicates that the predicted water lead concentration from our model would be similar to the one obtained from the smoothed curve, in 91% of cases. Therefore, the average changes in water lead in LSL+ Homes can be well-predicted from our model. For the composite sample, predicted largest average lead concentrations in summer reached 1.10 $\mu\text{g/L}$ in LSL- homes (**Supplemental material, Fig.S2a**) and 14.32 $\mu\text{g/L}$ in LSL+ (**Supplemental material, Fig.S2b**). The magnitude of average changes in water lead concentrations from winter to summer reached 10.55 $\mu\text{g/L}$ in 'LSL+ homes' and remained very low (0.36 $\mu\text{g/L}$) in 'LSL- homes'. MAPEs comparing smooth and sine functions were 0.13 and 0.14 for 'LSL+ homes' and 'LSL- homes', respectively. It has previously been shown that single-houses impacted lead concentration in drinking water (Deshommes et al. 2013). In the presence of LSL, higher WLL is generally measured in single-family homes (compared with row- or multi-level homes). This is mainly due to (1) the configuration of the service lines and; (2) the consumption patterns of water usage since the service line only serve a single household. In single-homes, it is relatively simple to control water usage and apply reference stagnation. Because of the presence of multiple households on a single service line, sampling with controlled stagnation is only possible if all residents restrain from any water use, which is difficult to verify. Therefore stagnation in samples in multiple family dwelling may vary from 0-30 min. In terms of exposure, this translates for the residents as there is lower probability to be exposed to high WLL.

Water lead concentration ($\mu\text{g/L}$)



Water lead concentration ($\mu\text{g/L}$)

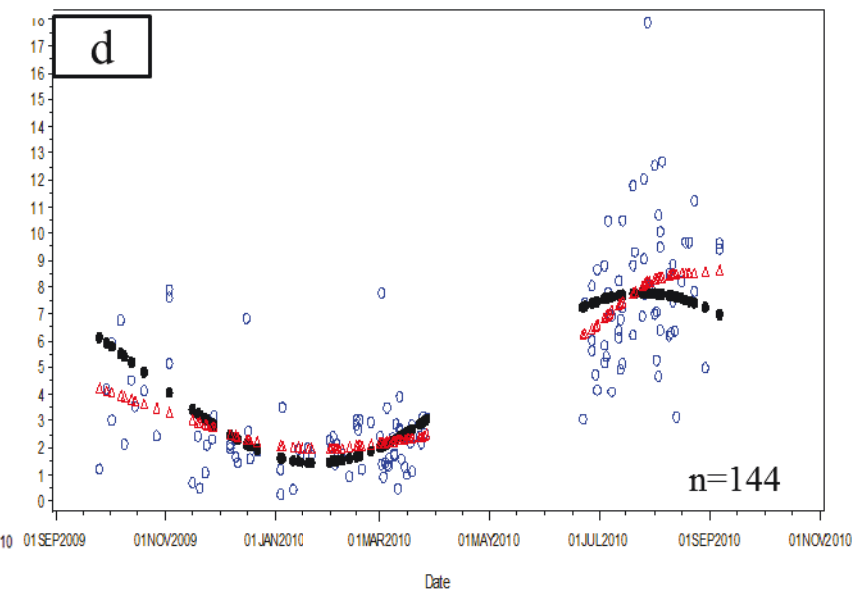
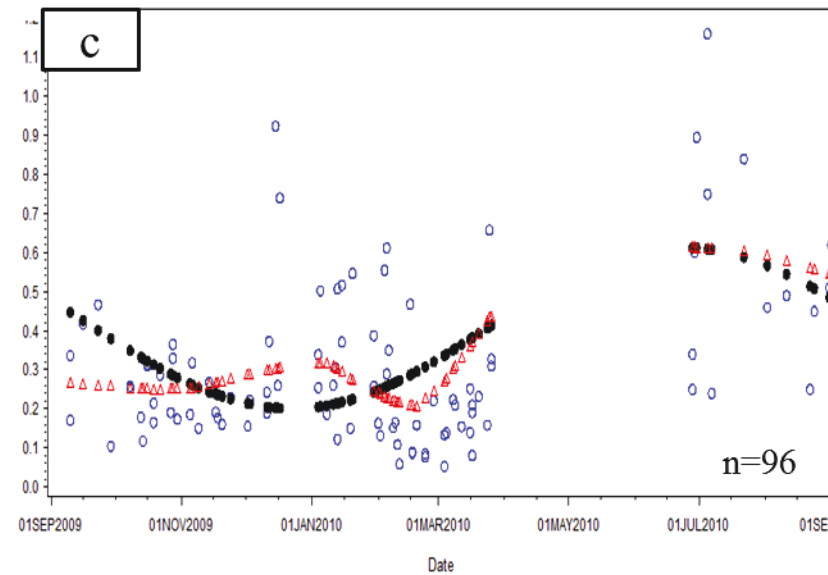


Figure 4.1.: Temporal variations in water lead concentrations in the flushed sample in homes without (left) and with lead service lines (right), based on the whole sample (above) and after excluding single-houses (below). Observed values (Blue circles), smooth curve (red triangle) and predicted values from non-linear regression (black dot).

We noted that our sample included a very small number of single-homes, which makes it difficult to obtain a valid statistical analysis in this subset of homes. Because of these important features, we performed the same analyses after excluding the subset of single-homes from the dataset (Sensitivity analyses). **Fig.4.1c** and **4.1d** and the related non-linear regression show that the regression coefficients remain largely unchanged but the model fit is improved significantly (**Supplemental material, Table S6**). Similar figures for stagnant samples are shown in Supplemental materials, **Fig. S2c and S2d**). It is likely that the true seasonal changes in WLL are more important in single-homes. The fact that these houses represent a low proportion of our sample (<21%) may explain the lack of change in regression coefficient in the sensitivity analysis. According to the 2001 Census data, compared with row-houses and apartment buildings, single-homes are a low fraction of total residences in Canada's metropolitan areas, including Montreal (<33%)(Statistics Canada 2008). Therefore, the distribution of 'type of residence' in our sample is representative of homes in Montreal.

Repeated sampling results

The cross-sectional part allows the estimation of the predictive values of WLL as expected day after day. We could then deduce mean differences in WLL between minimum 'fall/winter' and maximum summer concentrations. However, the characteristics of the households used for transversal sampling conducted during fall, winter and summer may influence the results or trends observed. Indeed, homes included at different seasons may differ in some characteristics unrelated to seasons and which

could markedly influence the WLL. In this case, the effect of seasonality may be biased. The follow-up analyses were useful to validate the previous model.

Results from the mixed linear regression are presented in **Table 4.3**. The cross-sectional effect at baseline (which represents the mean difference in WLL between ‘fall’ and ‘winter’) was very small in LSL- Homes.

Table 4.3: Adjusted^a summer effect on water lead concentration (in µg/L) in the follow-up study (n=100).

	‘LSL-’ Homes^b (N=20)			‘LSL+’ Homes^c (N=80)		
	Estimate	Standard error	p-value	Estimate	Standard error	p-value
5MF^d						
Intercept	0.22	0.13	0.1156	8.64	1.51	<0.0001
Time ^e	0.36	0.06	<0.0001	3.60	0.48	<0.0001
Reference period ^f	0.04	0.08	0.6300	-0.76	0.68	0.2624
Reference period*Time	-0.11	0.10	0.2803	2.35	0.59	0.0002
R-Square		76.84%			71.16%	
30MS1						
Intercept	-0.25	0.89	0.7818	5.09	2.84	0.0773
Time	0.49	0.13	0.0017	3.28	0.70	<0.0001
Reference period	0.15	0.36	0.6978	-1.17	1.19	0.3267
Reference period*Time	-0.26	0.17	0.1543	2.52	0.85	0.0042
R-Square		48.20%			51.68%	
30MS2-4^g						
Intercept	0.03	0.49	0.9491	12.73	3.58	0.0007
Time	0.45	0.12	0.0017	3.21	0.77	<0.0001
Reference period	0.15	0.18	0.4129	-1.09	1.60	0.4966
Reference period*Time	-0.10	0.17	0.5510	4.21	0.94	<0.0001
R-Square		54.96%			49.17%	

^aAdjusted for flow rate, interval time between two measurements, neighborhood, type of residence, construction year, total number of people living in home, and floor where tap was located. ^brefers to homes without lead service lines. ^crefers to homes with a high probability of lead service lines. ^drefers to the first 1-L sample collected after 5 minutes of flushing. ^eThis variable was coded as 0 and 1 for water lead concentration observed in the first and second campaigns respectively. ^fThis variable refers to the period of first sampling: homes whose first sampling was from September 10 to December 15 were coded as 0 and those with a first sampling from December 16 to March 27 were coded as 1. ^grefers to the arithmetic mean from the second, third and fourth 1-L samples collected after a stagnation time of 30 minute.

The value of the regression estimate was 0.04 µg/L for the flushed sample ($p=0.63$). Over the warm months, flushed sample showed a mean increase of 3.60 µg/L ($p<0.01$) and 0.36 µg/L ($p<0.01$) in LSL+ and LSL- homes, respectively.

In LSL+ homes, the magnitude of the summer effect on the flushed sample was more marked in homes previously sampled in ‘winter’. They showed a discernible additional increase of 2.35 µg/L ($p<0.01$) in the mean of lead concentrations when compared with homes first sampled in the ‘fall’ and after adjusting for flow rate, the interval time between two measurements, neighbourhood, construction year, type of residence, the total number of people living in the home, and the floor level where the tap was located. The total increase from winter to summer was then 5.95 µg/L. This winter-to-summer change is very similar to results obtained from the cross-sectional study. Obtaining the same results from both the cross-sectional and follow-up study designs increases the likelihood that these findings are valid, and confirms the adequacy of our non-linear regression. This similarity also suggests that there was no strong selection bias operating in our cross-sectional data. The observed summer effect represents an increase of approximately 150%, given that the mean 5MF observed in LSL+ homes during the winter months was 2.40 µg/L. Some authors argued that lead concentration in the 1L sample drawn after 5 min of flushing is primarily influenced by the length and the diameter of the LSL (Cartier et al. 2011). However, these parameters are not varying seasonally and the results obtained in our follow-up study supports that seasonal-dependent factors play an important role independent of length or diameter of pipes. Given the follow-up design of our study, we believe that the observed lead concentration changes can be mainly attributed to the change in water temperature.

In LSL- homes, the increase of lead concentration in summer in the flushed sample was very low but statistically significant ($\beta=0.36 \mu\text{g/L}$; $p < 0.01$). In addition, the pattern of changes from baseline (fall or winter) to summer was similar when comparing homes first sampled in the ‘fall’ and those with first sampled in the ‘winter’, irrespective of the sample considered. Moreover, the cross-sectional effect at baseline was very small. The slight increase we observed may be due to lead released from solders. Although the use of LSLs for drinking water systems was prohibited in 1975 under the National Plumbing Code of Canada (NPCC), it should be noted that lead solder was allowed to be used in household plumbing until 1986 under the NPCC (Health Canada 2009b).

The summer mean increase of lead in the first-draw samples was observed in both LSL- ($\beta = 0.49 \mu\text{g/L}$, $p < 0.01$) and LSL+ homes ($\beta = 3.28 \mu\text{g/L}$, $p < 0.01$). However, the increase observed in LSL- homes was very low. Moreover, compared with the fall-to-summer change, the winter-to-summer change was more important only in the LSL+ homes. Homes previously sampled over the winter showed an additional increase of $2.52 \mu\text{g/L}$ ($p < 0.01$), when compared with those previously sampled in the fall. Assuming an absence of contamination at the water source, the changes in WLL may indicate potential contribution of tap itself or lead-based materials contained in the portion of plumbing (fittings, valves, components) close to the tap. The marginal summer effect on lead concentration in the first-draw samples was statistically significant ($\beta = 3.28 \mu\text{g/L}$; $p < 0.01$), thereby suggesting the contribution of premise plumbing sources (faucet and interior plumbing) on seasonal changes in WLL. A previous study reported that premise plumbing can contribute 20-35% of the total lead measured at tap (Sandvig et al. 2008). Older homes are more likely to have LSLs, but also leaded solder and other lead bearing

materials. The increase in water temperature and the higher water consumption observed during warm months are associated with an increase in lead released from the LSLs, the faucet, the leaded solder and other lead bearing materials. It is more likely that the increase of lead concentration in the first-draw samples probably reflects the direct contribution of premise plumbing and/or LSL.

Water temperature and lead concentration in flushed sample

We observed a positive linear relation between baseline-to-summer change in lead concentration in flushed sample and baseline-to-summer change in water temperature (**Supplemental material, Fig. S3**). Our model suggests that 34% of changes observed in lead concentrations are explained by changes in water temperature. We expect an increase of 0.25 µg/L in lead concentration for each increase of 1°C in water temperature. In a previous study conducted in Montreal (Canada), Cartier et al. (2011) reported similar association between water temperature and lead concentration in flushed sample.

We also observed that water temperature at household level was highly correlated with the water temperature at treatment plant (**Supplemental material, Fig. S4**). The latter is then a good approximation of the water temperature as observed at tap-level after 3 min of flushing, with a slight bias of 2.64°C. Detailed investigation on a subset of 34 houses included in the study showed that the total volume in the premise plumbing varied from 2.7 to 9.9 L (outlier of 23 L) with an average of 6.3 L. In all cases, a 3 minutes flush prior to measuring temperature was sufficient to measure the temperature of water entering the service line or in the service line.

Impact of seasonal changes in water lead levels on blood lead levels of young children: Results from IEUBK model

In May 2012, the BLL of concern (i.e. 10 µg/dL) has been revised, and the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention established the ‘reference value’, currently 5 µg/dL (U.S.CDC 2012), to identify U.S. children needing more clinical attention and public health follow-up. The estimated BLLs following IEUBK model runs are shown in **Fig. 4.2**. The seasonal change in BLLs is evident from our results. If the stagnant water is routinely consumed (we herein considered mean of four 1L-sample collected after 30 min of stagnation), the resulting mean BLLs predicted during the summer months (June, July and August) are 3.4 µg/dL in children aged 0.5 – 1 year and decrease with increasing child’s age (2.4 µg/dL for those aged 6 – 7 years). The magnitude of change in BLLs (i.e. difference between the summer peak and the lowest value) did not strictly differ with child’s age, regardless of the exposure scenario (from 0.88 µg/dL in children aged 6-7 years to 1.02 µg/dL in those aged below 1 year). However, the general trend was towards a decrease of both maximum and minimum BLLs with age. Given that all other external sources of lead were kept stable across seasons, the observed changes in BLLs are mainly attributable to changes in WLL.

Although the magnitude of change appears to be independent of child’s age, the change in the percentage of children with BLLs ≥ 5 µg/dL from colder to warmer months was largest in children aged below 2 years, and progressively decline with increasing child’s age (**Fig. 4.3**). Not surprisingly, the ‘best’ scenario (lowest exposure) was observed by assuming that children consumed flushed water exclusively. The consumption of

stagnant water represented the worst exposure scenario. By assuming that children aged below 2 years routinely consume stagnant water, at least 20% of children aged 0.5 – 2 years were predicted to develop BLLs $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ during warm months (the value was 12% by assuming that children consume exclusively flushed water). This result suggest that, by flushing the water for at least 5 min before consumption, we can reduce by about 40% (from 1/5 to 1/8) the proportion of young children with BLLs exceeding the threshold of $5 \mu\text{g/dL}$ during summer (assuming that all other sources of lead exposure are kept constant across seasons). The difference between the best and the worst scenario was attenuated with age, suggesting that flushing habits would be more effective to prevent elevated BLLs in younger children. In an intervention study examining the effect of flushing, Fertmann and co-workers showed that flushing water before consumption and using bottled water could lower the BLLs in young women by about $0.82 \mu\text{g/dL}$ and $1.23 \mu\text{g/dL}$, respectively (Fertmann et al., 2004). This corresponded to a reduction of 21% and 37% of the initial BLLs, respectively. However, their study included young women rather than children, and the duration of flushing was not determined. We are unaware of previous studies reporting the impact of changes in household WLL on BLLs using IEUBK model (except for study from Deshommes et al. 2013). A recent study suggests that the percentage of students predicted to exceed BLLs of $5 \mu\text{g/dL}$ could drop from 11.2% to 4.8% due to remediation by flushing at school level (Triantafyllidou et al., 2014). This corresponds to a reduction of 42.9% in the proportion of student with BLLs $\geq 5 \mu\text{g/dL}$, which is fairly similar to the reduction computed in this study.

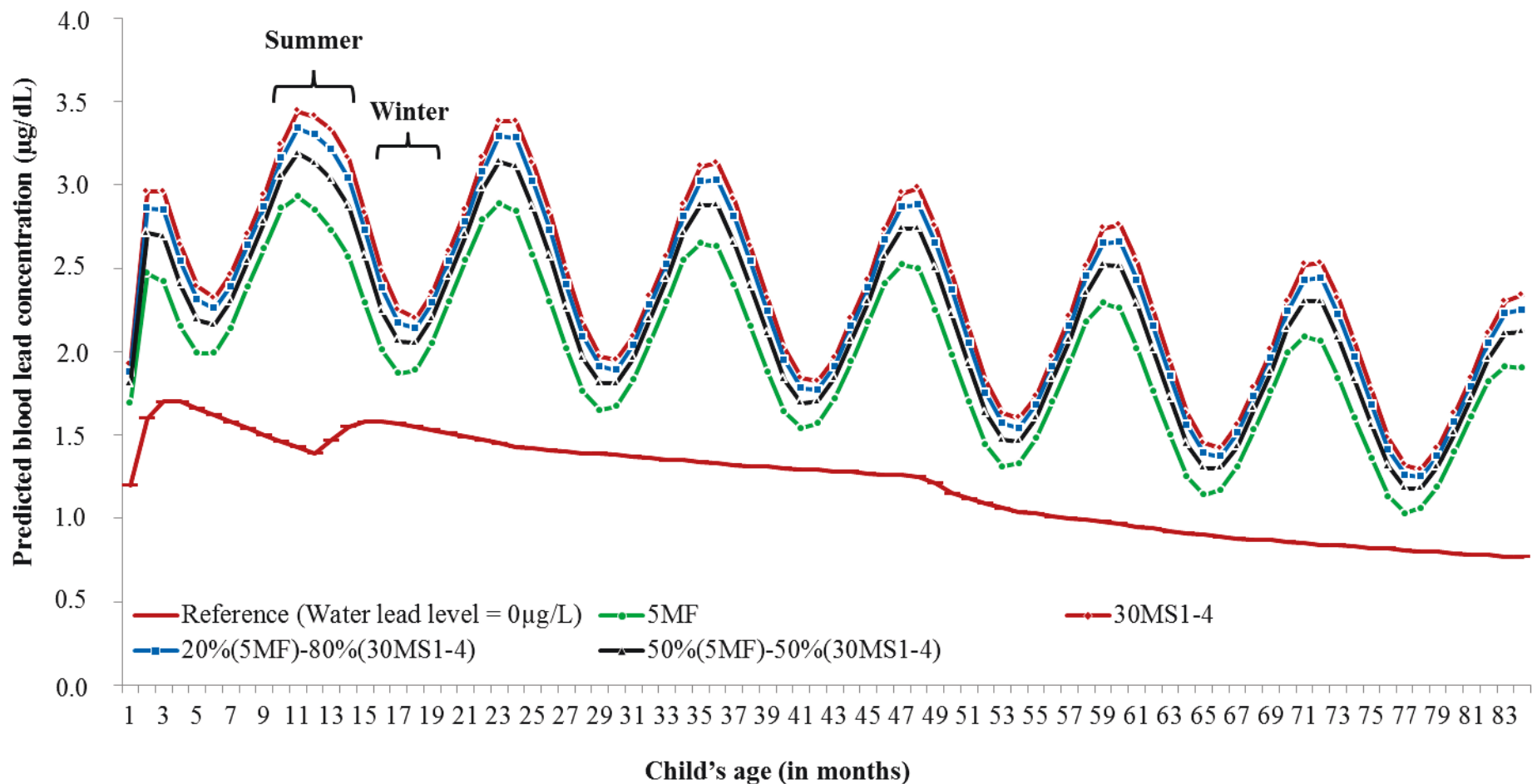


Fig. 4.2: Predicted distribution of blood lead concentration by child's age and for different exposure scenarios. 5MF: the child is exclusively exposed to water collected after 5 minutes of flushing; 30MS1-4: the child is exclusively exposed to the mean of the four 1-L collected after 30 minutes of stagnation; 20%(5MF)-80%(30MS1-4): the child consume 20% of flushed sample and 80% of stagnant sample; 50%(5MF)-50%(30MS1-4): the child consume 50% of flushed sample and 50% of stagnant sample.

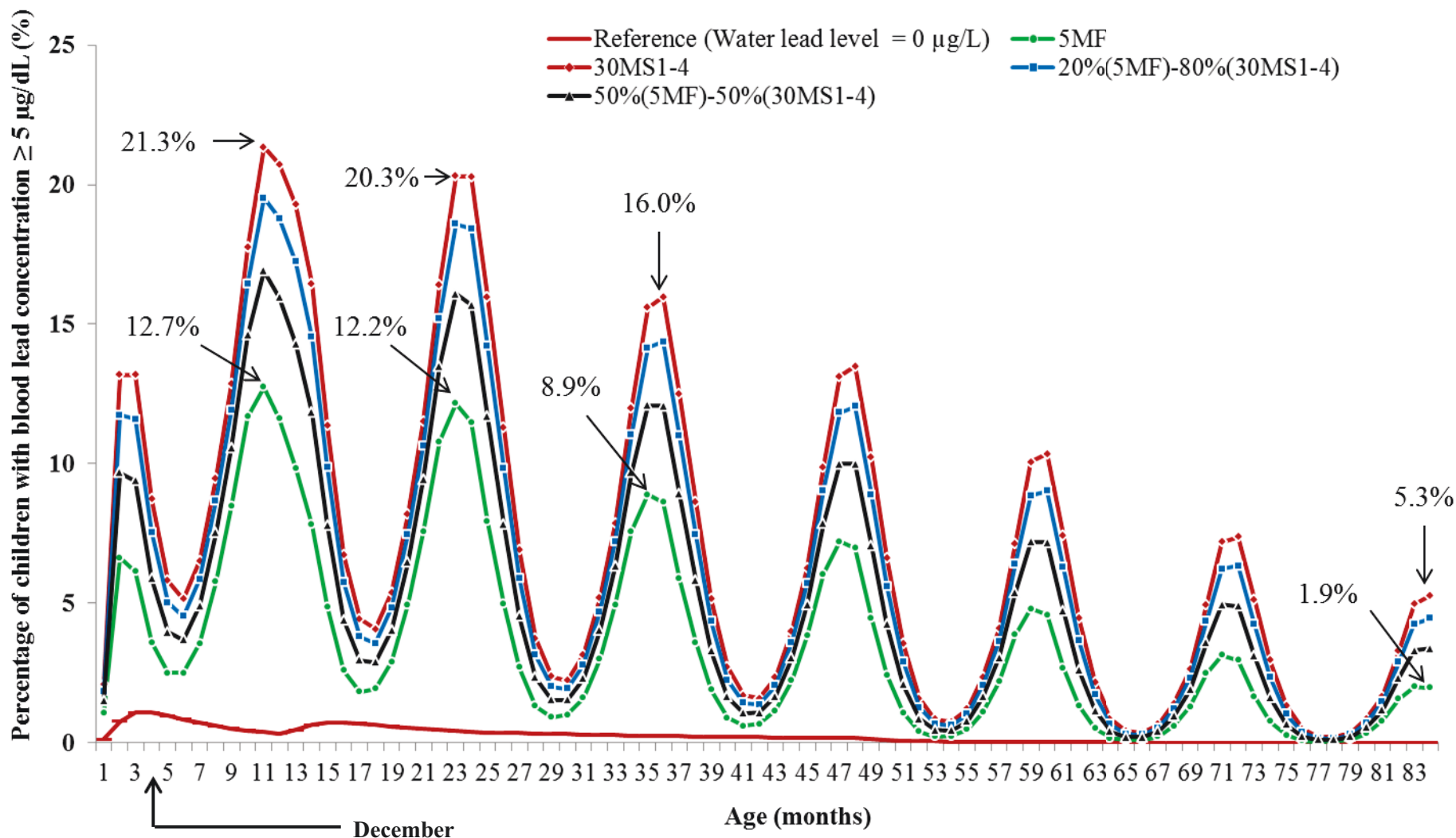


Fig. 4.3: Predicted distribution of percentage of children with blood lead concentration exceeding $5 \mu\text{g/dL}$ by child's age and for different exposure scenarios. 5MF: the child is exclusively exposed to water collected after 5 minutes of flushing; 30MS1-4: the child is exclusively exposed to the mean of the four 1-L collected after 30 minutes of stagnation; 20%(5MF)-80%(30MS1-4): the child consume 20% of flushed sample and 80% of stagnant sample; 50%(5MF)-50%(30MS1-4): the child consume 50% of flushed sample and 50% of stagnant sample.

Sensitivity analyses performed after excluding single-homes indicate that children living in row- or multi-level houses are less likely to show BLLs ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ during summer months (**Supplemental material, Fig. S5**). Results suggest that, by flushing water at least 5 min before consumption, the proportion of children exceeding 5 $\mu\text{g/dL}$ during summer will still remain under 10.5% whatever the child's age is. Moreover, flushing habits could reduce the likelihood of having BLLs ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ in warm months by at least 40% in children aged 0.5 – 2 years. Finally, if the WLL was set to a constant value of 0 $\mu\text{g/L}$, the resulting percent of children exceeding the threshold of 5 $\mu\text{g/dL}$ was very low (1% for children aged 0.5 – 2 years and less than 1% for those aged above 2 years). The resulting mean BLLs predicted between June and August were 1.5 $\mu\text{g/dL}$ in children aged 0.5 – 2 year and decrease with child's age (0.8 $\mu\text{g/dL}$ for those aged 6 – 7 years). This represents BLLs from other lead sources.

As a whole, the summer increase in household WLL as observed in this study could impact children's BLLs. Another noteworthy implication is linked to the health of developing foetus and pregnant women living in cities with certain water lead problems. Previous studies indicated that pregnancy and lactating period are associated with marked increase in water intake (Moya et al., 2014; Ershow et al., 1991), and that water lead is an important determinant to pregnant women blood lead (Baghurst et al., 1987; Fertmann et al., 2004). Given the important impact of blood lead to pregnant women and foetus in terms of preterm delivery (Taylor et al., 2014), low birth weight (Andrews et al., 1994; Nashioka et al., 2014) and early neurobehavioral development (U.S. NTP 2011), even at low maternal blood lead, extension of trends observed in this work to pregnant and

lactating women population would be surely interesting for protecting the health of that specific population.

Some study limitations need to be considered when interpreting our results: First, in the multi-level residences/row-houses, although faucets were closed during the stagnation time, we were unable to verify that water was not used in related residences. However, by adjusting for the “type of residence”, we believe we corrected for the bias, if it exists. Second, we are aware that there may be other uncontrolled parameters strongly associated with WLL. For example, actual data on water usage were not available. The increased water consumption generally observed during the warm months will reduce the contact time of water with the water distribution pipe surfaces. This can play a major role on the observed lead levels at the tap. Water usage patterns are, at least partly, determined by the number of persons living at home, the type of residence, and possibly other factors (Gregory and Di Leo 2003). By adjusting for the type of residence and the number of persons living at home, we limited the potential bias due to the absence of data on water usage. Moreover, in the Montreal area, changes in water usage patterns over the year are not evident in the row- or multi-level houses, which represent 90% of homes included in this study. Although the marked difference in WLL was observed between single-homes and row-homes at each campaign, additional analyses indicated that the change in WLL from the baseline to summer is influenced by neither type of residence nor number of persons living at home (**Supplemental materials, Tables S7 & S8**). The production flow rates at the drinking water plants serving the study area do not support a seasonal change in household water usages. Actually, demand values in hydraulic modelling of these areas are not adjusted for season as industrial demand and leakage are significant in this

specific system. It is certainly plausible that increased household usage in summer could lead to lower stagnation times in the service lines and inner plumbing sections, but there is no data to suggest such seasonal trends in the study area. We believe that several features of our study design control for actual drinking water consumption in the household, which is the most important aspect to consider for exposure. Other household demands do not vary significantly in the types of buildings i.e. external uses for pools, gardens etc. are minimal in this dense urban area. Third, data reported here applies to a single distribution system with its proper water quality parameters and hydraulic conditions. They may not fully be generalizable to other distribution system with different characteristics. Finally, IEUBK modelling does not take into account the influence of nutritional intake which could markedly attenuate the changes in BLLs from season to season. The complex interaction between lead ingested from drinking water and nutrients makes it difficult to predict changes in BLLs with high accuracy. Moreover, this model does not consider the time spent outside (specifically at the daycare) and then assumes that the child consumes the same water (either flushed or stagnant), at the same quantity every day.

Conclusion

The influence of seasonality on lead concentration in household water is substantial in homes connected to lead service lines. The winter-to-summer change could reach 6 µg/L in flushed samples and 10.55 µg/L in stagnant samples. IEUBK child blood modelling predicts that such changes would lead to a slight increase of about 1 µg/dL in 0.5 – 7 year-old children. Although such a little increase, the percentage of children aged 1 – 2

years exceeding the 5 µg/dL BLLs threshold could increase by at least 15% due to winter-to-summer changes in water lead levels. Flushing habits reduce the probability for elevated BLLs, especially in children aged below 2 years.

Acknowledgements:

We thank France Lemieux (Health Canada) for the useful comments on this paper. The initial data was funded by the Canadian Water Network (CWN), Health Canada, and the ‘Ministère de la santé et des services sociaux du Québec’ (Quebec, Canada). The follow-up was funded by the ‘Ministère du développement durable, environnement, faunes et parcs du Québec’ (Quebec, Canada). The first author (G.N.) was funded by the CWN during his doctoral work.

References

- Andrews KW, Savitz DA, Hertz-Picciotto I. Prenatal lead exposure in relation to gestational age and birth weight: a review of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1994; 26(1):13-32
- Baghurst PA, Tong SL, McMichael AJ, Robertson EF, Wigg NR, Vimpani GV. Determinants of blood lead concentrations to age 5 years in a birth cohort study of children living in the lead smelting city of Port Pirie and surrounding areas. *Arch Environ Health* 1992; 47(3): 203-10
- Baghurst PA, McMichael AJ, Vimpani GV, Robertson EF, Clark PD, Wigg NR. Determinants of blood lead concentrations of pregnant women living in Port Pirie and surrounding areas. *Med J Aust* 1987; 146(2): 67-73
- Britton A, Richards WN. Factors influencing plumbosolvency in Scotland. *Journal of the Institute of Water Engineers and Scientists* 1981; 35(5):349-64
- Brown MJ, Raymond J, Homa D, Kennedy C, Sinks T. Association between children's blood lead levels, lead service lines, and water disinfection, Washington, DC, 1998-2006. *Environ Res* 2011; 111(1):67-74
- Cartier C, Laroche L, Deshommes E, Nour S, Richard G, Edwards M, et al. Investigating dissolved lead at the tap using various sampling protocols. *J Am Water Works Assoc* 2011; 103(3): 55-67
- de Mora SJ, Harrison RM, Wilson SJ. The effect of water treatment on the speciation and concentration of lead in domestic tap water derived from a soft upland source. *Water Res* 1987; 21(1): 83-94

- Deshommes E, Prévost M, Levallois P, Lemieux F, Nour S. Application of lead monitoring results to predict 0-7 year old children's exposure at the tap. *Water Res* 2013; 47(7): 2409-20
- Edwards M, Triantafyllidou S, Best D. Elevated blood lead in young children due to lead-contaminated drinking water: Washington, DC, 2001-2004. *Environ Sci Technol* 2009; 43(5):1618-23
- Ershow AG, Brown LM, Cantor KP. Intake of Tapwater and Total water by pregnant and lactating women. *Am J Public Health* 1991; 81(3): 328 - 34
- Fertmann R, Hentschel S, Dengler D, Janssen U, Lommel A. Lead exposure by drinking water: an epidemiological study in Hamburg, Germany. *Int J Hyg Environ Health* 2004; 207 (3): 235-244
- Gregory GD, Di Leo M. Repeated Behavior and Environmental Psychology: The Role of Personal Involvement and Habit Formation in Explaining Water Consumption. *J Appl Soc Psychol* 2003; 33(6):1261-96
- Health Canada. Guidance on controlling corrosion in drinking water distribution systems. Available at: www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/corrosion/index-eng.php (Accessed on May 08, 2014), 2009.
- Karalekas PC, Ryan CR, Taylor FB. Control of lead, copper, and iron pipe corrosion in Boston. *J Am Water Works Assoc* 1983; 75(2): 92-95
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005; 113(7): 894-899

- Levallois P, St-Laurent J, Gauvin D, Courteau M, Prévost M, Campagna C, et al. The impact of Drinking Water, Indoor Dust and Paint on Blood Lead Levels of Children Aged 1-5 Years in Montreal (Québec, Canada). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014; 24(2): 185-91
- Moya J, Phillips L, Sanford J, Wooton M, Gregg A, Schuda L. A review of physiological and behavioral changes during pregnancy and lactation: Potential exposure factors and data gaps. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014; 1- 10 doi: 10.1038/jes.2013.92
- Nishioka E, Yokoyama K, Matsukawa T, Vigeh M, Hirayama S, Ueno T et al. Evidence that birth weight is decreased by maternal lead levels below 5 µg/dl in male newborns. *Reprod Toxicol* 2014; 47C: 21-26 doi: 10.1016/j.reprotox.2014.05.007.
- Sandvig A, Kwan P, Kirmeyer G, Maynard B, Mast D, Trussell R.R, et al. Contribution of Service Line and Plumbing Fixtures to Lead and Copper Rule Compliance Issues. Available on http://www.nuflowtech.com/Portals/0/pdfs/Service_Line_Lead__Pipes.pdf (Accessed on May 08, 2014), 2008.
- Schock MR. Causes of temporal variability of lead in domestic plumbing systems. *Environ Monit Assess* 1990; 15(1): 59-82
- Statistics Canada. Life in metropolitan areas. The city/suburb contrast: How can we measure it ? Available on <http://www.statcan.gc.ca/pub/11-008-x/2008001/article/10459-eng.pdf> (Accessed on April 24, 2014), 2008.

- Taylor CM, Golding J, Emond AM. Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study: a prospective birth cohort study. *BJOG* 2014; doi: 10.1111/1471-0528.12756.
- Triantafyllidou S, Le T, Gallagher D, Edwards M. Reduced risk estimations after remediation of lead (Pb) in drinking water at two US school districts. *Sci Total Environ* 2014; 466-467: 1011 - 1021 (DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.07.111)
- U.S. CDC. What Do Parents Need to Know to Protect Their Children? Update on Blood Lead Levels in Children. Available on http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm (Accessed on March 07, 2014), 2012.
- U.S. EPA. 1995. Seasonal rhythms of blood lead levels: Boston, 1979-1983. Washington, D.C. Report N°: EPA-747-R-94-003. Environmental Protection Agency (USA)
- U.S. National Toxicology Program. Health effects of low-level lead. Available on http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/ohat/Lead/Final/MonographHealthEffectsLowLevelLead_Final_508.pdf (Accessed on August 05, 2013). In: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, ; 2011.
- Ugrinowitsch C, Fellingham GW, Ricard MD. Limitations of ordinary least squares models in analyzing repeated measures data. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(12): 2144-48
- Yiin LM, Rhoads GG, Liroy PJ. Seasonal influences on childhood lead exposure. *Environ Health Perspect* 2000; 108(2): 177-82

CHAPITRE 5: Use of a Cumulative Exposure Index to Estimate the Impact of Tap-Water Lead Concentration on Blood Lead Levels in 1-5 Year-Old Children (Montreal, Canada)
(Article #3).

Status: Accepted for publication in *Environmental Health Perspectives* on June 12 (2015)

Authors' names:

Gerard Ngueta,^{1,2} Belkacem Abdous,^{1,2} Robert Tardif,³ Julie St-Laurent,¹ and Patrick Levallois^{1,2,4}

Affiliations of the authors:

¹ Centre de recherche du CHU de Québec, Axe Santé des populations et pratiques optimales en Santé, Québec, Qc, Canada; ² Faculté de médecine, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, Qc, Canada; ³École de Santé Publique de l'Université de Montréal (ESPUM), Département de santé environnementale et de santé au travail, Montréal, Qc, Canada; ⁴ Institut national de santé publique du Québec, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Québec, Qc, Canada

Authors' contribution:

GN, AB, and PL designed the study. GN and PL supervised the study. GN, AB, PL and RT modelled the cumulative index of exposure. GN and AB conceptualized statistical analyses of data. GN analyzed the data. All authors interpreted the results. GN wrote the

manuscript (JSL contributes for writing “Methods” section). All authors critically revised the manuscript for important intellectual content.

Corresponding author:

Dr Patrick Levallois,

Institut National de Santé Publique de Québec, 945, Rue Wolfe, Québec, Qc. Canada, G1V 5B3; Email address : Patrick.Levallois@msp.ulaval.ca; Phone.: +1 (418) 650-5115 Ext.5216

Short running title:

Tap-water and blood lead levels in young children

Acknowledgments:

We thank Michèle Prévost, Annick Trudelle, Denis Gauvin, Céline Campagna, Shokoufeh Nour, France Lemieux, and Monique D’Amour for their contribution to the study and for their useful comments on the paper.

This study was funded by the Canadian Water Network (CWN), Health Canada, and the ‘Ministère de la santé et des services sociaux du Québec’ (Quebec, Canada). The water follow-up study was funded by the ‘Ministère du Développement durable, de l’Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques’ (Quebec, Canada).

Conflict of interest & Financial disclosure:

The authors declare that they have no competing interests to disclose. The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Résumé:

Contexte: Plusieurs questions demeurent quant à l'impact d'une exposition chronique à l'eau contaminée par le plomb sur la plombémie (BPb).

Objectif: Estimer la relation entre l'indice d'exposition cumulée au Pb via l'eau de robinet (CWLEI) et la PbS chez les enfants âgés de 1-5 ans.

Méthodes: Entre 10 Septembre 2009 et le 27 Mars 2010, les caractéristiques individuelles et les données de consommation d'eau ont été obtenues dans un échantillon de 298 enfants. Un échantillon de sang veineux a été prélevé chez chaque enfant, et au total 5 échantillons d'eau d'un litre chacun ont été collectés à partir du robinet de la cuisine. Une seconde campagne de collecte de l'eau a été réalisée entre le 22 Juin 2011 et le 6 Septembre 2011. L'analyse de Pb a été réalisée par spectroscopie de masse à couplage inductif. La régression linéaire multiple a été utilisée pour estimer l'association entre CWLEI et BPb.

Résultats: Chaque augmentation d'une unité dans le CWLEI (en $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel) multiplie la valeur prédite de BPb de 10% (95% CI : 6, 15%), après ajustement pour les facteurs confondants. En d'autres termes, pour chaque augmentation d'une unité dans la concentration en plomb de l'eau de robinet (en $\mu\text{g/l}$), la BPb augmente de 35% après une exposition de 150 jours. La BPb augmentent de façon significative de 19% chez les enfants exposés à une CWLEI de 0,7 à 1,9 $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel et de 39% chez ceux qui sont exposés à un $\text{CWLEI} \geq 1,9$ $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel, comparativement à la BPb observée chez les enfants plus faiblement exposés ($\text{CWLEI} < 0,2$ $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel), après ajustement pour les facteurs confondants. L'analyse des tendances a

généralisé une valeur $p < 0,0001$ après ajustement pour les facteurs confondants, suggérant une relation dose-réponse entre les percentiles de CWLEI et BPb.

Conclusions: Chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, la BPb augmente significativement avec la CWLEI, à partir d'une valeur de CWLEI de $0,7 \mu\text{g Pb/kg of body weight}$.

Abstract

Background: Drinking water is recognized as a source of lead (Pb) exposure. However, questions remain about the impact of chronic exposure to lead-contaminated water on internal dose.

Objective: To estimate the relation between a cumulative water Pb exposure index (CWLEI) and blood Pb levels (BPb) in children aged 1 to 5 years.

Methods: Between September 10, 2009 and March 27, 2010, individual characteristics and water consumption data were obtained from 298 children. Venous blood samples were collected (one per child) and a total of five 1-L samples of water per home were drawn from the kitchen tap. A second round of water collection was performed between June 22, 2011 and September 6, 2011 on a subsample of houses. Pb analyses used inductively coupled plasma mass spectroscopy. Multiple linear regressions were used to estimate the association between CWLEI and BPb.

Results: Each 1-unit increase in CWLEI multiplies the expected value of BPb by 1.10% (95%CI:1.06, 1.15%) after adjustment for confounders. In other words, an increase of 1 µg/l in water lead would result in an increase of 35% of BPb after 150 days of exposure. Mean BPb was significantly higher in children in the upper third and fourth quartiles of CWLEI (0.7 – 1.9 and ≥ 1.9 µg/kg of bw) compared with the first (< 0.2 µg/kg) after adjusting for confounders (19%; 95% CI: 0, 42% and 39%; 95% CI: 15, 67%, respectively). The trends analysis yielded a p-value < 0.0001 after adjusting for confounders suggesting a dose-response relationship between percentiles of CWLEI and BPb.

Conclusions:

In children aged 1 to 5 years, BPb was significantly associated with an estimated cumulative lead exposure of $\geq 0.7 \mu\text{g Pb/kg}$ of body weight.

INTRODUCTION

Adverse effects of lead in children have been widely studied for years. Exposure to lead has been linked to anemia (Flanagan et al. 1982; Jain et al. 2005; Schwartz et al. 1990; Waldron 1966), renal dysfunction (de Burbure et al. 2006), impaired hearing and post-natal growth (U.S. National Toxicology Program 2011), and neurotoxic effects (Lidsky and Schneider 2003; Ronchetti et al. 2006). Pooled results of cohort studies indicated that, in young children, blood lead levels (BPb) $< 7.5 \mu\text{g/dL}$ were associated with intellectual deficit, without any obvious threshold (Lanphear et al. 2005).

Drinking water has been identified as a source of oral exposure to lead (Brown et al. 2011; Triantafyllidou and Edwards 2012). Children can absorb 40-50% of an oral dose of water-soluble lead compared to 3-10% for fed adults (ATSDR 2007). Despite great interest for the influence of environmental lead on children's health, few studies have investigated the impact of water lead levels (WLL) on BPb in those aged below 6 years. However, young children represent the most sensitive population and are at higher risk of deleterious effects of lead from drinking water (ATSDR 2007; Gulson et al. 1997; Triantafyllidou and Edwards 2012). A few epidemiologic studies including children below 6 years of age have reported a strong association between WLL and BPb (Lacey et al. 1985; Lanphear et al. 1998; Lanphear et al. 2002; Levallois et al. 2014) but others have not (Gasana et al. 2006; Rabinowitz et al. 1985).

The distribution of absorbed lead to organ systems appears to be quite similar in children and adults (Barry 1975; Gross et al. 1975; ATSDR 2007), with bone lead accounting for about 73% of the body burden in children (Barry 1975; ATSDR 2007). It has been reported that the half-life of blood lead is approximately 30 days for adults

(ATSDR 2007; World Health Organisation 1995). For young children, to our knowledge, no specific value has been reported. Duggan (1983) considered that the clearance rate of blood lead may be high in children than in adults. However, the true value of this half-life, though shorter, might be very speculative. The time required to reach the steady-state is about 5-6 times the elimination half-life time (i.e. 5-6 months) after a repeated exposure (Greenblatt 1985). Therefore, BPb at a given time is related to the cumulative exposure over the previous five months. That is, 50% of blood lead is eliminated after approximately one month, 75% after two months, 87.5% after three months, etc.

Several authors reported that lead concentration in tap-water increases with water temperature (Cartier et al. 2011; Schock 1990) suggesting that WLL is likely to show seasonal fluctuations. More recently, we reported a marked winter-to-summer changes in WLL in the Montreal area and a potential impact on children's BPb using the integrated exposure uptake biokinetic model (IEUBK) (Ngueta et al. 2014). The geometric means of WLL ($\pm$ standard error) were 2.7 ($\pm$ 2.2) $\mu\text{g/L}$ during winter and 8.1 (1.5) $\mu\text{g/L}$ during summer. However, previous cross-sectional studies did not take into account the fact that the tap-water lead concentration may vary seasonally and did not consider the cumulative exposure to lead from water in the months preceding the blood sampling (Gasana et al. 2006; Lanphear et al. 1998; Levallois et al. 2014; Morse et al. 1979; Oulhote et al. 2013). Although IEUBK model integrates several biological parameters, the model assumes that exposure levels are stable over the year (Mickle 1998), and it does not capture cumulative lead exposure over time.

In the present study, we address the gap in knowledge about time-dependent cumulative lead-exposure from tap-water in relation with children's BPb. More specifically, we aimed to estimate the dose-response relationship between drinking water cumulative lead exposure and BPb in 1 to 5 year-old children. Given the low clearance of blood lead, a more accurate mean of estimating cumulative exposure to lead should substantially improve our ability to accurately estimate the effects of lead exposure resulting from water.

METHODS

Population study

Children aged 1-5 years were recruited from four neighborhoods of Montreal (Canada) selected for the possible presence of lead pipes and old houses. Details of the recruitment process were largely described previously (Levallois et al. 2014) and eligibility criteria are depicted in the Supplemental Material, Figure S1. A randomly selected list of 9500 families, with at least one child aged 1 to 5 years and living in the targeted boroughs, was obtained from the Quebec government's health database (Regie de l'Assurance Maladie du Quebec). Only one child per family was randomly selected. After excluding families living in buildings with more than 3 dwellings, an information letter with a consent form were sent to 3800 families living in the targeted boroughs. Of the 3800 families contacted by letter, 2661 were reached by phone to verify their eligibility. A total of 567 of them refused to participate before assessing eligibility (21.3%). Of the 549 eligible families identified, 214 additional guardians declined to participate leading to a total proportion of 29.3% of refusal rate among families assessed for admissibility. Finally, 57% of eligible

families (n=313) were included in the study. Informed consent was obtained from the guardians of each child. The data collection procedure was approved by the ethics committees of the CHU de Québec and Health Canada. The present study was also approved by the Research Ethics Board for Health Sciences of Université Laval (Canada).

Data collection

The main survey involving 313 homes was undertaken between September, 10 (2009) and March, 27 (2010). During this campaign, blood and environmental samples (water, dust and paint samples) were collected together with information about participating children and their guardian's characteristics (Levallois et al. 2014). Briefly, a questionnaire was administered by a trained nurse to collect information on child's characteristics, child's habit, parents' characteristics and lifestyle habits, and child's nutrition (daily water consumption patterns, frequency of meals, etc), and the total number of persons living in each household. Another questionnaire was administered by a hygienist technician to parents to collect information about home environment and characteristics (nearby industry, distance to roadway, etc).

Throughout the main survey, the water temperature was measured after 3 minutes of flushing and varied between 1.4 °C and 21.7 °C (ambient temperature: -15.3 °C to 23.8 °C). The main survey did not cover the summer period. Given that previous studies suggested the influence of water temperature on lead concentration in tap-water (Cartier et al. 2011; Karalekas et al. 1983), a second survey took place from June, 22 (2011) to September, 06 (2011) and was limited to collecting water samples in 100 households randomly drawn from the initial sample households visited during the first survey. These

226

included 80 homes with lead services lines and 20 without lead services lines. During this second campaign, the water temperature after 3 minutes of flushing varied between 16.0 °C and 24.1 °C (ambient temperature: 20–28 °C).

Water sampling

During each home visit, a total of 5 samples of tap-water were collected from the kitchen by the environmental technician without removing the tap aerator. Water samples were collected in pre-acidified plastic containers and kept at approximately 4°C until the laboratory analysis. The first 1-litre sample was taken after 5 minutes of flushing (5MF), at usual flow (7-12 L/min). Thereafter, a stagnation time of 30 minutes was observed without any use of water in the household. Subsequently, four consecutive 1-litre samples were collected from the first draw-water (30MS1, 30MS2, 30MS3, and 30MS4, respectively). The same procedure was used for both campaigns.

Dust and Paint sampling

Floor dust was sampled with wet wipe in the center of the available floor space in three different rooms of the home of each participant: the child's room, home entrance and another room frequently used by the child. Windowsill dust was also sampled in the child's room. The lead content of the interior painted surfaces of homes was evaluated with an X-ray fluorescence (XRF) analyzer (Niton XL3t-300, Elemental Controls, Mississauga, Ontario, Canada). When there was chipped paint, at least 200 mg for all paint chips sample from home were collected for laboratory analyses. The details of this evaluation were reported previously (Levallois et al. 2014).

Blood collection

One sample of venous blood (between 2 and 4 mL) was drawn from the child's arm by a trained nurse and kept in a Becton-Dickinson tubes (BD-367863) pre-treated with anticoagulant EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) at 4°C until the laboratory analysis.

Laboratory analyses

Lead analyses in water, dust, paint and blood samples were described in details previously (Levallois et al. 2014; Ngueta et al. 2014). In brief, water samples analyses from the first survey were performed by an accredited ISO-17025 certified laboratory according to *US Environmental Protection Agency* (EPA) protocol (U.S. Environmental Protection Agency 1994). For the second campaign, lead analyses were performed by the *Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec* (Provincial reference laboratory). The protocol used was very similar to the previously described US EPA protocol. However, the US EPA protocol was modified with a 24-hour digestion time instead of 16 hours to retrieve the particle portion of lead. Each sample was analyzed by inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS) using selection ions mode. For water analyses, quality control was regularly performed during the analysis period (blank, certified reference material, duplicate, and fortified blank). The blank sample (i.e. a sample of ultra clean water) was introduced for every 20 samples. The lead concentration in blank samples, if present, was below the detection limit. The correlation coefficient for duplicates was 0.99. Results obtained for fortified blanks were within the limits used by

the laboratory. The detection limit for the method was 0.01 µg/L and the quantification limit was 0.02 µg/L.

For dust analyses, each wet wipe was placed individually in plastic tubes and kept at 4 °C until laboratory analyses. Two different wipe controls were used for each sampling zone: (1) a control wet wipe (in one out of every two residences) was manipulated outside the plastic tube but without wiping on a surface and, (2) a control template was held in the air according to the regular protocol (once a week), and the wipe was used to make the S-like motion inside the template. Analyses of the lead dust wipes were performed according to a standardized method (ASTM E-1728-03) and consisted of predigesting the wet wipe in a partially covered 50 mL tube with 2 mL of concentrated nitric acid at room temperature for 5 hours. The digestion tube was then placed in a bath at 80 °C for 12 hours. Afterwards, the tube was withdrawn from the bath, and when it reached room temperature, 1 mL hydrochloric acid was added and a total volume of 10 mL was achieved by adding deionised water.

Paint chips were collected when present on damaged wall surfaces or flooring for laboratory analyses. Samples were digested at room temperature for 2 hours in a partially covered test tube containing 2 mL of concentrated nitric acid. Afterwards, samples were covered and placed in an oven at 110°C for 18 hours.

For both dust and paints, total lead analyses were then performed using ICP-MS (Elan-6000, Perkin Elmer). Certified standard reference material paint chips from the National Institute of Standards and Technology (NIST 1579A) and demineralized water reference material from Ultra Scientific (ICM 240) were used for calibration and quality control. For paints, the detection limit was 10 µg/g and the quantification limit was 30

µg/g. For dust samples, the detection limit was 0.01 µg and the quantification limit 0.015 µg per sample.

Whole blood samples were analyzed for lead content by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) at the laboratory of the *Institut national de santé publique du Québec* (INSPQ, Québec, Canada). Quality controls, detection and quantification limits were previously reported (Levallois et al. 2014). The detection limit was 0.02 µg/dL and the quantification limit 0.08 µg/dL. Internal quality control was conducted using three reference materials obtained from the INSPQ (External Quality Assessment Schemes) (1.87 µg/dL, 6.25 µg/dL and 30 µg/dL). Duplicates performed every 10 analyses had a correlation coefficient of 0.99.

Estimation of cumulative water lead exposure index

In the first step, we modeled the seasonal changes in mean WLL, as observed in Montreal (Canada) in 2009-2010, to obtain the estimated values of daily lead concentrations in tap-water. This modeling was reported in details elsewhere (Ngueta et al. 2014). Briefly, we modeled the average temporal (daily) changes in WLL for the population as a whole using a non-linear regression model ($WLL = A * \sinus[(2\pi/365.2) * (Days - B)] + C$). The coefficients A, B and C and predicted WLL for each day of the year were estimated after adjusting for the presence of lead service lines (yes/no), flow rate (continuous), neighbourhood (four categories), type of residence (single family home versus multiple family), age of dwelling (continuous), total number of people living in the household, and floor where the tap was located (ordinal). The non-linear regression modeling then generated the predicted WLL for each day of the year.

For each of involved household, we calculated the arithmetic mean of WLL from the five 1-L water samples. The average value reflected the exposure level if the child consumes 20% of flushed and 80% of stagnant sample (namely ‘80:20’ scenario in the manuscript). The non-linear regression model as described above was performed for the average value.

Assuming the elimination half-life time of blood lead of 30 days, and based on the daily amount of ingested water as reported in the in-home personal interview questionnaire, we retrospectively cumulated the estimated values of the daily lead uptake over 150 days ($\approx$ 5 months), taking into account the daily elimination rate and assuming that the transfer of lead from blood to tissues follows a first-order kinetics (Leggett 1993). The amount of lead that still remains in blood at time “t” was defined as B_t .

$$B_t = B_0 * e^{-(\ln 2)/30 * t}$$

where B_0 represents the initial quantity of lead in the blood.

For each child, if the mean WLL expected at the day i is defined as WLL_i (in $\mu\text{g/l}$), then the amount of ingested lead at that day would be $WLL_i * Q_i$ where Q_i represents the amount of water ingested at the day i (in litre). The amount of ingested lead reaching the bloodstream is expected to be $WLL_i * Q_i * k$, where k represents the gastrointestinal absorption rate of lead from the media considered. Based on the prior works, this value is approximately 0.50 for water (Ho Yu et al. 2006; U.S. EPA 1999; White et al. 1998). At the day $i+1$, the amount of lead that remains in blood is theoretically as follows:

$$B_{i+1} = (WLL_i * Q_i * k) * e^{-(\ln 2)/30 * (1)} + (WLL_{i+1} * Q_{i+1} * k)$$

For the day $i+2$, the corresponding expected value is:

$$(WLL_i * Q_i * k) * e^{-(\ln 2)/30 * (2)} + (WLL_{i+1} * Q_{i+1} * k) * e^{-(\ln 2)/30 * (1)} + (WLL_{i+2} * Q_{i+2} * k)$$

Given that uptake and elimination are daily processes, the CWLEI was developed by following the same scheme and the exposure was then retrospectively cumulated over the 5 months (150 days) preceding the day of blood collection (i from 0 to 149).

The cumulative lead exposure index through drinking water (CWLEI) was then estimated as follows:

$$CWLEI = Q_e * 0.50 * \sum_{i=0}^{150} (WLL_i * e^{-(Ln2)/30*(N-i)}) \text{ (expressed in } \mu\text{g)}$$

where N represents the number of days considered for cumulating exposure ($N=150$).

The daily amount of water intake was considered as constant, namely Q_e (in litre).

Statistical analysis

The outcome variable in the present study was the child's BPb ($\mu\text{g/dL}$). The exposure variable of interest was CWLEI divided by body weight on the day of the first home visit. We used causal diagram to decide which variables to control for in our statistical analysis. For this, we used the DAGitty software (Textor et al. 2011) and the algorithm developed for this browser-based environment, as described in details elsewhere (Textor and Liskiewicz 2011). The minimal sufficient adjustment sets identified for estimating the association between CWLEI and BPb included child's age (categorized into quintiles), child's gender, child's ethnicity (Caucasian, other), duration of breastfeeding (in months), mother's education level ($<$ secondary, secondary, post-secondary), frequency of daycare attendance (days per week), number of meals per day (≤ 2 , >2) and the season of blood collection (autumn or winter). We finally adjusted for these variables in the first modeling. We also performed a second set of models that were additionally

adjusted for lead paint levels (mg/cm^2), floor dust lead loading ($\mu\text{g}/\text{ft}^2$), and windowsill dust loading ($\mu\text{g}/\text{ft}^2$), with all three variables modeled as categorical variables in quintiles. .

Main analyses

SAS software (Version 9.3; SAS Institute Inc, Cary, NC) was used for all analyses. The ‘UNIVARIATE’ procedure was used to assess distribution of continuous variables. The ‘FREQ’ procedure was used to describe categorical variables. The Student’s test and ANOVA procedure were used to compare BPb across strata of a given covariate. For checking the presence of multicollinearity, we referred to condition number as well as proportion of variances with respect to each independent variable (Schroeder et al. 1990). Because the outcome variable (BPb) was skewed, we used a natural logarithmic transformation to normalize the distribution before analyses. We performed the REG procedure in order to estimate the association between CWLEI and $\text{Ln}(\text{BPb})$. The CWLEI was modeled as a continuous variable and then categorized into quartiles. Estimates from the categorical model were exponentiated to derive the ratio of the geometric mean for each quartile relative to the geometric mean of the lowest quartile. For estimating the trend p-values, we used the geometric mean for each quartile to code the exposure variable and the latter was then introduced into the regression model as an ordinal variable. . All p values reported were 2-sided, and the statistical significance was assumed for a p-value less than 0.05.

Sensitivity analyses

The development of the CWLEI relies on several assumptions. We considered the 50% gastrointestinal absorption rate, and for modeling, we assumed that children consumed on a daily basis 80% of stagnant water and 20% of flushed water. To test the robustness of our index of exposure, we conducted a sensitivity analyses to assess the change in the CWLEI (and its association with BPb) with gastrointestinal rate. Although the value of 50% is commonly used in most previous works, O'Flaherty estimated that this value is a minimum (O'Flaherty 1993). We then considered the scenarios where the child absorbed 50%, 75% and 90% of ingested lead, respectively. We further considered for each of these scenarios the case where children consumed stagnant water, exclusively (100:0), 80% of stagnant water and 20% of flushed water (80:20), 50% of stagnant water and 50% of flushed water (50:50), 20% of stagnant water and 80% of flushed water (20:80), and fully flushed water, exclusively (0:100).

RESULTS

From the 313 children meeting the inclusion criteria, eight were excluded because of missing blood values (n=7) or the absence from home for an entire month prior to the home visit (n=1). Seven additional children were excluded because their home remained unclassifiable with regard to the presence/absence of lead service lines and/or we missed data required for estimating the CWLEI (e.g. the daily amount of water intake). Of the 298 children included in the present analysis, 49 (16.4%) were aged below 24 months, 65 (21.8%) were 24-35 months-old, 91 (30.2%) were 36-47 months-old and 94 (31.6%) were 48-72 months-old (Table 5.1). Girls represented 50% of children, and about 67%

were Caucasians. About 62% of mothers declared to have university diploma and 60% of guardians were owner of their residence. Blood sample was collected during winter for about 64% of children. The averages daily water intake were 0.25 litre in children aged 12 – 23 months, 0.29 litre in children aged 24 – 35 months and 0.35 litre for those aged 36 – 72 months. As a whole, the mean BPb was 1.34 $\mu\text{g/dl}$ (95%CI: 0.50 – 3.61) and only five of included children had BPb exceeding the current standard of U.S. CDC (i.e 5 $\mu\text{g/dL}$) (U.S. CDC 2012). Results from bivariate analyses with geometric mean of BPb across different characteristics strata are shown in Table 5.1. BPb was significantly higher in relation with non-Caucasian ethnicity, unemployed mother, mother with less than secondary degree, frequency of home cleaning $\geq 1/\text{week}$, daycare attendance, and autumn season. Five of included children had BPb exceeding the current standard of U.S. CDC (i.e 5 $\mu\text{g/dL}$) (U.S. CDC 2012).

Taken as a whole, the geometric mean of WLL measured in Montreal was relatively low for fully flushed water (GM: 0.89 $\mu\text{g/l}$ (95%CI: 0.06 – 12.52) as well as for stagnant water (GM: 2.21 $\mu\text{g/l}$ (95%CI: 0.14 – 35.27) (Table 5.2). The estimated median CWLEI based on the seasonal changes of lead concentrations in fully flushed samples was 0.48 $\mu\text{g/kg}$ of body weight (versus 0.78 for stagnant samples). The estimated mean of daily water intake by children in the whole sample was 20.85 mL/kg (95% CI: 5.41, 58.44) (Table 5.2).

Table 5.1: Blood lead levels by sociodemographic variables, guardians' characteristics, the period of recruitment, and environmental covariates.

		Blood lead levels (µg/dL)	
	N (%)	GM (95% CI) ^a	p-value ^b
Total	298 (100)	1.34 (0.50 – 3.61)	
Child-related variables			
Season of blood collection			
<i>Autumn</i>	107 (35.9)	1.50 (0.57 – 3.98)	0.002
<i>Winter</i>	191 (64.1)	1.24 (0.46 – 3.32)	
Gender			
<i>Male</i>	149 (50.0)	1.31 (0.48 – 3.53)	0.431
<i>Female</i>	149 (50.0)	1.37 (0.51 – 3.70)	
Age (Months)			
<i>[12 – 24)</i>	49 (16.4)	1.32 (0.49 – 3.55)	0.818
<i>[24 – 36)</i>	65 (21.8)	1.41 (0.45 – 4.46)	
<i>[36 – 48)</i>	90 (30.2)	1.31 (0.47 – 3.65)	
<i>[48 – 72)</i>	94 (31.6)	1.33 (0.57 – 3.10)	
Ethnicity			
<i>Caucasians</i>	199 (66.8)	1.25 (0.50 – 3.11)	0.003
<i>Non-Caucasians</i>	99 (33.2)	1.53 (0.51 – 4.61)	
Duration of breastfeeding (months)			
< 6	51 (17.1)	1.49 (0.52 – 4.32)	0.033
6 - 8	46 (15.4)	1.15 (0.50 – 2.63)	
8 - 10	42 (14.0)	1.16 (0.46 – 2.90)	
10 - 15	60 (20.1)	1.36 (0.51 – 3.67)	
≥ 15	59 (19.7)	1.43 (0.47 – 4.36)	
<i>Missing values</i>	41 (13.7)	1.41 (0.58 – 3.41)	
Number of meals/day			
≤ 2	25 (8.4)	1.55 (0.59 – 4.05)	0.130
> 2	273 (91.6)	1.32 (0.49 – 3.57)	
Frequency of daycare attendance (days/week)			
0	74 (24.8)	1.52 (0.48 – 4.78)	0.058
1 - 2	12 (4.0)	1.50 (0.68 – 3.32)	
3 - 4	41 (13.8)	1.19 (0.62 – 2.29)	
≥ 5	171 (57.4)	1.29 (0.48 – 3.47)	
Exposed to secondhand smoke			
<i>Yes</i>	35 (11.7)	1.47 (0.48 – 4.47)	0.239
<i>No</i>	263 (88.3)	1.32 (0.50 – 3.51)	
Guardians-related variables			
Mother's working status			
<i>Working</i>	219 (73.5)	1.28 (0.40 – 3.34)	0.014
<i>No Working</i>	76 (25.5)	1.51 (0.52 – 4.43)	
<i>Missing values</i>	3 (1.0)		

Mother's education level			
<i>University</i>	181 (60.7)	1.27 (0.51 – 3.15)	0.004
<i>Secondary</i>	57 (19.1)	1.31 (0.46 – 3.73)	
<i>< Secondary</i>	57 (19.1)	1.63 (0.53 – 5.04)	
<i>Missing values</i>	3 (1.0)		
Ownership status			
<i>Owner</i>	179 (60.1)	1.30 (0.48 – 3.51)	0.309
<i>Renter</i>	119 (39.9)	1.39 (0.51 – 3.77)	
Parents' professional exposure to Lead			
<i>Yes</i>	25 (8.4)	1.41 (0.46 – 4.28)	0.587
<i>No</i>	273 (91.6)	1.33 (0.50 – 3.56)	
Frequency of home cleaning			
<i>< 1 / week</i>	73 (24.5)	1.20 (0.49 – 2.93)	0.041
<i>≥ 1 / week</i>	225 (75.5)	1.38 (0.50 – 3.83)	
Environmental covariates			
Floor dust (µg/ft ²)			
<i>< 0.27</i>	58 (19.5)	1.12 (0.42 – 2.97)	0.027
<i>0.27 – 0.54</i>	60 (20.1)	1.34 (0.57 – 3.11)	
<i>0.54 – 0.88</i>	60 (20.1)	1.36 (0.51 – 3.62)	
<i>0.88 – 1.97</i>	60 (20.1)	1.50 (0.54 – 4.21)	
<i>≥ 1.97</i>	60 (20.1)	1.39 (0.48 – 4.01)	
<i>Missing value</i>	1 (0.1)		
Windowsill dust (µg/ft ²)			
<i>< 1.74</i>	93 (31.1)	1.20 (0.48 – 2.99)	0.002
<i>1.74 – 4.48</i>	46 (15.4)	1.18 (0.50 – 2.77)	
<i>4.48 – 9.90</i>	42 (14.0)	1.39 (0.46 – 4.18)	
<i>9.90 – 25.04</i>	37 (12.4)	1.31 (0.59 – 2.88)	
<i>≥ 25.04</i>	45 (15.1)	1.67 (0.60 – 4.63)	
<i>Missing values</i>	36 (12.0)	1.34 (0.42 – 4.29)	
Lead in paint			
<i>XRF < 1 mg/cm²</i>	117 (39.3)	1.24 (0.45 – 3.45)	0.044
<i>XRF ≥ 1 mg/cm² or paint chips < 5000 mg/kg</i>	139 (46.6)	1.37 (0.52 – 3.61)	
<i>Paint chips ≥ 5000 mg/kg</i>	42 (14.1)	1.54 (0.65 – 3.65)	

^aGeometric mean (95% confident interval); ^bThe Student's test and ANOVA procedure were used to compare BPb across strata.



Table 5.2: Distribution of cumulative water lead level, daily water intake and water lead intake as estimated from cross-sectional and cumulative measures of water lead concentration.

	N	p10	p25	p50	p75	p90	GM (95% CI) ^a
Water lead level (µg/L)							
<i>Fully flushed water</i> ^b	298	0.16	0.27	1.48	5.41	9.18	0.89 (0.06, 12.52)
<i>Stagnant water</i> ^c	298	0.34	0.68	2.53	7.46	12.70	2.21 (0.14, 35.27)
Daily water intake (mL/kg)	298	7.87	12.25	18.79	26.69	37.50	20.85 (5.41, 58.44)
Cumulative water lead intake (µg/kg of bw)^d							
<i>Fully flushed water</i>	298	0.07	0.12	0.48	1.37	2.78	0.44 (0.03, 6.99-)
<i>Stagnant water</i>	298	0.16	0.27	0.78	2.06	4.09	0.77 (0.07, 8.97)

^aGeometric mean (95% confidence interval); ^brefers to the 1-L water collected at the kitchen tap after 5 minutes of flushing; ^crefers to the arithmetic mean of the four consecutive 1-L samples collected after a stagnation time of 30 minutes; ^dEstimated by taking into account the expected value of water lead concentration obtained by modeling the seasonal changes in water lead concentration over the 150 days preceding the day of the visit, and after adjusting for the presence of lead service lines (Yes/No), the flow rate (continuous), the neighborhood (nominal), the type of residence (Single-house, row-houses, multi-levels), the age of residence, the total number of people living in household, and the floor where the tap was located.

There was a significant positive association between CWLEI and $\ln(\text{BPb})$ in both Caucasian and non-Caucasian children, and no significant difference between the two groups ($p\text{-interaction} = 0.57$) (Supplemental Material, Figure S3). Using the cross-sectional exposure metric (i.e. the WLL as measured at the day of visit), the fit statistic was very low ($R^2 = 0.03$ for the crude model). This value remained low, but was slightly improved using cumulative exposure metric ($R^2 = 0.10$ for the crude model). Both cross-sectional and cumulative measures of exposure were strongly correlated with blood lead, but the correlation coefficient, though weak, was slightly elevated when using the cumulative exposure metric ($r = 0.31$, $p < 0.0001$ and $r = 0.26$, $p < 0.0001$ for cumulative and cross-sectional metric, respectively).

CWLEI was positively associated with $\ln(\text{BPb})$ before and after adjustment (Table 3). When modeled as a continuous variable, a 1-unit increase in CWLEI was associated with a $0.12 \mu\text{g/dl}$ increase in $\ln(\text{BPb})$ (95% CI: 0.08, 0.17) before adjustment, and $0.10 \mu\text{g/dl}$ (95% CI: 0.06, 0.14) after adjustment (Table 5.3). The cumulative index was estimated for 150 days preceding the day of blood collection, and therefore an increase of 1 unit in CWLEI corresponds approximately to a daily ingestion of $1/150 \mu\text{g Pb/kg}$ (i.e. $0.007 \mu\text{g/kg}$ of bw). Assuming the mean water consumption for a child of 21 mL/kg/day , our result could be translated into an increase of $0.10 \mu\text{g/dl}$ in $\ln(\text{BPb})$ for each increase of $0.007/0.021 \mu\text{g/L}$ in the water lead concentration. Thus, to translate the cumulative metric of exposure ($\mu\text{g/kg}$ of bw) into the conventional unit ($\mu\text{g/L}$), we could say that a 1-unit increase in water lead concentration is associated with an estimated increase of $0.30 \mu\text{g/dl}$ in $\ln(\text{BPb})$ after adjusting for confounders.

Table 5.3: Relation between blood lead concentration and both cross-sectional and cumulative metric of water lead exposure

	Crude estimate (95% CI)	Adjusted estimate ^a (95% CI)	Additionally adjusted for lead in paint and dust ^b (95% CI)
CWLEI based on 80:20 ratio (µg Pb/kg of bw)			
Continuous ^c	0.12 (0.08, 0.17) $R^2 = 0.10$	0.10 (0.06, 0.14) $R^2 = 0.12$	0.08 (0.03, 0.11) $R^2 = 0.19$
Quartiles ^d			
< 0.24 (Ref)	1	1	1
0.24 – 0.72	1.04 (0.89, 1.22)	0.95 (0.80, 1.14)	1.01 (0.85, 1.21)
0.72 – 1.92	1.23 (1.05, 1.45)	1.19 (1.00, 1.42)	1.09 (0.91, 1.31)
≥ 1.92	1.47 (1.25, 1.73) $P_{Trend} < 0.0001$ $R^2 = 0.10$	1.39 (1.15, 1.67) $P_{Trend} < 0.0001$ $R^2 = 0.13$	1.32 (1.09, 1.60) $P_{Trend} < 0.0001$ $R^2 = 0.18$
Water lead (µg/L)			
Continuous ^c	0.07 (0.04, 0.11) $R^2 = 0.04$	0.06 (0.02, 0.07) $R^2 = 0.10$	0.03 (0.02, 0.06) $R^2 = 0.18$
Quartiles ^d			
< 0.61	1	1	1
0.61 – 2.31	1.07 (0.91, 1.26)	1.03 (0.86, 1.24)	0.95 (0.79, 1.14)
2.31 – 6.81	1.21 (1.02, 1.42)	1.20 (1.00, 1.43)	1.07 (0.89, 1.30)
≥ 6.81	1.32 (1.12, 1.56) $P_{Trend} < 0.0001$ $R^2 = 0.03$	1.33 (1.10, 1.59) $P_{Trend} < 0.0001$ $R^2 = 0.08$	1.23 (1.01, 1.48) $P_{Trend} < 0.0001$ $R^2 = 0.17$

^a Model of CWLEI adjusted for child's age, child's gender, child's ethnicity, duration of breastfeeding, mother's education level, frequency of daycare attendance, number of meals per day and the season of blood collection. Model of water lead adjusted for child's age, child's gender, child's ethnicity, child's body weight, duration of breastfeeding, mother's education level, frequency of daycare attendance, number of meals per day and the season of blood collection. ^b Additionally adjusted for floor dust loading, windowsill dust

loading, and paint-lead levels. ^cEstimates represent the association between water lead exposure and $\ln(\text{BPb})$. ^dEstimates are expressed as ratio of BPb.

In others words, it would result in 35% change in BPb. The categorical model indicated significant positive associations for $CWLEI \geq 0.72 \mu\text{g Pb/kg body weight}$, with estimated increases in geometric mean BPb of 19% (95% CI: 0, 42%) and 39% (95% CI: 15, 67%), respectively, after adjustment (trend $p\text{-value} < 0.0001$). This cutpoint of $0.72 \mu\text{g Pb/kg body weight}$ corresponds to $0.72/150 \mu\text{g/kg/day}$. If the child consumes 21 ml of water/kg/day, this cutpoint corresponds to a water lead concentration of $0.23 \mu\text{g/l}$ [i.e. $(0.72/150)*1000/21$]. Estimated associations with WLL measured on the same day were similar to associations with the cumulative exposure metric, but model R^2 values indicated a slightly better fit for the model of CWLEI versus measured WLL ($R^2 = 0.13$ and 0.08 , respectively, for the adjusted models). As a whole, the association remained unchanged when floor dust lead loading, windowsill dust lead loading and paint-lead levels were included as covariates into the model (Table 5.3).

Sensitivity analyses

The relation between CWLEI and BPb was nearly similar whether 100% flushed or stagnant water was considered (See Supplemental material, Table S1). Sensitivity analyses showed that the CWLEI markedly increased with the gastrointestinal absorption rate. However, when the gastrointestinal absorption rate was kept stable, the CWLEI was weakly influenced by changing the fraction of flushed (versus stagnant) water ingested by children (See Supplementary material, Figure S4). As a whole, the association between CWLEI and BPb remained stable, independent of both gastrointestinal absorption rate and fraction of flushed (versus stagnant) water ingested by children (See Supplemental

tables, Table S2). The statistics of fit (herein adjusted R-square) also remained similar for the different assumptions considered (about 10 – 12%).

DISCUSSION

In this study, we used a cumulative index of exposure (CWLEI) to examine the dose-response relationship between lead concentration in the household water and children's BPb. The geometric mean BPb of 1.34 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (95%CI: 0.50 – 3.61) observed in our study is similar to the mean value reported in US children aged 1 to 5 years between 2007 and 2010 (GM: 1.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (95%CI: 1.3 – 1.4)) (U.S. CDC 2013). We found that CWLEI was positively associated with BPb, with a clear dose-response pattern starting at 0.7 μg Pb/kg of bw. In the range of exposure observed, for each additional increase of 1 unit in water cumulative exposure index ($\mu\text{g}/\text{kg}$ of bw), the $\ln(\text{BPb})$ of young children is expected to increase by 0.10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (95% CI: 0.06 – 0.14) after adjustment. Thus, an increase of one-unit in the CWLEI would result in 10.5% increase in BPb. Based on the mean of water consumption in the whole sample ($\approx 21 \text{ mL}/\text{kg}/\text{day}$), the model suggests that an increase of 1 $\mu\text{g}/\text{l}$ in water lead concentration would result in 35% increase in the BPb after 150 days of exposure.

We estimated that a CWLEI of 0.7 – 1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ would increase mean BPb by 19% (95% CI: 0, 42%) and $\text{CWLEI} \geq 1.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ would increase mean BPb by 39% (15, 67%) relative to a $\text{CWLEI} < 0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ of bw. Given that the cumulative index was constructed over 150 days, this value of 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of bw corresponds approximately to an exposure mean of 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$. Based on the mean daily water intake of 21 $\text{ml}/\text{kg}/\text{day}$, the

estimated lead concentration in tap-water that is expected to result in a marked association with children's BPb after 150 days of exposure is about 0.23 µg/L for children aged 1 to 5 years. The sensitivity analyses showed that the direction and strength of this association were similar and consistent across different values of gastrointestinal absorption rates (50%, 75%, and 90%), and scenarios of exposure (80:20, 50:50, and 20:80).

Previous works on the association between lead concentration in drinking water and children's BPb yielded inconsistent results (See Supplementary materials, Table S3). No previous study has considered a cumulative lead exposure index through drinking water in relation to young children's BPb. This makes it difficult to compare our results with those of previous reports. However, the finding that a CWLEI is significantly related to BPb is not a surprise and the positive association is consistent with most previous studies (Edwards et al., 2009; Lanphear et al., 1998; Lanphear et al., 2002; Oulhote et al., 2013). Lanphear and co-workers suggested that BPb are expected to increase by 1 µg/dl for each additional increase of 1 µg/L in flushed water lead, in children aged 12 to 31 months (Lanphear et al. 1998). However, the statistical significance of this association was borderline when focusing only on water lead below the U.S. standard of 15 µg/L (U.S. Environmental Protection Agency 2010). The association they observed between water lead and BPb may be overestimated compared with the one we estimated in the present study. Such an overestimation could be due to the fact that the BPb measured at the day of visit and taken as outcome variable was attributed to the WLL measured during the same day. However, lead concentrations in tap-water are not stable and are supposed to

depict summer increase, thus changing the patterns of exposure. In our previous work, we showed that this increase may reach 6 µg/L in the fully flushed water (Ngueta et al. 2014). Using the cross-sectional measure of exposure (i.e. the water lead concentration as measured on the day of the visit), our regression model indicates that each 1 µg/L increase in water lead levels multiplies the expected value of BPb by 1.06 (95% CI: 1.02, 1.07) (Table 3). In a recent study conducted in France and including children below 6 years, Oulhote et al. (2013) estimated that a 10 µg/L standard would result in a 3.5 µg/L decrease in the geometric mean BLL, and a standard of 1 µg/L would result in another 0.8 µg/L decrease. On the percentage basis, this could be very comparable to the little change that we estimated.

Other previous cross-sectional studies assessing the association between WLL and BPb in children aged below 6 years yielded conflicting results. Gasana and co-investigators observed no correlation between WLL and BPb among children in inner city communities of Miami (USA) (Gasana et al. 2006), but their study suffered from a small sample size which could mask the presence of a positive association. Their results were similar to those previously obtained by Morse et al. (1979) in Bennington (Vermont, USA) (Morse et al. 1979). For both studies, authors did not report adjusted estimates.

In addition to the cross sectional studies mentioned above, results from two cohort studies assessing association between WLL and PBb are conflicting. In a study conducted in Rochester, New York (USA), a strong relation between WLL and changes in BPb in children aged 6-24 months was reported (Lanphear et al. 2002). After a follow-up from 6

to 24 months of age, children who lived in housing with WLL > 5 µg/L showed BPb levels which were 1.02 µg/dl higher (20.4% of change) than children who had WLL ≤ 5 µg/L. In this study, the authors reported neither the water sampling procedures they used nor how they handled water variable in the statistical analysis, making direct comparison with our results more difficult. Rabinowitz and colleagues found no association between changes in BPb and WLL for children aged 1-24 months (Rabinowitz et al. 1985). However, they considered the mean of WLL measured at different occasions.

In this study, we focused on household water which represents an important part of children's diet. Lead in tap water is much more bioavailable than lead in food, because it is often consumed between meals or after fasting conditions (e.g. early in the morning). Data from Rabinowitz et al. (1980) suggest that adult's fasting uptake rate can be 60% or higher, compared with rates of 10-15% in association with meals. Bruening et al. (1999) suggested that this might be similar in children. Our findings support the hypothesis that after long-term exposure, lead in tap-water could result in marked increase in children's BPb, even if the lead concentration at the tap is very low relative to the established action levels of 10-15µg/L (Health Canada 1992; U.S. Environmental Protection Agency 2007; World Health Organization 2011). This is biologically plausible given the low elimination rate of blood lead that promotes its accumulation into the bloodstream. Furthermore, the association between cumulative water lead and BPb remained unchanged after adjusting for dust lead and paint lead, suggesting that BPb is responsive to changes in drinking water lead in this population.

The present study has several strengths that should be underlined. First, we restricted our population study to children consuming tap-water exclusively. Indeed, the sole presence of lead hazard through household water is not sufficient given that living in the house with high lead concentration in tap-water do not necessary mean that child absorb lead. Second, we took into account the cumulative exposure over time by estimating the CWLEI, based on the modeling of seasonal changes in the marginal mean of WLL, as reported in our previous work (Ngueta et al. 2014). Although it is widely assumed that blood lead is related to recent exposure, the term ‘recent’ may be vague and question remains regarding the actual period at which this expression refers to. The lead absorbed during several months previous blood sampling contributes to blood lead measured at a given time. As a result, a single measurement of exposure for association models has limitations. The sensitivity analysis showed that changes in either gastrointestinal absorption rates or fraction of flushed (versus stagnant) water ingested did not influence the association between water lead and BPb, suggesting that cumulative exposure metric may be used in other population with different lead absorption rate and remains valid for a large range of WLL. The model R-square was 0.03 in the crude model, a value as low as the one reported in a previous study ($R^2=0.02$) (Lanphear et al. 1998). No value was reported in other studies identified. Using cumulative exposure metric, we observed that the R-Square was improved but still low ($R^2 = 0.10$ in the crude model).

Ideally, serial data on BPb would be useful for assessing the influence of day-to-day changes in WLL on BPb. We did not have serial BPb data, but we used CWLEI to estimate the influence of long-term exposure to water lead on BPb instead. In addition, some other study limitations need to be considered. First, for calculation of CWLEI, we

were not able to take into account the indirect water consumption (from foods and beverages), however this might be less important than at older ages. Sohn et al. (2001) estimated that water represented approximately 21%, 29% and 31% of fluid intake in US children aged 1, 2 and 3-5 years, respectively. We also used a half-life of 30 days for blood lead, knowing that this is taken from prior works including adults. Despite the possibility of different lead kinetic in children aged below 6 years, we were not able to find robust data to select an alternative to 30 days for the half-life of lead in blood. Second, we focused on the lead concentration of household water for estimating the CWLEI. As a result, some exposure misclassification due to consumption of water outside of the home is likely, and the direction of potential bias resulting from such misclassification cannot be predicted. Third, our estimated regression coefficients may have been biased by unmeasured potential confounders (use of folk-medicines, time spent to play outdoor, etc.) or other sources of lead exposure which levels may have been changed during days/months preceding the day of blood collection.

CONCLUSION

In 1 to 5 year-old children living in the Montreal area (Canada), we found an association between lead concentration in drinking water and BPb. A cumulative intake of ≥ 0.72 μg Pb/Kg body weight from household water – which could be achieved after daily consumption of 21 ml of water with a lead concentration ≥ 0.23 $\mu\text{g/L}$ for 150 days – is associated with an increase in BPb of at least 19%. Clearly, water lead concentration well under the current drinking water guidelines in Canada and United States could have an impact on blood lead levels of young children after long-term exposure.

References

- ATSDR. 2007. Toxicological profile for lead. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry. Available on <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf> [Accessed 5 March 2013]
- Barry PS. 1975. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br J Ind Med* 32(2): 119 – 139.
- Brown MJ, Raymond J, Homa D, Kennedy C, Sinks T. 2011. Association between children's blood lead levels, lead service lines, and water disinfection, Washington, DC, 1998-2006. *Environ Res* 111(1): 67 – 74.
- Bruening K, Kemp FW, Simone N, Holding Y, Louria DB, Bogden JD. 1999. Dietary calcium intakes of urban children at risk of lead poisoning. *Environ Health Perspect* 107(6): 431 – 435.
- Cartier C, Laroche L, Deshommes E, Nour S, Richard G, Edwards M, et al. 2011. Investigating dissolved lead at the tap using various sampling protocols. *J Am Water Works Assoc* 103(3): 55 – 67.
- de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, et al. 2006. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect* 114(4): 584 – 590.
- Duggan MJ. 1983. Contribution of lead in dust to children's blood lead. *Environ Health Perspect* 50: 371 – 381.

- Flanagan PR, Chamberlain MJ, Valberg LS. 1982. The relationship between iron and lead absorption in humans. *Am J Clin Nut* 36(5): 823 – 829.
- Gasana J, Hlaing WWM, Siegel KA, Chamorro A, Niyonsenga T. 2006. Blood Lead Levels in Children and Environmental Lead Contamination in Miami Inner City, Florida. *Int J Environ Res Public Health* 3(3): 228 – 234.
- Greenblatt DJ. 1985. Elimination half-life of drugs: value and limitations. *Annu Rev Med* 36: 421 – 427.
- Groenwold RHH, Klungel OH, Altman DG, van der Graaf Y, Hoes AW, Moons KGM. 2013. Adjustment for continuous confounders: an example of how to prevent residual confounding. *CMAJ* 185(5): 401 – 406.
- Gross SB, Pfitzer EA, Yeager DW, Kehoe RA. 1975. Lead in human tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 32(3): 638 – 651.
- Gulson BL, James M, Giblin AM, Sheehan A, Mitchell P. 1997. Maintenance of elevated lead levels in drinking water from occasional use and potential impact on Blood leads in Children. *Sci Total Environ* 205(2-3): 271 – 275.
- Health Canada. 1992. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document — Lead. Ottawa, Ontario (Canada): Water Quality and Health Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada. Available on http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/nitrate_nitrite/index-eng.php [Accessed 30 September 2013]
- Ho Yu C, Yiin LM, Liroy PJ. 2006. The Bioaccessibility of Lead (Pb) from Vacuumed House Dust on Carpets in Urban Residences. *Risk Anal* 26(1): 125 – 134.

- Jain NB, Laden F, Guller U, Shankar A, Kazani S, Garshick E. 2005. Relation between blood lead levels and childhood anemia in India. *Am J Epidemiol* 161(10): 968 – 973.
- Karalekas PC, Ryan CR, Taylor FB. 1983. Control of lead, copper, and iron pipe corrosion in Boston. *J Am Water Works Assoc* 75(2): 92-95
- Lacey RF, Moore MR, Richards WN. 1985. Lead in Water, Infant diet and Blood: The Glasgow duplicate Diet Study. *Sci Total Environ* 41(3): 235 – 257.
- Lanphear BP, Burgoon DA, Rust SW, Eberly S, Galke W. 1998. Environmental exposures to lead and urban children's blood lead levels. *Environ Res* 76(2): 120 – 130.
- Lanphear BP, Hornung R, Ho M, Howard CR, Eberle S, Knauf K. 2002. Environmental Lead Exposure during early childhood. *J Pediatr* 140(1): 40 – 47.
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. 2005. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 113(7): 894 – 899.
- Leggett RW. 1993. An Age-specific Kinetic Model of Lead Metabolism in Humans. *Environ Health Perspect* 101(7): 598 – 616.
- Levallois P, St-Laurent J, Gauvin D, Courteau M, Prevost M, Campagna C, et al. 2014. The impact of Drinking Water, Indoor Dust and Paint on Blood Lead Levels of Children Aged 1-5 Years in Montreal (Québec, Canada). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24(2): 185 – 191.
- Lidsky TI, Schneider JS. 2003. Lead neurotoxicity in Children: Basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 126 (Pt 1): 5 – 19.

- Mickle MH. 1998. Structure, use and validation of the IEUBK model. *Environ Health Perspect* 106(Suppl 6): 1531 – 1534.
- Morse DL, Watson WN, Housworth J, Witherell LE, Landrigan PJ. 1979. Exposure of children to lead in drinking water. *Am J Public Health* 69(7): 711 – 712.
- Ngueta G, Prévost M, Deshommes E, Abdous B, Gauvin D, Levallois P. 2014. Exposure of young children to household water lead in the Montreal area (Canada) : The potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's blood lead concentration. *Environ Int* 73C : 57 – 65 doi: 10.1016/j.envint.2014.07.005.
- O'Flaherty E. 1993. Physiologically Based Models for Bone-seeking elements. IV. Kinetics of lead disposition in Humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 118(1): 16 – 29
- Oulhote Y, Le Tertre A, Etchevers A, Le Bot B, Lucas JP, Mandin C, et al. 2013. Implications of different residential lead standards on children's blood lead levels in France: Predictions based on a national cross-sectional survey. *Int J Hyg Environ Health* 216 (6): 743 – 750.
- Rabinowitz MB, Kopple JD, Wetherill GW. 1980. Effect of food intake and fasting on gastrointestinal lead absorption in humans. *Am J Clin Nutrition* 33(8): 1784 - 1788
- Rabinowitz M, Leviton A, Needleman H, Bellinger D, Waternaux C. 1985. Environmental correlates of Infant Blood Lead Levels in Boston. *Environ Research* 38(1): 96 – 107.

- Ronchetti R, van den Hazel P, Schoeters G, Hanke W, Rennezova Z, Barreto M, et al. 2006. Lead neurotoxicity in children: is prenatal exposure more important than postnatal exposure? *Acta Paediatr Suppl* 95(453): 45 – 49.
- Schock MR. 1990. Causes of temporal variability of lead in domestic plumbing systems. *Environ Monit Assess* 15(1): 59 – 82.
- Schroeder MA, Lander J, Levine-Silverman S. 1990. Diagnosing and Dealing with Multicollinearity. *West J Nurs Res* 12(2): 175 – 187.
- Schwartz J, Landrigan PJ, Baker ELJ, Orenstein WA, von Lindern IH. 1990. Lead-induced anemia: Dose-Response relationships and evidence for threshold. *Am J Public Health* 80(2): 165 – 168.
- Sohn W, Heller KE, Burt BA. 2001. Fluid consumption related to climate among children in the United States. *J Public Health Dent.* 61(2): 99 – 106.
- Textor J, Hardt J, Knüppel S. 2011. DAGitty: A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams. *Epidemiology* 5(22): 745.
- Textor J, Liskiewicz M. 2011. Adjustment Criteria in Causal Diagrams: An Algorithmic Perspective. In *Proceedings of the 27th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence (UAI 2011)*, pp. 681 – 688, UAI press. Available on <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1202/1202.3764.pdf> [Accessed 30 April 2015]
- Triantafyllidou S, Edwards M. 2012. Lead(Pb) in Tap Water and in Blood: Implications for Lead Exposure in the United States. *Crit Rev Environ Sci Technol* 42(13): 1297 – 1352.
- U.S. CDC. 2012. What Do Parents Need to Know to Protect Their Children? Update on Blood Lead Levels in Children. Available on

- http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm [Accessed 7 March 2014]
- U.S. CDC. 2013. Blood Lead Levels in Children Aged 1–5 Years — United States, 1999–2010. Available: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6213a3.htm> [accessed 20 August 2014]
- U.S. Environmental Protection Agency. 2010. Lead and Copper Rule Monitoring and Reporting Guidance for Public Water Systems: EPA 816-R-10-004. Available on <http://water.epa.gov/lawsregs/rulesregs/sdwa/lcr/upload/Revised-Lead-and-Copper-Rule-Monitoring-and-Reporting-Guidance-for-Public-Water-Systems.pdf> [Accessed 30 April 2015]
- U.S. Environmental Protection Agency. 1994. Determination of trace elements in waters and wastes by inductively coupled plasma-mass spectrometry. EPA Method 200.8 US. Environmental Protection Agency. Available on http://water.epa.gov/scitech/methods/cwa/bioindicators/upload/2007_07_10_methods_method_200_8.pdf [Accessed 25 February 2013]
- U.S. Environmental Protection Agency. 1999. Short sheet: IEUBK Model soil/dust ingestion rates, Washington, D.C. Report N°: EPA-540-F-00-007. Environmental Protection Agency (USA). Available on <http://www.epa.gov/superfund/lead/products/ssircolo.pdf> [Accessed 25 February 2013]
- U.S. Environmental Protection Agency. 2007. National Primary Drinking Water Regulations for Lead and Copper; Final Rule. 40 CFR Part 141. Fed. Reg.

- U.S. National Toxicology Program. 2011. Health effects of low-level lead. Available: http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/ohat/Lead/Final/MonographHealthEffectsLowLevelLead_Final_508.pdf [accessed 5 August 2013].
- Waldron HA. 1966. The Anemia of Lead poisoning: A Review. *Br J Ind Med* 23(2): 83 – 100.
- White PD, Van Leeuwen P, Davis BD, Maddaloni M, Hogan KA, Marcus AH, et al. 1998. The conceptual structure of the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. *Environ Health Perspect* 106 (Suppl 6): 1513 – 1530.
- World Health Organization. 1995. Biological indices of lead exposure and body burden. In: IPCS. Inorganic lead. *Environ Health Criteria* 165: 114 – 118.
- World Health Organization. 2011. Lead in Drinking-Water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization. Available on http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/lead.pdf [Accessed 30 April 2015]

CHAPITRE 6: Joint association between the cumulative exposure to household water lead and sociodemographic characteristics and dietary micronutrients, in relation to children's blood lead concentration

Status: Not yet submitted in July 2015 (In process)

Authors' names:

Gerard Ngueta^{1,2}, Abdous B^{1,2}, Patrick Levallois^{1,2,3}

¹ Centre de recherche du CHU de Québec, Axe Santé des populations et pratiques optimales en Santé, Québec, Canada; ² Faculté de médecine, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, Canada; ³ Institut national de santé publique du Québec, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Québec, Canada

Authors' contribution:

GN and PL designed and supervised the study. GN and AB conceptualized statistical analyses of data. GN analyzed the data. All authors interpreted the results. GN wrote the manuscript (JSL contributes for writing "Methods" section). All authors critically revised the manuscript for important intellectual content.

* **Address correspondence to:** Gerard Ngueta, Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHUQ Research Center, Laval University, 2875 Boulevard Laurier (Édifice Delta 2), Étage 6 (Bureau 600), G1V 2M2 Quebec (Qc), Canada.,

Résumé:

Objectif: Évaluer l'effet modifiant de l'âge, du sexe, du groupe ethnique, de l'ingestion de fer et de calcium, sur la relation entre l'indice d'exposition cumulée au plomb de l'eau (CWLEI) et la plombémie (PbS) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans.

Méthodologie: Une étude transversale a été conduite dans les vieux quartiers de Montréal (Canada), et incluait 313 résidences. Les caractéristiques sociodémographiques, la portion de repas consommée par jour et les données sur la consommation de l'eau ont été obtenues par un questionnaire. Entre le 10 septembre 2009 et le 27 mars 2010, et entre le 22 juin 2011 et le 6 septembre 2011, les échantillons d'eau ont été prélevés au robinet de la cuisine. L'exposition au plomb de l'eau a été estimée par un indice d'exposition cumulée exprimé en microgrammes de plomb par kilogramme de poids corporel. Un échantillon de sang veineux a été collecté pour chaque enfant. La quantité de nutriments ingérés via un aliment a été évaluée en multipliant la portion consommée quotidiennement par la valeur nutritive de cet aliment telle qu'indiqué dans la table de consommation des aliments. Les modèles linéaires généraux ont été utilisés pour estimer l'effet conjoint entre le CWLEI et chaque potentiel modifiant (séparément). Les analyses bootstrap utilisant un échantillonnage avec remise ($n = 1000$) ont été utilisés pour estimer le 5^{ème} et le 95^{ème} percentile de la distribution des coefficients de régression.

Résultats : La présente étude incluait 298 enfants. Nous avons observé une synergie positive entre le CWLEI et le fait d'être âgé de moins de 3 ans ($\beta_{\text{moins de 3 ans}} = 0,01$, $\beta_{\text{CWLEI}} = 0,43$, $\beta_{\text{moins de 3 ans} + \text{CWLEI}} = 0,49$), le CWLEI et le fait d'être un garçon ($\beta_{\text{garçon}} = 0,37$, $\beta_{\text{CWLEI}} = -0,02$, $\beta_{\text{garçon} + \text{CWLEI}} = 0,49$), le CWLEI et une faible ingestion de fer (β_{faible}

ingestion de fer = 0,35, $\beta_{\text{CWLEI}}=0,92$, $\beta_{\text{faible ingestion de fer}+\text{CWLEI}} = 0,52$). La différence de PbS entre les enfants ayant un $\text{CWLEI} \geq 1,92$ et ceux ayant un $\text{CWLEI} < 0,24$ était légèrement plus élevée chez les enfants âgés de 3 ans et plus, comparés aux plus jeunes (1,48 $\mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 1,17 – 1,86) versus 1,25 $\mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 0,92 – 1,69), chez les garçons comparés aux filles (1,44 $\mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 1,09 – 1,90) versus 1,29 $\mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 1,00 – 1,66) et chez les enfants ayant une faible ingestion de fer comparés aux autres (1,69 $\mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 1,21 – 2,33) versus 1,24 $\mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 0,98 – 1,55).

Conclusion: L'association entre le plomb de l'eau de robinet et la PbS est statistiquement significative, indépendamment de l'âge, du sexe et du niveau d'ingestion de fer. Cependant, le fait d'avoir 3 ans et plus, d'être un garçon ou d'avoir une faible ingestion en fer potentialise l'influence du plomb de l'eau sur la PbS.

Abstract:

Objectives: To examine the modifying effects of three children's characteristics (age, gender and ethnicity), iron and calcium intake on the relation between cumulative water lead exposure index (CWLEI) and blood lead concentration (BPb) among 1-5 year-old children.

Methodology: A cross-sectional study was conducted in old boroughs of Montréal (Canada) and included 313 homes. Individual sociodemographic characteristics, number of servings consumed per day and water consumption data were obtained through a questionnaire. Water samples were drawn from the kitchen tap between September 10, 2009 and March 27, 2010 and between June 22, 2011 and September 6, 2011. The water lead exposure was estimated as an index of lead ingested through water per kilogram of body weight (bw). Venous blood samples were collected (one per child) Pb analyses were performed by inductively coupled plasma mass spectroscopy. The amount of nutrients was evaluated using the weight of each food and the nutritive value of that food from the table of food consumption. General linear models were used to estimate the joint effect between CWLEI and each potential modifier, separately. A non-parametric bootstrap analyses using resampling with replacement ($n=1,000$) were used to assess the interval between 5% and 95% distribution percentiles of the regression coefficients.

Results: A total of 298 children (one per home) were included in the study. We observed a significant positive synergism between CWLEI and being aged below 3 years ($\beta_{\text{aged below 3 years}} = 0.01$, $\beta_{\text{CWLEI}}=0.43$, $\beta_{\text{aged below 3 years}+\text{CWLEI}} = 0.49$), CWLEI and being boy ($\beta_{\text{boy}} = 0.37$, $\beta_{\text{CWLEI}} = -0.02$, $\beta_{\text{boy}+\text{CWLEI}} = 0.49$), CWLEI and low iron intake ($\beta_{\text{low iron intake}} = 0.35$,

$\beta_{\text{CWLEI}}=0.92$, $\beta_{\text{low iron intake}+\text{CWLEI}} = 0.52$). The mean difference of BPb between children with $\text{CWLEI} \geq 1.92 \mu\text{g/kg}$ of bw and those with $\text{CWLEI} < 0.24 \mu\text{g/kg}$ of bw was slightly elevated in children aged 3 years and above compared with younger ($1.48 \mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 1.17 – 1.86) versus $1.25 \mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 0.92 – 1.69), in boys compared with girls ($1.44 \mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 1.09 – 1.90) versus $1.29 \mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 1.00 – 1.66) and in children with low iron intake compared with others ($1.69 \mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 1.21 – 2.33) versus $1.24 \mu\text{g/dL}$ (5 – 95% percentiles: 0.98 – 1.55).

Conclusion: The influence of water lead exposure on BPb is statistically significant, independent of age, sex, and iron intake levels. However, low iron intake, being boy and being aged above 3 years potentiates this influence.

Introduction

The adverse health effects associated with lead exposure have been well-documented in the medical literature. Throughout the 20th century, the U.S. Department of Health and Human Services focused on reducing the blood lead levels (BPb) considered toxic by various target amounts. One of the major problems linked to lead exposure is related to the cumulative property of lead, which has a low blood clearance and can be stored into the bone system for a long time. Another problem is the absence of threshold identified for its toxicity. In May 2012, the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention (ACCLPP) recommended to the U.S Center for disease control and prevention (U.S.CDC) to adopt a new, lower standard of 5 µg/dL to identify U.S. children needing more clinical attention and public health follow-up.(U.S. CDC 2012c) However, recent evidences suggest that neurodevelopmental deficits remain important at BPb below 5 µg/dL (Bellinger and Needleman 2003; Chiodo et al. 2004a; Jusko et al. 2008; Lanphear et al. 2005b). As a consequence, lead exposure remains a major public health concern.

Despite great efforts dedicated to primary prevention, drinking water is still an important source of lead exposure in children living in North America (Edwards 2014; Ngueta et al. 2014). A series of studies reported an association between water lead level and children's BPb (Lanphear et al. 2002; Levallois et al. 2014; Ngueta et al. 2014; Oulhote et al. 2013). Although it is known that water lead is more bioavailable than dust or paint lead (ATSDR 2007), and that drinking water constitutes the main part of the children's diet (Barraj et al. 2009), the potential modifying effect of child's characteristics, nutrients intake and socioeconomic factors on the relation between water lead and BPb remains largely unexplored.

There are several suggestions from experimental and animals' studies that lead and micronutrients interact and compete for gastro-intestinal proteins binding sites (Goyer 1995; Hsu et al. 1975; Simons 1986). Iron and calcium have been studied extensively with regard to BPb in humans. However, most published works were conducted when lead exposure was more elevated than values currently reported in North America. Numerous cross-sectional studies reported an inverse relation between BPb and dietary intake of micronutrients, especially iron (Bradman et al. 2001; Hammad et al. 1996; Wright et al. 1999) and calcium (Lacasaña et al. 2000; Rojas et al. 2006a). Previous cohort studies also found an inverse association between iron and calcium intakes and the likelihood for developing elevated BPb. It appears that children with iron deficiency are more likely to develop elevated BPb (Schell et al. 2004; Wolf et al. 2003; Wright et al. 2003). The calcium intake at 3 months of age has been inversely associated with BPb at 6 months of age (Schell et al. 2004). However other investigators observed a little evidence of association between BPb and iron (Rosado et al. 2006) or calcium ingestion (Keating et al. 2011; Markowitz et al. 2004). According to the U.S. CDC, there is no clinical evidence that supplementation of calcium beyond the adequate intake level in children with elevated BPb has a clinical effect on the BPb. As a result, they do not recommend giving calcium supplements to children with elevated BPb (U.S.CDC 2002). In terms of prevention, the ACCLPP indicated that there are no trial data supporting dietary intervention for preventing the increase in BPb (U.S.CDC 2002).

Only few of studies placed the inverse association between iron/calcium intake and BPb in the biological context. Bradman and co-investigators showed that within the strata of high, medium and low lead exposure, iron-deficient children had significantly high

BPb than iron-replete children (Bradman et al. 2001). All these studies were conducted when means BPb were more elevated than what currently observed. In addition, previous works put the BPb in relation with a single-measure of environmental lead. Therefore, they did not take into account the fact that the BPb is related to lead accumulated during the previous months.

Previous reports also suggest that lead metabolism may change with age (ATSDR 2007; Leggett 1993), and some other factors strongly associated with BPb may vary with age (e.g. hand-to-mouth habits), sex (e.g. time to play outside), and ethnicity (e.g. expression of genes involved in lead metabolism, culture, etc.) (Harper and Sanders 1975; Huston et al. 1999; Lanphear et al. 1996). However, studies assessing the effect-modification by these characteristics in the association between environmental lead and BPb in children below 6 years are scarce.

In this study, we sought to determine if certain subgroups of children are less likely to be impacted by lead from household water. We used a cumulative index of lead exposure and examine the modifying effects of three children's characteristics (age, gender and ethnicity), iron and calcium intake on the impact of lead exposure through household water on BPb among 1-5 year-old children.

Materials and methods

Study participants

Children aged 1-5 years were recruited from four old neighborhoods of Montreal (Canada). Details of the recruitment process and criteria for eligibility were largely described previously (Levallois et al. 2014). The data collection procedure was approved

by the ethics committees of the Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Québec and Health Canada. The present study was also approved by the Research Ethics Board for Health Sciences of Laval University (Canada). Written informed consent was obtained from parents of children prior to their participation.

Data collection

The main survey including 313 homes was undertaken between September, 10 (2009) and March, 27 (2010). The methodology used for this survey as well as the context in which participants were recruited is described in details elsewhere (Levallois et al. 2014). For each included child, the visit at home was planned with the guardian's collaboration and carried out by an experienced technician in Environment and a trained nurse. During the visit, blood and environmental samples were collected (water, dust and paint samples) as well as information about participating children and their parents' characteristics. The methodology used for this survey was previously described in details elsewhere (Levallois et al. 2014).

Data on water lead concentrations

Details on the water sampling were provided in our previous study (Ngueta et al. 2014). Briefly, during each home visit, a total of 5 samples of tap-water from kitchen were collected by the environmental technician without removing the tap aerator. The first 1-litre sample was taken after 5 minutes of flushing (5MF), at usual flow (7-12 L/min). Thereafter, a stagnation time of 30 minutes was observed without any use of water in the home. Subsequently, four consecutive 1-litre samples were collected from the first draw-water (30MS1, 30MS2, 30MS3, and 30MS4, respectively). Water samples

were kept at approximately 4°C until the laboratory analysis. The main survey did not cover the summer period. Given the prior works suggesting the influence of water temperature on lead concentration in tap-water, a second survey took place from June, 22 (2011) to September, 06 (2011) and was limited to collect water samples in a random sample of 100 homes drawn from the initial sample of 313 homes evaluated during the first survey. More details about first and second survey are described in our previous study (Ngueta et al. 2014).

Data on dust and paint lead concentrations

Floor dust was sampled with wet wipe in the center of the available floor space in three different rooms of the home of each participant: the child's room, home entrance and another room frequently used by the child. Windowsill dust was also sampled in the child's room. The lead content of the interior painted surfaces of homes was evaluated with an X-ray fluorescence (XRF) analyzer (Niton XL3t-300, Elemental Controls, Mississauga, Ontario, Canada). The paint chips evaluation was subsequently performed when they were present on damage surfaces of walls or floor. The details of this evaluation have been reported in a previous work (Levallois et al. 2014).

Data on sociodemographic characteristics

The main survey including 313 homes was undertaken between September, 10 (2009) and March, 27 (2010). The methodology used for this survey as well as the context in which participants were recruited is described in details elsewhere (Levallois et al. 2014). During this campaign, blood and environmental samples (water, dust and paint samples)

were collected together as well as information about participating children and their guardian's characteristics. Briefly, sociodemographic data were obtained during an in-home personal interview. A questionnaire was administered by a trained nurse containing information about child's characteristics (age, weight, height, gender, ethnic origin, duration of breastfeeding), children's habit (hand-to-mouth behavior, sucking habit, frequency of daycare facility attendance, daily amount of water intake, etc.), parents characteristics (education level, employment status, income level, ownership status) and lifestyle, habits (professional exposure to lead, smoking status, frequency of home cleaning), and children's nutrition (daily water consumption patterns, frequency of meals, etc.). In addition, information was collected about the total number of persons living in each home.

Data on dietary intake

During the home visit, legal guardians were asked to provide information relating to child nutrition during the 3 months preceding the date of the visit. Items related to child's nutrition constituted adapted food frequency questionnaire. The four food groups of Canada's food guide (meat and alternatives, fruits and vegetables, grains and dairy products) as well as fats were divided into 72 food categories. For example, beef, poultry, meat pressed, citrus fruits, cabbage, hot cereals, pasta, soy beverages, milk, oil, etc. In order to translate units of weight or unit volume portions suggested in the questionnaire, we used comparisons more often used in practice and inspired by *Diabète-Québec* and Roy (*Diabète-Québec* ; Roy and Drapeau 2004). The questionnaire stated whether the number of servings for each food was referred to one day, week or month. The number of

servings per unit time was then converted to “number of servings per day” by multiplying the frequency of consumption by 1 or 0.1428 or 0.3333 if the unit of time was the day, week, or month respectively. The number of servings consumed per day for each participant as well as the nutritional value of each food declared was verified by two independent persons. The amount of nutrients was evaluated using the weight of each food (in grams) and the nutritive value of that food from the table of food consumption published by Desaulniers & Dubost (Desaulniers and Dubost 2007). Nutrients intake for a day was obtained by summing the amounts of each nutrient in each food eaten.

Blood collection

Venous blood was drawn from the child’s arm by a trained nurse and kept in a Becton-Dickinson tubes (BD-367863) pre-treated with anticoagulant EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) at 4°C until the laboratory analysis.

Definition of exposure of interest

The estimation of the cumulative water lead exposure index has been reported in details elsewhere (Ngueta et al. 2015). In the first step, we estimated the average of water lead concentrations. For each of involved household, we calculated the arithmetic mean of WLL from the five 1-L water samples. The average value reflected the exposure level if the child consumes 20% of flushed and 80% of stagnant samples. In the second step, we modeled the average temporal (daily) changes in WLL for the population as a whole using a non-linear regression model ($WLL = A * \sinus[(2\pi/365.2) * (Days - B)] + C$). The coefficients A, B and C and predicted WLL for each day of the year were estimated after

adjusting for the presence of lead service lines (yes/no), flow rate (continuous), neighbourhood (four categories), type of residence (single family home versus multiple family), age of dwelling (continuous), total number of people living in the household, and floor where the tap was located (ordinal). The non-linear regression modeling then generated the predicted WLL for each day of the year. The cumulative lead exposure index through drinking water (CWLEI) was then estimated as follows:

$$CWLEI = Q_e * k * \sum_{i=0}^{150} (WLL_i * e^{-(Ln2)/30*(N-i)}) \text{ (expressed in } \mu\text{g)}$$

where N represents the number of days considered for cumulating exposure (N=150). The daily amount of water intake was considered as constant, namely Q_e . The mean WLL expected at the day i is defined as WLL_i (in $\mu\text{g/l}$). The value k represents the gastrointestinal absorption rate of lead from the media considered. Based on the prior works, this value is approximately 0.50 for water (ATSDR 2007; White et al. 1998).

Variables under study

The outcome variable in the present study is the child's BPb ($\mu\text{g/dl}$), and was treated as continuous variable. The interest exposure variable was the cumulative water lead exposure index (CWLEI). It was expressed in μg of Pb/kg of body weight. Variables related to child's characteristics were as follows: child's age, child's gender (0=girl, 1=boy), ethnicity (0=Caucasian, 1=other), duration of breastfeeding, frequency of daycare facility attendance (days/week), number of meals per day, and exposure to secondhand tobacco smoke. The last was defined as a dichotomous variable (0= no exposure reported neither at home nor elsewhere, 1= if at least one guardian reported

smoking into residence and/or if the child was exposed to secondhand smoke elsewhere). We also took into account the following socioeconomic components and mother's habits: mother's educational level defined based on the highest diploma earned (1=secondary degree, 2=post-secondary degree, 3= university degree), mother's employment status (0 = no job, 1=working), frequency of home cleaning (0= at least once a week, 1=less than once a week). Seasons were defined based on period of recruitment: 'Autumn' was from September, 10 (2009) to December, 15 (2009) and 'Winter' referred to period from December, 16 (2009) to March, 27 (2010). Nutrients intake levels were dichotomized according to reference values found in the Institute of Medicine's Dietary Reference Intakes (DRIs)(Institute of Medicine 2006; Institute of Medicine 2011). That is, a participant was classified as having "inadequate" calcium intake for values less than 500 mg/day for children aged 1-3 years or 800 mg/day for those aged 4-8 years. For iron intake, the inadequacy was defined as values below 7 mg/day and 10 mg/day for children aged 1-3 years and 4-8 years, respectively.

Statistical analysis

SAS software (Version 9.3; SAS Institute Inc, Cary, NC) was used to perform all analyses. For checking the presence of multicollinearity amongst independent variable, we referred to condition number as well as proportion of variances with respect to each independent variable (Schroeder et al. 1990). We used REG procedure for assessing the association between CWLEI and BPb by adjusting for child's age, child's gender, child's ethnicity, duration of breastfeeding, mother's education level, number of meals per day,

season of blood collection, the frequency of daycare attendance, floor dust lead loading, windowsill dust lead loading and paint lead levels.

We assessed the presence of effect modification on additive scale, because this scale is reported as being more relevant for a public health perspective (Greenland et al. 2008; Greenland and Poole 1988). Therefore, the outcome variable was not transformed before analyses. The CWLEI was dichotomized with the median value as cut-off. As shown in Table 6.1, four strata were created and each of participants was allocated to one of them, depending on his level of exposure and sociodemographic characteristics (or the micronutrient intake level). Dummy variables were then created and introduced into the regression model. Because the outcome variable (BPb) was skewed, the estimated 95% confidence intervals were not valid. We then used non-parametric bootstrap analyses using resampling with replacement. A total of 1,000 bootstrap samples was generated and used for our analysis. A linear modelling was then performed within each bootstrap sample and 1,000 regression models developed. The distribution of each regression estimate was obtained by performing UNIVARIATE procedure. We conclude to a significant modifying effect if the interval between 5% and 95% distribution percentiles of the coefficient for fl1 (as indicated in table 6.1) did not included the null value (zero). In case of effect modification, the association between CWLEI and BPb was assessed for each stratum of modifying factor, separately.

Results

From the 313 children meeting the inclusion criteria, eight were excluded because of missing blood values (n=7) or the absence from home for an entire month prior to the

home visit (n=1). Seven additional children were excluded because their home remained unclassifiable in regard with the presence/absence of lead service lines and/or we missed data required for estimating the CWLEI (e.g. the daily amount of water intake). A total of 298 children were included in the present analysis.

Tableau 6.1. Categories created for estimating the joint association between water lead exposure and potential modifiers.

	CWLEI ^a	Potential modifiers				
		Age (years)	Gender	Ethnicity	Calcium	Iron
f00	≤0.72	3 - 5	Girl	Caucasian	Adequat	Adequat
f01	≤0.72	1 - 3	Boy	Non-Caucasian	Inadequat ^b	Inadequat ^c
f10	> 0.72	3 - 5	Girl	Caucasian	Adequat	Adequat
f11	>0.72	1 - 3	Boy	Non-Caucasian	Inadequat ^b	Inadequat ^c

^aCumulative water lead exposure index (assuming a gastrointestinal absorption rate of 50%, and that the water consumed by the child represent 80% of stagned water and 20% of flushed water;

^bDaily intake of calcium < 500 mg for children aged 1 to 3 years or < 800 mg for those aged 4 to 8 years; ^cDaily intake of iron < 7 mg for children aged 1 to 3 years or < 10 mg for those aged 4 to 8 years.

The ratio boy:girls was 1. They were mostly Caucasians (67%), from relatively high social class, with 62% of children's mothers having an university degree and 74% were workers. A total of 25% of children did not attend to daycare. Table 6.2 presents the exposure categories and geometric means of BPb according to age, gender, ethnicity, iron and calcium intake status.

Table 6.3 shows the estimates for the joint association of water lead exposure and children's characteristics, iron and calcium intake with BPb. Compared with children

lowly exposed to lead from household water ($CWLEI \leq 0.72 \mu\text{g/kg of bw}$) and aged ≥ 3 years, the difference in mean BPb was $0.01 \mu\text{g/dL}$ for children lowly exposed to lead from household water and aged below 3 years, and $0.43 \mu\text{g/dL}$ for children highly exposed to lead from household water ($CWLEI > 0.72 \mu\text{g/kg of bw}$) and aged ≥ 3 years. However, the mean difference increased to $0.49 \mu\text{g/dL}$ for children highly exposed to lead from household water ($CWLEI > 0.72 \mu\text{g/kg of bw}$) and aged below 3 years, and the distribution of this estimate did not include the null value. Results were in favor of positive synergism between CWLEI and age below 3 years $[(0.01 + 0.43 + 0.49 - 0 = 0.93 > (0.01 - 0) + (0.43 - 0) = 0.44]$. Compared with girls lowly exposed to lead from household water ($CWLEI \leq 0.72 \mu\text{g/kg of bw}$), the difference in mean BPb was $0.37 \mu\text{g/dL}$ for boys lowly exposed to lead from household water, and $-0.02 \mu\text{g/dL}$ for girls highly exposed to lead from household water ($CWLEI > 0.72 \mu\text{g/kg of bw}$). The mean difference increased to $0.49 \mu\text{g/dL}$ for boys highly exposed to lead from household water ($CWLEI > 0.72 \mu\text{g/kg of bw}$), and the 5% and 95% distribution percentiles of this estimate did not include the null value. Results were in favor of positive synergism between CWLEI and being male $[(0.37 - 0.02 + 0.49 - 0 = 0.84 > (0.37 - 0) + (-0.02 - 0) = 0.35]$ in relation to BPb. The significant positive synergism was also observed between CWLEI and iron intake below the reference value of RDI $[(0.35 + 0.92 + 0.52 - 0 = 1.79 > (0.35 - 0) + (0.92 - 0) = 1.27]$. The apparent synergism was observed between CWLEI and calcium intake less than recommended values as well as CWLEI and Non-Caucasians ethnicity, but the estimates of joint associations were not statistically significant.

Table 6.2: Exposure categories and geometric means of BPb according to age, gender, ethnicity, iron and calcium intake status

	N (%)	Geometric mean BPb (95%CI) (µg/dl)	p-value ^a
Age (years)			0.5078
1.00 – 2.99	114 (38.1)		
CWLEI ^b ≤0.72	44(39.6)	1.13 (0.97, 1.32)	
CWLEI>0.72	67 (60.4)	1.57 (1.37, 1.79)	
p-value ^c		0.0021	
3.00 – 5.50	185 (61.9)		
CWLEI≤0.72	100 (56.5)	1.17 (1.07, 1.28)	
CWLEI>0.72	77 (43.5)	1.49 (1.34, 1.66)	
p-value ^c		0.0008	
Gender			0.4311
Boys	149 (49.8)		
CWLEI≤0.72	75 (52.5)	1.13 (1.02, 1.25)	
CWLEI>0.72	68 (47.5)	1.52 (1.34, 1.73)	
p-value ^c		0.0004	
Girls	150 (50.2)		
CWLEI≤0.72	69 (47.6)	1.19 (1.05, 1.35)	
CWLEI>0.72	76 (52.4)	1.53 (1.37, 1.71)	
p-value ^c		0.0030	
Ethnicity			0.0028
Non-Caucasians	99 (33.1)		
CWLEI≤0.72	50 (53.8)	1.33 (1.14, 1.56)	
CWLEI>0.72	43 (46.2)	1.73 (1.45, 2.07)	
p-value ^c		0.0269	
Caucasians	200 (66.9)		
CWLEI≤0.72	94 (48.2)	1.17 (1.07, 1.28)	
CWLEI>0.72	101 (51.8)	1.49 (1.34, 1.66)	
p-value ^c		<0.0001	
Calcium intake			0.8840
Inadequate ^d	52 (17.4)		
CWLEI≤0.72	31 (66.0)	1.14 (1.01, 1.30)	
CWLEI>0.72	16 (34.0)	1.54 (1.17, 2.01)	
p-value ^c		0.0231	
Adequate	246 (82.6)		
CWLEI≤0.72	113 (47.1)	1.16 (1.05, 1.28)	
CWLEI>0.72	127 (52.9)	1.52 (1.39, 1.66)	
p-value ^c		<0.0001	
Iron intake			
Inadequate ^e	197 (65.9)		0.4251
CWLEI≤0.72	90 (47.1)	0.99 (0.99, 1.12)	
CWLEI>0.72	101 (52.9)	1.74 (1.50, 2.02)	
p-value ^c		<0.0001	

Adequate	102 (34.1)	
CWLEI $\leq$ 0.72	54 (55.7)	1.27 (1.15, 1.41)
CWLEI $>$ 0.72	43 (44.3)	1.45 (1.31, 1.60)
p-value ^c		0.0744

^acomparison of geometric means of BPb across strata of a same variable (e.g. Boys versus girls);

^bCumulative water lead exposure index (in $\mu\text{g/kg}$ of body weight); ^cComparison of geometric means of BPb across categories of exposure within the same strata (e.g. low CWLEi versus high CWLEi in boys); ^dDaily intake of calcium < 500 mg for children aged 1 to 3 years or < 800 mg for those aged 4 to 8 years; ^eDaily intake of iron < 7 mg for children aged 1 to 3 years or < 10 mg for those aged 4 to 8 years.

Table 6.3: Estimates for the joint association of water lead exposure and children's characteristics, iron and calcium intake with BPb

CWLEI ^a		N	Adjusted ^b β	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95
≤ 0.72	3.00 – 5.50 years	100	0 (Ref)							
≤ 0.72	1.00 – 2.99 years	44	0.01	-0.32	-0.26	-0.14	-0.01	0.13	0.30	0.39
> 0.72	3.00 – 5.50 years	77	0.43	0.12	0.21	0.32	0.42	0.55	0.65	0.72
> 0.72	1.00 – 2.99 years	67	0.49	0.19	0.24	0.36	0.48	0.60	0.73	0.83
≤ 0.72	Girls	69	0 (Ref)							
≤ 0.72	Boys	75	0.37	0.06	0.12	0.24	0.36	0.50	0.60	0.68
> 0.72	Girls	76	-0.02	-0.33	-0.26	-0.13	-0.01	0.13	0.25	0.31
> 0.72	Boys	68	0.49	0.15	0.24	0.35	0.49	0.63	0.76	0.82
≤ 0.72	Caucasians	94	0 (Ref)							
≤ 0.72	Non-Caucasians	50	0.23	-0.45	-0.36	-0.17	0.05	0.24	0.43	0.56
> 0.72	Caucasians	101	0.41	0.02	0.11	0.24	0.39	0.53	0.64	0.73
> 0.72	Non-Caucasians	43	0.72	-0.07	0.02	0.24	0.45	0.64	0.82	0.95
Iron intake										
≤ 0.72	Adequate	54	0 (Ref)							
≤ 0.72	Inadequate ^c	90	0.35	0.01	0.09	0.20	0.34	0.49	0.60	0.66
> 0.72	Adequate	43	0.92	0.52	0.62	0.75	0.90	1.06	1.21	1.33
> 0.72	Inadequate ^c	101	0.52	0.20	0.27	0.39	0.53	0.65	0.76	0.82
Calcium intake										
≤ 0.72	Adequate	113	0 (Ref)							
≤ 0.72	Inadequate ^d	31	-0.04	-0.50	-0.37	-0.24	-0.07	0.11	0.30	0.41
> 0.72	Adequate	127	0.44	0.18	0.24	0.33	0.44	0.54	0.63	0.68
> 0.72	Inadequate ^d	16	0.31	-0.21	-0.12	0.06	0.27	0.52	0.80	0.98

^aCumulative water lead exposure index (in $\mu\text{g/kg}$ of body weight); ^bAdjusted for floor dust loading, windowsill dust loading, paint-lead levels, child's age, child's gender, child's ethnicity, duration of breastfeeding, mother's education level, frequency of daycare attendance, number of meals per day and the season of blood collection; ^cDaily intake of calcium < 500 mg for children aged 1 to 3 years or < 800 mg for those aged 4 to 8 years; ^dDaily intake of iron < 7 mg for children aged 1 to 3 years or < 10 mg for those aged 4 to 8 years.

Results from stratified analyses are shown in Table 6.4A (for age), Table 6.4B (for gender) and Table 6.4C (for dietary iron intake). The cumulative exposure to water lead was strongly associated to BPb in children aged 3 years and above, as well as in those aged below 3 years. The mean BPb in those having CWLEI of 1.92 µg/kg of bw and above statistically differed from the one observed in those from the bottom category (< 0.24 µg/kg of bw). In children aged 3 years and above, the estimated mean difference was 1.48 µg/dL (5 – 95% percentiles: 1.17 – 1.86), after adjusting for floor dust lead loading, windowsill dust lead loading, child's gender, child's ethnicity, duration of breastfeeding, mother's education level, frequency of daycare attendance, number of meals per day and the season of blood collection. This value was slightly elevated compared with the one observed in children aged below 3 years (1.25 µg/dL). The mean difference of BPb between children highly exposed to water lead (≥ 1.92 µg/kg of bw) and those lowly exposed (< 0.24 µg/kg of bw) was slightly elevated in boys (1.44 µg/dL), compared with girls (1.29 µg/dL). The mean difference in BPb between children highly exposed to water lead and those lowly exposed was slightly elevated in children with inadequate iron intake (1.69 µg/dL), compared with those with adequate iron intake (1.24 µg/dL).

Table 6.4: Adjusted^a mean differences in blood lead concentrations (µg/dL) by quartiles of cumulative water lead exposure (µg/kg of body weight)

(A) 1 – 3 years of age (N = 144)			≥ 3 years of age (N = 185)	
Quartiles of CWLEI ^b	Geometric mean of CWLEI ^b (95%CI)	Adjusted mean differences (5 – 95% Percentile)	Geometric mean of CWLEI (95% CI)	Adjusted mean differences (5 – 95% Percentile)
< 0.24 (Ref)	0.14 (0.12 – 0.16)	0	0.14 (0.13 – 0.16)	0
0.24 – 0.72	0.37 (0.31 – 0.44)	0.83 (0.58 – 1.19)	0.39 (0.36 – 0.42)	1.07 (0.87 – 1.32)
0.72 – 1.92	1.31 (1.16 – 1.47)	1.06 (0.75 – 1.51)	1.29 (1.19 – 1.39)	1.17 (0.93 – 1.47)
≥ 1.92	3.66 (3.17 – 4.22)	1.25 (0.92 – 1.69)	3.45 (3.04 – 3.92)	1.48 (1.17 – 1.86)

(B) Girls (N = 150)			Boys (N = 149)	
Quartiles of CWLEI ^b	Geometric mean of CWLEI ^b (95% CI)	Adjusted mean differences (5 – 95% Percentile)	Geometric mean of CWLEI (95% CI)	Adjusted mean differences (5 – 95% Percentile)
< 0.24 (Ref)	0.15 (0.13 – 0.17)	0	0.14 (0.13 – 0.16)	0
0.24 – 0.72	0.37 (0.33 – 0.41)	0.98 (0.77 – 1.26)	0.40 (0.36 – 0.45)	0.97 (0.73 – 1.31)
0.72 – 1.92	1.32 (1.19 – 1.45)	1.19 (0.91 – 1.57)	1.28 (1.17 – 1.39)	1.13 (0.86 – 1.50)
≥ 1.92	3.73 (3.25 – 4.28)	1.29 (1.00 – 1.66)	3.33 (2.95 – 3.77)	1.44 (1.09 – 1.90)

(C) Adequate iron intake (N = 102)			Indequate^c iron intake (N = 197)	
Quartiles of CWLEI ^b	Geometric mean of CWLEI ^b (95% CI)	Adjusted mean differences (5 – 95% Percentile)	Geometric mean of CWLEI (95% CI)	Adjusted mean differences (5 – 95% Percentile)
< 0.24 (Ref)	0.14 (0.13 – 0.16)	0	0.14 (0.12 – 0.16)	0
0.24 – 0.72	0.36 (0.33 – 0.40)	1.13 (0.89 – 1.42)	0.41 (0.36 – 0.46)	1.00 (0.74 – 1.36)
0.72 – 1.92	1.29 (1.20 – 1.39)	1.10 (0.90 – 1.37)	1.33 (1.15 – 1.52)	1.57 (1.02 – 2.43)
≥ 1.92	3.50 (3.08 – 3.98)	1.24 (0.98 – 1.55)	3.64 (3.15 – 4.21)	1.69 (1.21 – 2.33)

‘Ref’ stands for ‘Reference group’; ^aAdjusted for child’s age, child’s gender, child’s ethnicity, duration of breastfeeding, mother’s education level, frequency of daycare attendance, number of meals per day and the season of blood collection; ^bCumulative water exposure index; ^cDefined as values below 7 mg/day and 10 mg/day for children aged 1-3 years and 4-8 years, respectively.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Different individuals with the same levels of lead exposure through water may display different BPb. Findings of this cross-sectional study of children's characteristics, nutrients status and cumulative exposure to lead through household water in relation to BPb show a substantial interaction between cumulative lead exposure and child's age, gender, and iron intake levels. On the additive scale, the BPb was greater among children aged 1 to 3 years with high cumulative water lead exposure than would be expected based on additive independent effects of age and lead exposure alone. Similarly, our data suggest that small increase in CWLEI makes a big difference in children with inadequate iron intake but not much in those with adequate iron intake. The influence of cumulative lead exposure on BPb was greater in boys than the influence expected in girls.

No previous study has yet studied the interaction between cumulative lead exposure through drinking water and sociodemographic characteristics and nutrients in relation to young children's BPb. However, our finding on the significant and positive joint effect between child's age, low iron intake and exposure levels of lead are consistent with previous works suggesting a modifying effect of these factors in the association between environmental lead and BPb. In a follow-up study conducted in Rochester, New York (USA), Lanphear and co-workers reported that the effect of windowsill dust lead loading on BPb was modified by child's age (Lanphear et al. 2002). An increase in windowsill dust loading from the 5th to the 95th percentile was associated with a 13.3% rise in BPb at 24 months of age, but a lower rise for younger children. In a cross-sectional study conducted in Sacramento (California) and including children aged 1 to 6 years, Bradman and co-investigators found that children with poor iron status had elevated BPb than

those with normal iron status, and that this relation persisted after stratification by environmental lead levels (Bradman et al. 2001). Authors postulated that inadequate iron status might amplify the effect of lead contamination in the environment.

A case-control study from Khan and co-workers suggested synergistic effects of both poor iron status and lead exposure on BPb (Khan et al. 2011). We are aware of other follow-up studies reporting an inverse association between iron intake and BPb without evoking joint association or interaction between lead exposure and iron intake (Wolf et al. 2003; Wright et al. 2003; Zimmermann et al. 2006). Experimental studies showed that gastro-intestinal uptake of ingested lead is markedly increased in iron-deficient rats (Flanagan et al. 1979; Six and Goyer 1972b). As a whole, experimental studies suggest that in case of low iron stores, expression of the iron transporters is significantly increased in the gastro-duodenal wall, allowing increased iron, but also lead absorption. However, it should be noted that studies conducted in humans yielded mixed results. Some authors found little evidence of the association between iron absorption and BPb (Flanagan et al. 1982; Rosado et al. 2006), suggesting that the significant association may be due to confounding factors.

No evidence of significant joint association between CWLEI and calcium intake levels in relation to BPb emerged from our data. The competition between calcium and lead has been suspected and reported in both animals (Cortina-Ramírez et al. 2006) and human studies (Lacasaña et al. 2000; Rojas et al. 2006b; Ziegler et al. 1978). The averaged intake of calcium at early age has been reported as being negatively associated with BPb (Schell et al. 2004). However, in a follow-up study, Keating et al. (2013) found

no association between calcium intake and BPb (Keating et al. 2011), and their observations were in-line with others studies (Gallicchio et al. 2002; Markowitz et al. 2004). We are unaware of epidemiological studies clearly assessing the interaction between calcium intake and lead exposure in relation to BPb in children below 6 years of age. The inverse relation largely reported in previous works as well as the biological mechanisms evoked from animals and experimental studies for supporting for lead-calcium interaction suggest this possibility.

To our knowledge, no previous study examined the interaction between sociodemographic factors and lead exposure through water in relation to children's BPb. The joint effect of high cumulative water lead exposure and 'being boys' was in favor of a synergism between both factors. There are obvious gender differences in BPb in adults' population, and this is commonly attributed to differences in absorption and distribution of lead in tissues, and physiological stages in women (pregnancy, lactation and menopause). However, there is little evidence of gender differences in BPb in young children (Baghurst et al. 1992; Stromberg et al. 2003). The interaction observed between child's gender and lead exposure through household water in relation to BPb suggest the possibility that other factors might influence the association between lead concentration in drinking water and BPb. There may be sex differences in the expression of genes coding for proteins involving in lead uptake or lead release from bones. A previous study including Swedish twins suggested that BPb may be influenced by different factors in men and women, and are not the consequence of exposure alone. Authors showed that about 40% of the BPb in women reflects hereditary factors, while in men more than 95% reflects environmental exposure (Björkman et al. 2000). Another explanation is linked to

sex-difference in child's activities. Compared with girls, boys are more likely to be exposed to other sources of environmental lead through outdoor activities (Cohen Hubal et al. 2000; Freeman et al. 2001). Although we controlled for dust and paint lead levels into our regression models, we missed data on time to play outdoor and hand-to-mouth activities.

Our data suggest that small increase in CWLEI makes a big difference in children aged 3 years and above, but not much in younger ones. In a cross-sectional study conducted in Ottawa county (Oklahoma, US), Malcoe and co-investigators found a significant interaction between child's age and floor dust loadings in relation to BPb. Compared with children aged ≥ 2 years and exposed to less than $8 \mu\text{g}/\text{ft}^2$, those aged 1 years and exposed to more than $8 \mu\text{g}/\text{ft}^2$ showed a significant increased likelihood for having BPb $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$ (Malcoe et al. 2002). There are age-differences in the behaviour promoting lead ingestion from dust (Cohen Hubal et al. 2000). Our media of interest was water, not dust, and we are unaware of previous studies assessing the interaction between age and water lead exposure in relation to BPb in children aged below 6 years. From stratified analyses, we would expect to observe a stronger association between cumulative water lead and BPb in 1 to 3 year-old than in older children, but we found the opposite. This may be due to the fact that the latter spend probably more time outdoor than the younger, acquiring more vitamin D which promote lead absorption. Findings from Lacasaña et al. (2000) in young children indicated that the inverse association between BPb and daily calcium intake is stronger among the children 13 months and older than for infants up to one year of age (Lacasaña et al. 2000). The authors argued that this might be due to a difference in behavior.

There are also several intermediate factors in the pathway that link lead ingestion and BPb, and they provide many opportunities to between-subjects variability in BPb even if all subjects are exposed to the same amount of lead. Although the ingested lead from water has a high bioavailability as compared with lead from dust, the transfer from both sources into the blood follows the same process. As a consequence of the age-related changes in body composition, there might be differences in the lead kinetic. Manton and co-investigators suggested that the blood clearance of lead from the children who had prolonged exposure over the first two years of life is longer than that the children who were briefly exposed (Manton et al. 2000). In the other hands, age-related changes in diet might be a major determinant in decrease in lead uptake. Another explanation is the proportion of children consuming formula reconstituted with tap-water. The changes in this proportion with age may contribute to significant interaction between age and water lead exposure in relation to BPb.

Lanphear and co-workers reported a race difference in child's behaviours promoting lead exposure (Lanphear et al. 1996). Furthermore, from a series of studies, it emerged that non-White ethnicity is still markedly associated with high BPb in young children, independent of age (Bernard and McGeehin 2003; Brody et al. 1994a; Pirkle et al. 1998a). Such a racial disparity has been reported in both children with low (Kemp et al. 2007) and high socioeconomic position (Levallois et al. 2014). As a consequence, we expected to observe a significant interaction between water lead exposure and ethnicity in relation to BPb. However, little evidence of interaction between lead exposure and ethnicity emerged from our data, suggesting no influence of ethnicity on factors involved in lead uptake or lead release from bones. This may be due to the fact that we

dichotomized this variable (Non-Hispanic Whites versus Others) and “Others” category including a lot of ethnicities, with a poor number of Non-Hispanic Blacks. It is also possible that we missed statistical power to detect an interaction given the low number of children in the “Others” category (n=93, 33%).

Strengths of our study include the rigorous methodology used to estimate exposure. We took into account the cumulative exposure over time. Second, we restricted our population study to children consuming tap-water exclusively. Indeed, the sole presence of lead hazard through household water is not sufficient given that living in the house with high lead concentration in tap-water do not necessary mean that child absorb lead. Furthermore, we also measured lead concentrations in other media and included them into the regression analyses. However, this study has a number of limitations. First, the cross-section design of our study does not allow causality to be inferred. Second, although important statistically significant association were found in many analyses, it is possible that some associations have been masked due to limited sample size. Third, even though we controlled for many confounding in our analyses, we could not excluded the possibility of residual confounding. For instance, we had no available data regarding internal source of lead (e.g. lead from bones). Fourth, for calculation of CWLEI, we were not able to take into account the indirect water consumption (from foods and beverages), however this might be less important that at older ages. Finally, data on food portion size consumption were only self-reported. As a consequence, it is not excluded that a nondifferential misclassification (with respect to measured BPb) occurred in our data, reducing the degree to which this variable can be controlled. Such a nondifferential misclassification might give rise to the appearance of interaction.

In conclusion, our results suggest that, even at low-level of exposure, the influence of lead in drinking water on BPb is reinforced by an inadequate iron – but not calcium – status, based on the Institute of Medicine’s Dietary Reference Intakes. Our results are consistent with the additive model for the joint positive association between lead ingestion through drinking water and being aged below 3 years or being male. Despite the little differences in mean BPb difference, this may suggests that efforts should be reinforced to strongly reduce lead exposure through drinking water in boys and those aged below 3 years. Finally, there was evidence of additive interactions between neither calcium intake levels nor ethnicity group and lead exposure in relation to BPb.

References:

Apostolou A, Garcia-Esquinas E, Fadrowski JJ, McClaine P, Weaver VM, Navas-Acien A (2011) Secondhand Tobacco Smoke: A Source of Lead Exposure in US Children and Adolescents. American journal of public health doi:10.2105/AJPH.2011.300161

Baghurst PA, Tong SL, McMichael AJ, Robertson EF, Wigg NR, Vimpani GV (1992) Determinants of blood lead concentrations to age 5 years in a birth cohort study of children living in the lead smelting city of Port Pirie and surrounding areas. Archives of environmental health 47(3):203-10 doi:10.1080/00039896.1992.9938350

Barraj L, Scrafford C, Lantz J, Daniels C, Mihlan G (2009) Within-day drinking water consumption patterns: Results from a drinking water consumption survey. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology 19:382-395

Barsky SH, Roth MD, Kleeup EC, Simmons M, Tashkin DP (1998) Histopathologic and Molecular Alterations in Bronchial Epithelium in Habitual Smokers of Marijuana, Cocaine, and/or Tobacco. JNCI J Natl Cancer Inst 90(16):1198-1205

Bellinger DC, Needleman HL (2003) Intellectual impairment and blood lead levels. The New England journal of medicine 349(5):500-502 (Author reply 500-502) doi:10.1056/NEJM200307313490515

Björkman L, Vahter M, Pedersen NL (2000) Both the environment and genes are important for concentrations of cadmium and lead in blood. *Environ Health Perspect* 108(8):719-722

Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman LR (2001) Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *Environmental health perspectives* 109(10):1079-84

Centers for Disease Control and Prevention (2012) What Do Parents Need to Know to Protect Their Children? New Blood Lead Level Information. Available on http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm (Accessed on 10/09/2012).

Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL (2004) Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicology and teratology* 26(3):359-71
doi:10.1016/j.ntt.2004.01.010

Cortina-Ramírez GE, Cerbón-Solorzano J, Calderón-Salinas JV (2006) Effects of 1,25-dihydroxicolecalciferol and dietary calcium–phosphate on distribution of lead to tissues during growth. *Toxicology and applied pharmacology* 210(1-2):123-127

Desaulniers M, Dubost M (2007) Table de composition des aliments, vol 3ème Édition, Département de Nutrition, Université de Montréal

Diabète-Québec Évaluez la dimension des portions. Available on http://www.diabete.qc.ca/html/alimentation/ed_feculent.html (Accessed on July 15,2011).

Edwards M (2014) Fetal death and reduced birth rates associated with exposure to lead-contaminated drinking water. *Environmental science & technology* 48(1):739-746

Gallicchio L, Scherer RW, Sexton M (2002) Influence of nutrient intake on blood lead levels of young children at risk for lead poisoning. *Environmental health perspectives* 110(12):A767-72

Hammad TA, Sexton M, Langenberg P (1996) Relationship between blood lead and dietary iron intake in preschool children. A cross-sectional study. *Annals of epidemiology* 6(1):30-3

Health Canada (2013) Stratégie de gestion des risques pour le plomb. Available on http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/prms_lead-psgr_plomb/index-fra.php (Accessed on May 13, 2014).

Institute of Medicine (2006) Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrients Requirements. . Washington, D.C. National Academy Press

Institute of Medicine (2011) Dietary References Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: The National Academy Press.

Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL (2008) Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environmental health perspectives* 116(2):243-8 doi:10.1289/ehp.10424

Keating EM, Fischer PR, Pettifor JM, Pfitzner M, Isichei CO, Thacher TD (2011) The effect of calcium supplementation on Blood Lead Levels in Nigerian Children. *The Journal of pediatrics* 159(5):845-850

Khan DA, Ansari WM, Khan FA (2011) Synergistic effects of iron deficiency and lead exposure on blood lead levels in children. *World journal of pediatrics* : WJP 7(2):150-4 doi:10.1007/s12519-011-0257-9

Lacasaña M, Romieu I, Sanin LH, Palazuelos E, Hernandez-Avila M (2000) Blood lead levels and calcium intake in Mexico City children under five years of age. *International journal of environmental health research* 10(4):331-40 doi:10.1080/0960312002001537

Lanphear BP, Hornung R, Ho M, Howard CR, Eberle S, Knauf K (2002) Environmental Lead Exposure during early childhood. *The Journal of pediatrics* 40:40-47

Lanphear BP, et al. (2005) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental health perspectives* 113(7):894-9

Leggett RW (1993) An Age-specific Kinetic Model of Lead Metabolism in Humans. Environmental health perspectives 101:598-616

Levallois P, et al. (2014) The impact of Drinking Water, Indoor Dust and Paint on Blood Lead Levels of Children Aged 1-5 Years in Montreal (Québec, Canada). doi: 10.1038/jes.2012.129. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology 24(2):185-191

Mannino DM, Albalak R, Grosse S, Repace J (2003) Second-hand smoke exposure and blood lead levels in U.S. children. Epidemiology 14(6):719-27 doi:10.1097/01.EDE.0000081998.02432.53

Manton WI, Angle CR, Stanek KL, Reese YR, Kuehnemann TJ (2000) Acquisition and retention of lead by young children. Environmental research 82(1):60-80

Markowitz ME, Sinnett M, Rosen JF (2004) A randomized trial of calcium supplementation for childhood lead poisoning. Pediatrics 113(1 Pt 1):e34-9

Ngueta G, Prévost M, Deshommes E, Abdous B, Gauvin D, Levallois P (2014) Exposure of young children to household water lead in the Montreal area (Canada): The potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's blood lead concentration. Environment international 73C(57-65):doi: 10.1016/j.envint.2014.07.005

Ngueta G, Abdous B, Tardif R, St-Laurent J, Levallois P (2015) Use of a Cumulative Exposure Index to Estimate the Impact of Tap-Water Lead Concentration on Blood Lead Levels in 1- to 5-Year-Old Children (Montreal, Canada). *Environmental Health Perspectives*. DOI:10.1289/ehp.1409144

O'Flaherty EJ (1995) Physiologically based models for bone-seeking elements. V. Lead absorption and disposition in childhood. *Toxicology and applied pharmacology* 131(2):297-308

Oulhote Y, et al. (2013) Implications of different residential lead standards on children's blood lead levels in France: Predictions based on a national cross-sectional survey. *Int J Hyg Environ Health* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.02.007>

Richter PA, Bishop EE, Wang J, Kaufmann R (2013) Trends in tobacco smoke exposure and blood lead levels among youths and adults in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Prev Chronic Dis*:10:130056. DOI: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd10.130056>

Rojas M, Seijas D, Squillante G (2006a) Blood lead levels and nutrition in an urban community in Venezuela. *Toxicology & Environmental Chemistry* 88(3):541-549

Rosado JL, et al. (2006) Iron and/or zinc supplementation did not reduce blood lead concentrations in children in a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of nutrition* 136(9):2378-83

Roy A, Drapeau V (2004) Une saine alimentation, est-ce possible en 2004 ? *Le médecin du Québec*, Février 2004. vol 38, p 103-110

Schell LM, Denham M, Stark AD, Ravenscroft J, Parsons P, Schulte E (2004) Relationship between blood lead concentration and dietary intakes of infants from 3 to 12 months of age. *Environmental research* 96(3):264-73 doi:10.1016/j.envres.2004.02.008

Schroeder MA, Lander J, Levine-Silverman S (1990) Diagnosing and Dealing with Multicollinearity. *West J Nurs Res* 12(2):175-187

Stromberg U, Lundh T, Schutz A, Skerfving S (2003) Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update focusing on the petrol lead free period 1995–2001. *Occupational and environmental medicine* 60(5):370-372

U.S. CDC (2007) Toxicological profile for lead. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry.

White PD, et al. (1998) The conceptual structure of the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. *Environmental health perspectives* 106 Suppl 6:1513-30

Wolf AW, Jimenez E, Lozoff B (2003) Effects of iron therapy on infant blood lead levels. *The Journal of pediatrics* 143(6):789-95 doi:10.1067/S0022-3476(03)00540-7

Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H (1999) Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. *American journal of public health* 89(7):1049-53

Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H (2003) Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *The Journal of pediatrics* 142(1):9-14 doi:10.1067/mpd.2003.mpd0344

Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, Mahaffey KR, Fomon SJ (1978) Absorption and retention of lead by infants. *Pediatric research* 12(1):29-34

Zimmermann MB, Muthayya S, Moretti D, Kurpad A, Hurrell RF (2006) Iron fortification reduces blood lead levels in children in Bangalore, India. *Pediatrics* 117(6):2014-21 doi:10.1542/peds.2005-2440

7.1. Principaux résultats

7.1.1. Revue systématique: Variations saisonnières de la PbS chez les enfants

Quoique l'influence des saisons de l'année sur la BPb des enfants de moins de 6 ans ait déjà été mise en évidence par plusieurs études, aucune synthèse des données existantes n'avait été faite auparavant. La revue systématique intégrée dans la présente thèse est donc la première en son genre, et sa pertinence a été optimisée par l'inclusion spécifique des études ayant un devis prospectif. Les résultats suggèrent que:

- l'augmentation de la PbS pendant les mois chauds est inversement associée à la PbS observée pendant les mois froids.
- pour les enfants ayant une PbS < 10 µg/dL, l'augmentation moyenne de la PbS est estimée à 25% de la PbS observée pendant les mois froids.

7.1.2. Variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau

Selon les résultats des analyses stratifiées que nous avons menées, les résidences avec canalisation en plomb auraient une augmentation significative des concentrations de plomb dans l'eau de robinet au cours de la période estivale (de juin à septembre). Cette augmentation est d'environ 6 µg/L dans les échantillons d'eau prélevés après 5 minutes d'écoulement, et atteindrait 10 µg/l dans les échantillons prélevés après 30 minutes de

stagnation. Dans les résidences sans canalisation de plomb, les fluctuations des concentrations de plomb dans l'eau de l'hiver à l'été seraient très faibles (environ 0,35 µg/L).

7.1.3. Association entre le plomb de l'eau et la PbS du jeune enfant

7.1.3.1. Association prédite par le modèle toxicocinétique - IEUBK

Une augmentation des concentrations de plomb dans l'eau d'environ 10 µg/L aurait pour résultat une augmentation de la PbS du jeune enfant d'environ 1 µg/dL, sous l'hypothèse d'une consommation provenant exclusivement du robinet, et cette augmentation serait la même chez les enfants de 6 mois à 7 ans.

Une influence différentielle, selon l'âge de l'enfant, des fluctuations des concentrations de plomb dans l'eau sur la proportion des enfants ayant une PbS ≥ 5 µg/dL. Cette influence est plus importante chez les enfants de 6 mois à deux ans et diminue graduellement lorsque l'âge augmente.

Une conclusion pratique a émergé de notre étude: le fait de laisser couler l'eau 5 minutes avant consommation pourrait réduire de 40% la proportion prédite des enfants de 6 mois à deux ans ayant une PbS ≥ 5 µg/dL durant les mois chauds.

7.1.3.2. Association observée dans notre échantillon d'enfants

D'après les résultats de nos analyses, et après ajustement pour l'âge, le sexe, le poids, le groupe ethnique, la durée d'allaitement, le niveau d'éducation de la mère, le nombre de jours de fréquentation de la garderie, le nombre de repas par jour, la saison du

prélèvement de sang, les concentrations de plomb dans les poussières de plancher, les concentrations de plomb dans les poussières du rebord des fenêtres, il ressort que les concentrations de plomb dans l'eau de robinet sont fortement et positivement associées à la PbS des enfants de 1 à 5 ans vivant dans la région de Montréal (Canada). En effet, chaque augmentation d'une unité dans le CWLEI (en $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel) multiplie la valeur prédite de BPb de 10% (95% CI : 6, 15%), après ajustement pour les facteurs confondants. En d'autres termes, pour chaque augmentation d'une unité de la concentration en plomb de l'eau de robinet (en $\mu\text{g/l}$), la BPb augmente de 35% après une exposition de 150 jours. La consommation quotidienne d'une eau contenant environ 0,23 μg de plomb (ou plus) par litre est associée à une augmentation statistiquement significative de la PbS d'au moins 19%, après une exposition continue de 150 jours (et assumant une consommation journalière d'environ 21 ml d'eau/kg de poids corporel).

7.1.4. Influence des facteurs sociodémographiques et nutritionnels

Les résultats observés chez les enfants recrutés pour notre étude suggèrent que l'influence des concentrations de plomb dans l'eau sur la PbS serait plus importante chez les garçons, chez les enfants de plus de 3 ans, et chez ceux ayant une ingestion de fer inférieure au seuil recommandé par l'Institut de Médecine (7 mg/jour pour ayant 1 à 3 ans et 10 mg/jour pour ceux âgés de 4 à 8 ans) (Institute of Medicine 2006; Institute of Medicine 2011)

7.2. Discussion

7.2.1. Forces de notre étude

7.2.1.1. Revue systématique

La principale force de notre revue systématique est le fait qu'elle inclut exclusivement des études de cohorte. Ceci permet d'estimer de façon plus valide les variations saisonnières de la PbS, car les mêmes enfants sont suivis d'une saison à une autre. Dans les études transversales, il n'est pas exclu que les enfants recrutés à différentes saisons diffèrent sensiblement sur certaines caractéristiques qui sont fortement associées à la PbS, indépendamment des saisons de l'année. Dans de tels cas, une différence de moyenne de PbS d'une saison à l'autre ne reflète pas forcément l'effet de la saison. Nous avons également utilisé une méthode rigoureuse pour la sélection des articles et leur classification selon des critères de qualité stricts. Nous notons aussi le nombre important d'enfants inclus dans la revue ($n=2483$), malgré le faible nombre d'études de cohorte identifiées ($n=9$).

7.2.1.2. Étude effectuée à Montréal

La présente étude a des points forts qui contribuent à améliorer la validité de l'étude en général et des mesures d'association en particulier. Les principales forces de notre étude sont les suivantes :

- Nous avons restreint notre échantillon d'étude aux enfants buvant exclusivement l'eau de robinet. L'absence d'une telle restriction aurait possiblement conduit à une erreur de classification différentielle de l'exposition. En effet, le fait d'avoir une grande quantité de plomb dans l'eau de robinet ne signifie pas forcément qu'on en ingère.

- Nous avons utilisé un devis longitudinal pour estimer l'amplitude des variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau. Dans un devis transversal, les résidences échantillonnées à différents moments de l'année peuvent différer sur plusieurs caractéristiques qui sont fortement associées aux niveaux de plomb dans l'eau, et qui pourtant ne connaissent aucune variation avec les saisons. Ceci pourrait être à l'origine des différences importantes dans les concentrations de plomb dans l'eau d'une saison à l'autre. L'utilisation d'un devis longitudinal nous a permis d'isoler au mieux les variations des concentrations de plomb dans l'eau qui seraient attribuables au changement de saison.
- L'indice d'exposition que nous avons construit intègre le taux d'absorption gastro-intestinale, le taux d'élimination du plomb sanguin, de la quantité d'eau ingérée par jour, et rétrospectivement du temps d'exposition. De plus, elle tient compte de la variation quotidienne des concentrations de plomb dans l'eau de robinet. Cette mesure représente mieux l'exposition réelle – au moins conceptuellement – qu'une mesure ponctuelle de l'exposition ne le ferait.
- Nous avons ajusté nos mesures d'association pour l'exposition au plomb des poussières et des peintures, dont les concentrations ont été mesurées à l'échelle individuelle. Nous avons également ajusté pour plusieurs facteurs rapportés comme influençant fortement la PbS.

7.2.2. Limites de notre étude

7.2.2.1. Revue systématique

Malgré les forces de la revue systématique, elle souffre de certaines faiblesses qu'il convient d'évoquer:

- Les études incluant les enfants de moins de 6 ans visant à estimer les variations saisonnières de la PbS ont en majorité été conduites dans les régions situées en haute latitude. Celles conduites en basse latitude sont pratiquement inexistantes, ce qui pourrait conduire à une surestimation globale de l'amplitude des variations saisonnières de la PbS. Pourtant, les enfants ayant une PbS très élevée vivent pour la plupart en basse latitude (Ngueta and Ndjaboue 2013). Un plus grand nombre d'études en basse latitude aurait aussi permis de mettre en évidence la fraction de la variation saisonnière qui serait attribuable aux variations saisonnières des niveaux de plomb dans les média environnementaux (eau, poussières,...), étant donné que les fluctuations saisonnières de la vitamine D en basse latitude sont moindres.
- Nous nous sommes concentrés sur l'amplitude des variations saisonnières de la PbS, mais très peu d'information était disponible pour nous permettre de discuter des facteurs expliquant ces variations. La majorité des études ne se sont pas penchées sur ces facteurs, et les spéculations subsistent sur la contribution relative des différents facteurs environnementaux et physiologiques sur les variations observées de la PbS.

7.2.2.2. Étude effectuée à Montréal

Notre étude présente des limites dont il faut tenir compte lors de l'interprétation des résultats. Plusieurs de ces limites pourraient avoir une influence plus ou moins grande sur la mesure de l'exposition ou sur la mesure de l'association entre le plomb de l'eau et la PbS. Les limites que nous avons identifiées sont les suivantes :

- La sous-représentation des résidences unifamiliales dans notre échantillon d'étude ($\approx 21\%$ des résidences). Et pourtant, des sujets vivant dans ces résidences sont plus susceptibles d'être exposés à des concentrations très élevées de plomb dans l'eau après stagnation. Nos résultats restent valides pour des régions urbaines où la proportion des résidences unifamiliales est faible, et qui ont un réseau de distribution d'eau ayant les mêmes caractéristiques que celui rencontré à Montréal. C'est le cas d'une ville comme Montréal où elles constituent moins de 33% des habitations (Statistics Canada 2008). Dans des régions composées majoritairement de résidences unifamiliales, l'estimation marginale des fluctuations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau – surtout dans les échantillons après stagnation – pourrait être plus importante que celle rapportée dans la présente thèse.
- Dans les résidences jumelées ou les multilogements (lesquelles représentent près de 80% de notre échantillon d'étude), il ne nous était pas possible de contrôler l'utilisation de l'eau dans les résidences voisines. Par conséquent, la durée effective de stagnation de l'eau dans les conduits ne pouvait être estimée de façon absolue. Pendant la période de stagnation, l'ouverture du robinet d'eau dans les

résidences voisines conduirait à une surestimation du temps réel de stagnation, et à une sous-estimation de l'exposition.

- La quantité quotidienne d'eau ingérée a été estimée au cours de l'entretien face-à-face avec le parent de l'enfant. Basée sur le souvenir récent, l'information fournie par le parent pourrait avoir été influencée par la saison durant laquelle la famille a été visitée. Par exemple, les parents visités en automne pourraient rapporter des valeurs plus élevées que ceux visités en plein hiver. Dans ce cas, la valeur rapportée ne refléterait pas nécessairement l'habitude de l'enfant sur une longue durée, et pourrait surestimer ou sous-estimer la vraie valeur de consommation d'eau. Walter Willett suggère que pour les mesures quantitatives de ce type, la variabilité intra-sujet est toujours plus importante que les variabilités inter-sujets (Willett 2012). Dans le cas de notre étude, la saison de l'année pendant laquelle la famille est visitée pourrait amplifier davantage la variabilité intra- et inter-sujets. La capacité différentielle des parents à se souvenir pourrait engendrer un grand bruit de fond, car les parents pourraient bien se souvenir de la portion d'eau ingérée (e.g. un verre par jour), mais pas forcément de la quantité exacte que représente cette portion (e.g. le nombre de millilitres que contient le verre en question).
- Notre étude ne tient pas compte de l'eau ingérée de façon indirecte (via les aliments et les boissons). La mesure de l'exposition pourrait donc avoir été sous-estimée. Ceci pourrait sous-estimer ou surestimer la mesure d'association avec la

PbS. Une sous-estimation se produirait au cas où cette erreur est faite plus chez les enfants ayant une PbS élevée que chez ceux ayant une PbS basse.

- Les habitudes de consommation d'eau à l'extérieur des résidences n'ont pas été prises en compte. Ceci pourrait être problématique dans un échantillon comme le nôtre, qui est composé en grande partie des enfants fréquentant une garderie (75%). Il pourrait y avoir une erreur de classification de l'exposition si l'enfant consomme en grande partie l'eau de la garderie, alors que les concentrations de plomb dans l'eau de la garderie sont très faibles alors que ces concentrations sont grandes dans l'eau de la maison. L'enfant serait alors classé comme fortement exposé alors qu'il ne l'est pas autant. Ceci pourrait sous-estimer la mesure d'association si l'erreur de classification est indépendante des concentrations de PbS. Nous n'avons pas pu contrôler pour les sources endogènes de plomb. Même s'il n'existe pas de plomb endogène qui ne tire son origine de l'extérieur du corps (car l'organisme ne fabrique pas le plomb), le plomb stocké dans les tissus mous et les os pendant les mois/années précédant pourrait être relargué dans le sang (ATSDR 2007).
- Il manquait aussi de l'information sur les variations saisonnières des concentrations de plomb dans les poussières et les habitudes des enfants en regard de l'exposition à ces poussières au cours des saisons. Aussi, nous n'avions aucune information sur l'exposition au plomb via les aliments.
- La sélection aléatoire des familles éligibles a permis d'avoir un échantillon représentatif de la population cible dans les vieux quartiers de Montréal.

Cependant, nous notons que notre échantillon était composé en grande partie des personnes ayant un niveau d'éducation assez élevé. Quoique la ville de Montréal fasse partie des villes ayant les plus fortes proportions de femmes ayant un diplôme universitaire (Institut de la Statistique du Québec 2014b), la distribution du niveau d'éducation au sein de notre échantillon n'est pas strictement similaire à celle qui serait attendue au vue des données de recensement. L'institut de la statistique du Québec estime que 47% des femmes âgées de 25 à 64 ans et résidant dans la ville de Montréal ont un diplôme universitaire (Institut de la Statistique du Québec 2014a). Cette proportion est de 62% dans notre échantillon. Ceci pourrait tirer la mesure d'association entre le plomb de l'eau et la PbS vers la valeur nulle.

7.2.3. Comparaison des résultats de l'étude à ceux de la littérature

7.2.3.1. Variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau

La température de l'eau de robinet a été évoquée et rapportée comme un facteur ayant une grande influence sur les concentrations de plomb de l'eau de robinet (Cartier et al. 2011; Del Toral et al. 2013; Schock 1990). Cependant, les études ayant estimé l'impact de la saison de l'année sur les concentrations de plomb dans l'eau de robinet au niveau résidentiel ne sont pas courantes. Cartier et al. (2011) ont suggéré que pour chaque augmentation de 1 °C dans la température de l'eau, la quantité de plomb dissous dans l'eau augmentait de 5%. D'autres auteurs ont rapporté cependant que des modestes fluctuations de la température de l'eau (5° C à 14° C) n'avaient aucun impact sur les concentrations de plomb dans les échantillons d'eau recueillis après écoulement (Knox et

al. 2005). Dans la région de Montréal (Canada), Deshommes et al. (2003) ont rapporté que la différence de moyennes des concentrations de plomb dans l'eau observées entre l'hiver et l'été était statistiquement significative. Leurs résultats suggèrent qu'à des températures basses ($\approx 6,5^{\circ}\text{C}$), les concentrations médianes de plomb dans l'eau de robinet diminuent sensiblement de 2,9 fois dans les échantillons d'eau prélevés après 5 minutes d'écoulement dans les résidences unifamiliales, comparées aux valeurs médianes observées à des hautes températures ($\approx 23^{\circ}\text{C}$). Entre l'hiver et l'été, l'amplitude de la variation des concentrations de plomb dans leur étude était d'environ $10\text{ }\mu\text{g/L}$ dans les maisons unifamiliales avec canalisations en plomb. L'étude de Deshommes et al. avait cependant un devis transversal, et il n'est pas exclu que les résidences visitées à différentes saisons puissent différer sur certaines caractéristiques qui sont fortement associées aux concentrations de plomb dans l'eau, indépendamment de la saison. L'amplitude de la fluctuation des concentrations de l'eau dans l'eau telle qu'observée serait le résultat des variations de la température de l'eau, mais aussi possiblement d'autres facteurs. Dès lors, tout attribuer à la saisonnalité pourrait donc surestimer son effet.

Les études longitudinales ayant estimé l'amplitude des variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau résidentielle sont très rares. Seules deux études, à notre connaissance, ont été réalisées sur le sujet, et avec des tailles d'échantillons très limitées. Ainsi, dans la région de Boston, MA (USA), Karalekas et al. (1983) ont conduit une étude entre janvier 1979 et août 1981 incluant 14 résidences, la température moyenne de l'eau de robinet variait de 5°C à 20°C entre l'hiver et l'été, pour une augmentation des concentrations de plomb dans l'eau de robinet d'environ $20\text{ }\mu\text{g/L}$. Il s'agissait d'un

prélèvement après une stagnation d'au moins 6 heures dans les conduits. Les auteurs n'ont pas clairement indiqué de quel type d'échantillonnage il s'agissait. L'amplitude de la fluctuation saisonnière des concentrations en plomb de l'eau qu'ils ont observée est nettement supérieure à celle que nous avons observée à Montréal ($\approx 10 \mu\text{g/L}$). Cette différence pourrait être due aux différences dans les caractéristiques de l'eau (pH, dureté, alcalinité, etc.), des systèmes de distribution (longueur et diamètre des canalisations, débit d'écoulement, etc.), ou encore aux différences dans les durées de stagnation. Le temps de stagnation dans cette étude était largement supérieur au nôtre, la stagnation ayant duré toute la nuit. De plus, aucun modèle de régression permettant de contrôler pour des potentiels facteurs de confusion n'a été utilisé par les auteurs. La seconde étude, réalisée à Glasgow (Écosse), incluait uniquement 5 résidences (de Mora et al. 1987). Les auteurs ont rapporté une variation des concentrations de plomb dans les échantillons d'eau prélevés après une stagnation de 30 minutes. Cependant, le sens et l'amplitude non-ajustée de la variation dépendaient des sites de prélèvement. La très faible taille de leur échantillon ne permet pas de généraliser les résultats. Les auteurs n'ont tiré aucune conclusion en rapport avec les variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau.

7.2.3.2. Association entre le plomb de l'eau et la PbS

Plusieurs études ont évalué l'association entre les concentrations de plomb dans l'eau de robinet et la PbS. Plusieurs d'entre elles portaient sur des adultes (Bonney et al. 1985; Elwood et al. 1984; Fertmann et al. 2004; Moore et al. 1979; Sherlock et al. 1984;

Watt et al. 1996) et certaines sur des enfants de plus de 6 ans (Englert and Höring 1994; Leroyer et al. 2000; Raab et al. 1987

).

Les études ayant porté sur les moins de 6 ans sont plus rares. Parmi elles, quelques-unes ont rapporté une association positive entre les concentrations de plomb dans l'eau et la PbS (Lanphear et al. 1998; Lanphear et al. 2002; Oulhote et al. 2013), tandis que d'autres ont rapporté une absence d'association (Gasana et al. 2006; Morse et al. 1979; Rabinowitz et al. 1985). Le tableau 1.2 reprend les caractéristiques de ces études (devis d'étude, année et lieu de l'étude, tranche d'âge des participants et taille d'échantillon, etc.), ainsi que leurs principaux résultats.

Les données de Lanphear et al. (1998) chez les enfants de 12 à 31 mois suggèrent que la PbS augmente de 1 µg/dL chaque fois que la concentration de plomb dans l'eau augmente de 1 µg/L. Les enfants inclus avaient une PbS moyenne de 6,2 µg/dL. L'association ainsi observée est similaire à celle que nous avons estimée en utilisant la mesure ponctuelle de l'exposition (une augmentation de la PbS de 1,06 µg/dL pour chaque augmentation de 1 µg de plomb par litre d'eau). L'utilisation de l'indice d'exposition cumulée suggère plutôt une augmentation de la PbS de 35% pour chaque augmentation de 1 µg de plomb par litre d'eau (assumant une consommation quotidienne d'environ 21 ml d'eau/kg de poids corporel, et une absorption gastro-intestinale de 50%). Dans l'étude longitudinale conduite à Rochester, NY (USA), incluant au baseline des enfants ayant une PbS moyenne de 2,9 µg/dL, Lanphear et al. ont observé une différence de 1,02 µg/dL entre la PbS des enfants vivant dans les résidences ayant une concentration

en plomb dans l'eau $> 5 \mu\text{g/L}$ et ceux vivant dans les résidences ayant des niveaux de plomb $\leq 5 \mu\text{g/L}$, après 18 mois de suivi (de 6 mois à 24 mois d'âge), ceux fortement exposés au plomb de l'eau ayant une PbS plus élevée. Rabinowitz et al. (1985) ont suivi des enfants de 1 à 24 mois d'âge dans la région de Boston. Ces derniers avaient une PbS moyenne de $7,2 \mu\text{g/dL}$. Les auteurs n'ont cependant observé aucune association entre les variations des niveaux de plomb dans l'eau et la PbS. Ils n'ont pas non plus rapporté l'association ajustée pour les facteurs confondants potentiels. Par ailleurs, pour leurs analyses longitudinales, ils ont considéré pour chaque mois la moyenne des niveaux de plomb dans l'eau, attribuant ainsi un poids identique à tous les jours du mois, et ignorant la fluctuation journalière des concentrations de plomb dans l'eau endéans le même mois.

En considérant comme mesure d'exposition la mesure ponctuelle des concentrations de plomb dans l'eau (i.e. les concentrations mesurées au jour de la visite), l'association que nous avons observée dans notre étude était quasiment similaire (tant en ce qui concerne sa force que sa direction) à celle observée dans les études précédentes. La variance résiduelle dans notre étude était très élevée ($\approx 97\%$), ce qui était également le cas dans les études antérieures ayant rapporté cette statistique. Nous avons néanmoins noté une diminution de la variance résiduelle lorsque l'indice d'exposition cumulée était utilisé comme mesure d'exposition (de 97% à 90%).

7.2.3.3. Influence des facteurs sociodémographiques et nutritionnels

Les facteurs de risque d'une PbS élevée ont largement été rapportés dans la littérature. Comme mentionné dans le premier chapitre de cette thèse, l'âge de l'enfant, le sexe, et la race en font partie, et sont rapportés dans plusieurs populations comme les

trois principaux facteurs influençant la PbS (Kurtin et al. 1997). Si le lien entre ces facteurs et la PbS ne passe pas par l'exposition, il y a lieu de penser que ces facteurs pourraient modifier l'association entre l'exposition au plomb et la PbS. Cependant, nous n'avons pas identifié dans la littérature, des études ayant spécifiquement évalué l'interaction entre ces facteurs et l'exposition au plomb en lien avec la PbS chez les enfants de moins de 6 ans. Une seule étude s'est appuyée sur des analyses stratifiées pour suggérer une interaction entre l'exposition au plomb environnemental et l'ingestion de fer en lien avec la PbS (Bradman et al. 2001). Nous avons trouvé une seule étude ayant évalué l'interaction entre les concentrations en plomb des poussières et les nutriments ingérés (Gallicchio et al. 2002) et une autre s'étant penchée sur l'influence de la pauvreté sur l'association entre les niveaux de plomb dans les sols et la PbS (Malcoe et al. 2000). Pour ces deux études, les média environnementaux étudiés étaient les sols et/ou les poussières. Les résultats de Malcoe et al. (2000) suggèrent que la cote d'une PbS ≥ 10 $\mu\text{g/dl}$ chez les enfants pauvres et exposés à des concentrations élevées de plomb dans le sol ($> 165,3$ mg/kg) est presque 8 fois celle observée chez les enfants non-pauvres qui sont faiblement exposés au plomb via le sol ($\leq 165,3$ mg/kg). Tandis que les différences de niveaux de plomb dans les sols n'influençaient pas la vraisemblance d'avoir une PbS ≥ 10 $\mu\text{g/dL}$ chez les enfants non-pauvres. Gallicchio et al. (2002) ont observé une interaction entre le plomb des poussières et l'énergie totale ingérée en lien avec la PbS. À des niveaux faibles de calories ingérées (< 1219 kcal/jour), la PbS n'augmentait pas sensiblement avec les concentrations de plomb dans les poussières. Par contre, chez les enfants ingérant au moins 2091 kcal/jour , la PbS augmentait graduellement avec les concentrations de plomb dans les poussières. Selon les auteurs, le plomb des poussières

n'a montré aucune interaction statistiquement significative avec les quantités de fer ou de calcium ingérées, en lien avec la PbS. Nous n'avons pas pu identifier d'études s'étant intéressées à l'exposition du plomb via l'eau.

7.2.4. Interprétation des résultats

7.2.4.1. Revue systématique : Variations saisonnières de la PbS

Le fait que la PbS puisse varier avec les saisons de l'année est bien plausible. Cependant, les variables intermédiaires entre la saison et la PbS n'ont pas clairement été étudiées, et la contribution des différents facteurs évoqués pour expliquer ces variations reste inconnue. Certains auteurs pensent que les fluctuations des concentrations sériques de vitamine D d'une saison à l'autre seraient le facteur le plus déterminant des variations saisonnières de PbS (Kemp et al. 2007). Cependant, d'autres auteurs attribuent ces variations aux changements de concentrations en plomb dans les média environnementaux d'une saison à l'autre. Les médias les plus souvent incriminés sont les sols et les poussières (Filippelli and Laidlaw 2010; Havlena et al. 2009; Laidlaw et al. 2005; Mielke and Reagan 1998; Yiin et al. 2000). L'eau de robinet a très rarement été évoquée comme déterminant des variations saisonnières de la PbS chez les enfants, et à notre connaissance, son influence n'a pas été rapportée précédemment. L'association inverse que nous avons observée entre l'amplitude de l'augmentation de la PbS entre les mois froids et les mois chauds serait en faveur d'une influence plus importante des fluctuations des niveaux sériques de vitamine D – et donc de l'absorption – comparée à l'influence des sols et poussières. Cependant, cette affirmation ne peut être absolue étant donné que d'autres facteurs peuvent être évoqués pour expliquer cette association

inverse. Nos résultats suggèrent que les enfants ayant une PbS < 10 µg/dL sont plus susceptibles de montrer une forte augmentation de la PbS au cours des mois chauds (jusqu'à ¼ de la PbS qu'ils avaient avant la survenue de la période estivale). En Amérique du Nord, il s'agit pratiquement de la majorité des enfants de moins de 6 ans. L'enquête de l'US CDC de 2007 à 2010 indique que 99,2% des enfants américains ont une PbS < 10 µg/dL, avec une PbS moyenne d'environ 1,3 µg/dL (95% IC : 1,3 – 1,4) (U.S. CDC 2013b). Une étude publiée en 2011 suggère que plus de 99% des Canadiens âgés de moins de 7 ans ont une PbS < 10 µg/dL (Richardson et al. 2011b). Une augmentation de 25% suggère une très faible augmentation en valeur absolue, soit environ 0,32 µg/dL pour un enfant qui a une PbS de 1,27 µg/dL (valeur moyenne observée en hiver chez les enfants canadiens de 1 à 5 ans) (Levallois et al. 2011). Cette valeur pourrait être cliniquement significative pour une substance chimique sans seuil de toxicité comme le plomb.

7.2.4.2. Variations saisonnières des concentrations de plomb dans l'eau et influence sur la PbS des enfants

En l'absence de contamination accidentelle, il n'est pas censé avoir de plomb dans l'eau de robinet dans une résidence sans canalisation en plomb. Nos résultats suggèrent que certaines caractéristiques du réseau de distribution de vieux quartiers de Montréal sont associées à une augmentation des concentrations de plomb dans l'eau de robinet durant les mois chauds. La question clé est de savoir si cette augmentation est assez importante pour affecter la santé des enfants de moins de 6 ans. Étant donné que l'eau de robinet représente un élément majeur dans l'alimentation des jeunes enfants (1), que le

plomb absorbé s'élimine très lentement (2) et que le plomb est un toxique sans seuil (3), la concentration tolérable du plomb dans l'eau de robinet devrait théoriquement être 0 µg/L. Et pourtant, même après un écoulement de 5 minutes à un débit de 5 – 7 L/minute, nous avons observé une augmentation d'environ 6 µg/L dans les résidences avec canalisations en plomb. D'après le modèle IEUBK, l'augmentation de la PbS attendue, suite à cette augmentation, est d'environ 1 µg/dL. Il a été rapporté qu'une relation curviligne inverse existait entre la PbS et le quotient intellectuel, avec une pente plus importante à des concentrations de PbS < 10 µg/dL (Lanphear et al. 2005b). Un déclin du QI de 9,2 points était prédit pour l'augmentation de PbS dans l'étendue de 1 – 30 µg/dL, dont le 2/3 (6,2 points) dans l'étendue de 1 – 9,9 µg/dL. Plus de 99% des Canadiens âgés de moins de 7 ans ont une PbS < 10 µg/dL, et 95% d'entre eux ont une PbS < 4,10 µg/dL (IC 95%: 3,40 – 5,19)(Health Canada 2013a). Le niveau d'action pour la concentration sanguine de plomb est encore de 10 µg/dl au Canada. En mai 2012, il a été revu aux États-Unis, passant de 10 µg/dL à 5 µg/dL (U.S. CDC 2012c). Cet abaissement suggère une augmentation très importante du nombre d'enfants à risque de dépasser le seuil, surtout chez ceux de 1 à 2 ans qui ont en général une PbS plus élevée que ceux de 3 à 5 ans. Ceci explique en grande partie les résultats que nous avons observés avec l'IEUBK: une fluctuation saisonnière plus importante de la proportion estimée des enfants ayant une PbS ≥ 5 µg/dL chez ceux de 6 mois à 2 ans, puis une atténuation avec l'âge).

L'amplitude observée dans les variations de concentrations de plomb dans l'eau de robinet à Montréal pourrait avoir un effet significatif au niveau populationnel pour des enfants faisant l'objet d'une exposition sub-chronique (comme c'est le cas en été dans la région de Montréal). Le système nerveux est l'une des cibles privilégiées du plomb et des

312

études suggèrent qu'un cerveau en développement est plus sensible aux effets du plomb, même à des faibles niveaux d'exposition (Bellinger 2008; Lidsky and Schneider 2003).

Dans les résidences sans canalisation en plomb, nous avons noté que, même après un écoulement de 5 minutes, la concentration moyenne de plomb dans l'eau de robinet était de 0,22 µg/L (IC 95% : 0,06 – 0,78) lors de la première campagne (septembre 2009 – mars 2010) et de 0,26 µg/L (IC 95% : 0,11 – 0,63) pendant la période estivale. Pourtant nos résultats subséquents suggèrent une augmentation statistiquement significative de la PbS après 150 jours d'exposition à une concentration moyenne de 0,20 µg/L ou plus (en assumant une consommation quotidienne de 25 mL/kg de poids corporel). Ceci signifie que même les enfants résidant dans les maisons sans canalisation en plomb pourraient expérimenter une très légère augmentation de la PbS après une exposition prolongée.

Dans son article 14.1, le règlement sur la qualité de l'eau potable au Québec prévoit que le nombre minimal d'échantillons d'eau à prélever annuellement dans une zone pour l'analyse de plomb doit dépendre du nombre d'utilisateurs d'eau (Ellis and Bolduc 2014). Le tableau 7.1 résume les exigences d'échantillonnage selon la population desservie.

Par ailleurs, le règlement exige que les prélèvements soient tous faits entre le 1^{er} juillet et le 1^{er} octobre de chaque année. Enfin, l'annexe 4 dudit règlement indique que *'les échantillons doivent être prélevés au robinet d'une résidence unifamiliale ou d'un bâtiment résidentiel de moins de 8 logements, dont la tuyauterie ou l'entrée d'eau est fabriquée en plomb ou susceptible de l'être'*.

En exigeant que les prélèvements soient faits pendant la période estivale, le règlement sur la qualité de l'eau entend se baser sur les valeurs maximales des concentrations de plomb

dans l'eau pour identifier les résidences/secteurs les plus à risque (i.e. nécessitant une investigation plus approfondie).

Tableau 7.1 : Nombre minimal d'échantillons à prélever annuellement pour l'analyse du plomb et du cuivre en fonction de la population desservie

Nombre d'utilisateurs	Nombre minimal d'échantillons requis
≥ 21 et ≤ 500	2
≥ 501 et ≤ 5000	5
≥ 5001 et $\leq 20\,000$	10
$\geq 20\,001$ et $\leq 50\,000$	20
$\geq 50\,001$ et $\leq 100\,000$	30
$\geq 100\,001$	50

Les pics de concentrations de plomb dans l'eau sont importants, car ils indiquent la valeur maximale des niveaux de plomb, qui pourrait être observée dans une résidence dans les circonstances normales (i.e. tout relargage accidentel exclu). Globalement, notre étude suggère qu'en dehors du pic, l'amplitude de la variation pourrait être autant utile pour identifier au niveau populationnel, les groupes les plus à risque de montrer une PbS élevée au cours des mois chauds. Les enfants exposés de façon permanente à des niveaux élevés d'exposition pourraient présenter une augmentation de PbS plus faible au cours des mois chauds, comparés à ceux qui sont très faiblement exposés en hiver et très fortement exposés durant les mois chauds. Par ailleurs, nos résultats suggèrent que, même quand la concentration maximale (de plomb dans l'eau) enregistrée après 5 minutes

d'écoulement dans une résidence au cours des mois chauds serait acceptable ($<10 \mu\text{g/L}$), il n'est pas exclu que l'enfant vivant dans cette résidence connaisse une augmentation significative de sa PbS s'il est exposé à cette eau pendant une longue période.

7.2.4.3. Influence des facteurs sociodémographiques et nutritionnels

Les études antérieures suggèrent que les enfants de 1 à 2 ans sont plus susceptibles de développer une PbS élevée, comparés à ceux âgés de 3 ans et plus (ATSDR 2007; Bernard and McGeehin 2003; Jones et al. 2009). Certains auteurs suggèrent que le lien entre l'âge et la PbS passerait par les habitudes pica, qui sont plus fréquentes chez les plus jeunes enfants et qui favoriseraient l'ingestion de plomb par les poussières (Laidlaw and Filippelli 2008; Lanphear et al. 2005b). Les plus jeunes ingèrent également une plus grande quantité d'eau par unité de poids corporel. L'âge influencerait donc la PbS via l'exposition, surtout par les poussières et peintures. Cependant, il y a lieu de croire que l'influence de l'âge pourrait faire intervenir d'autres facteurs indépendamment des niveaux d'exposition. Par exemple, nous pouvons citer des facteurs physiologiques (taux d'absorption gastro-intestinale, fréquence respiratoire, etc.). Dans notre étude, nous avons contrôlé pour les concentrations de plomb dans les poussières, mais nous ne disposons pas de données quantitatives sur la fréquence des habitudes pica, ni sur le temps passé à l'extérieur. Pourtant, deux individus exposés à une même concentration du plomb dans les poussières peuvent avoir des taux d'ingestion fort différents. Nous avons observé que l'impact de l'exposition cumulative au plomb de l'eau sur la PbS est statistiquement significatif chez les enfants de 3 ans et plus, ainsi que chez les plus jeunes, après ajustement pour le sexe, le groupe ethnique, la durée d'allaitement, le niveau d'éducation

de la mère, le nombre de jours passés à la garderie, le nombre de repas consommés par jour, et la saison. La différence de moyenne de PbS entre les enfants fortement exposés au plomb par l'eau ($CWLEI \geq 0,92 \text{ } \mu\text{g/kg}$ de poids corporel) et ceux du groupe de référence ($CWLEI < 0,24 \text{ } \mu\text{g/kg}$ de poids corporel) était cependant plus importante chez les plus âgés. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les plus jeunes passent moins de temps à l'extérieur que ceux de 3 ans et plus (Wiley et al. 1991). Ces derniers acquièrent probablement une plus grande quantité de vitamine D par exposition au soleil, ce qui favorise l'absorption gastro-intestinale du plomb.

L'effet synergique observé entre le plomb de l'eau et le sexe masculin pourrait aussi suggérer que les jeunes garçons ont un taux d'ingestion plus important que les jeunes filles au sein de notre échantillon d'étude. Les études antérieures suggèrent que le profil d'exposition au plomb environnemental différerait entre les garçons et les filles dès le bas âge, et ceci serait la conséquence des différences comportementales innées (Williams and Blunk 2003) et au fait que les garçons passeraient plus de temps à jouer à l'extérieur (Freeman et al. 2005b). Mais l'effet synergique pourrait aussi être expliqué par les niveaux différentiels d'hématocrite. Le plomb se lie par affinité aux erythrocytes et plusieurs auteurs ont évoqué chez les adultes une différence des niveaux d'hématocrite entre les hommes et les femmes, les hommes ayant un hématocrite plus élevé (Becker et al. 2002; Pirkle et al. 1998b). Il n'est pas exclu qu'une telle différence soit également présente chez les enfants, et ce d'autant plus que l'étude de Zeng et co-investigateurs suggère que la différence du niveau d'hématocrite entre les hommes et les femmes aurait une base génétique (Zeng et al. 2001). Par conséquent, l'effet conjoint du sexe masculin

et d'une forte exposition au plomb via l'eau sur la PbS est plus fort que l'effet individuel des deux facteurs (pris séparément).

La synergie observée entre les concentrations de plomb dans l'eau et l'ingestion inadéquate de fer indique que l'ingestion adéquate de fer reste un élément important pour prévenir l'augmentation de la PbS, même à de faibles concentrations d'exposition. Les stratégies de prévention primaire visent à réduire la probabilité que les enfants ingèrent le plomb. Elles ciblent principalement les sources d'exposition au plomb, parmi lesquelles l'eau de robinet. Cependant, notre étude indique que l'exposition prolongée à des faibles concentrations de plomb dans l'eau aurait quand même un impact sur la PbS. Ceci confirme l'importance d'assurer une ingestion adéquate en fer chez les jeunes enfants tout au long de l'année. En Amérique du Nord, il a été rapporté que la prévalence de la déficience en fer était d'environ 5% chez les enfants âgés de 1 à 5 ans (Christofides et al. 2005). Cette valeur pourrait être plus importante chez ceux issus de milieux défavorisés, qui sont les plus susceptibles de vivre dans les vieux quartiers, et donc d'être exposés à de fortes concentrations de plomb dans l'eau. Nous n'avons pas identifié d'études récentes rapportant la prévalence de l'ingestion inadéquate en fer chez les enfants canadiens âgés de moins de 6 ans.

7.3. Perspectives pour la recherche

La présente étude visait en grande partie à estimer l'impact de la contamination de l'eau résidentielle par le plomb sur la PbS, en prenant en compte les fluctuations saisonnières des niveaux d'exposition. Elle ouvre quelques pistes pour les recherches subséquentes.

En acceptant l'hypothèse selon laquelle une exposition prolongée, même à de faibles concentrations de plomb dans l'eau pourrait avoir une influence significative sur la PbS, nous pensons qu'il est important de viser une réduction maximale de la concentration de plomb dans l'eau ou de favoriser la consommation d'eau provenant d'autres sources. L'utilisation de l'eau embouteillée pourrait être souhaitable, cependant, une recommandation ferme dans ce sens ne saurait se baser uniquement sur notre étude. Une étude à devis prospectif pourrait être conduite dans la même région, incluant des enfants ne consommant pas de l'eau de robinet, afin d'estimer l'effet différentiel qui serait attribuable aux fluctuations des concentrations de plomb dans l'eau de robinet. La pertinence d'une telle analyse serait améliorée en faisant des mesures répétées de PbS à différents temps de l'année.

La suggestion selon laquelle les enfants fortement exposés au plomb tout au long de l'année ont une augmentation plus faible de la PbS pendant les mois chauds mérite d'être testée. Nous avons émis l'hypothèse d'un mécanisme physiologique impliquant la synthèse de la vitamine D, mais les autres pistes explicatives que nous avons évoquées ne peuvent être exclues à cette étape.

Les analyses de sensibilité ont suggéré que l'indice d'exposition cumulée, tel que développé dans le cadre de ce travail, pourrait être appliqué même si les hypothèses sur lesquelles reposait sa construction étaient modifiées. L'utilisation d'un tel indice dans d'autres populations fortement exposées au plomb via l'eau de consommation pourrait permettre de valider cet indice. Nous notons que la variance résiduelle restait fortement élevée malgré l'utilisation de l'indice d'exposition cumulée. Le fait de n'avoir pas pris en

compte d'autres sources d'eau (e.g. l'eau consommée à la garderie) pourrait en partie expliquer cette observation. Il conviendrait donc, dans les études subséquentes, d'affiner l'estimation de l'exposition cumulative en intégrant pour chacune des sources, les quantités d'eau absorbée par jour. Il serait par ailleurs utile de tenir compte d'autres sources de plomb, et de construire un indice d'exposition cumulatif pour chacune de ces sources. En plus de refléter l'exposition cumulée, ces indices auront en plus l'avantage d'avoir la même unité, et une standardisation ne sera pas requise pour estimer la contribution relative de chaque source d'exposition sur la PbS.

Enfin, les paramètres toxicocinétiques présents dans la littérature et utilisés fréquemment sont issus d'études très anciennes, incluant le plus souvent un très faible nombre de sujets. La mise à jour de ces données (taux d'absorption gastro-intestinale, temps de demi-vie du plomb sanguin, etc.) serait importante, d'autant plus que les niveaux de plomb observés de nos jours sont très inférieurs à ceux qui prévalaient lors de la conduite de ces études. Il n'est pas exclu que la cinétique du plomb fasse intervenir des circuits physiologiques différents et obéisse à des régulations différentes dépendamment des niveaux d'exposition.

CONCLUSION

Notre étude apporte un éclairage permettant de mieux comprendre jusqu'à quel point les variations saisonnières peuvent influencer les concentrations de plomb dans l'eau, et indirectement la PbS des enfants de 1 à 5 ans. Nos résultats suggèrent que le plomb dans l'eau de robinet contribuerait significativement aux variations saisonnières de la PbS chez les enfants de 1 à 5 ans résidant dans la région de Montréal (Canada), après ajustement sur les concentrations de plomb des poussières et des peintures. Ainsi, les concentrations en plomb dans l'eau de robinet sont fortement et positivement associées à la PbS des enfants, et leurs variations saisonnières influencent significativement la PbS au niveau populationnel. Les enfants de moins de 2 ans seraient les plus affectés, et le fait de laisser couler l'eau au moins 5 minutes avant consommation réduirait d'au moins 40% la proportion d'entre eux supposés avoir une PbS excédant le seuil de 5 µg/dL pendant les mois chauds. L'influence des concentrations de plomb dans l'eau sur la PbS est plus importante chez les enfants de sexe masculin, les enfants de moins de 3 ans, et ceux ayant une consommation inadéquate en fer. Par contre, la quantité de calcium ingérée ne semble avoir aucune influence sur cette association. Ces observations soutiennent l'hypothèse selon laquelle, même à de très faibles niveaux d'exposition, les voies d'absorption du plomb sont influencées par la consommation de fer.

Une attention particulière doit être portée aux enfants qui sont exposés pendant une longue période au plomb via l'eau de robinet, même si les niveaux d'exposition sont plus faibles que le seuil de 10 µg/L actuellement en vigueur au Québec (Canada).

Références

- Adonaylo VN, Oteiza PI (1999) Pb²⁺ promotes lipid oxidation and alterations in membrane physical properties. *Toxicology* 132:19-32
- Al-Saleh I, Al-Enazi S, Shinwari N (2009a) Assessment of lead in cosmetic products. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP 54(2):105-113
- Al-Saleh I, et al. (2009b) Prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development: longitudinal study in Saudi Arabia. . *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 28(4):283-302
- Alatise OI, Schrauzer GN (2010) Lead exposure: A contributing cause of the current breast cancer epidemic in Nigerian Women. *Biological trace element research* 136(2):127-139
- Alexander FW, Clayton BE, Delves HT (1974) Mineral and trace-metal balances in children receiving normal and synthetic diets. *The Quarterly journal of medicine* 43(169):89-111
- Andrews NC (1999) The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol* 31(10):991-994
- Anttila J, et al. (1995) Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scandinavian journal of work, environment & health* 21(6):460-469
- ATSDR (2007) Toxicological profile for lead. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry.
- Baghurst PA, Tong SL, McMichael AJ, Robertson EF, Wigg NR, Vimpani GV (1992) Determinants of blood lead concentrations to age 5 years in a birth cohort study of children living in the lead smelting city of Port Pirie and surrounding areas.

- Ballew C, Khan LK, Kaufmann R, Mokdad A, Miller DT, Gunter EW (1999) Blood lead concentration and children's anthropometric dimensions in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *The Journal of pediatrics* 134(5):623-30
- Bannon DI, Portnoy ME, L O, Lees PSJ, Culotta VC, Bressler JP (2002) Uptake of lead and iron by divalent metal transport 1 in yeast and mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 295:978-984
- Barraj L, Scrafford C, Lantz J, Daniels C, Mihlan G (2009) Within-day drinking water consumption patterns: Results from a drinking water consumption survey. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 19:382-395
- Barrett JR (2014) Lead Transfer during Breastfeeding: A Start toward Filling in the Data Gaps. *Environmental health perspectives* 122(1):A26
- Barry PS (1975a) Absorption of lead from dust and soil. *Postgraduate medical journal* 51:801-804
- Barry PS (1975b) A comparison of concentrations of lead in human tissues. *British journal of industrial medicine* 32(2):119-139
- Barry PS (1981) Concentrations of lead in the tissues of children. *British journal of industrial medicine* 38:61-71
- Barry PS, Mossman DB (1970) Lead concentrations in human tissues. *British journal of industrial medicine* 27(4):339-351

- Barton JC, Conrad ME, Harrison L, Nuby S (1978) Effects of calcium on the absorption and retention of lead. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 91:366-376
- Beck Fein S, Falci CD (1999) Infant formula preparation, Handling, and related practices in United States. . *Journal of the American Dietetic Association* 99:1234-1240
- Becker K, et al. (2002) German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *International journal of hygiene and environmental health* 205(4):297-308
- Bell T, et al. (2011) Biomonitoring for Environmental Lead Exposure in Children from pre-1970s Housing in St. John's, Newfoundland and Labrador. St John's (NL): Memorial University of Newfoundland, Eastern Health and Health
- Canada.
- Bellinger D, Dietrich KN (1994) Low-level lead exposure and cognitive function in children. *Pediatric annals* 23(11):600-605
- Bellinger DC (2008) Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 20(2):172-177
- Bellinger DC, Needleman HL (2003) Intellectual impairment and blood lead levels. *The New England journal of medicine* 349(5):500-502 (Author reply 500-502) doi:10.1056/NEJM200307313490515
- Bernard SM, McGeehin MA (2003) Prevalence of blood lead levels ≥ 5 micro g/dL among US children 1 to 5 years of age and socioeconomic and demographic factors associated with blood of lead levels 5 to 10 micro g/dL, Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics* 112(6 Pt 1):1308-13

- Binder S, Sokal D, Maughan D (1986) Estimating soil ingestion: The use of tracer elements in estimating the amount of soil ingested by young children. Archives of environmental health 41(6):341-345
- Björkman L, Vahter M, Pedersen NL (2000) Both the environment and genes are important for concentrations of cadmium and lead in blood. Environ Health Perspect 108(8):719-722
- Blouin AG, Blouin JH, Kelly TC (1983) Lead, trace mineral intake and behavior of children. Topics in Early Childhood Special Education 3(2):63-71
- Bodgen JD, et al. (1992) Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. The Journal of nutrition 122(7):1351-1360
- Bodgen JD, et al. (1995) Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis, and fetal and neonatal growth in rats during pregnancy and lactation. The Journal of nutrition 125(4):990-1002
- Bonnefoy X, Huel G, Gueguen R (1985) Variation of the Blood Lead Level as a result of lead contamination of the subjects drinking water. Water research 19:1299-1303
- Booker DV, Chamberlain AC, Newton D, Stott AN (1969) Uptake of radioactive lead following inhalation and injection. The British journal of radiology 42(498):457-66
- Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman LR (2001) Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. Environmental health perspectives 109(10):1079-84

- Braga MF, Pereira EF, Albuguerge EX (1999) Nanomolar concentrations of Lead inhibit glutamatergic and GABAergic transmission in hippocampal neurons. *Brain Res* 826(1):22-34
- Bressler J, Kim KA, Chakraborti T, Goldstein G (1999) Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. *Neurochem Res* 24:595-600
- Britton A, Richards WN (1981) Factors influencing plumbosolvency in Scotland. *Journal of the Institute of Water Engineers and Scientists* 35(5):349-364
- Brody DJ, et al. (1994a) Blood lead levels in the US population phase 1 of the third national health and nutrition examination survey (NHANES III, 1988–1991). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 272(4):277-283
- Brody DJ, et al. (1994b) Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988 to 1991). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 272(4):277-83
- Bronner F, Pansu D, Stein WD (1986) An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *The American journal of physiology* 250(5 Pt 1):G561-G569
- Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI (1997) Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 7:157-163
- Brown MJ, Raymond J, Homa D, Kennedy C, Sinks T (2011) Association between children's blood lead levels, lead service lines, and water disinfection, Washington, DC, 1998-2006. *Environmental research* 111(1):67-74
doi:10.1016/j.envres.2010.10.003

- Bushnik T, Haines D, Levallois P, Levesque J, Van Oostdam J, Viau C (2010) Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. *Health Reports* 21(3):7-18
- Bushnik T, Levallois P, D'Amour M, Anderson TJ, McAlister FA (2014) Association between blood lead and blood pressure: Results from the Canadian Health Measures Survey (2007 to 2011). *Health Rep* 25(7):12-22
- Butt EM, Nusbaum RE, Gilmour TC, Didio SL, Sister M (1964) Trace Metal Levels in Human Serum and Blood. *Archives of environmental health* 8:52-7
- Calabrese EJ, et al. (1989) How much soil do young children ingest : An epidemiologic study. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* 10(2):123-137
- Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, OPonka P, Gros P (1999) Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. *93 12(4406-4417)*
- Cartier C, et al. (2011) Investigating dissolved lead at the tap using various sampling protocols. *Journal American Water Works Association* 103(3):55-67
- Carvalho-Rondò PH, Conde A, Coelho SM, Sakuma A (2011) Iron deficiency anaemia and blood lead concentrations in Brazilian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 105:525-530
- CDC (2004) Blood lead levels in residents of Homes with Elevated Lead in Tap Water-District of Columbia, 2004 Morbidity and Mortality Weekly Report. vol 53. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control

- Chandramouli K, Steer CD, Ellis M, Emond AM (2009) Effects of early childhood lead exposure on academic performance and behaviour of school age children. Archives of disease in childhood 94(11):844-8 doi:10.1136/adc.2008.149955
- Chen H, et al. (2003) Systemic regulation of Hephaestin and Ireg1 revealed in studies of genetic and nutritional iron deficiency. Blood 102(5):1893-1899
- Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, Aro A, Weiss ST, Hu H (2001) Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. American journal of epidemiology 153(2):164-171
- Cherney ID, London K (2006) Gender-linked differences in the toys, television shows, computer games, and outdoor activities of 5-to 13-year-old children. Sex Roles 54(9-10):717-726
- Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL (2004a) Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. Neurotoxicology and teratology 26(3):359-71 doi:10.1016/j.ntt.2004.01.010
- Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL (2004b) Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. Neurotoxicology and teratology 26(3):359-371
- Christofides A, Schauer C, Zlotkin SH (2005) Iron deficiency anemia among children: Addressing a global public health problem within a Canadian context. Paediatr Child Health 10(10):597-601
- Clark HF, Brabander DJ, Erdil RM (2006) Sources, sinks, and exposure pathways of lead in urban garden soil. J Environ Qual 35(6):2066-2074

- Clark M, Royal J, Seeler R (1988) Interaction of iron deficiency and lead and the hematologic findings in children with severe lead poisoning. *Pediatrics* 81(2):247-254
- Cohen Hubal EA, et al. (2000) Children's Exposure Assessment: A Review of factors influencing Children's Exposure, and the Data available to characterize and assess that exposure. *Environmental health perspectives* 108:475-486
- Cooney GH, Bell A, McBride W, Carter C (1989) Neurobehavioural consequences of prenatal low level exposures to lead. *Neurotoxicology and teratology* 11(2):95-104
- Cortina-Ramírez GE, Cerbón-Solorzano J, Calderón-Salinas JV (2006) Effects of 1,25-dihydroxycalciferol and dietary calcium–phosphate on distribution of lead to tissues during growth. *Toxicology and applied pharmacology* 210(1-2):123-127
- Crocetti AF, Mushak P, Schwartz J (1990) Determination of numbers of lead-exposed children by areas of the United States: an integrated summary of a report to the US congress on childhood lead poisoning. *Environmental health perspectives* 89:109-120
- Crowe A, Morgan EH (1996) Interaction between tissue uptake of lead and iron in normal and iron-deficient rats during development. *Biological trace element research* 52(3):249-261
- Crump KS, CVan Landingham C, Bowers TS, Cahoy D, Chandalia JK (2013) A statistical reevaluation of the data used in the Lanphear et al. (2005) pooled-analysis that related low levels of blood lead to intellectual deficits in children. *Critical reviews in toxicology* 43(9):785-799

- Davis SM, Waller P, Buschbom R, Ballou J, White P (1990) Quantitative estimates of soil ingestion in normal children between the ages of 2 and 7 years : Population-based estimates using Aluminium, Silicon, and Titanium as soil tracer elements. *Archives of environmental health* 45(2):112-122
- de Burbure C, et al. (2006) Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environmental health perspectives* 114(4):584-90
- de Mora SJ, Harrison RM, Wilson SJ (1987) The effect of water treatment on the speciation and concentration of lead in domestic tap water derived from a soft upland source. *Water research* 21(1):83-94
- Del Toral MA, Porter A, Schock MR (2013) Detection and Evaluation of Elevated Lead Release from Service Lines: A Field Study. *Environmental science & technology* 47(16):9300-9307
- Desaulniers M, Dubost M (2007) Table de composition des aliments, vol 3ème Édition, Département de Nutrition, Université de Montréal
- Deshommes E, Laroche L, Nour S, Cartier C, Prevost M (2010) Source and occurrence of particulate lead in tap water. *Water research* 44:3734-3744
- Deshommes E, Prévost M, Levallois P, Lemieux F, Shokoufeh N (2013) Application of lead monitoring results to predict 0-7 year old children's exposure at the tap. *Water research* 47(7):2409-2420
- deSilva PE (1981) Determination of lead in plasma and studies on its relationship to lead in erythrocytes. *British journal of industrial medicine* 38(3):209-17

- Devi SS, et al. (2007) Heavy metal status and oxidative stress in diesel engine tuning workers of central Indian population. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 49:1228-1234
- Diabète-Québec Évaluez la dimension des portions. Available on http://www.diabete.qc.ca/html/alimentation/ed_feculent.html (Accessed on July 15,2011). In.
- Dietrich KN, Berger OG, Succop PA (1993) Lead exposure and the motor development status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective Study. *Pediatrics* 91(2):301-307
- Dietrich KN, Ris MD, Succop PA, Berger OG, Bornschein RL (2001) Early exposure to lead and juvenile delinquency. *Neurotoxicology and teratology* 23(6):511-8
- Dixon SL, et al. (2009) Exposure of U.S. children to residential dust lead, 1999-2004: II. The contribution of lead-contaminated dust to children's blood lead levels. *Environmental health perspectives* 117(3):468-74 doi:10.1289/ehp.11918
- Dongju S, Christopher JP, Kennealy PJ (2008) Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders *Aggression and Violent Behavior* 13(5):383-395
- Donohue JM, Mendez W, Shapiro A, Doyle E (2011) Modeling the Impact of Short Term Lead Exposure on Blood Lead Levels in Young Children (Poster). Washington, DC, USA.
- Dunn LL, Rahmanto S, Richardson DR (2006) Iron uptake and metabolism in the new millenium. *Trends Cell Biol* 17(2):93-100

- Edelstein S, Fullmer CS, Wasserman RH (1984) Gastrointestinal absorption of lead in chicks: involvement of the cholecalciferol endocrine system. *The Journal of nutrition* 114(4):692-700
- Edwards M (2014) Fetal death and reduced birth rates associated with exposure to lead-contaminated drinking water. *Environmental science & technology* 48(1):739-746
- Edwards M, Dudi A (2004) Role of chlorine and chloramines in corrosion of lead-bearing plumbing materials. *J Am Water Works Assoc* 96:69-81
- Edwards M, Triantafyllidou S, Best D (2009) Elevated blood lead in young children due to lead-contaminated drinking water: Washington, DC, 2001-2004. *Environmental science & technology* 43(5):1618-23
- Ellis D, Bolduc A (2014) Guide d'évaluation et d'intervention relatif au suivi du plomb et du cuivre dans l'eau potable. Available on <http://www.mddelcc.gouv.qc.ca/Eau/potable/plomb/guide-evaluation-intervention.pdf> (Accessed on 23 december 2014). In.
- Elwood PC, Gallacher JE, Phillips KM, Davies BE, Toothill C (1984) Greater contribution to blood lead from water than from air. *Nature* 310(5973):138-40
- Englert N, Höring H (1994) Lead concentration in Tap-water and Blood of selected schoolchildren in Southern Saxonia. *Toxicology letters* 72:325-331
- Ershow AG, Cantor KP (1989) Total water and tap water intake in the United States : Population-based estimates of quantities and sources. Report prepared under National Cancer Institute Order # 263-MD-810264. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology. Bethesda, MD.

- Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL (2010) Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environmental health perspectives* 118(12):1654-67
doi:10.1289/ehp.0901852
- Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, Furth SL (2010) Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine* 170(1):75-82 doi:10.1001/archinternmed.2009.417
- Faust D, Brown J (1987) Moderately elevated blood lead levels: effects on neuropsychological functioning in children. *Pediatrics* 80(5):623-629
- Ferrie JP, Rolf K, Troesken W (2011) Lead Plumbing, Water Chemistry, and Military Intelligence. JLE Classification
- Fertmann R, Hentschel S, Dengler D, Janßen U, Lommel A (2004) Lead exposure by drinking water: An epidemiological study in Hamburg, Germany. *International journal of hygiene and environmental health* 207:235-244
- Filippelli GM, Laidlaw MA (2010) The elephant in the playground: confronting lead-contaminated soils as an important source of lead burdens to urban populations. *Perspect Biol Med* 53(1):31-45
- Flanagan PR, Chamberlain MJ, Valberg LS (1982) The relationship between iron and lead absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition* 36(5):823-9
- Flanagan PR, Hamilton DL, Haist J, Valberg LS (1979) Interrelationships between iron and lead absorption in iron-deficient mice. *Gastroenterology* 77(5):1074-81

- Freeman NC, et al. (2005a) Contributions of children's activities to pesticide hand loadings following residential pesticide application. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology* 15(1):81-88
- Freeman NC, et al. (2005b) Contributions of children's activities to pesticide hand loadings following residential pesticide application. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology* 15(1):81-88
- Freeman NC, et al. (2001) Quantitative analysis of children's microactivity patterns: The Minnesota Children's Pesticide Exposure Study. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology* 11(6):501-509
- Fu H, Boffetta P (1995) Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: A meta-analysis of published data. *Occupational and environmental medicine* 52:73-81
- Fullmer CS (1992) Intestinal interactions of lead and calcium. *Neurotoxicology* 13(4):799-807
- Fulton M, Raab G, Thomson G, Laxen D, Hunter R, Hepburn W (1987) Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1(8544):1221-1226
- Gallicchio L, Scherer RW, Sexton M (2002) Influence of nutrient intake on blood lead levels of young children at risk for lead poisoning. *Environmental health perspectives* 110(12):A767-72
- Garcon G, et al. (2004) Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and

- cadmium. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 46:1180-1186
- Gasana J, Hlaing WWM, Siegel KA, Chamorro A, Niyonsenga T (2006) Blood Lead Levels in Children and Environmental Lead Contamination in Miami Inner City, Florida. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 3(3):228-234
- Gerstenberger SL, Savage G, Sellers C, Zupnik K, Gorospe EC (2007) Lead-contaminated candies in southern Nevada. *Public Health Rep* 122(5):572
- Gibson JL (1904) A plea for painted railings and painted walls of rooms as the source of lead poisoning amongst Queensland children. *Australasian Medical Gazette* 23:149-153
- Gidlow DA (2004) Lead Toxicity. *Occupational Medicine* 54:76-81
- Glenn BS, Bandeen-Roche K, Lee BK, Weaver VM, Todd AC, Schwartz BS (2006) Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology* 17(5):538-544
- Glenn BS, Stewart WF, Links JM, Todd AC, Schwartz BS (2003) The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 14(1):30-36
- Godwin HA (2001) The biological chemistry of lead. *Curr Opin Chem Biol* 5:223-227
- Gorospe EC, Gerstenberger SL (2008) Atypical sources of childhood lead poisoning in the United States: A systematic review from 1966–2006. *Clin Toxicol (Phila)* 46(8):728-737
- Goyer R (1997) Toxic and essential metal interactions. *Ann Review Nutr* 17:37-50

- Goyer RA (1995) Nutrition and metal toxicity. *The American journal of clinical nutrition* 61(3 Suppl):646S-650S
- Greengard J (1966) Lead Poisoning in Childhood Signs, Symptoms, Current Therapy, Clinical Expressions. *Clin Pediatr* 5(5):269-276
- Greenland S, Lash TL, Rothman KJ (2008) Concepts of interaction. In *Modern Epidemiology*, Ed. K. J. Rothman, S. Greenland and T. L. Lash, 3rd ed., pp. 71–83. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.,
- Greenland S, Poole C (1988) Invariants and noninvariants in the concept of interdependent effects. *Scandinavian journal of work, environment & health* 14(2):125-129
- Gregory GD, Di Leo M (2003) Repeated Behavior and Environmental Psychology: The Role of Personal Involvement and Habit Formation in Explaining Water Consumption. *Journal of Applied Social Psychology* 33(6):1261-1296
- Groenwold RHH, Klungel OH, Altman DG, van der Graaf Y, Hoes AW, Moons KGM (2013) Adjustment for continuous confounders: an example of how to prevent residual confounding. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 185(5):401-406
- Gross SB, Pfitzer EA, Yeager DW, Kehoe RA (1975) Lead in Human tissues. *Toxicology and applied pharmacology* 32(638-651)
- Gulson BL, et al. (1998a) Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine, and diet of the infant and mother. *Pediatrics* 106(10):667-674

- Gulson BL, et al. (1998b) Mobilization of lead from the skeleton during the postnatal period is larger than during pregnancy. The Journal of laboratory and clinical medicine 131(4):324-329
- Gunshin H, et al. (2001) Iron-dependent regulation of the divalent metal ion transporter. FEBS letters 509(2):309-316
- Gunshin H, et al. (1997) Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature 388(6641):482-488
- Hamilton EI, Minski MJ, Cleary JJ (1973) The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from the United Kingdom. The Science of the total environment 1(4):341-374
- Hammad TA, Sexton M, Langenberg P (1996) Relationship between blood lead and dietary iron intake in preschool children. A cross-sectional study. Annals of epidemiology 6(1):30-3
- Harley NH, Kneip TH (1985) An integrated metabolic model for lead in humans of all ages. Final report to U.S. EPA, Contract B44899, New York University Department Environmental Medicine.
- Harper LV, Sanders KM (1975) Preschool children's use of space: Sex differences in outdoor play. Developmental Psychology 11(1):119
- Havlena J, Kanarek MS, Coons M (2009) Factors associated with the seasonality of blood lead levels among preschool Wisconsin children. WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin 108(3):151-5
- Health Canada (1992) Les effets du plomb sur la santé humaine.

- Health Canada (2007) Water Talk Fact Sheets: minimizing exposure to lead from drinking water distribution systems. Available at: www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/lead-plomb-eng.php (Accessed on 12/01/2012). In.
- Health Canada (2009a) Guidance on controlling corrosion in Drinking water distribution systems, p.90, Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water and Federal-Provincial-Territorial Committee on Health and the Environment, Ottawa, Ontario, Canada.
- Health Canada (2009b) Guidance on controlling corrosion in drinking water distribution systems. Available at: www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/corrosion/index-eng.php (Accessed on December 01, 2012). In.
- Health Canada (2010a) Consumer products containing lead (contact with mouth) regulations. Available at: www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/_2010/2010_203fs-eng.php (Accessed on 11/22/2012). In.
- Health Canada (2010b) Division of Nutrition Research. Available on <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/index-eng.php>. (Accessed on 15 December 2014). In.
- Health Canada (2011a) Dietary Intakes of Contaminants & Other Chemicals for Different Age-Sex Groups of Canadians. Available on <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/surveill/total-diet/intake-apport/index-eng.php> (Accessed on 04/09/2013). In.
- Health Canada (2011b) Food and Nutrition – Lead. Available on http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/envIRON/lead_plomb-eng.php (Accessed on 04/09/2013). In.

- Health Canada (2011c) Food and Nutrition – Lead. Available on http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/envIRON/lead_plomb-eng.php (Accessed on 14/12/2014). In.
- Health Canada (2011d) Proposed Risk Management Strategy for Lead. Health Canada Report
- Health Canada (2013a) Final human health state of the science report on lead. Available on http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/pdf/pubs/contaminants/dhhssrl-rpecscepsh/dhhssrl-rpecscepsh-eng.pdf (Accessed on November 2014).
- Health Canada (2013b) Stratégies de gestion des risques pour le plomb. Available on http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/pdf/pubs/contaminants/prms_lead-psgr_plomb/prms_lead-psgr_plomb-fra.pdf (Accessed on May 02, 2014). In.
- Heard MJ, Chamberlain AC (1984) Uptake of Pb by human skeleton and comparative metabolism of Pb and alkaline earth elements. *Health physics* 47(6):857-65
- Hernán MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM (2004) A Structural Approach to Selection Bias. *Epidemiology* 15(5):615-625
- Hernberg S (2000) Lead poisoning in a Historical Perspective. *American journal of industrial medicine* 38:244-254
- Hogan K, Marcus A, Smith R, White P (1998) Integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children: empirical comparisons with epidemiologic data. *Environmental health perspectives* 106 Suppl 6:1557-67
- Holick MF (2007) vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine* 357(3):266-281

- Hsu FS, Krook L, Pond WG, Duncan JR (1975) Interactions of dietary calcium with toxic levels of lead and zinc in Pigs. *The Journal of nutrition* 105:112-118
- Hursh JB, Schraub A, Sattler EL, Hofmann HP (1969) Fate of ^{212}Pb inhaled by human subjects. *Health physics* 16(3):257-67
- Huston AC, Wright JC, Marquis J, Green SB (1999) How young children spend their time: Television and other activities. *Developmental Psychology* 35(4):912-925
- Institut de la Statistique du Québec (2014a) Educational level of women on the rise in Québec in university and professional levels. Available on http://www.stat.gouv.qc.ca/salle-presse/communiquer/communiquer-presse-2014/fevrier/fev1412_an.html (Accessed on 2 January 2015).
- Institut de la Statistique du Québec (2014b) La scolarité selon les régions: un portrait contrasté. Available on <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bulletins/coupdœil-no05.pdf> (Accessed on 2 January 2015).
- Institute of Medicine (2006) Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrients Requirements. . Washington, D.C. National Academy Press
- Institute of Medicine (2011) Dietary References Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: The National Academy Press.
- International Agency for Research on Cancer (1987) Lead and lead compounds: lead and inorganic lead compounds (Group 2B) and organolead compounds (Group 3). IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum Suppl 7:230-232
- Jain NB, Laden F, Guller U, Shankar A, Kazani S, Garshick E (2005) Relation between blood lead levels and childhood anemia in India *American journal of epidemiology* 161:968-973

- Jin Y, et al. (2011) Therapeutic efficiency of succimer used with calcium and ascorbic acid in the treatment of mild lead-poisoning. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 31:137-142
- Jones RL, et al. (2009) Trends in Blood Lead Levels and Blood Testing among US Children aged 1 to 5 Years, 1988-2004. *Pediatrics* 123:e376-e385
- Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL (2008) Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environmental health perspectives* 116(2):243-8 doi:10.1289/ehp.10424
- Kala SV, Jadhav AL (1995) Low level lead exposure decreases in vivo release of dopamine in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *Journal of neurochemistry* 65(4):1631-1635
- Karalekas PC, Ryan CR, Taylor FB (1983) Control of lead, copper, and iron pipe corrosion in Boston. *J Am Water Works Assoc* 75(2):92-95
- Karri SK, Saper RB, Kales SN (2008) Lead encephalopathy due to traditional medicines. *Curr Drug Saf* 3(1):54-59
- Keating EM, Fischer PR, Pettifor JM, Pfitzner M, Isichei CO, Thacher TD (2011) The effect of calcium supplementation on Blood Lead Levels in Nigerian Children. *The Journal of pediatrics* [In Press]
- Kehoe RA (1961a) The metabolism of lead in man in health and disease. *Archives of environmental health* 2:418-22
- Kehoe RA (1961b) The metabolism of lead in man in health and disease. 2(2). The metabolism of lead under abnormal conditions. *The Journal of the Royal Institute of Public Health and Hygiene* 24:129-143

- Keller CA, Doherty RA (1980) Distribution and excretion of lead in young and adult female mice. *Environmental research* 21(1):217-228
- Kemp FW, Neti PV, Howell RW, Wenger P, Louria DB, Bogden JD (2007) Elevated blood lead concentrations and vitamin D deficiency in winter and summer in young urban children. *Environmental health perspectives* 115(4):630-5 doi:10.1289/ehp.9389
- Kern M, Audesirk G (1995) Inorganic lead may inhibit neurite development in cultured rat hippocampal neurons through hyperphosphorylation. *Toxicology and applied pharmacology* 134:111-123
- Khan DA, Ansari WM, Khan FA (2011) Synergistic effects of iron deficiency and lead exposure on blood lead levels in children. *World journal of pediatrics : WJP* 7(2):150-4 doi:10.1007/s12519-011-0257-9
- Knox G, Mavinic D, Atwater J, MacQuarrie D (2005) Assessing the Impact of Corrosion Control Measures on Tap Drinking Water of the Greater Vancouver Regional District. *Canadian Journal of Civil Engineering* 32(5):948-956
- Ko S, Schaefer PD, Viacario CM, Binns HJ, Project. SY (2007) Relationships of video assessments of touching and mouthing behaviors during outdoor play in urban residential yards to parental perceptions of child behaviors and blood lead levels. . *Journal of exposure science & environmental epidemiology* 17(1):47-57
- Kochen J, Greener Y (1975) Interaction of ferritin with lead and cadmium. *Pediatric research* 9:323
- Kordas K, Stoltzfus RJ, Lopez P, Rico JA, Rosado JL (2005) Iron and zinc supplementation does not improve parent or teacher ratings of behavior in first

- grade Mexican children exposed to lead. *The Journal of pediatrics* 147(5):632-9
doi:10.1016/j.jpeds.2005.06.037
- Kumar A, Pastore P (2007) Lead and cadmium in soft plastic toys. *Current Sci* 93(6):818-822
- Kurtin D, Therrell Jr BL, Patterson P (1997) Demographic Risk Factors Associated with Elevated Lead Levels in Texas Children covered by Medicaid. *Environmental health perspectives* 105(1):66-68
- Kwong WT, Friello P, Semba RD (2004) Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *The Science of the total environment* 330(1-3):21-37
- Lacasaña M, Romieu I, Sanin LH, Palazuelos E, Hernandez-Avila M (2000) Blood lead levels and calcium intake in Mexico City children under five years of age. *International journal of environmental health research* 10(4):331-40
doi:10.1080/0960312002001537
- Laidlaw MA, Mielke HW, Filippelli GM, Johnson DL, Gonzales CR (2005) Seasonality and children's blood lead levels: developing a predictive model using climatic variables and blood lead data from Indianapolis, Indiana, Syracuse, New York, and New Orleans, Louisiana (USA). *Environmental health perspectives* 113(6):793-800
- Laidlaw MAS, Filippelli GM (2008) Resuspension of urban soils as a persistent source of lead poisoning in children: A review and new directions. *Appl Geochemistry* 23(8):2021-2039

- Lanphear BP, Burgoon DA, Rust SW, Eberly S, Galke W (1998) Environmental exposures to lead and urban children's blood lead levels. *Environmental research* 76(2):120-30 doi:10.1006/enrs.1997.3801
- Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C (2000a) Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 115(6):521-9
- Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C (2000b) Cognitive deficits associated with blood lead concentrations < 10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 115(6):521-529
- Lanphear BP, Hornung R, Ho M, Howard CR, Eberle S, Knauf K (2002) Environmental Lead Exposure during early childhood. *The Journal of pediatrics* 40:40-47
- Lanphear BP, et al. (2005a) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental health perspectives* 113(7):894-899
- Lanphear BP, et al. (2005b) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental health perspectives* 113(7):894-9
- Lanphear BP, Weitzman M, Eberly S (1996) Racial differences in Urban children's environmental exposures to lead. *American journal of public health* 86(10):1460-3
- Lasley SM, Greenland RD, Minnema DJ, Michaelson IA (1984) Influence of chronic inorganic lead exposure on regional dopamine and 5-hydroxytryptamine turnover in rat brain. *Neurochem Res* 9(12):1675-1688

- Lee PK, Touray JC, Baillif P, Ildephonse JP (1997) Heavy metal contamination of settling particles in a retention pond long the A-71 motorway in Sologne, France. *The Science of the total environment* 201(1):1-15
- Leggett RW (1993) An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans. *Environmental health perspectives* 101(7):598-616
- Leret ML, Garcia-Uceda F, Antonio MT (2002) Effects of maternal lead administration on monoaminergic, GABAergic and glutamatergic systems. *Brain Res Bull* 28(5):469-473
- Leroyer A, Nisse C, Hemon D, Gruchociak A, Salomez JL, Haguenoer JM (2000) Environmental Lead Exposure in a Population of Children in Northern France: Factors Affecting Lead Burden. *American journal of industrial medicine* 38:281-289
- Levallois P, Gingras S, Caron M, Phaneuf D (2008) Drinking water intake by infants living in rural Quebec (Canada). *Science of The Total Environment* 397:82-85
- Levallois P, St-Laurent J, Gauvin D, Courteau M (2011) Étude de la contamination par le plomb de l'environnement résidentiel sur la plombémie des jeunes enfants. Rapport présenté à Santé Canada. Institut national de santé publique du Québec.
- Levallois P, et al. (2014) The impact of Drinking Water, Indoor Dust and Paint on Blood Lead Levels of Children Aged 1-5 Years in Montreal (Québec, Canada). doi: 10.1038/jes.2012.129. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 24(2):185-191

- Li YC, Pirro AE, Demay MB (1998) Analysis of vitamin D-dependent calcium-binding protein messenger ribonucleic acid expression in mice lacking the vitamin D receptor. *Endocrinology* 139(3):847-851
- Lidsky TI, Schneider JS (2003) Lead neurotoxicity in Children: Basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 126:5-19
- Lough GC, Schauer JJ, Park JS, Shafer MM, Deminter JT, Weinstein JP (2005) Emissions of metals associated with motor vehicle roadways. *Environmental science & technology* 39(3):826-836
- Lozoff B, et al. (2009) Higher Infant Blood Lead Levels with Longer Duration of Breastfeeding. *The Journal of pediatrics* 155(5):663-667
- Lucas SR, Sexton M, Langenberg P (1996) Relationship between blood lead and nutritional factors in preschool children: a cross-sectional study. *Pediatrics* 97(1):74-8
- Lynch RA, Boatright DT, Moss SK (2000) Lead-contaminated imported tamarind candy and children's blood lead levels. *Public Health Rep* 115(6):537-543
- Mahaffey KR, Gartside PS, Glueck CJ (1986) Blood lead levels and dietary calcium intake in 1- to 11-year-old children: the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980. *Pediatrics* 78(2):257-62
- Mahaffey KR, Goyer R, Haseman JK (1973) Dose-response to lead ingestion in rats fed low dietary calcium. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 82(1):92-100
- Malcoe LH, Lynch RA, Keger MC, Skaggs VJ (2002) Lead sources, behaviors, and socioeconomic factors in relation to blood lead of native american and white

- children: a community-based assessment of a former mining area. Environmental health perspectives 110 Suppl 2:221-31
- Manton WI, Angle CR, Stanek KL, Kuntzelman D, Reese YR, Kuehnemann TJ (2003) Release of lead from bone in pregnancy and lactation. Environmental research 92(2):139-151
- Manton WI, Angle CR, Stanek KL, Reese YR, Kuehnemann TJ (2000) Acquisition and retention of lead by young children. Environmental research 82(1):60-80
- Markowitz ME, Rosen JF, Bijur PE (1990) Effects of iron deficiency on lead excretion in children with moderate lead intoxication. The Journal of pediatrics 116(3):360-364
- Markowitz ME, Sinnett M, Rosen JF (2004) A randomized trial of calcium supplementation for childhood lead poisoning. Pediatrics 113(1 Pt 1):e34-9
- Mauldin T, Meeks CB (1990) Sex differences in children's time use. Sex Roles 22(9-10):537-554
- Maxwell ED, Neumann CM (2008) Lead-tainted candy: A possible source of lead exposure to children. Toxicol Environ Chem 90(2):301-313
- Mickle MH (1998) Structure, Use, and Validation of the IEUBK Model. Environmental health perspectives 106(Suppl 6):1531-1534
- Mielke HW, Dugas D, Mielke PWJ, Smith KS, Gonzales CR (1997) Associations between soil lead and children's blood lead in urban New Orleans and rural Lafourche Parish of Louisiana. Environmental health perspectives 105(9):950-954

- Mielke HW, Powell ET, Shah A, Gonzales CR, Mielke PW (2001) Multiple metal contamination from house paints: consequences of power sanding and paint scraping in New Orleans. *Environmental health perspectives* 109(9):973-978
- Mielke HW, Reagan PL (1998) Soil is an important pathway of human lead exposure. *Environmental health perspectives* 106 (Suppl 1):217-29
- Miller GD, Massaro TF, Massaro EJ (1990) Interactions between lead and essential elements: a review. *Neurotoxicology* 11(1):99-119
- Miller MB, et al. (1996) Pool cue chalk: a source of environmental lead. *Pediatrics* 97(6 Pt 1):916-917
- Moon J (1994) The role of vitamin D in toxic metal absorption: a review. *Journal of the American College of Nutrition* 13(6):559-64
- Moore MR, Goldberg A (1985) Health implications of the hematopoietic effects of lead. In: *Dietary and Environmental Lead : Human Health Effects* (Mahaffey KR, ed). Amsterdam: Elsevier Science Publishers,
- Moore MR, Goldberg A, Meredith PA, Lees R, Low RA, Pocock SJ (1979) Contribution of drinking water lead to maternal blood lead concentrations. *Clinical Chimica Acta* 95(1):129-133
- Moore MR, Meredith PA, Campbell BC, Goldberg A, Pocock SJ (1977) Contribution of lead in drinking water to blood-lead. *Lancet* 2(8039):661-662
- Morse DL, Watson WN, Housworth J, Witherell LE, Landrigan PJ (1979) Exposure of children to lead in drinking water. *American journal of public health* 69(7):711-2
- Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V (2005) Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: the National Health and

- Nutrition Examination Surveys. Archives of internal medicine 165(18):2155-61
doi:10.1001/archinte.165.18.2155
- National Institute for Environmental Health Sciences (2003) Report on Carcinogens.
Background document for Lead and Lead Compounds. National Institute for
Environmental Health Sciences
- Navas-Acien A, Schwartz BS, Rothenberg SJ, Hu H, Silbergeld EK, Guallar E (2008)
Bone Lead Levels and Blood Pressure Endpoints : A Meta-Analysis.
Epidemiology 19(3):496-504
- Ngueta G, Ndjaboue R (2013) Blood lead concentrations in sub-Saharan African
Children below 6 years: Systematic Review. Tropical Medicine and International
Health 18(10):1283-1291
- Ngueta G, Prévost M, Deshommes E, Abdous B, Gauvin D, Levallois P (2014) Exposure
of young children to household water lead in the Montreal area (Canada): The
potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's
blood lead concentration. Environment international 73C(57-65):doi:
10.1016/j.envint.2014.07.005
- Niyogi SK (1974) Tissue distribution of lead in cases of poisoning in children. Forensic
Sci 3(2):199-202
- Núñez MT (2010) Regulatory mechanisms of intestinal iron absorption-uncovering of a
fast-response mechanism based on DMT1 and ferroportin endocytosis. Biofactors
36(2):88-97

- O'Flaherty EJ (1991) Physiologically based models for bone-seeking elements. II. Kinetics of lead disposition in rats. *Toxicology and applied pharmacology* 111(2):313-31
- O'Flaherty EJ (1993) Physiologically based models for bone-seeking elements. IV. Kinetics of lead disposition in humans. *Toxicology and applied pharmacology* 118(1):16-29
- O'Flaherty EJ (1995) Physiologically based models for bone-seeking elements. V. Lead absorption and disposition in childhood. *Toxicology and applied pharmacology* 131(2):297-308
- O'Flaherty EJ (1998) A physiologically based kinetic model for lead in children and adults. *Environmental health perspectives* 106 Suppl 6:1495-503
- Osawa T (2002) Treatment of Lead in Water pipe in Osaka city Osaka and its Technology. vol 42, p 28-37
- Otto D, et al. (1985) 5-Year follow-up study of children with low-to-moderate lead absorption: Electrophysiological evaluation. *Environmental research* 38(1):168-186
- Oulhote Y, et al. (2013) Implications of different residential lead standards on children's blood lead levels in France: Predictions based on a national cross-sectional survey. *Int J Hyg Environ Health* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.02.007>
- Parry C, Eaton J (1991) Kohl: a lead-hazardous eye makeup from the Third World to the First World. *Environmental health perspectives* 94:121-123

- Penuela N, Blemings KP, Fitch CW (2006) Protein, phosphorus, and vitamin E intakes are associated with blood lead levels among WIC infants in rural West Virginia. *Nutrition Research* 26:96-99
- Peraza MA, Ayala-Fierro F, Barber DS, Casarez E, Rael LT (1998) Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environmental health perspectives* 106 Suppl 1:203-16
- Piomelli S (2002) Childhood Lead Poisoning. *Pediatr Clin N Am* 49:1285-1304
- Pirkle JL, Kauffman RB, Brody DJ, Hickman T, Gunter EW, Paschal DC (1998a) Exposure of the U.S. population to lead, 1991–1994. *Environmental health perspectives* 106(11):745-750
- Pirkle JL, Kaufmann RB, Brody DJ, Hickman T, Gunter EW, Paschal DC (1998b) Exposure of the US Population to Lead, 1991-1994. *Environmental health perspectives* 106:745-750
- Pontifex AH, Garg AK (1985) Lead poisoning from an Asian Indian folk remedy. *CMAJ* : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 133(12):1227-1228
- Pounds JG, Leggett RW (1998) The ICRP Age-Specific Biokinetic Model for Lead: Validations, Empirical Comparisons, and Explorations. *Environmental health perspectives* 106(Suppl 6):1505-1511
- Quarterman J, Morrison JN, Humphries WR (1978) The influence of high dietary calcium and phosphate on lead uptake and release. *Environmental research* 17(1):60-67
- Raab GM, Laxen DPH, Fulton M (1987

) Lead from dust and water as exposure sources for Children. Environmental geochemistry and health 9(3-4):80-85

Rabinowitz M, Leviton A, Needleman H, Bellinger D, Waternaux C (1985) Environmental correlates of Infant Blood Lead Levels in Boston. Environmental research 38:96-107

Rabinowitz MB, Kopple JD, Wetherill GW (1980) Effect of food intake and fasting on gastrointestinal lead absorption in humans. The American journal of clinical nutrition 33(8):1784-8

Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD (1976) Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. The Journal of clinical investigation 58(2):260-270

Richardson E, Pigott W, Craig C, Lawson M, Mackie C (2011a) North Hamilton Child Blood Lead Study Public Health Report. Hamilton (ON): City of Hamilton Public Health Services, Health Protection Division. Available on http://www.hamilton.ca/NR/rdonlyres/453D1F95-87EE-47D2-87AB-025498737337/0/Sep26EDRMS_n216098_v1_BOH11030_Child_Blood_Lead_Prevalence_Study.pdf (Accessed on May 13, 2014). In.

Richardson E, Pigott W, Craig C, Lawson M, Mackie C (2011b) North Hamilton Child Blood Lead Study Public Health Report. Hamilton Public Health Services, Hamilton, Ontario. Available at: http://www.hamilton.ca/NR/rdonlyres/453D1F95-87EE-47D2-87AB-025498737337/0/Sep26EDRMS_n216098_v1_BOH11030_Child_Blood_Lead_Prevalence_Study.pdf [Accessed. on december 2014]. In.

- Rogan WJ, Ware JH (2003) Exposure to lead in children – How low is slow enough ? The New England journal of medicine 348(16):1515-1216
- Rojas M, Seijas D, Squillante G (2006a) Blood lead levels and nutrition in an urban community in Venezuela. Toxicological & Environmental Chemistry 88(3):541-549
- Rojas M, Seijas D, Squillante G (2006b) Blood lead levels and nutrition in an urban community in Venezuela. Toxicology & Environmental Chemistry 88(3):541-549
- Romieu I, et al. (1994) Sources of lead exposure in Mexico City. Environ Health Perspect 102 4(384-389)
- Rosado JL, et al. (2006) Iron and/or zinc supplementation did not reduce blood lead concentrations in children in a randomized, placebo-controlled trial. The Journal of nutrition 136(9):2378-83
- Rothenberg SJ, Poblano A, Schnaas L (2000) Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. Neurotoxicology and teratology 22(4):503-510
- Rothenberg SJ, et al. (2002) Increased ERG a- and b-Wave Amplitudes in 7- to 10-Year-Old Children Resulting from Prenatal Lead Exposure. Investigative ophthalmology & visual science 43(6):2036-2044
- Roy A, Drapeau V (2004) Une saine alimentation, est-ce possible en 2004 ? Le médecin du Québec, Février 2004. vol 38, p 103-110
- Sanborn MD, Abelsohn A, Campbell M, Weir E (2002) Identifying and managing adverse environmental health effects: 3. Lead exposure. Canadian Medical Association journal 116(10):1287-1292

- Sandvig A, Kirmeyer G (2008) Contribution of Lead Sources to Lead Levels at the Tap. Water Quality Technology Conference, Cincinnati, OH.
- Sandvig A, et al. (2008) Contribution of Service Line and Plumbing Fixtures to Lead and Copper Rule Compliance Issues; Denver, Colorado (U.S.A), 2008. http://www.nuflowtech.com/Portals/0/pdfs/Service_Line_Lead_Pipes.pdf. (Accessed on December 01, 2012). Denver, Colorado (U.S.A)
- Saper RB, et al. (2004) Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. JAMA : the journal of the American Medical Association 292(23):2868-2873
- Sargent JD (1994) The role of nutrition in the prevention of lead poisoning in children. Pediatric annals 23(11):636-42
- Sayre JW, Katzel MD (1979) Household surface lead dust: its accumulation in vacant homes. Environmental health perspectives 29(179-182)
- Schell LM, Denham M, Stark AD, Ravenscroft J, Parsons P, Schulte E (2004) Relationship between blood lead concentration and dietary intakes of infants from 3 to 12 months of age. Environmental research 96(3):264-73 doi:10.1016/j.envres.2004.02.008
- Schlenker TL, Johnson-Fritz C, Mark D, Linke G, Murphy A, Matte T (1994) Screening for pediatric lead poisoning: comparability of simultaneously drawn capillary and venous blood samples. JAMA : the journal of the American Medical Association 271:1346-1348
- Schock MR (1990) Causes of temporal variability of lead in domestic plumbing systems. Environmental monitoring and assessment 15:59-82

- Schroeder MA, Lander J, Levine-Silverman S (1990) Diagnosing and Dealing with Multicollinearity. *West J Nurs Res* 12(2):175-187
- Schutz A, Bergdahl IA, Ekholm A, Skerfving S (1996) Measurement by ICP-MS of lead in plasma and whole blood of lead workers and controls. *Occupational and environmental medicine* 53(11):736-740
- Schwartz J, Landrigan PJ, Baker ELJ, Orenstein WA, von Lindern IH (1990) Lead-induced anemia: Dose-Response relationships and evidence for threshold. *American journal of public health* 80:165-168
- Schwartz J, Otto D (1991) Lead and minor hearing impairment. *Archives of environmental health* 46(5):300-305
- Sciarillo WG, Alexander G, Farrell KP (1992) Lead exposure and child behavior. *American journal of public health* 82(10):1356-60
- Sherlock JC, et al. (1984) Reduction in Exposure to Lead from Drinking Water and its Effect on Blood Lead Concentrations. *Human and Experimental Toxicology* 3:383-392
- Sherlock JC, Quinn MJ (1986) Relationship between blood lead concentrations and dietary lead intake in infants : Th Glasgow Duplicate Diet Study 1979 – 1980. *Food Addit Contam* 3(2):167-176
- Silbergeld EK (1992) Mechanisms of lead neurotoxicity, or looking beyond the lamppost. *FASEB J* 6:3201-3206
- Simons TJB (1986) Cellular interaction between lead and calcium. *Br Med Bull* 42(4):431-434

- Six KM, Goyer R (1970) Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 76(6):933-942
- Six KM, Goyer R (1972a) The influence of iron deficiency on tissue iron content and toxicity in ingested lead in the rat. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 79(1):128-136
- Six KM, Goyer RA (1972b) The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 79(1):128-136
- Sorrell M, Rosen JF (1977) Interactions of lead, calcium, vitamin D, and nutrition in lead-burdened children. *Archives of environmental health* 32(4):160-4
- Stark AD, Quah RF, Meigs JW, DeLouise ER (1982) The relationship of environmental lead to blood-lead levels in children. *Environmental research* 27(2):372-83
- Statistics Canada (2008) Life in metropolitan areas. The city/suburb contrast: How can we measure it ? Available on <http://www.statcan.gc.ca/pub/11-008-x/2008001/article/10459-eng.pdf> (Accessed on April 24, 2014). In.
- Stromberg U, Lundh T, Schutz A, Skerfving S (2003) Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update focusing on the petrol lead free period 1995–2001. *Occupational and environmental medicine* 60(5):370-372
- Strömberg U, Lundh T, Schütz A, Skerfving S (2003) Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update focusing on the petrol lead free period 1995–2001. *Occupational and environmental medicine* 60(5):370-372
- Suzuki T, Yoshida A (1979) Effect of dietary supplementation of iron and ascorbic acid on lead toxicity in rats. *The Journal of nutrition* 109(6):983-988

- Tang H-W, Huel G, Campagna D, Hellier G, Boissinot C, Blot P (1999) Neurodevelopmental evaluation of 9-month-old infants exposed to low levels of lead in utero: involvement of monoamine neurotransmitters. *Journal of applied toxicology* : JAT 19:167-172
- Textor J, Hardt J, Knüppel S (2011) DAGitty: A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams. *Epidemiology* 5(22):745
- Textor J, Liskiewicz M (2011) Adjustment Criteria in Causal Diagrams: An Algorithmic Perspective. In *Proceedings of the 27th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence* (UAI 2011), pp. 681-688, UAI press.
- Tong ST, Lam KC (2000) Home sweet home? A case study of household dust contamination in Hong Kong. *The Science of the total environment* 256(2-3):115-123
- Triantafyllidou S, Edwards M (2012) Lead(Pb) in Tap Water and in Blood: Implications for Lead Exposure in the United States. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 42(13):1297-1352
- Tuczai E, Cortolano F (1992) Reformulating PVC to eliminate heavy metals and protect performance. *Mod Plast*:123-124
- U.S. CDC (2002) Childhood lead poisoning associated with tamarind candy and folk remedies--California, 1999-2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 51(31):684-686
- U.S. CDC (2005) Preventing Lead Poisoning in Young Children. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service (CDC), Atlanta (USA)

- U.S. CDC (2007) Interpreting and managing blood lead levels < 10 µg/dL in children and reducing childhood exposures to lead: recommendations of CDC's Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention MMWR vol 56, 2007/11/03 edn, p 1-16
- U.S. CDC (2009) Children with Elevated Blood Lead Levels Related to Home Renovation, Repair, and Painting Activities - New York State, 2006-2007. Morbidity and Mortality Weekly Report 58(3):55-58
- U.S. CDC (2012a) Infant Lead Poisoning Associated with Use of Tiro, an Eye Cosmetic from Nigeria - Boston, Massachusetts, 2011. Morbidity and Mortality Weekly Report 61(30):574-576
- U.S. CDC (2012b) Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, Centers for Disease Control (ed).
- U.S. CDC (2012c) What Do Parents Need to Know to Protect Their Children? New Blood Lead Level Information. Available on http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm (Accessed on 10/09/2012). In.
- U.S. CDC (2013a) Blood Lead Levels in Children Aged 1–5 Years — United States, 1999–2010. Morbidity and Mortality Weekly Report 64(13):245-248
- U.S. CDC (2013b) Blood Lead Levels in Children Aged 1–5 Years — United States, 1999–2010. Morb Mortal Wkly Rep 62(13):245-248

- U.S. Environmental Protection Agency (1989) Review of the National Ambient Air Quality Standards for Lead : Exposure analysis methodology and validation, U.S. EPA Office of Air Quality Planning and Standards, EPA-450/2-89/011.
- U.S. Environmental Protection Agency (1991) National Air Quality and Emissions Trends Report 1989. Report prepared by U.S. EPA OAQPS. EPA-450/4-91-003.
- U.S. Environmental Protection Agency (1994a) Determination of trace elements in waters and wastes by inductively coupled plasma-mass spectrometry. EPA Method 200.8 US. Environmental Protection Agency
- U.S. Environmental Protection Agency (1994b) Guidance Manual for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children. EPA/540/R-93/081. Office of Emergency and Remedial Response, Washington, DC, USA.
- U.S. Environmental Protection Agency (2007) User's Guide for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children (IEUBK) Windows®. Environmental Protection Agency
- U.S. Environmental Protection Agency (2012) EPA Requires Phase-Out of Lead in All Grades of Gasoline. Available on <http://www.epa.gov/history/topics/lead/03.html>. (Accessed 10/11/2012). In.
- U.S. National Toxicology Program (2011) Health effects of low-level lead. Available on http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/ohat/Lead/Final/MonographHealthEffectsLowLevelLead_Final_508.pdf (Accessed on August 05, 2013). In: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, .
- U.S.CDC (2002) Managing Elevated Blood Lead Levels Among Young Children: Recommendations from the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning

- Prevention. Available on
http://www.cdc.gov/nceh/lead/CaseManagement/caseManage_main.htm
 (Accessed on October 14, 2014). In.
- U.S.CDC (2012) What Do Parents Need to Know to Protect Their Children? Update on
 Blood Lead Levels in Children.
http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm (Accessed on
 2014/03/07). In.
- U.S.EPA (1995) Seasonal rythms of blood lead levels: Boston, 1979-1983. Washington,
 D.C. Report N°: EPA-747-R-94-003. Environmental Protection Agency (USA)
- Ugrinowitsch C, Fellingham GW, Ricard MD (2004) Limitations of ordinary least
 squares models in analyzing repeated measures data. Med Sci Sports Exerc
 36(12):2144-2148
- US Department of Housing and Urban Development (1997) Guidelines for the evaluation
 and control of lead-based paint hazards in housing. US HUD 1539-LPB.,
- van der Leer D, Weatherill NP, Sharp RJ, Hayes CR (2002) Modelling the Diffusion of
 LEad into Drinking Water. Appl Mathematical Modelling 26(6):681
- VanArsdale JL, Leiker RD, Kohn M, Merritt TA, Horowitz BW (2004) Lead Poisoning
 From a Toy Necklace. Pediatrics 114(4):1096-1099
- Ville de Montréal (2013) Bilan annuel de la qualité de l'eau potable aux usines Atwater
 et Des Bailleurs pour la période du 1er janvier au 31 décembre 2012. Available on
[http://ville.montreal.qc.ca/pls/portal/docs/PAGE/EAU_FR/MEDIA/DOCUMENT
 S/RAPPORT%20SUR%20LA%20QUALITE%20DE%20L%27EAU%20%20%20MONTR%27AL%20-%202012.PDF](http://ville.montreal.qc.ca/pls/portal/docs/PAGE/EAU_FR/MEDIA/DOCUMENTS/RAPPORT%20SUR%20LA%20QUALITE%20DE%20L%27EAU%20%20%20MONTR%27AL%20-%202012.PDF) (Accessed on 31 december 2014).

- Villeda-Hernandez J, Barroso-Moguel R, Méndez-Armenta M, Nava-Ruis C, Huerta-Romero R, Rios C (2001) Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate. *Brain Res Bull* 55:247-251
- Vivier PM, Hauptman M, Weitzen SH, Bell S, Quilliam DN, Logan JR (2011) The important health impact of where a child lives: neighborhood characteristics and the burden of lead poisoning. *Maternal and child health journal* 15(8):1195-1202
- Wasserman GA, et al. (1994) Consequences of lead exposure and iron supplementation on childhood development at age four years. *Neurotoxicology and teratology* 16(3):233-240
- Wasserman GA, et al. (2000) The Yugoslavia Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicology and teratology* 22(6):811-818
- Wasserman RH (2004) Vitamin D and the Dual Processes of Intestinal Calcium Absorption. *The Journal of nutrition* 134(11):3137-3139
- Watt GC, et al. (1996) Is lead in tap water still a public health problem? An observational study in Glasgow. *British medical journal* 313:979-981
- Weather underground (2012) Historical weather. Available on <http://www.wunderground.com/history/> (Accessed on January 2012). In.
- White PD, et al. (1998) The conceptual structure of the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. *Environmental health perspectives* 106 Suppl 6:1513-30
- WHO (1995) Biological indices of lead exposure and body burden. In: IPCS. *Inorganic lead*. *Environmental Health Criteria* 165:114-118

- Wiley JA, Robinson JP, Cheng Y, Piazza T, Stork L, Plasden K (1991) Study of children's activity patterns. California Environmental Protection Agency, Air Resources Board Research Division. Sacramento, CA.
- Willett W (2012) Nutrition Epidemiology. Third Edition.,
- Williams SW, Blunk EM (2003) Sex differences in infant–mother attachment. *Psychol Rep* 92(1):84-88
- Wolf AW, Jimenez E, Lozoff B (2003) Effects of iron therapy on infant blood lead levels. *The Journal of pediatrics* 143(6):789-95 doi:10.1067/S0022-3476(03)00540-7
- Wright JP, et al. (2008) Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. *Public Library of Science Medicine* 5(5):101
- Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H (1999) Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. *American journal of public health* 89(7):1049-53
- Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H (2003) Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *The Journal of pediatrics* 142(1):9-14 doi:10.1067/mpd.2003.mpd0344
- Yiin LM, Rhoads GG, Lioy PJ (2000) Seasonal influences on childhood lead exposure. *Environmental health perspectives* 108(2):177-82
- Yip R, Dallman PR (1984) Developmental changes in erythrocyte protoporphyrin: roles of iron deficiency and lead toxicity. *The Journal of pediatrics* 104(5):710-3

- Yip R, Norris TN, Anderson AS (1981) Iron status of children with elevated blood lead concentrations. *The Journal of pediatrics* 98(6):922-5
- Yoshida T, Fujimori T, Nabeshima Y (2002) Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1alpha-hydroxylase gene. *Endocrinology* 143(2):683-689
- Yu CH, Yiin LM, Liou PJ (2006) The bioaccessibility of lead (Pb) from vacuumed house dust on carpets in urban residences. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis* 26(1):125-134
- Zeng SM, Yankowitz J, Widness JA, Strauss RG (2001) Etiology of differences in hematocrit between males and females: sequence-based polymorphisms in erythropoietin and its receptor. *J Genet Specif Med* 4(1):35-40
- Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, Mahaffey KR, Fomon SJ (1978) Absorption and retention of lead by infants. *Pediatric research* 12(1):29-34
- Zimmermann MB, Muthayya S, Moretti D, Kurpad A, Hurrell RF (2006) Iron fortification reduces blood lead levels in children in Bangalore, India. *Pediatrics* 117(6):2014-21 doi:10.1542/peds.2005-2440

ANNEXES ET MATÉRIELS SUPPLÉMENTAIRES

Rapport-Gratuit.com

Annexe 1 : Questionnaire environnemental

Numéro d'identification :

Date de la visite : jour _____ mois _____ année _____

ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA CONTAMINATION PAR LE PLOMB DE L'ENVIRONNEMENT RÉSIDENTIEL SUR LA PLOMBÉMIE DES JEUNES ENFANTS

QUESTIONNAIRE ENVIRONNEMENTAL

INTRODUCTION

Ce questionnaire comporte des questions au niveau de l'environnement de votre résidence. Je vais compléter ce questionnaire avec vous, si les questions ne semblent pas claires n'hésitez pas à me demander des informations complémentaires afin que vous puissiez bien les comprendre. Toutes les informations recueillies au cours de cette étude resteront strictement confidentielles. Aucune autre personne à l'exception de celles impliquées dans le projet ne pourra avoir accès à ces données.

DONNÉES GÉNÉRALES

1. Quelles sont vos initiales et quel est votre âge (i.e. la personne interviewée) :

Initiales : _____

Âge : _____

NRP ☐

2. Êtes-vous :

1. Propriétaire ☐

2. Locataire ☐

3. Autre ☐ précisez : _____

CARACTÉRISTIQUES DU SECTEUR ENVIRONNANT

3. À quelle distance se trouve l'autoroute (à 4 voies ou trafic lourd) la plus près de la résidence?

1. < 50 pieds (< 15 m) ☐

2. 50 à 200 pieds (15 à 60 m) ☐

3. 201 à 500 pieds (61 à 152 m)

☐

4. > 500 pieds (> 152 m)

☐

5. NSP

☐

Nom de la route/autoroute :

4. Est-ce qu'il y a ou déjà eu à moins de 1 km de votre résidence une industrie polluante qui peut émettre du plomb (ex. : incinérateur, station service, traitement de minerais, fonderie de métaux, fabrication ou recyclage de batteries, industrie automobile, garage, site d'enfouissement, etc.)?

1. Oui ☐ Si oui, précisez le nombre : _____

2. Non ☐

3. NSP ☐

a. Le type d'industrie :

1. Incinérateur

☐

2. Station service

☐

3. Traitement de minerais

☐

4. Fonderie de métaux

☐

5. Fabrication ou nettoyage de batteries

☐

6. Raffinerie de pétrole

☐

7. Autre

☐

b. La distance entre votre maison et l'industrie : _____ m ou pied, intersection : _____

c. L'industrie est-elle toujours en activité :

1. Oui

☐

2. Non

☐

5. Durant les 5 dernières années et dans un rayon de 50 m (165 pi), est-ce que des immeubles ont été rénovés?

1. Oui ☐ Si oui, précisez :

2. Non ☐

3. NSP ☐

a. Le type d'immeuble : Résidentiel ☐, Industriel ☐, Commercial ☐

b. La date de la destruction ou rénovations : _____

6. Durant les 5 dernières années et dans un rayon de 50 m (165 pi), est-ce que des immeubles ont été démolis?

1. Oui ☐ Si oui, précisez :

2. Non ☐

3. NSP

a. Le type d'immeuble : Résidentiel ☐, Industriel ☐, Commercial ☐

b. La date de la destruction ou rénovations : _____

7. Au cours de la dernière année et dans un rayon de 50 m (165 pi), Est-ce que des immeubles ou des résidences ont brûlé?

1. Oui ☐

2. Non ☐
3. NSP ☐

CARACTÉRISTIQUES DE LA RÉSIDENCE

8. Est-ce que des pièces de la résidence sont recouvertes de tapis mur à mur ou d'une superficie supérieure à 50 % de la pièce?

1. Oui ☐
2. Non ☐
3. NSP ☐

Spécifiez

Pièce	Oui	Non	Étage
1. Salle de bain	☐	☐	_____
2. Salle de séjour	☐	☐	_____
3. Chambre de l'enfant	☐	☐	_____
4. Chambre des parents	☐	☐	_____
5. Cuisine	☐	☐	_____
6. Salle à manger	☐	☐	_____
7. Autre, précisez : _____	☐	☐	_____
8. Autre, précisez : _____	☐	☐	_____

9. Est-ce que la résidence possède un garage permanent rattaché à la maison ?

1. Oui ☐
2. Non ☐

Si oui, le garage est-il directement accessible par la maison ?

1. Oui ☐
2. Non ☐

10. Est-ce que votre maison contient des vénitiennes achetées il y a plus de 12 ans?

1. Oui ☐
2. Non ☐
3. NSP ☐

CARACTÉRISTIQUES DU SYSTÈME DE CHAUFFAGE

11. Quel type de système chauffage utilisez-vous principalement dans votre résidence? (un seul choix possible)

1. Système électrique ☐
2. Chauffage à l'huile ☐
3. Chauffage au bois ☐
4. Système mixte (électrique et à l'huile) ☐
5. Chauffage au gaz naturel ☐

6. Thermopompe
7. Autre
8. NSP

☐
☐ précisez : _____
☐

12. Quel est le mode de distribution de la chaleur du système de chauffage principal dans la maison :

1. Eau chaude (calorifère) ☐ *passer à la Q14*
2. Convection (plaques ou plinthes chauffantes) ☐ *passer à la Q14*
3. Radiant ☐ *passer à la Q14*
a. Plafond ☐
b. Plancher ☐
4. Air pulsé ☐ *passer à la 13*
5. Autres ☐ *précisez : _____ passer à la Q14*
6. NSP ☐ *passer à la Q14*

13. Est-ce que vos conduits de ventilation de votre système à air pulsé ont déjà été nettoyés?

1. Oui ☐ **Si oui, précisez**
2. Non ☐ a. La date du dernier nettoyage : _____, NSP ☐
3. NSP ☐

14. Est-ce que votre système de chauffage principal possède un système de filtration?

1. Oui ☐ **Si oui, précisez**
2. Non ☐
3. NSP ☐ a. Le type de système : _____
b. La marque : _____
c. Le modèle : _____

15. Utilisez-vous un poêle à bois ?

1. Oui ☐
2. Non ☐ **Si oui,**
3. NSP ☐ b. Combien de cordes de bois brûlez-vous par année?
_____ cordes

CARACTÉRISTIQUES DES SYSTÈMES DE VENTILATION

16. Utilisez-vous un échangeur d'air à l'intérieur de votre résidence? (photo)

1. Oui ☐ *passer à la Q17*
2. Non ☐ *passer à la Q19*
3. NSP ☐ *passer à la Q19*

Si oui, est-ce un :

1. Échangeur d'air statique (boule sur le toit) ☐
- a. Pour la ventilation de l'entretoit ☐
- b. Pour la ventilation de la résidence ☐
2. Échangeur d'air sans récupération de chaleur ☐
3. Ventilateur/récupérateur de chaleur (VRC) ☐
4. Échangeur d'air (récupération de chaleur inconnue) ☐
5. Autres, précisez : _____ ☐
6. NSP ☐

17. Est-ce que la distribution de l'air de l'échangeur d'air ou votre VRC se fait :

	Oui	Non	NSP	Nombre d'heure de fonctionnement / jour
1. Dans chacune des pièces	☐	☐	☐	
2. Dans la chambre d'enfant	☐	☐	☐	
3. Dans le salon	☐	☐	☐	
4. Dans le corridor	☐	☐	☐	
5. Dans la salle à manger/cuisine	☐	☐	☐	
6. Par les mêmes conduits que le système de chauffage	☐	☐	☐	
7. Autres conduits, précisez :	☐	☐	☐	

18. À quelle fréquence (nombre de fois/année) sont nettoyées les composantes de votre échangeur d'air ou votre VRC?

1. Noyau d'échange thermique :
 fois par année < 1 fois/année ☐ Jamais ☐ NSP ☐ Ne s'applique pas ☐
2. Filtre de l'échangeur :
 fois par année < 1 fois/année ☐ Jamais ☐ NSP ☐ Ne s'applique pas ☐

19. Utilisez-vous, à l'intérieur de votre résidence, un système de filtration portatif (par exemple : filtre standard, filtre au charbon, ionisateur, filtre à cellule électronique, etc.)

1. Oui ☐
 2. Non ☐
 3. NSP ☐
- Si oui, précisez :**
- a. Le type : _____
 - b. La marque : _____
 - c. L'étage : _____
 - d. La pièce : ☐ Chambre principale
☐ Chambre de l'enfant
☐ Autre chambre
☐ Salon
☐ Salle à manger / cuisine
☐ Salle de bain
☐ Autre, _____

20. À quelle fréquence laissez-vous les fenêtres ou les portes extérieures ouvertes durant chacune des saisons?

	Jamais	À l'occasion (quelques fois / mois)	Souvent (Plusieurs fois / semaine)	Toujours (plusieurs fois / jour)	NSP
a. Été	☐	☐	☐	☐	☐
b. Automne	☐	☐	☐	☐	☐
c. Hiver	☐	☐	☐	☐	☐
d. Printemps	☐	☐	☐	☐	☐

21. À quelle fréquence laissez-vous la fenêtre de la chambre de votre enfant ouverte durant chacune des saisons?

	Jamais	À l'occasion (quelques fois / mois)	Souvent (Plusieurs fois / semaine)	Toujours (plusieurs fois / jour)	NSP
a. Été	☐	☐	☐	☐	☐
b. Automne	☐	☐	☐	☐	☐
c. Hiver	☐	☐	☐	☐	☐
d. Printemps	☐	☐	☐	☐	☐

ACTIVITÉS À LA RÉSIDENCE

22. Est-ce que des travaux de sablage/décapage ont été effectués à l'intérieur de votre résidence au cours des 12 derniers mois?

1. Oui ☐ passez à la question 23
2. Non ☐ passez à la question 24
3. NSP ☐

23. Pouvez-vous préciser la pièce, l'étage, et la date de ces travaux :

		Étage	Date	
			mois	année
a. Salle de bain	☐			
b. Salle de séjour	☐			
c. Chambre secondaire	☐			
d. Chambre principale	☐			
e. Chambre de l'enfant	☐			
f. Cuisine	☐			
g. Salle à manger	☐			
h. Autre, précisez :	☐			

24. Est-ce qu'il y a eu d'autres travaux ayant produit de la poussière dans la maison au cours des 12 derniers mois?

1. Oui ☐ Si oui, précisez le type de travaux ainsi que la date :
2. Non ☐ a. Les types de travaux : _____
3. NSP ☐ b. La date : _____

25. Utilisez-vous un aspirateur pour le nettoyage?

1. Oui ☐
2. Non ☐ *passer à la question 29*

Si oui, précisez s'il est :

1. Portatif ☐
2. Central ☐

Si central :

La sortie d'air est-elle à l'extérieur

1. Oui ☐
2. Non ☐

Précisez :

Le type de filtre : _____

La marque : _____

26. À quelle fréquence utilisez-vous l'aspirateur dans la maison?

1. NSP ☐
2. fois par semaine _____
3. fois par mois _____
4. fois par année _____

27. Quel est le pourcentage de surface de chacun des étages de la maison qui est nettoyé à l'aide de l'aspirateur? Indiquez le nombre de jours depuis sa dernière utilisation.

Identifier l'étage	% de surface par étage	Nombre de jours depuis la dernière utilisation de l'aspirateur
1.		
2.		
3.		

28. Utilisez-vous une autre méthode pour le nettoyage de vos planchers?

- 1. Oui ☐
- 2. Non ☐
- 3. NSP ☐

Spécifiez :

- 1. Balai ☐

Combien de fois l'utilisez- vous?

- 1. NSP ☐
- 2. _____ par semaine
- 3. _____ par mois
- 4. _____ par année

- 2. Vadrouille sèche ☐

Combien de fois l'utilisez- vous?

- 1. NSP ☐
- 2. _____ par semaine
- 3. _____ par mois
- 4. _____ par année

- 3. Vadrouille humide ☐

Combien de fois l'utilisez- vous?

- 1. NSP ☐
- 2. _____ par semaine
- 3. _____ par mois
- 4. _____ par année

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA DISTRIBUTION D'EAU

29. À votre connaissance, est-ce qu'il y a des tuyaux en plomb dans la tuyauterie de votre résidence?

- 1. Oui ☐
- 2. Non ☐
- 3. NSP ☐

30. Est-ce qu'il y a eu des travaux de rénovation au niveau de la tuyauterie de votre résidence?

- 1. Oui ☐
- 2. Non ☐
- 3. NSP ☐

Si oui, précisez la localisation des travaux et quand ces travaux ont été réalisés :

a. Localisation des travaux : _____

b. Date des travaux : mois : _____ année: _____

31. Est-ce que ces travaux ont touché aux soudures?

1. Oui ☐
2. Non ☐
3. NSP ☐
- Si oui, précisez la nature des travaux et quand ces travaux ont été réalisés :
- a. La nature des travaux : _____
- b. La localisation des travaux : _____
- b. Date des travaux : mois : _____ année: _____

32. Dans la résidence, à partir de quel robinet votre enfant prend t-il l'eau pour sa consommation? (précisez également l'étage et l'âge de la robinetterie) (plusieurs choix possibles)

	Oui	Non	Étage	Âge de la robinetterie				
				NSP	< 1 an	1-5 ans	5-10 ans	> 10 ans
a. Salle de bain	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐
b. Cuisine	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐
c. Robinet extérieur	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐
d. Atelier	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐
Autre, précisez :								
c.	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐
d.	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐

HABITUDE DE VIE DE L'ENFANT

33. Au cours des trois derniers mois, est ce qu'une personne dans la résidence a utilisé des produits importés achetés à l'étranger ou dans une boutique spécialisées en importation? (Si oui, précisez)

1. Oui ☐
2. Non ☐
3. NSP ☐

Produits <u>importés</u>	Utilisation par la famille		Utilisation par l'enfant		Si oui, précisez
	Oui	Non	Oui	Non	
a. Cosmétique	☐	☐	☐	☐	
b. Déodorisant	☐	☐	☐	☐	
c. Autres cosmétiques importés	☐	☐	☐	☐	
d. Épice	☐	☐	☐	☐	
e. Nourriture	☐	☐	☐	☐	
f. Bonbons, friandises épicés avec chili ou vendu en pots d'argile	☐	☐	☐	☐	
g. Autres aliments importées	☐	☐	☐	☐	
h. Pots d'argile	☐	☐	☐	☐	

i. Vaisselle en céramique	☐	☐	☐	☐	
j. Autres plats ou pots importés	☐	☐	☐	☐	
k. Chandelles	☐	☐	☐	☐	
l. Encens	☐	☐	☐	☐	
m. Autres produits importés	☐	☐	☐	☐	

34. Au cours du dernier mois, les membres de la famille enlevaient-il leurs chaussures pour circuler dans la résidence?

1. Oui ☐
2. Non ☐
3. NSP ☐

Spécifier :

1. Environ 25 % du temps ☐
2. Entre >25 % et 50 % du temps ☐
3. Entre > 50 % et 75 % du temps ☐
4. Entre > 75 % et 100 % du temps ☐

Merci d'avoir complété avec moi ce questionnaire

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Date :	Technicien :

Annexe 2 : Questionnaire Santé

Numéro d'identification : _____

Date de la visite : jour _____ mois _____ année _____

ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA CONTAMINATION PAR LE PLOMB DE L'ENVIRONNEMENT RÉSIDENTIEL SUR LA PLOMBÉMIE DES JEUNES ENFANTS

QUESTIONNAIRE SANTÉ

INTRODUCTION

Ce questionnaire comporte des questions au niveau des habitudes de vie, de la santé et la nutrition de votre enfant. Je vais compléter ce questionnaire avec vous, si les questions ne semblent pas claires n'hésitez pas à me demander des informations complémentaires afin que vous puissiez bien les comprendre. Vous pouvez ne pas répondre à une question qui vous rend mal à l'aise ou qui vous gêne. Il est à noter que toutes les informations recueillies au cours de cette étude resteront strictement confidentielles. Aucune autre personne à l'exception de celles impliquées dans le projet ne pourra avoir accès à ces données.

DONNÉES GÉNÉRALES

1. Quel est votre prénom?

Prénom : _____

Ne répond pas : _____

2. Quel est le prénom de votre enfant :

Prénom : _____

NRP : _____

3. Est-ce que votre enfant a toujours habité à cette adresse ?

1. Oui ☐

2. Non ☐

3. NSP ☐

Si non, quelles sont les adresses de résidences antérieures de votre enfant ainsi que la période (date d'arrivée et de départ) d'habitation à ces adresses?

Période	Adresse	Ville/pays
Arrivée Départ		
exemple : 2006 à 2007	10, rue Roy	Québec

20 _____ à 20 _____		
20 _____ à 20 _____		
20 _____ à 20 _____		
20 _____ à 20 _____		
20 _____ à 20 _____		

4. Actuellement, en vous incluant, combien d'adultes et d'enfants habitent dans votre résidence plus d'une journée par semaine en moyenne?

- _____ nombre d'adultes plus de 5 jours par semaine
 _____ nombre d'adultes de 2 à 4 jours par semaine
 _____ nombre d'enfants plus de 5 jours par semaine
 _____ nombre d'enfants de 2 à 4 jours par semaine

5. Quel est le lien de parenté avec l'enfant, le sexe et l'âge de toutes les personnes qui habitent dans la maison, en commençant par vous-même.

Lien de parenté	Sexe (M/F)	Âge	
		Ans	Mois (si < 1 an)
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			

LES HABITUDES DE VIE DE L'ENFANT

Les questions suivantes concernent les milieux de garde de l'enfant et ses habitudes de vie qui pourraient nous aider à identifier des sources potentielles d'exposition au plomb.

6. Au cours des 3 derniers mois, votre enfant a-t-il fréquenté un milieu de garde?

1. Oui ☐
 2. Non ☐

Si oui, est-ce :

Milieu de garde	Heures par jour	Fréquence		D'après vous quel est l'état d'entretien du milieu de garde		
		Jour / sem.	Jour / mois	Bon	Détérioré	NSP
a. Chez un autre membre de la famille				☐	☐	☐
b. Garde familiale				☐	☐	☐
c. Centre de la petite enfance (autre que garde familiale)				☐	☐	☐

d. Milieu de garde scolaire				☐	☐	☐
e. Autre, précisez :				☐	☐	☐

Pouvez-vous préciser le nom et la ville où est située le milieu de garde fréquenté par votre enfant durant les 3 derniers mois

Fréquente le milieu de garde présentement	Nom du service de garde	Ville
☐		
☐		
☐		

7. Votre enfant fréquente-t-il une école?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez :

- Le niveau : _____
- Le nom de l'école : _____
- La commission scolaire : _____

Votre enfant utilise-t-il le service alimentaire de l'école pour dîner?

Oui ☐ Si oui, précisez le nombre de fois par semaine : ____/ sem.

Non ☐

8. Votre enfant fréquente-t-il régulièrement des résidences âgées de plus de 30 ans?

1. Oui ☐

2. Non ☐

3. NSP ☐

9. Au cours des 3 derniers mois, votre enfant s'est-il absenté de la résidence plus de 2 semaines consécutives?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez le mois et la durée de l'absence ainsi que le ou les endroits :

Mois	Durée	Endroit

10. Au cours du dernier mois, votre enfant a-t-il utilisé une suce?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, est-ce que votre enfant l'utilisait :

À l'intérieur dans la résidence :

1. Tous les jours ☐

2. Au moins 1 fois / semaine ☐

3. Moins 1 fois / semaine ☐

4.. Jamais ☐

À l'extérieur de la résidence :

1. Tous les jours ☐

2. Au moins 1 fois / semaine ☐

3. Moins 1 fois / semaine ☐

4.. Jamais ☐

11. Votre enfant

	Jamais	Rarement (<1 fois / mois)	À l'occasion (>1 fois / sem.)	Toujours (>1 fois / jour)
a. Suce-t-il son pouce/doigts?	☐	☐	☐	☐
b. Se ronge-t-il les ongles?	☐	☐	☐	☐
c. A-t-il tendance à gratter, sucer ou mordiller la peinture des portes, des fenêtres ou des murs?	☐	☐	☐	☐
d. A-t-il tendance à gratter, sucer ou mordiller la peinture de d'autres objets (ex : meubles, objets de décoration, etc.)?	☐	☐	☐	☐

12. Votre enfant porte-t-il un des objets suivants à la bouche?

	Oui	Non	Précisez
a. Jouets	☐	☐	
b. Écailles de peinture	☐	☐	
c. Vénitiennes	☐	☐	
d. Objets comportant des soudures (objets de décoration, vitrail, etc.)	☐	☐	
e. Terre, gazon	☐	☐	
f. Autres (objets peints, crayons, bijoux, cigarettes, etc.)	☐	☐	

13. À quel âge votre enfant a-t-il commencé à marcher?

_____ ☐ mois ☐ ans

14. Votre enfant se lave-t-il les mains avant les repas?

1. Oui ☐

2. Non ☐

NSP/NRP ☐

Si oui précisez la fréquence :

1. À tous les repas (Fréquemment) ☐

2. Au moins 1 repas / jr (À l'occasion) ☐

3. Moins d'un repas / jr (Rarement) ☐

15. En vous référant aux 3 derniers mois, votre enfant a-t-il joué à l'extérieur? On ne pourra se fier à cette question car celui qui est recruté en Mars répondra NON car c l'hiver ???

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez :

a. À la maison :

Lieux où votre enfant joue <u>le plus souvent</u>	Votre enfant y joue :				Durée de la période de jeux (hr/jr)	Quel est le recouvrement du terrain?
	Chaque jour	Au moins une fois par semaine	Moins d'une fois par semaine	NSP		
1. Terrain résidentiel	☐	☐	☐	☐		Gazon ☐ Terre ☐ Gravier ☐ Autre ☐ _____
2. Patio / balcon	☐	☐	☐	☐		Gazon ☐ Terre ☐ Gravier ☐ Autre ☐ _____
3. Terrain de jeux	☐	☐	☐	☐		Gazon ☐ Terre ☐ Gravier ☐ Autre ☐ _____
4. Autres	☐	☐	☐	☐		Gazon ☐ Terre ☐ Gravier ☐ Autre ☐ _____

b. À la garderie (école) :

Lieux où votre enfant joue le <u>plus souvent</u>	Votre enfant y joue :				Durée de la période de jeux (hr/jr)	Quel est le recouvrement?
	Chaque jour	Au moins une fois par semaine	Moins d'une fois par semaine	NSP		
1. Terrain	☐	☐	☐	☐		Gazon ☐ Terre ☐ Gravier ☐ Autre ☐ _____
2. Patio / balcon	☐	☐	☐	☐		Gazon ☐ Terre ☐ Gravier ☐ Autre ☐ _____
3. Terrain de jeux	☐	☐	☐	☐		Gazon ☐ Terre ☐ Gravier ☐ Autre ☐ _____
4. Autres	☐	☐	☐	☐		Gazon ☐ Terre ☐ Gravier ☐ Autre ☐ _____

16. En vous référant aux 3 derniers mois, Nommer les pièces- où votre enfant joue ou se détend au moins une fois par semaine?

Pièces	Étage	Chaque jour	Au moins 1 fois/sem
a. Chambre de l'enfant		☐	☐
b. Autre chambre		☐	☐
c. Salle familiale 1		☐	☐
d. Salle familiale 2		☐	☐
e. Cuisine		☐	☐
f. Hall d'entrée		☐	☐
Autres pièces, précisez :			
g.		☐	☐
h.		☐	☐
i.		☐	☐
j.		☐	☐

SANTÉ DE L'ENFANT

Les questions suivantes concernent la santé de votre enfant depuis sa naissance.

17. Quel est le poids et la taille de l'enfant :

Poids : _____ kg ou _____ lbs

Taille : _____ m ou _____ pi

18. Votre enfant est-il né?

1. À terme (37 semaines ou plus) ☐

2. Avant terme (moins de 37 semaines) ☐ , précisez le nombre de semaines :

_____ 3. NSP ☐

19. Combien pesait votre enfant à la naissance?

a. _____ lbs _____ onces

b. _____ grammes

NSP ☐

20. Votre enfant a-t'il déjà été hospitalisé depuis sa naissance?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez :

a. La cause de l'hospitalisation : _____

b. La date de l'hospitalisation : _____

c. La durée de l'hospitalisation : _____ jours, _____ mois, _____ années

21. Votre enfant est-il suivi par un médecin pour une maladie chronique?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez :

a. La maladie : _____

b. La date du diagnostic : _____

22. Votre enfant a-t-il déjà subi une fracture d'un de ses membres?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez :

a. Le membre : _____

b. La date du traumatisme : _____

23. Votre enfant a-t'il eu des difficultés d'apprentissage ou de développement?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, a-t'il consulté un spécialiste?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez :

a. Le type de spécialiste consulté : _____

b. La date de la consultation : _____

c. La difficulté diagnostiquée : _____

24. Votre enfant est-il suivi par un professionnel de la santé pour un problème de comportement alimentaire (anorexie, ingestion de substances non-comestibles, etc.)?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez :

a. Le type de spécialiste consulté : _____

b. La date de la consultation : _____

c. Le problème diagnostiqué : _____

25. Au cours de la dernière année, votre enfant a-t-il pris sur une base régulière des médicaments :

	Oui	Non	Dose	Date de début	Durée
<u>Prescrits</u> , précisez :	☐	☐			
1.					
2.					
3.					
4.					
<u>Non-prescrits</u> , précisez	☐	☐			
5.					
6.					
7.					
8.					

26. Au cours de la dernière année, votre enfant a-t-il pris des :

	Oui	Non	Noms du produit	Dose	Date de début	Durée
a. Vitamines						
Vitamine C	☐	☐				
Vitamine D	☐	☐				
Multivitamines	☐	☐				
b. Minéraux						
Fer	☐	☐				
Calcium	☐	☐				
c. Autres	☐	☐				

NUTRITION DE L'ENFANT

27. Votre enfant a-t-il été allaité?

1. Oui ☐
2. Non ☐
3. NSP ☐

1. Quel âge avait-il quand vous avez commencé à le nourrir au sein?

Jour ☐ Semaines ☐ Mois ☐ NSP ☐ Refus ☐

2. Quel âge avait-il quand vous avez arrêté de le nourrir au sein?

_____ Je lui en donne encore ☐

Jour ☐ Semaines ☐ Mois ☐ NSP ☐ Refus ☐

28. Votre enfant a-t-il consommé des formules de lait commercial pour bébé?

1. Oui ☐
2. Non ☐
3. NSP ☐

1. Est-ce que ces formules contenaient du fer ajouté?

1. Oui ☐
2. Non ☐
3. NSP ☐

2. Quel âge avait-il quand vous avez commencé à lui donner des formules de lait commercial pour bébé?

Jour ☐ Semaines ☐ Mois ☐ NSP ☐ Refus ☐

3. Les formules commerciales étaient-elles préparées avec de l'eau du robinet?

- 1. Oui ☐
- 2. Non ☐
- 3. NSP ☐

4. Quel est le minimum de formules de lait qui a été consommé par votre enfant dans une journée?

_____ onces

5. Quel est le maximum de formules de lait qui a été consommé par votre enfant dans une journée?

_____ onces

6. Quel âge avait-il quand vous avez cessé de lui en donner?

_____ Je lui en donne encore ☐

Jour ☐ Semaines ☐ Mois ☐ NSP ☐ Refus ☐

29. A-t-il consommé du lait de vache

- 1. Oui ☐
- 2. Non ☐
- 3. NSP ☐

1. Quel pourcentage de matières grasses contenait le lait?

- 1. 3.25 % ☐
- 2. 2 % ☐
- 3. 1 % ☐
- 4. Écrémé ☐
- 5. NSP ☐

2. Quel âge avait-il quand vous avez commencé à lui donner du lait de vache?

Jour ☐ Semaines ☐ Mois ☐ NSP ☐ Refus ☐

3. Quel âge avait-il quand vous avez cessé de lui en donner?

_____ Je lui en donne encore ☐

Jour ☐ Semaines ☐ Mois ☐ NSP ☐ Refus ☐

30. De façon générale, utilisez-vous l'eau du robinet pour :

a. Préparation de la nourriture

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez la fréquence d'utilisation de l'eau chaude et froide du robinet ainsi que le temps que vous la laissez couler :

	Rarement (< 1 fois / sem.)	Fréquemment (>1 fois / sem.)	Toujours (Tous les jours)	Temps d'écoulement (secondes)
a. Eau chaude	☐	☐	☐	
b. Eau froide	☐	☐	☐	

b. Préparation des boissons

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez la fréquence d'utilisation de l'eau chaude et froide du robinet ainsi que le temps que vous la laissez couler :

	Rarement (< 1 fois / sem.)	Fréquemment (>1 fois / sem.)	Toujours (Tous les jours)	Temps d'écoulement (secondes)
a. Eau chaude	☐	☐	☐	
b. Eau froide	☐	☐	☐	

31. Combien de temps laissez-vous couler l'eau avant de l'utilisez?

a. Le matin :

b. Après une longue période :

32. À votre connaissance, au cours des 3 derniers mois, votre enfant a-t-il consommé de l'eau de robinet au service de garde ou à l'école?

1. Oui ☐

2. Non ☐

3. NSP ☐

4. Ne s'applique pas ☐

33. Possédez-vous un jardin (potager)?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, au cours des 3 derniers mois, votre enfant a-t-il consommé des légumes de votre jardin?

1. Oui ☐

2. Non ☐

34. Au cours des 3 derniers mois, combien de repas complets par jour sont consommés par votre enfant?

1. _____ repas

2. NSP ☐

35. Au cours des 3 derniers mois, combien de collations par jour sont consommées par votre enfant?

1. _____ collations

2. NSP ☐

Les questions suivantes concernent la fréquence de consommation moyenne de certains aliments par votre enfant.

36. Habituellement, à quelle fréquence votre enfant consomme t'il les aliments suivants (à la maison ou au service de garde).

VIANDE ET SUBSTITUTS <i>1 portion = un jeu de cartes</i>	FRÉQUENCE DE CONSOMMATION				
	JAMAIS	À L'OCCASION (<i>< 1 portion/mois</i>)	PAR JOUR	PAR SEMAINE	PAR MOIS
1. Bœuf	☐		☐	☐	☐
2. Volaille (Poulet, dinde, etc.)	☐		☐	☐	☐
3. Porc, jambon	☐		☐	☐	☐
4. Agneau, veau, etc.	☐		☐	☐	☐
5. Foie (veau, porc, poulet, etc.)	☐		☐	☐	☐
6. Poissons maigres (Sole, aiglefin, morue, etc.)	☐		☐	☐	☐
7. Poissons gras (thon rouge, sardine, saumon, <u>truite d'élevage</u> , etc.)	☐		☐	☐	☐
8. Sardine ou saumon cannés avec os	☐		☐	☐	☐
9. Fruits de mer	☐		☐	☐	☐
10. Boudin	☐		☐	☐	☐
11. Viandes pressées	☐				
<i>1 portion = 2 œufs</i>					
12. Œuf	☐		☐	☐	☐
<i>1 portion = creux de la main</i>	☐		☐	☐	☐
13. Légumineuse (pois chiches, lentilles, fèves)	☐		☐	☐	☐
14. Noix (Amandes, noix du brésil, de Grenoble, etc.)	☐		☐	☐	☐
15. Graines de sésame, de tournesol, etc.	☐		☐	☐	☐
16. Tofu	☐		☐	☐	☐
17. Arachides entières	☐		☐	☐	☐
<i>1 portion = 1 balle de golf</i>	☐		☐	☐	☐
18. Beurre d'arachides	☐		☐	☐	☐
LÉGUMES ET FRUITS					
<i>1 portion = 1 ampoule</i>					
19. Épinards, betteraves, rhubarbes	☐		☐	☐	☐
20. Autres légumes verts (brocoli, asperges, etc.)	☐		☐	☐	☐
21. Chou, chou-fleur, chou de Bruxelles	☐		☐	☐	☐
22. Poivrons rouges, verts	☐		☐	☐	☐
23. Pomme de terre	☐		☐	☐	☐
24. Pommes de terre douces	☐		☐	☐	☐
25. Tomates	☐		☐	☐	☐
26. Agrumes	☐		☐	☐	☐
27. Ananas	☐		☐	☐	☐
28. Raisin	☐		☐	☐	☐
29. Abricot	☐		☐	☐	☐
30. Prune	☐		☐	☐	☐
31. Cantaloup	☐		☐	☐	☐
32. Fraise	☐		☐	☐	☐

33. Pêche	☐		☐	☐	☐
34. Bananes					
35. Fruits séchés	☐		☐	☐	☐
	FRÉQUENCE DE CONSOMMATION				
<i>1 portion = 1 petit verre (4 oz)</i>	JAMAIS	À L'OCCASION <i>(<1 portion/mois)</i>	PAR JOUR	PAR SEMAINE	PAR MOIS
36. Jus de fruits pur					
37. Jus de fruits enrichis de calcium					
38. Jus de tomates/légumes					
PRODUITS CÉRÉALIERS					
<i>1 portion = 1 tranche</i>					
39. Pain blanc					
40. Pain à grains entiers					
<i>1 portion = ½ bagel</i>					
41. Bagel					
<i>1 portion = 1 muffin</i>					
42. Muffin au son					
<i>1 portion = creux de la main</i>					
43. Gruau					
44. Germe de blé, son de blé, son d'avoine					
45. Céréales chaudes					
46. Céréales pour enfants					
47. Céréales à grains entiers (Muslix, All Bran, Mini-wheats, etc.)					
48. Autres céréales à déjeuner enrichies (Froot Loops, Rice Krispies, etc.)					
<i>1 portion = jeu de cartes</i>					
49. Nouilles aux œufs enrichies					
50. Pâtes alimentaires : Macaroni, spaghetti, etc.					
51. Riz					
LAIT ET SUBSTITUTS					
<i>1 portion = 1 petit verre (4 oz)</i>					
52. Lait écrémé					
53. Lait 1 %					
54. Lait 2 %					
55. Lait 3,25 %					
56. Lait de soya non enrichi					
57. Lait de soya enrichi					
58. Autre lait					
<i>1 portion = Index et majeur collés</i>					
Fromages :					
59. - En tranches, cheddar, Ficello, etc					
60. - À la crème ou genre Cheez Whiz					
61. - Cottage					
62. Autres fromages					
<i>1 portion = 1 portion individuelle</i>					
63. Yogourt nature					
64. Yogourt avec saveur					
65. Yogourt en breuvage					

66. Yogourt genre Petit Danone					
67. Crème glacée / yogourt glacé					
68. Pudding préparé avec du lait					
AUTRES					
<i>1 portion = 1 balle de golf</i>					
69. Margarine molle					
70. Beurre					
71. Huile de maïs					
72. Huile de canola					
<i>1 portion = 1 petit verre (4 oz)</i>					
Eau du robinet					

37. Quel type d'eau utilisez-vous pour la préparation de la nourriture et quelle est la fréquence de consommation?

	Type d'eau	Précisez	Fréquence de consommation				
			À l'occasion	Portion	Par jour	Par semaine	Par mois
a. Cuisson des légumes (1 portion = ½ tasse)			☐		☐	☐	☐
b. Jus préparé avec eau (1 portion = 4 oz = petit verre)			☐		☐	☐	☐
c. Céréales de bébé avec eau (1 portion = 30 g)			☐		☐	☐	☐
d. Pâtes alimentaires/riz (1 portion = jus de cartes = ½ tasse)			☐		☐	☐	☐
e. Friandises glacées ou non préparées avec eau (sucettes glacées, jello) (1 portion = 4 oz)			☐		☐	☐	☐

HABITUDES DE VIE DES RÉSIDENTS

38. Pour chacun des membres de la résidence :

	Occupent-ils un emploi présentement		NRP	NSP
	Oui	Non		
a. Mère	☐	☐	☐	☐
b. Père	☐	☐	☐	☐
c. Autre membre (1)	☐	☐	☐	☐

d. Autre membre (2)	☐	☐	☐	☐
---------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Cochez si la situation s'applique :

Situations professionnelles	Mère	Père	Autre membre (1)	Autre membre (2)
a. Production de munitions ou d'explosifs :	☐	☐	☐	☐
b. Garagiste	☐	☐	☐	☐
c. Recyclage ou manufacture de batteries	☐	☐	☐	☐
d. Fonderies (laiton, bronze, cuivre, fer)	☐	☐	☐	☐
e. Construction, maintenance ou réparation de ponts, tunnels ou routes	☐	☐	☐	☐
f. Production, épissage ou décapage de câbles ou fils électriques	☐	☐	☐	☐
g. Manufacture de céramique ou de poteries :	☐	☐	☐	☐
h. Travail utilisant des armes à feu	☐	☐	☐	☐
i. Manufacture, coloration ou recyclage de verre	☐	☐	☐	☐
j. Rénovation ou construction	☐	☐	☐	☐
k. Réduction du plomb	☐	☐	☐	☐
l. Production ou fusion de plomb	☐	☐	☐	☐
m. Usine d'alliage de plomb	☐	☐	☐	☐
n. Installation ou manufacture de composants de plomberie	☐	☐	☐	☐
o. Manufacture de machinerie et d'équipement industriel	☐	☐	☐	☐
p. Accessoires et moteur de véhicule	☐	☐	☐	☐
q. Préparation et utilisation de préparations chimiques	☐	☐	☐	☐
r. Manufacture de caoutchouc	☐	☐	☐	☐
s. Sablage, ponçage, grattage de peinture au plomb	☐	☐	☐	☐
t. Utilisation de peinture à base de plomb	☐	☐	☐	☐
u. Soudage de métal	☐	☐	☐	☐

v. Autre, précisez :	☐	☐	☐	☐
----------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

39. Est-ce que l'un des membres de la résidence les pratique l'un des passe-temps suivants??

Précisez le lien de cette personne avec l'enfant, l'endroit où est pratiquée l'activité la fréquence à laquelle l'activité a été réalisée

Activités	Oui	Non	Lien avec l'enfant	Endroit où l'activité est réalisée	Fréquence	
					Nombre de fois par	
					mois	ou année
a. Réalisation de modèles réduits (utilisation de colle)	☐	☐				
b. Vitrail	☐	☐				
c. Peinture	☐	☐				
d. Soudure	☐	☐				
e. Poterie	☐	☐				
f. Bijoux	☐	☐				
g. Céramique	☐	☐				
h. Souffleur de verre	☐	☐				
i. Fabrication de plomb de chasse ou pêche	☐	☐				
j. Chasse / tir sportif	☐	☐				
k. Fabrication de figurines ou objets décoratifs en plomb	☐	☐				
l. Décapage de peinture de mobiliers anciens, véhicules ou bateaux	☐	☐				

40. Parmi l'entourage de votre enfant, y a-t-il quelqu'un qui est suivi dans son milieu de travail pour une exposition au plomb?

1. Oui ☐

2. Non ☐

3. NSP ☐

Si oui, précisez :

a. Lien avec l'enfant (père, mère, frère, sœur, gardienne, amis, etc.) : _____

b. Le type d'exposition au milieu de travail : _____

41. Au cours de la dernière année, est-ce que votre enfant ou une personne dans l'entourage de votre enfant a présenté un dosage de plomb sanguin supérieur à 10 µg/dL?

1. Oui ☐

2. Non ☐

3. NSP ☐

Si oui, précisez :

a. La personne (enfant, père, mère, frère, sœur, amis, autre) : _____

b. La cause : _____

c. La date du diagnostic : _____

42. Au cours des 3 derniers mois, y a-t-il quelqu'un qui fume régulièrement à l'intérieur de la résidence?

1. Oui ☐

2. Non ☐

3. NSP ☐

	Oui	Non	Nombre de fumeurs	Consommation totale par jour
a. Cigarettes	☐	☐		
b. Cigares	☐	☐		
c. Pipes	☐	☐		
d. Autres, précisez :	☐	☐		
	☐	☐		

43. Au cours des 3 derniers mois, votre enfant a-t-il été exposé sur une base régulière à la fumée secondaire ailleurs qu'à la résidence familiale?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez la fréquence :

1. Rarement (quelques fois / mois) ☐

2. À l'occasion (au moins une fois / sem.) ☐

3. Fréquemment (au moins 1 fois / jour) ☐

44. Avez-vous à l'intérieur de la maison des animaux de compagnie?

1. Oui ☐

2. Non ☐

Si oui, précisez le type, le nombre et identifier s'ils vont à l'extérieur :

Types	Nombre	Vont-ils à l'extérieur
a. Chien(s)		☐
b. Chat(s)		☐
c. Autre animal se promenant dans la maison (spécifiez)		☐

DONNÉES SOCIO- DÉMOGRAPHIQUES ET SOCIO- ÉCONOMIQUES
--

45. Quel est le pays de naissance de la mère biologique et du père biologique de l'enfant?

PAYS DE NAISSANCE		
	MÈRE	PÈRE
Canada	☐	☐
Chine	☐	☐
France	☐	☐
Allemagne	☐	☐
Italie	☐	☐
Indes	☐	☐
Grèce	☐	☐
Hongrie	☐	☐
Pays-Bas / Hollande	☐	☐
Portugal	☐	☐
États-Unis	☐	☐
Viet Nam	☐	☐
Jamaïque	☐	☐
Tunisie	☐	☐
Libbie	☐	☐
Algérie	☐	☐
Arabie Saoudite	☐	☐
Pakistan	☐	☐
Mexique	☐	☐
Haïti	☐	☐
Maroc	☐	☐
Autre, précisez :	☐	☐

46. Quel est le groupe ethnique de la mère biologique et du père biologique de l'enfant?

GROUPE ETHNIQUE		
	MÈRE	PÈRE
Canadien français	☐	☐
Canadien anglais	☐	☐
Autochtone, précisez	☐	☐
Autre, précisez :	☐	☐

47. Quel est le plus haut niveau de scolarité que la mère et le père a complété?

SCOLARITÉ	MÈRE	PÈRE
1. Études primaires partielles	☐	☐
2. Études primaires complétées (6 ^{ième} ou 7 ^{ième} année)	☐	☐
3. Études secondaires partielles	☐	☐
4. Douzième année ou secondaire V ou DES	☐	☐
5. Études partielles dans un Cégep, collège commercial privé, institut technique	☐	☐
6. Diplôme ou certificat d'études dans un Cégep, collège commercial privé	☐	☐
7. Études partielles à l'Université	☐	☐
8. Certificat, baccalauréat, maîtrise, ou doctorat acquis	☐	☐
88. NSP	☐	☐
99. NRP	☐	☐

48. Dans quelle classe se situe l'ensemble des revenus familiaux bruts pour une année?

- 1. Moins de 19 999\$ ☐
- 2. 20 000\$ à 39 999\$ ☐
- 3. 40 000\$ à 59 999\$ ☐
- 4. 60 000\$ à 79 999\$ ☐
- 5. 80 000\$ à 99 999\$ ☐
- 6. 100 000\$ et plus ☐
- 99. NRP ☐

49. Si un suivi supplémentaire devrait être effectué pour ce projet, est-ce que nous pouvons vous contacter à nouveau afin de compléter ce suivi?

- 1. Oui ☐
- 2. Non ☐

Merci d'avoir pris le temps de compléter ce questionnaire avec moi.

Matériels supplémentaires pour l'article #1

Manuscript Title:

Colder-to-Warmer changes in Children's blood lead concentrations are related to previous blood lead status: results from systematic review of prospective studies

Authors' names:

Gerard Ngueta ^{a,b,*}, Catherine Gonthier ^a, Patrick Levallois ^{a,b,c}

^aPopulation Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHUQ Research Center, Laval University, Quebec, QC, Canada; ^bDepartment of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Laval University, Quebec, QC, Canada; ^cNational Public Health Institute of Quebec, QC, Canada

Corresponding author:

Gerard Ngueta, Population Health and Optimal Health Practices Research Unit, CHUQ Research Center, Laval University, 2875 Bld Laurier, Delta II (Floor 6), G1V 2M2, Quebec, QC, Canada. Phone: +1-418-525-4444 Ext. 46529, Fax: +1-418-654-2726; Email: Gerard.Ngueta@crchuq.ulaval.ca

Supplementary Material S1

EMBASE

('blood lead'/exp OR 'lead poisoning'/exp) AND (season* OR climate/exp OR periodicity/exp OR monthly OR yearly OR daily OR rythm*) AND (child* OR infant/exp OR preschool) AND ([english]/lim OR [french]/lim)

Pubmed

("Blood lead" OR "Lead poisoning") AND (Season* OR Time OR Period* OR Rythm* OR cycl* OR climat* OR temporal OR trend OR daily OR monthly OR yearly OR change OR varia*)

("Blood lead"[TIAB] OR "Lead poisoning"[TIAB]) AND (Season*[TIAB] OR Time[TIAB] OR Period*[TIAB] OR Rythm*[TIAB] OR cycl*[TIAB] OR climat*[TIAB] OR temporal[TIAB] OR trend[TIAB] OR daily[TIAB] OR monthly[TIAB] OR yearly[TIAB] OR change[TIAB] OR varia*[TIAB])

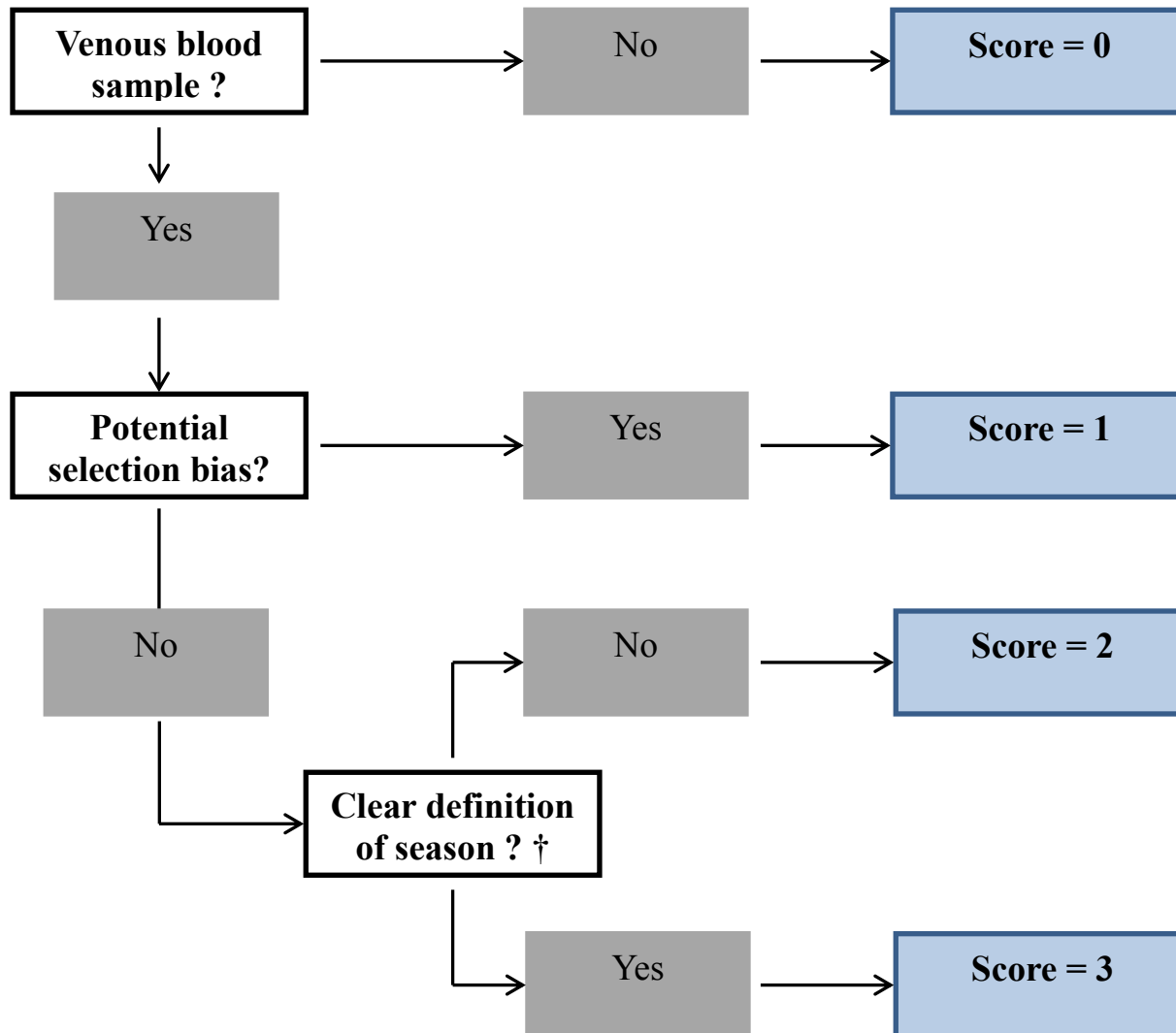
Web of Science

TS=(Blood lead OR Lead poisoning OR Lead intoxication) AND TS=(Season* OR Climate OR Temporal OR Rythm* OR Periodicity OR Monthly OR Daily OR Trend OR Varia*) AND TS=(Child* OR Infant)

CINHAL

(Blood lead OR Lead poisoning OR lead intoxication) AND (season* OR climate OR periodicity OR monthly OR yearly OR daily OR rythm*) AND (Child* OR infant OR preschool)

Supplementary Material S2:



³⁹ **Supplementary material S2:** Chart used to rate the quality of the studies

Supplemental Table S3: Main characteristics of studies

Authors	Place of study	Date of study	Participants characteristics^a
Reigart &Whitlock [26]	Charleston (South Carolina) Latitude: 32°47' (USA)	Oct. 1972 – Sept. 1973	Mean age: 3.3 year-old Black (100%), Males (53%)
McCusker [11]	Brownsville (Brooklyn-NY) Latitude: 40°40' (USA)	Winter cohorts From Dec,1 (1970) to Feb 28(1971) Summer cohorts : From July, 1 (1970) to Sept,1 (1970)	From 10 months to 12 year-old [0-2 years old (33.3%), 3-4 years old (33.3%), and ≥5 years old (33.3%)] Black (70%) Spanish-American (29%) Most from families on Welfare (73%), 20% with mothers with elementary school education and 36% high-school graduate
Baghurst et al . [17]	Port-Pirie Latitude: 33°10' (Australia)	May 1979 – May 1981	6-60 months of age Girls(48.0%), lowest socioeconomic status (33.1%), Feeding style (59.7% bottle, 34.5% Breast-milk)
U.S.EPA [24]	Boston Latitude:42°19' (USA)	Between 1979 and 1983	0-24 months of age Relatively high family income, With older mothers, Mostly White race, High socioeconomic status
Berglund et al. [18]	Stockholm (59°19'), Sunbyberg (59°36'), Sala (45°47'), Heby (59°56') (Sweden)	Oct. – Nov. 1992 Feb 1993 Oct. – Nov. 1994	1-3 yrs (Stockholm); 1-2 yrs (Sunbyberg), 1-4 yrs old (Sala) 1-4 yrs (Heby) Male (50%)
Nichani et al. [20]	Bombay Latitude:19°06' (India)	From December 2002 through August 2003	0–15 year-old Male (53.3%), Low socioeconomic status (57.7%)
Kemp et al. [19]	New-Jersey Latitude: 40°44' (USA)	Dec. 2001 – Sept. 2002	1–8 year-old 1-3 year-old (54.9%), Hispanic (35.9%), Black (64.1%)
Strand et al. [23]	North China	From April to Sept. 2003	12–24 months Spring (52.4% Male), Fall (53.4% Male)

^aSociodemographic characteristics as reported in the published paper;

Supplementary Table S4: Distribution of blood lead levels in included studies

Authors	Geometric Mean BLLs ($\mu\text{g dl}^{-1}$)	Geometric Standard deviation or 95% CI ($\mu\text{g dl}^{-1}$)	Median BLLs ($\mu\text{g dl}^{-1}$)	Range BLLs ($\mu\text{g dl}^{-1}$)
Reigart & Whitlock [26]	NA	NA	NA	NA
McCusker [11]	Between 24.5 and 58.7 depending on Cohort	NA	NA	NA
Baghurst et al. [17]	Warmer months 14.7 – 22.1 Colder months 13.9 – 21.0	Warmer months 1.02 – 1.03 Colder months 1.02	NA	NA
U.S.EPA [24]	2.13 (February) 7.52 (July)	1.22 ^a	NA	NA
Berglund et al. [18]	7.66 (Cold) 10.77 (Warm)	2.00 (Cold) 1.90 (Summer)	NA	NA
Nichani et al. [20]	3.0	1.4	2.8	0.9 – 7.7
Kemp et al. [19]	15.5 (Dec. – Feb.) 15.9 (Mar. – May) 16.1 (June – Aug.) 15.5 Sept. – Nov.)	11.8 – 16.0 (Dec. – Feb.) 10.7 – 13.7 (Mar. – May) 11.3 – 13.9 (June – Aug.) 12.6 – 16.4 (Sept. – Nov.)	NA	NA
Strand et al. [23]	Moonson season 9.1 Non-moonson season 7.3	Moonson season 5.7 Non-moonson season 4.0	NA	2.5 – 65.0

NA, Not available;

^aAverage value of standard deviation as reported in the original publication.

Supplementary Table S5: Quality of studies

Authors	Venous blood samples	Potential selection bias	Clear definition of season^a	Quality of study^b
Berglund et al.[18]	Yes	Less likely	No	2
Strand et al.[23]	Yes	Less likely	No	2
McCusker [11]	Yes	Yes	No	1
Kemp et al.[19]	Yes	Yes	Yes	1
Reigart and Whitlock [26]	Unknown			0
U.S.EPA [24]	Unknown			0
Baghurst et al. [17]	No			0
Nichani et al. [20]	No			0

^aDid authors specify how they divided the year or months included into seasons?

^bBased on our quality criteria rather than a standard published scale;

Matériels supplémentaires pour l'article #2

Title:

Exposure of young children to household water lead in the Montreal area (Canada):
The potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on
children's Blood lead concentration

Authors' names and affiliations:

Ngueta G^{a,b,*}, Prévost M^c, Deshommes E^c, Abdous B^{a,b}, Gauvin D^d, Levallois
P^{a,b,d}

^aCentre de recherche du CHUQ, Québec, Canada; ^bDépartement de médecine sociale
et préventive, Université Laval, Québec, Canada; ^cNSERC Industrial Chair on
Drinking Water Treatment and Distribution, Department of Civil, Geological and
Mining Engineering, École Polytechnique de Montréal, Montréal, Canada; ^dInstitut
national de santé publique du Québec, Québec, Canada.

* **Address correspondence to:** Gerard Ngueta, Population Health and Optimal
Health Practices Research Unit, CHUQ Research Center, Laval University, 2875
Boulevard Laurier (Édifice Delta 2), Étage 6 (Bureau 600), G1V 2M2 Quebec (Qc),
Canada., Office: +1-418-525-4444 Ext. 46529, Fax: +1-418-654-2726;
Email: Gerard.Ngueta@crchuq.ulaval.ca

Table S1: Lead analyses and QC/QA procedures for the first and second campaigns

	First campaign	Second campaign
Data collection	From September 10, 2009 to March 27, 2010	From June 22, 2011 to September 06, 2011
Water sampling	1-L sample after 5 minutes of flushing and 4 consecutive 1- L samples after a stagnation time of 30 minutes	1-L sample after 5 minutes of flushing and 4 consecutive 1-L samples after a stagnation time of 30 minutes
Lead analyses		
<i>Time of digestion</i>	24 hours	24 hours
<i>Material</i>	ICP-MS ^a using ion selection mode	ICP-MS ^a using ion selection mode
<i>Detection limit</i>	0.01 µg/L	0.01 µg/L
QC/QA procedures		
<i>Blank</i>	One blank was introduced every 20 water samples	One blank was introduced every 20 water samples
<i>Fortified blank</i>	Limits : 78.9% - 126.6% 1782 samples and 173 duplicates	
	<i>Correlation coefficient between samples and duplicates</i> : 0.9988	$r > 0.995$

^a*Inductively coupled plasma mass spectroscopy*

Table S2: Characteristics and distribution of homes

	LSL- Homes ^a	LSL+ Homes ^b	Total
N	128	177	305
Characteristics of Homes			
Construction year [N (%)]			
<i>Before 1950</i>	33 (25.8)	99 (55.9)	132 (43.3)
<i>1950 - 1959</i>	54 (42.2)	47 (26.6)	101 (33.1)
<i>1960 - 1969</i>	22 (17.2)	27 (15.3)	49 (16.1)
<i>After 1969</i>	19 (14.8)	4 (2.3)	23 (7.5)
Neighbourhoods [N (%)]			
<i>Mercier-Hochelaga-Maisonneuve</i>	27 (21.1)	60 (33.9)	87 (28.5)
<i>Saint-Laurent</i>	32 (25.0)	18 (10.2)	50 (16.4)
<i>Verdun</i>	31 (24.2)	34 (19.2)	65 (21.3)
<i>Villeray</i>	38 (29.7)	65 (36.7)	103 (33.8)
Types of residences [N (%)]			
<i>Single houses</i>	32 (25.0)	33 (18.6)	65 (21.3)
<i>Row houses</i>	81 (63.3)	123 (69.5)	204 (66.9)
<i>Multi-level houses</i>	15 (11.7)	21 (11.9)	36 (11.8)

^arefers to homes with a high probability of lead service lines; ^brefers to homes with a high probability of lead service lines;

Table S3: Comparison of independent time variables between homes sampled between September 2009 and March 2010 and those sampled between June 2011 and September 2011

	First campaign ^a	Second campaign ^b	p-value
N	205	100	
Flow rate (litre/s)	0.09 (0.08-0.10)	0.10 (0.09-0.10)	0.12
Type of residence			0.21
<i>Single houses</i>	43 (21.0)	22 (22.0)	
<i>Row houses</i>	134 (65.4)	70 (70.0)	
<i>Multi-levels houses</i>	28 (13.6)	8 (8.0)	
TapLevel ^c N(%)			0.06
0	7 (3.4)	0 (0.0)	
1	139 (67.8)	79 (79.0)	
2	51 (24.9)	16 (16.0)	
3	8 (3.9)	5 (5.0)	
Total number of residents N(%)			
2	3 (1.5)	2 (2.0)	0.58
3	47 (22.9)	24 (24.0)	
4	96 (46.8)	45 (45.0)	
5	44 (21.5)	18 (18.0)	
≥6	15 (7.3)	8 (8.0)	
Missing values	0 (0.0)	3 (3.0)	
Neighbourhoods N(%)			0.01
Mercier-Hochelaga	49 (23.9)	31 (31.0)	
St-Laurent	38 (18.5)	8 (8.0)	
Verdun	39 (19.0)	24 (24.0)	
Villeray	79 (38.5)	34 (34.0)	
Missing values	0 (0.0)	3 (3.0)	

^arefers to home samplings from September 10, 2009 to March 27, 2010; ^brefers to home samplings from June 22, 2011 to September 06, 2011; ^crefers to the floor level where tap was located (0=basement, 1=first floor level, 2= second floor level, 3=third floor level). P-values were obtained using the student t-test, Chi-squared test or Fischer's exact test.

Table S4: Median values (25th percentile-75th percentile) for water lead concentration (in µg/L) observed for different seasons.

	LSL- Homes ^a				LSL+ Homes ^b			
	Autumn	Winter	Summer	p-value ^c	Autumn	Winter	Summer	p-value ^c
N	38	70	20		34	63	80	
5MF5 ^d	0.22(0.17, 0.32)	0.22(0.15, 0.31)	0.56(0.37, 0.81)	<0.001	2.74(1.56, 4.85)	2.08(1.44, 2.75)	8.05(6.36, 10.08)	<0.0001
30MS1 ^e	0.59(0.41, 0.81)	0.73(0.48, 1.28)	1.31(0.68, 1.70)	0.011	4.58(2.64, 6.35)	3.33(2.60, 4.24)	9.47(7.44, 11.70)	<0.0001
30M2-4 ^f	0.38(0.27, 0.57)	0.44(0.31, 0.79)	0.80(0.44, 1.42)	0.004	5.67(2.51, 7.27)	2.95(2.41, 4.72)	10.28(7.83, 14.64)	<0.0001

^arefers to homes without lead service lines; ^brefers to homes with a high probability of lead service lines;

^cfrom Kruskal-Wallis test; ^d5MF5 refers to the sample collected after 5 minutes of flushing; ^e30MS1 refers to first-draw sample after a stagnation time of 30 minutes; ^f30MS2-4 refers to arithmetic mean from the second, third and fourth 1-L samples collected after a stagnation time of 30 minutes.

Table S5: Estimated non-linear regression coefficients (in µg/L) for seasonal variations in water lead concentration in the flushed and stagnant samples.

	Homes without lead service lines		Homes with a high probability of lead service lines	
	Flushed samples ^a	Stagnant samples ^b	Flushed samples ^a	Stagnant samples ^b
A	-0.21 (-0.29; -0.12)	-0.23 (-0.38; -0.10)	-3.61 (-4.18; -3.03)	-4.33 (-5.30; -3.35)
B	11.49 (-8.71; 31.70)	-11.32 (-38.05; 15.41)	48.09 (34.03; 62.15)	56.94 (37.20; 76.67)
C	0.41 (0.35; 0.47)	0.76 (0.67; 0.85)	5.12 (4.64; 5.61)	7.70 (6.89; 8.52)
MAPE ^c	0.18	0.14	0.09	0.13
Pseudo-R ²	50.26%	55.81%	68.82%	56.01%

Water lead level = $A * \sin[(2\pi/365.2) * (\text{Days} - B)] + C$; ^arefers to the sample collected after 5 minutes of flushing ^bThe four consecutive 1-L samples collected after a stagnation time of 30 minutes were combined and the arithmetic mean value modeled; ^cMean absolute percentage error.

Table S6: Estimated non-linear regression coefficients (in µg/L) for seasonal variations of water lead concentration in the flushed and stagnant samples in homes with a high probability of lead services lines.

	Whole sample (n=305)		Without single-houses (n=240)	
	Flushed samples ^a	Stagnant samples ^b	Flushed samples ^a	Stagnant samples ^b
A	-3.21 (-4.18; -3.03)	-4.33 (-5.30; -3.35)	-3.17 (-3.60; -2.75)	-3.87 (-4.68; -3.06)
B	48.09 (34.03; 62.15)	56.94 (37.20; 76.67)	43.94 (32.16; 55.71)	40.94 (22.83; 59.05)
C	5.12 (4.64; 5.61)	7.70 (6.89; 8.52)	4.61 (4.26; 4.96)	6.76 (6.10; 7.43)
MAPE ^c	0.09	0.13		
Pseudo-R ²	68.82%	56.01%	78.92%	63.70%

Water lead level = $A * \sin[(2\pi/365.2) * (\text{Days}-B)] + C$; ^arefers to the sample collected after 5 minutes of flushing ^bThe four consecutive 1-L samples collected after a stagnation time of 30 minutes were combined and the arithmetic mean value modeled; ^cMean absolute percentage error.

Table S7: Geometric mean (Geometric standard deviation) of WLL in homes without lead services lines (in µg/L)

	5MF	30MS1	30MS2	30MS3	30MS4
Survey 1^a (N = 108)					
Single houses (N = 26)	0.17 (1.25)	0.72 (1.35)	0.55 (1.29)	0.38 (1.29)	0.32 (1.27)
Row/Multilevels-houses (N = 82)	0.23 (1.20)	0.83 (1.27)	0.61 (1.23)	0.43 (1.23)	0.35 (1.21)
p-value	0.0246	0.4526	0.4887	0.4170	0.5814
≤ 3 persons living in homes (N = 21)	0.24 (1.22)	0.96 (1.30)	0.70 (1.26)	0.46 (1.26)	0.42 (1.24)
4 persons living in homes (N = 52)	0.17 (1.22)	0.58 (1.30)	0.49 (1.26)	0.37 (1.26)	0.29 (1.25)
≥ 5 persons living in homes (N = 35)	0.19 (1.24)	0.85 (1.33)	0.56 (1.28)	0.39 (1.29)	0.33 (1.27)
p-value	0.3599	0.8074	0.5318	0.6164	0.4390
Survey 2^b (N = 20)					
Single houses (N = 6)	0.26 (1.58)	1.05 (1.75)	0.43 (1.62)	0.40 (1.58)	0.20 (1.65)
Row/Multilevels-houses (N = 14)	0.32 (1.52)	1.17 (1.68)	0.82 (1.56)	0.62 (1.52)	0.52 (1.59)
p-value	0.6773	0.8530	0.2161	0.3446	0.0869
≤ 3 persons living in homes (N = 4)	0.19 (1.67)	0.75 (2.03)	0.29 (1.68)	0.30 (1.67)	0.14 (1.69)
4 persons living in homes (N = 5)	0.30 (1.45)	1.07 (1.67)	0.64 (1.45)	0.51 (1.45)	0.34 (1.46)
≥ 5 persons living in homes (N = 11)	0.27 (1.61)	1.02 (1.93)	0.40 (1.61)	0.43 (1.61)	0.25 (1.63)
p-value	0.3893	0.6040	0.6603	0.4694	0.3207
P for differences between survey 1 and survey 2					
Single houses	0.1767	0.7347	0.5861	0.3964	0.4418
Row/Multilevels-houses	0.7666	0.4029	0.3664	0.6268	0.8685
≤ 3 persons living in homes	0.1665	0.0795	0.5307	0.3313	0.0882
4 persons living in homes	0.4020	0.6094	0.4706	0.6012	0.3728
≥ 5 persons living in homes	0.2574	0.5093	0.4042	0.9946	0.8375

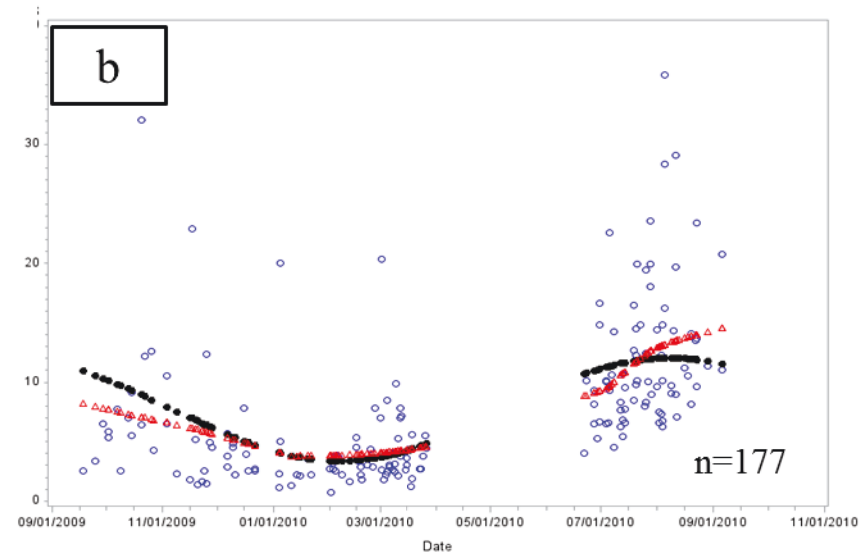
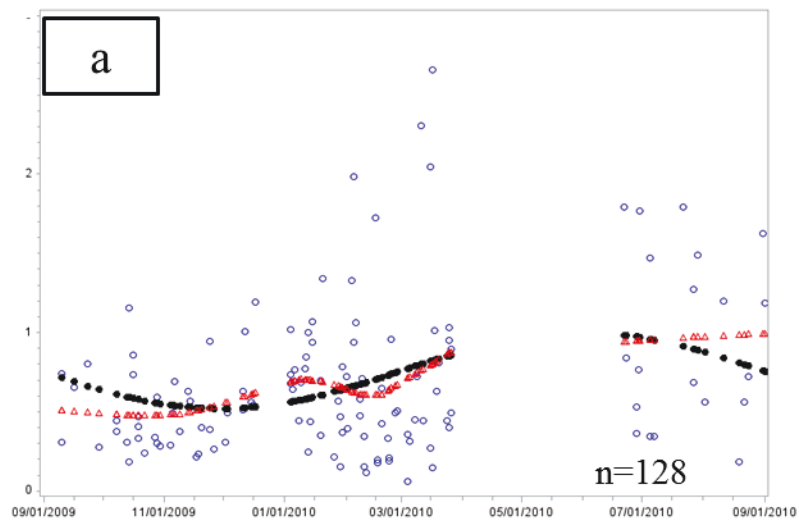
Means were obtained by ANCOVA. Models were adjusted for flow rate, neighborhood, construction year, and floor where tap was located. ^aFirst campaign from September, 10 (2009) to March, 27 (2010); ^bSecond campaign from June, 22 (2011) to September, 06 (2011).

Table S8: Geometric mean (Geometric standard deviation) of WLL in home with a high probability of lead service lines (in µg/L)

	5MF	30MS1	30MS2	30MS3	30MS4
Survey 1^a (N = 97)					
Single houses (N = 17)	3.47 (1.30)	6.90 (1.26)	6.35 (1.30)	7.53 (1.33)	9.19 (1.36)
Row/Multilevels-houses (N = 80)	1.82 (1.24)	3.66 (1.22)	3.24 (1.25)	3.54 (1.28)	3.18 (1.30)
p-value	0.0011	0.0004	0.0008	0.0006	<.0001
≤ 3 persons living in homes (N = 27)	2.38 (1.28)	4.53 (1.25)	3.97 (1.28)	4.12 (1.31)	4.65 (1.35)
4 persons living in homes (N = 46)	2.37 (1.27)	4.93 (1.25)	4.45 (1.27)	5.14 (1.30)	5.02 (1.34)
≥ 5 persons living in homes (N = 24)	2.88 (1.28)	5.50 (1.25)	5.10 (1.28)	6.12 (1.31)	6.40 (1.34)
p-value	0.3583	0.2771	0.1932	0.0641	0.1838
Survey 2^b (N = 80)					
Single houses (N = 16)	7.48 (1.22)	9.12 (1.22)	10.53 (1.25)	12.08 (1.29)	13.20 (1.34)
Row/Multilevels-houses (N = 64)	3.68 (1.17)	5.65 (1.17)	6.03 (1.19)	6.44 (1.23)	6.43 (1.26)
p-value	<.0001	0.0003	0.0005	0.0008	0.0007
≤ 3 persons living in homes (N = 21)	5.06 (1.22)	7.05 (1.22)	7.41 (1.24)	8.24 (1.29)	8.73 (1.33)
4 persons living in homes (N = 42)	5.37 (1.21)	7.47 (1.21)	7.69 (1.23)	8.94 (1.27)	9.06 (1.31)
≥ 5 persons living in homes (N = 15)	5.26 (1.20)	7.08 (1.20)	8.41 (1.22)	9.04 (1.27)	9.52 (1.30)
p-value	0.7693	0.9062	0.5082	0.6359	0.7235
P for differences between survey 1 and survey 2					
Single houses	0.1225	0.2226	0.2691	0.4621	0.9076
Row/Multilevels-houses	0.0642	0.0049	0.0120	0.0458	0.0779
≤ 3 persons living in homes	0.4409	0.3425	0.2251	0.0874	0.3881
4 persons living in homes	0.1383	0.1033	0.1312	0.4468	0.2175
≥ 5 persons living in homes	0.4399	0.1870	0.3294	0.6120	0.6746

Means were obtained by ANCOVA. Models were adjusted for flow rate, neighborhood, construction year, and floor where tap was located. ^aFirst campaign from September, 10 (2009) to March, 27 (2010); ^bSecond campaign from June, 22 (2011) to September, 06 (2011).

Water lead concentration ($\mu\text{g/L}$)



Water lead concentration ($\mu\text{g/L}$)

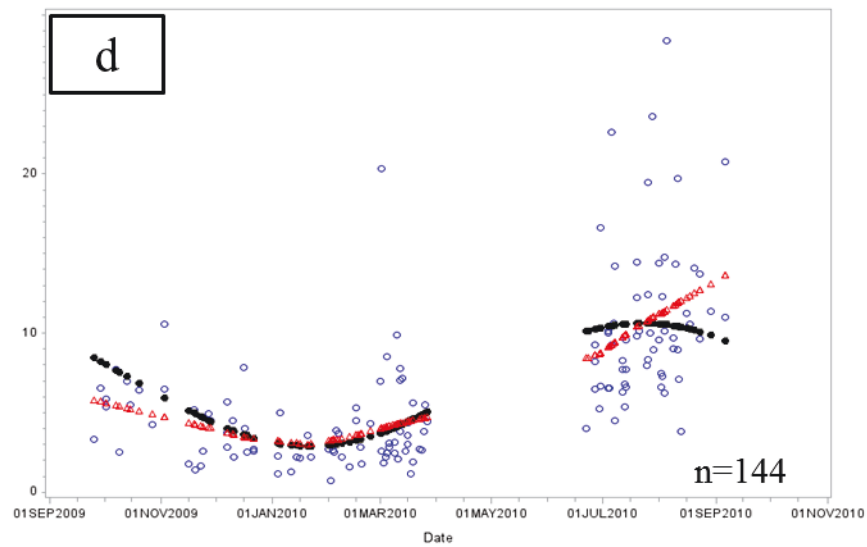
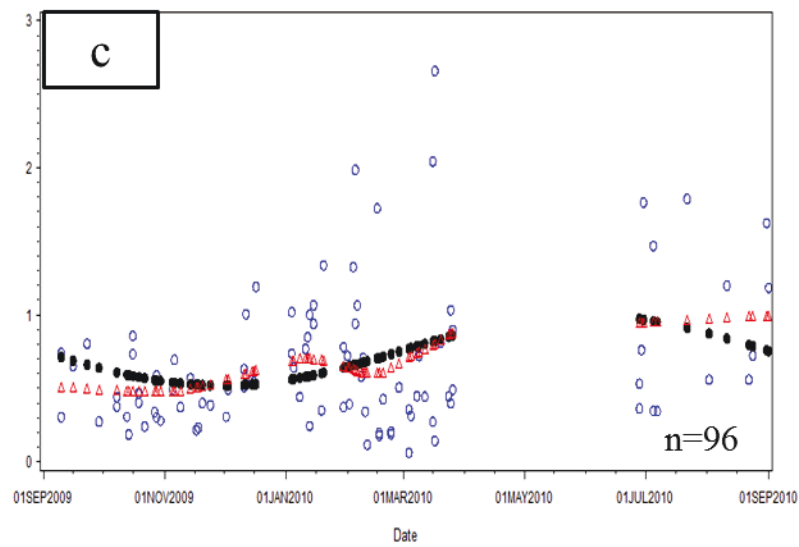


Figure S.2.: Temporal variations in water lead concentrations in the stagnant sample in homes without (left) and with lead service lines (right), based on the whole sample (above) and after excluding single-houses (below). Observed values (Blue circles), smooth curve (red triangle) and predicted values from non-linear regression (black dot).

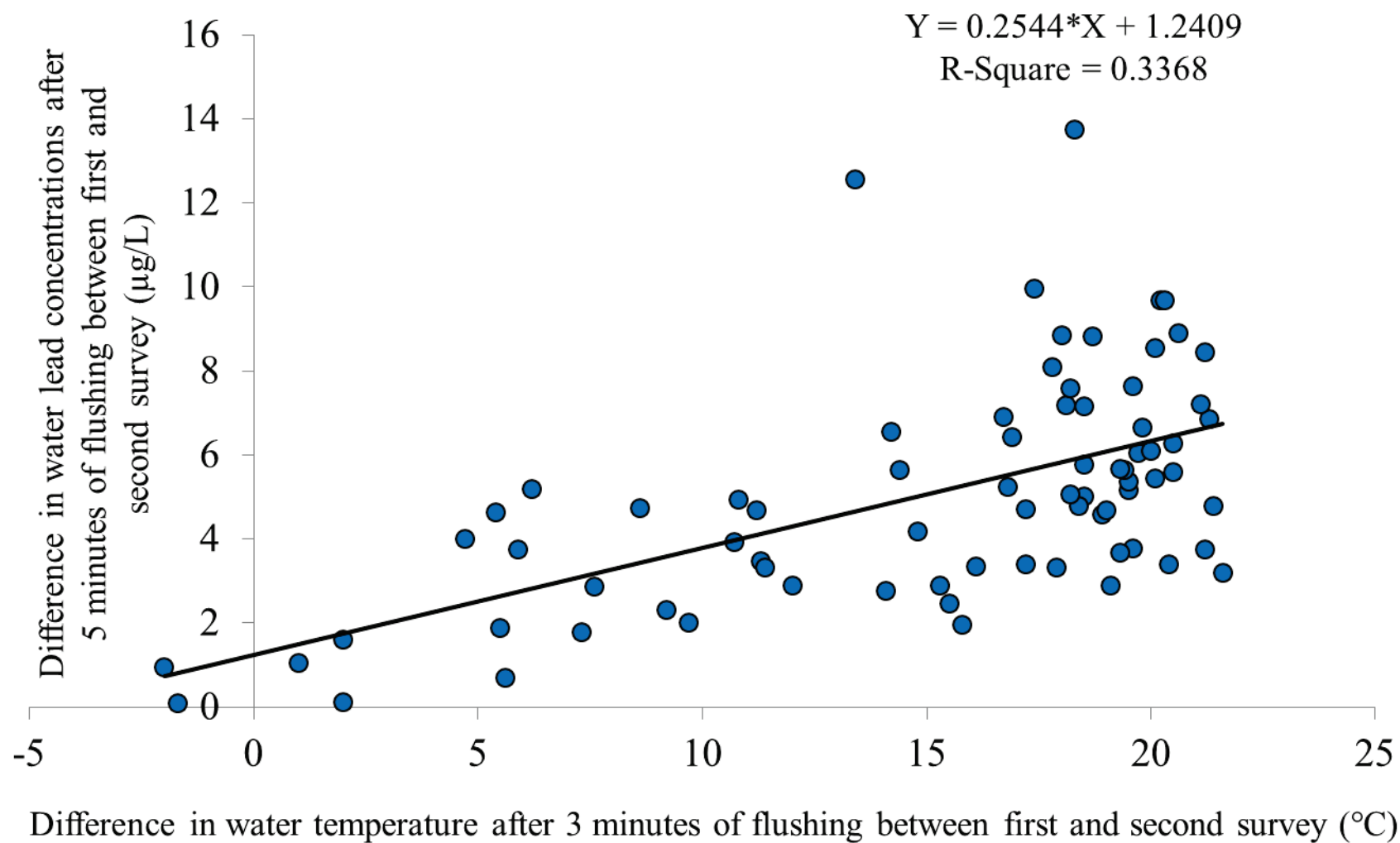


Figure S.3.: Predicted mean of lead concentration in flushed samples by changes in water temperature, in homes with high probability of lead services lines.

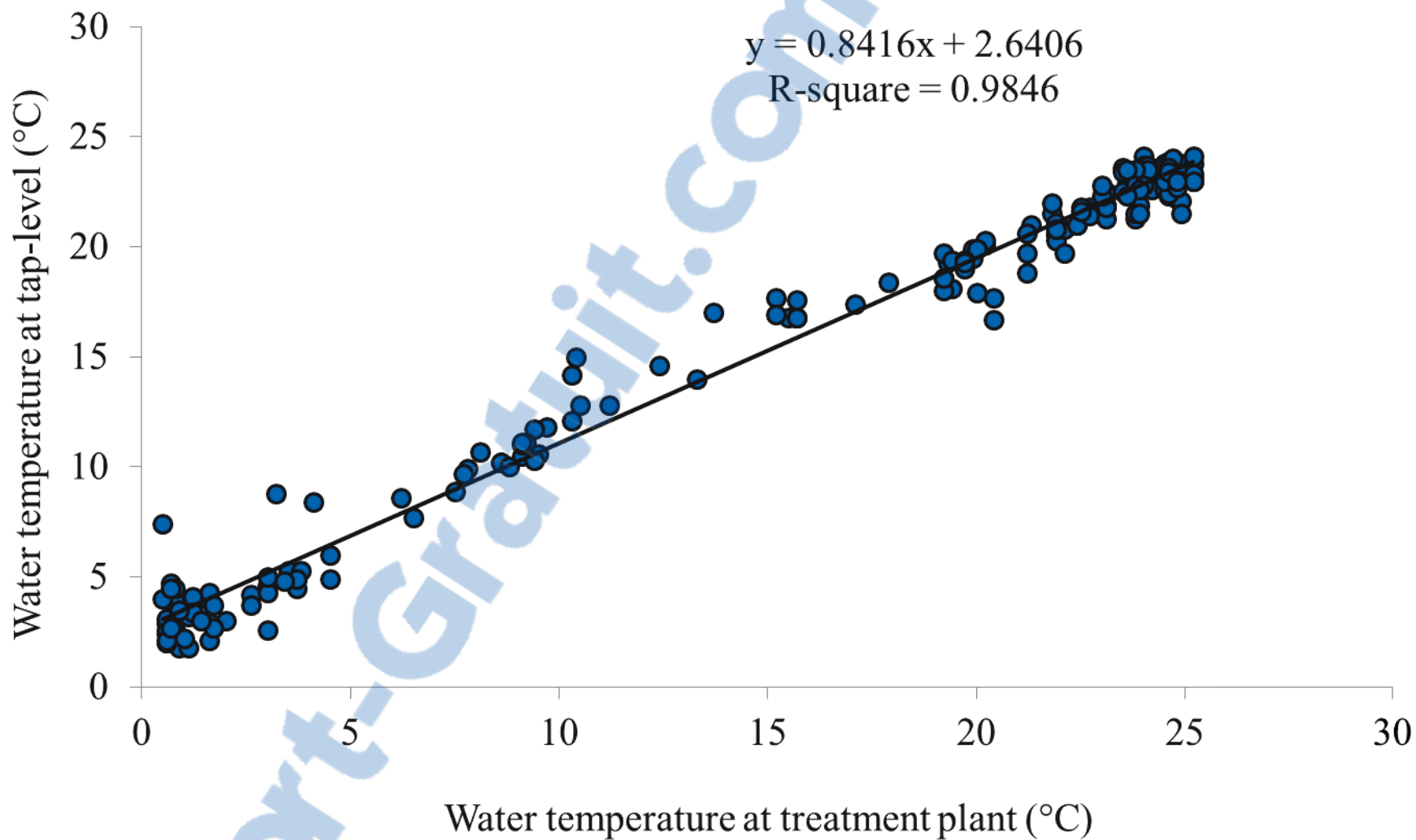


Figure S.4.: Relationship between water temperature at treatment plant and household water temperature

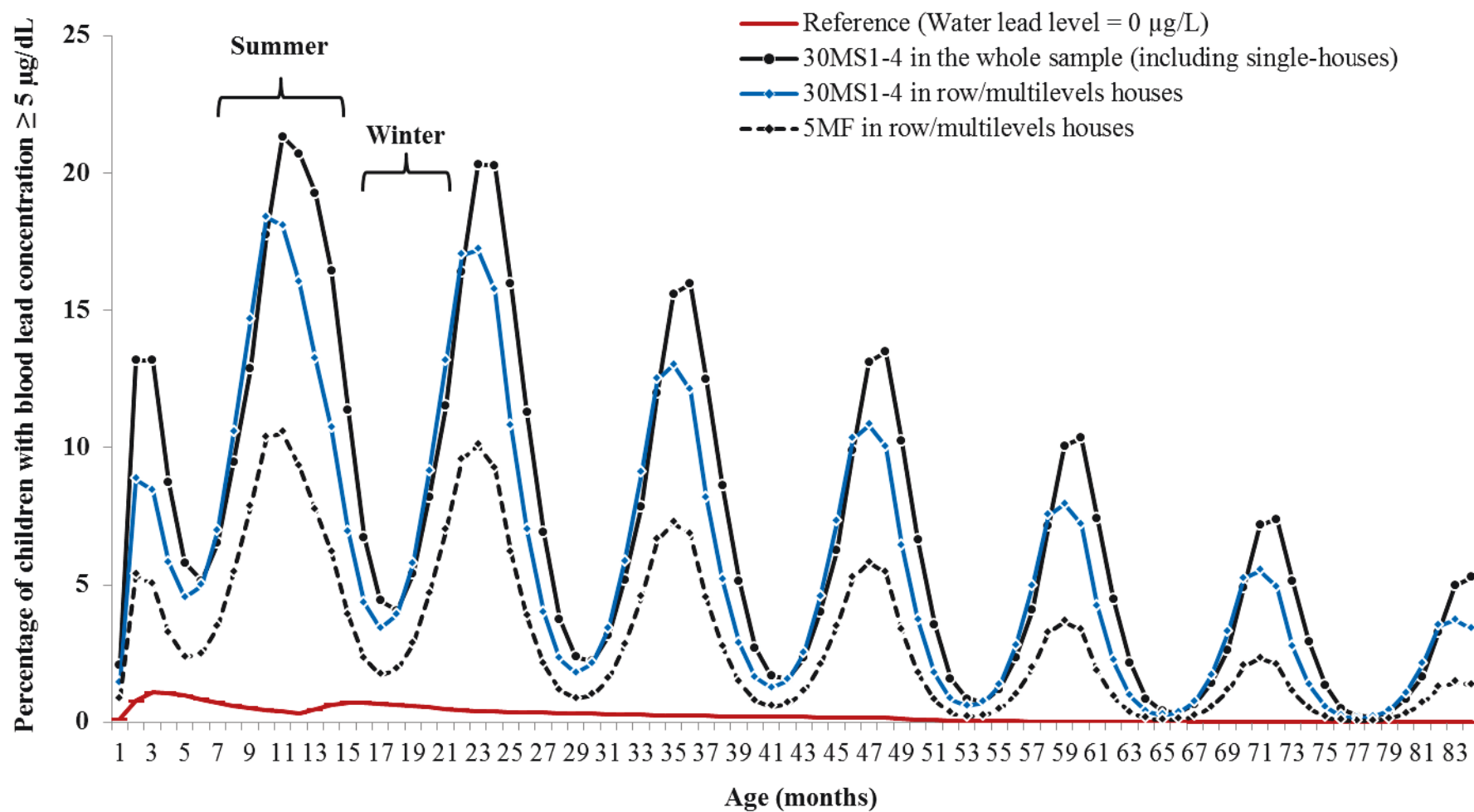


Figure. S5: Predicted distribution of percentage of children with blood lead concentration exceeding $5 \mu\text{g/dL}$ by child's age. 5MF: the child is exclusively exposed to water collected after 5 minutes of flushing; 30MS1-4: the child is exclusively exposed to the mean of the four 1-L collected after 30 minutes of stagnation.

Matériels supplémentaire pour l'article #3

Manuscript title:

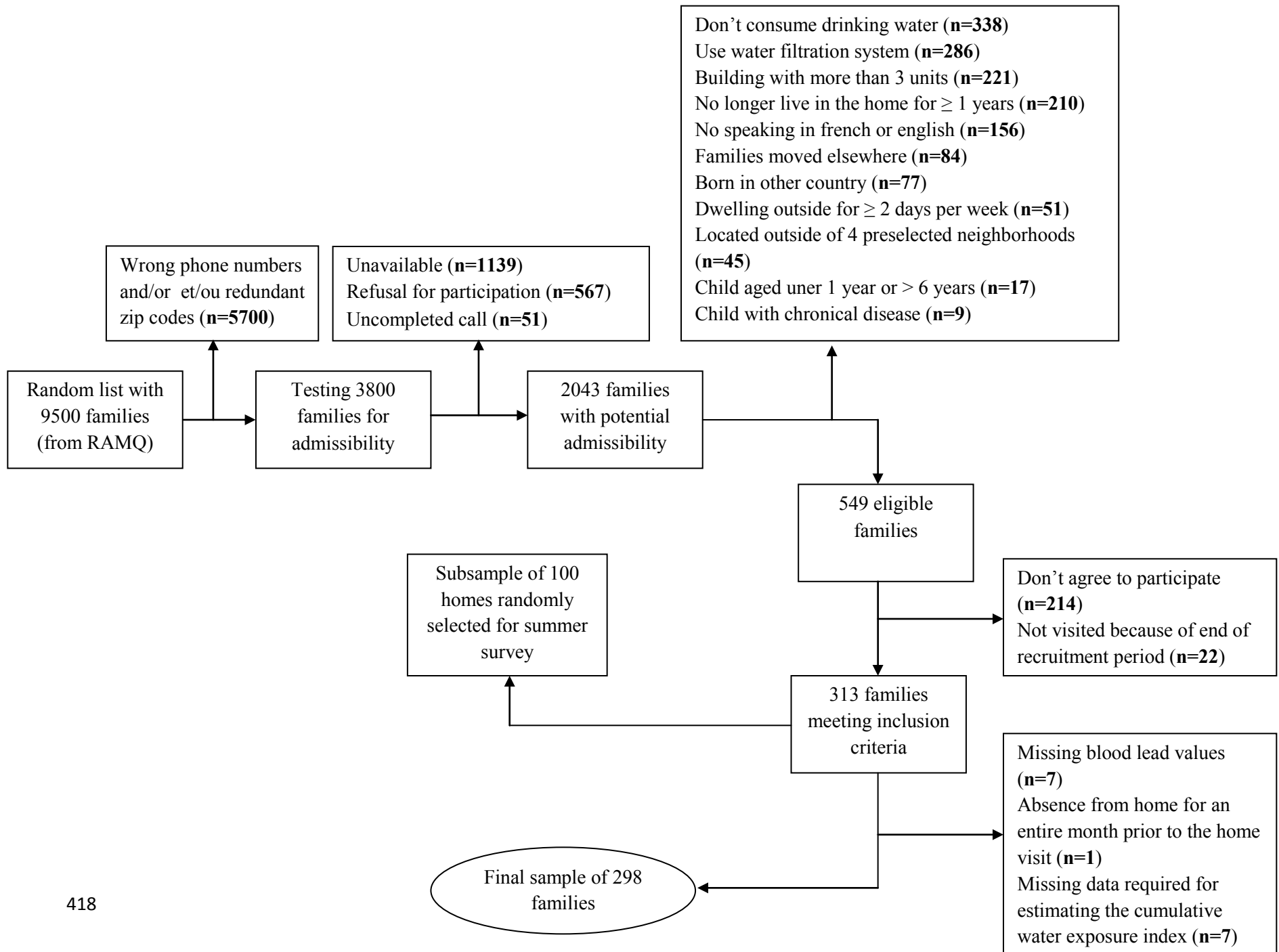
Impact of Tap-water lead concentration on blood lead levels in 1-5 year-old children: The use of cumulative index of exposure.

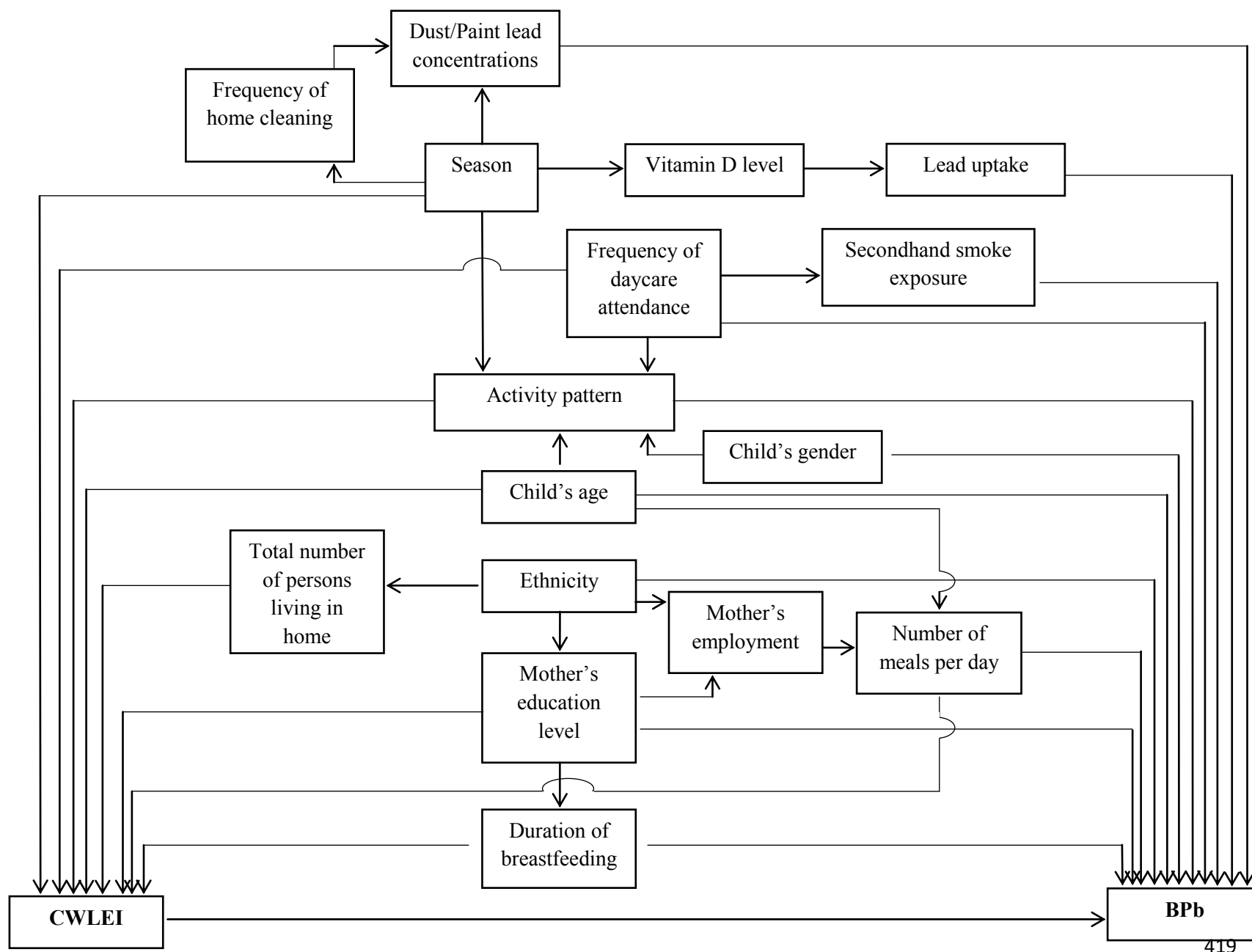
Authors' names:

Gerard Ngueta,^{1,2} Belkacem Abdous,^{1,2} Robert Tardif,³ Julie St-Laurent,¹ and Patrick Levallois^{1,2,4}

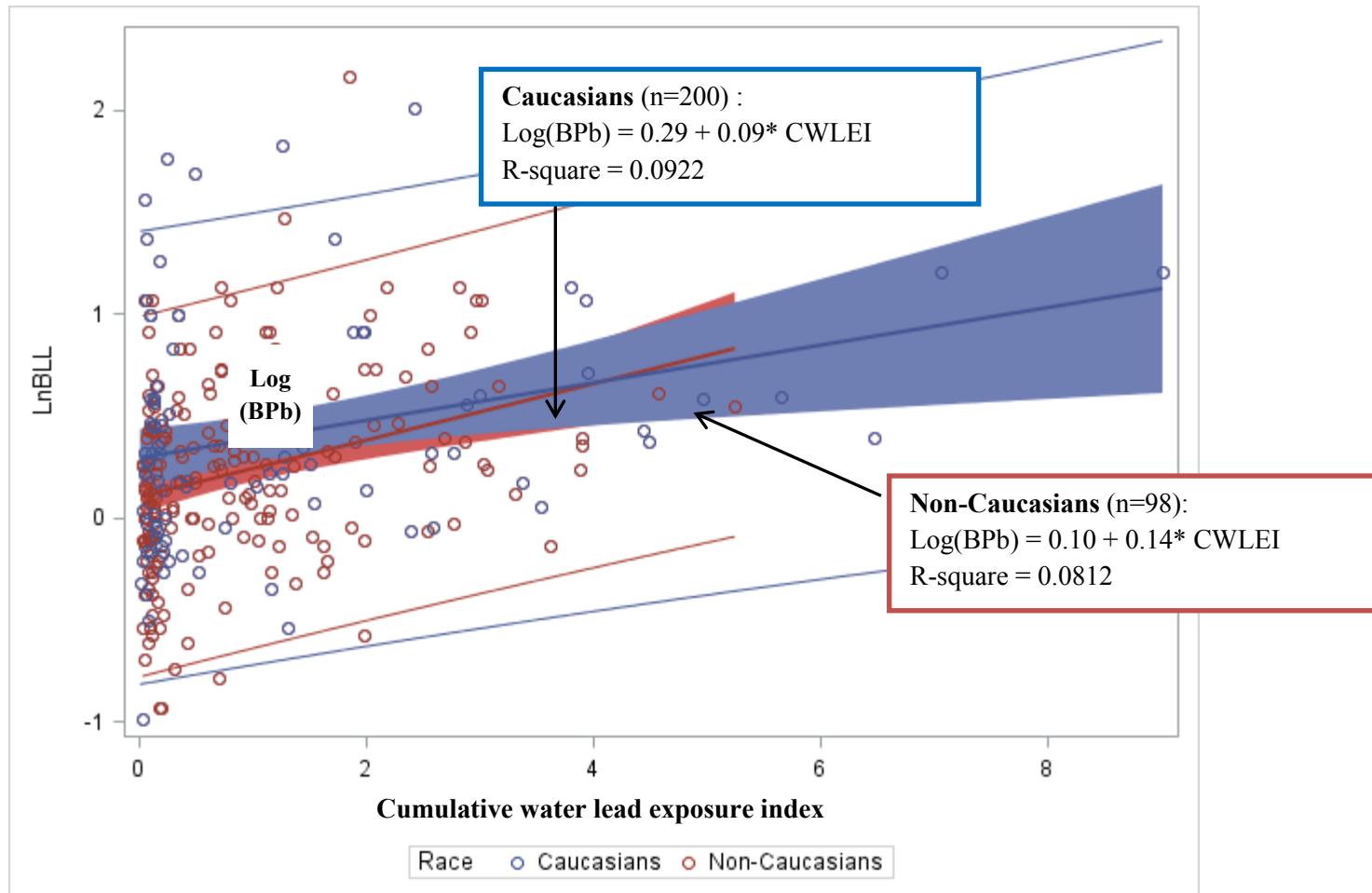
Affiliations of the authors:

¹ Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Canada; ² Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, Canada; ³ Département de santé environnementale et de santé au travail, ESPUM (École de Santé Publique de l'Université de Montréal), Canada; ⁴ Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada





Supplementary material, Figure S2: Initial causal diagram based on available variables

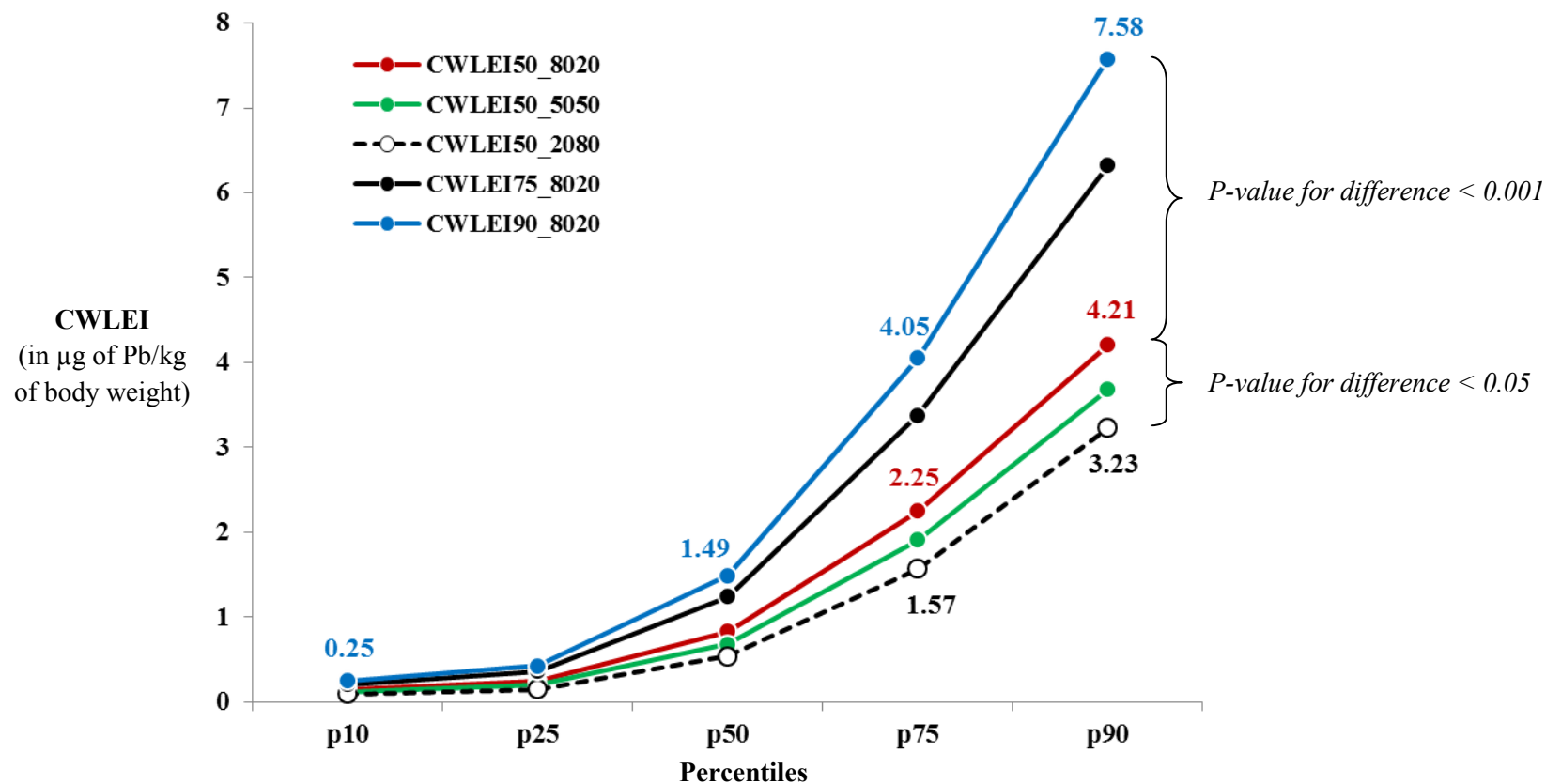


Supplementary material, Figure S3: Scatter plot providing a crude estimation of Log(blood lead concentration) (in $\mu\text{g}/\text{dl}$) for cumulative water lead exposure index (in μg of Pb/kg of body weight) in Caucasians (blue circle) and Non-Caucasians children (red circle).

Supplementary material, Table S1: Association between cumulative water lead exposure index and blood lead levels by assuming that children consume 100% of flushing or 100% of stagnant water

	Cumulative water lead exposure index (in µg of Pb/kg of body weight)		Ratio of mean blood lead concentration	
	Quartiles	Geometric mean within strata (95% CI)	Crude estimate (95% CI)	Adjusted estimate ^c (95% CI)
Flushing water^a				
	< 0.12 (Ref)	0.07 (0.01, 0.12)	1	1
	0.12 – 0.48	0.22 (0.12, 0.48)	1.06 (0.90, 1.24)	0.94 (0.79, 1.13)
	0.48 – 1.37	0.91 (0.47, 1.37)	1.23 (1.05, 1.45)	1.18 (0.98, 1.41)
	≥ 1.37	2.57 (1.38, 8.75)	1.49 (1.27, 1.75)	1.37 (1.13, 1.66)
			$P_{Trend} < 0.0001$	$P_{Trend} < 0.0001$
			$R-square = 0.1033$	
Stagnant water^b				
	< 0.27 (Ref)	0.16 (0.07, 0.34)	1	1
	0.27 – 0.78	0.42 (0.23, 0.78)	1.06 (0.90, 1.24)	0.94 (0.80, 1.13)
	0.78 – 2.06	1.39 (0.82, 2.37)	1.19 (1.01, 1.40)	1.17 (0.98, 1.40)
	≥ 2.06	3.81 (1.75, 8.29)	1.46 (1.24, 1.72)	1.38 (1.15, 1.66)
			$P_{Trend} < 0.0001$	$P_{Trend} < 0.0001$
			$R-square = 0.1031$	

‘Ref’ stands for ‘Reference group’; ^a refers to the first 1-L sampled after 5 minutes of flushing; ^b refers to the arithmetic mean of the four consecutive 1-L sampled after a stagnation time of 30 minutes; ^c Adjusted for child’s age, child’s gender, child’s ethnicity, duration of breastfeeding, mother’s education level, frequency of daycare attendance, number of meals per day and the season of blood collection.



Supplementary material, Figure S4: Influence of changes in both gastrointestinal absorption rate and fraction of flushed (versus stagnant) water ingested on the distribution of cumulative water lead exposure index (CWLEI). CWLEI50_8020 assumes a gastrointestinal absorption rate of 50% and that children consume 80% of stagnant water and 20% of flushed water

Supplementary material, Table S2: Association between cumulative water lead exposure index and blood lead levels, assuming different gastrointestinal absorption rates and different fractions of flushed (versus stagnant) water ingested by children

Pctles ^b	Adjusted ^a ratio of mean blood lead concentration(95% Confident intervals)								
	Gastrointestinal absorption rate of 50%			Gastrointestinal absorption rate of 75%			Gastrointestinal absorption rate of 90%		
	80:20 ^c	50:50	20:80	80:20	50:50	20:80	80:20	50:50	20:80
< p10	1	1	1	1	1	1	1	1	1
p10 – p25	1.04(0.80, 1.34)	0.99(0.76, 1.28)	0.99(0.76, 1.30)	1.04(0.80, 1.34)	1.08(0.83, 1.42)	1.00(0.77, 1.29)	1.07(0.83, 1.39)	1.00(0.77, 1.29)	0.99(0.77, 1.29)
p25 – p50	0.96(0.76, 1.22)	0.94(0.73, 1.19)	0.94(0.74, 1.20)	0.96(0.76, 1.22)	0.98(0.76, 1.25)	0.94(0.74, 1.19)	0.98(0.77, 1.25)	0.93(0.73, 1.19)	0.94(0.73, 1.20)
p50 – p75	1.15(0.90, 1.46)	1.19(0.90, 1.52)	1.18(0.92, 1.51)	1.18(0.93, 1.50)	1.25(0.97, 1.60)	1.18(0.93, 1.49)	1.18(0.92, 1.51)	1.19(0.93, 1.51)	1.18(0.92, 1.51)
p75 – p90	1.44(1.11, 1.87)	1.26(0.93, 1.64)	1.28(0.97, 1.67)	1.39(1.07, 1.82)	1.34(1.02, 1.76)	1.27(0.98, 1.65)	1.48(1.13, 1.93)	1.26(0.97, 1.64)	1.28(0.97, 1.67)
≥ p90	1.49(1.10, 2.03)	1.48(1.08, 2.04)	1.51(1.09, 2.07)	1.49(1.10, 2.03)	1.52(1.10, 2.09)	1.51(1.11, 2.05)	1.53(1.12, 2.09)	1.48(1.08, 2.04)	1.51(1.09, 2.07)
PTrend	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
R-Square	0.1218	0.1074	0.1098	0.1138	0.1075	0.1103	0.1226	0.1122	0.1100

^aAdjusted for child's age, child's gender, child's ethnicity, duration of breastfeeding, mother's education level, frequency of daycare attendance, number of meals per day and the season of blood collection; ^bPercentiles of cumulative water lead exposure index (in µg of Pb/kg of body weight); ^cscenario assuming that children consume 80% of stagnant water and 20% of flushed water

Supplementary material, Table S3:

Study	Date of study	Place of study	Children's age (Sample size)	Available descriptive data for water lead concentrations	Available descriptive data for blood lead concentrations	Main result, models and fit statistics
Cross-sectional studies						
Levallois et al. 2014	Sept 2009 – March 2010	Montreal, QC (Canada)	1 – 5 years (n=306)	GM (95% CI): 1.60 (1.40, 1.84) µg/L	GM (95%CI) : 1.35 (1.27, 1.43) µg/dL	Statistically significant positive association between water lead and BPb No fit statistics reported
Lanphear et al. 1998	August 29 – November 20, 1993	Rochester, NY (USA)	12 – 31 months (n=183)	GM : 0.0009 µg/g GSD : 0.012 µg/g Range : 0.0005 – 0.16 µg/g	GM: 6.2 µg/dL GSD : 5.2 µg/dL Range : 1.3 – 32.0 µg/dL	Positive, but borderline association (p=0.0618) between water lead and BPb : Slope = 0.0664 (SD : 0.035) R ² =0.023
Oulhote et al. 2013	Sept 2008 – April 2009	France	6 – 84 months (n=484)	Range : < 1 – 74 µg/L	GM (95%CI): 14.0 (12.7, 15.0) µg/dL Range : 0.26 – 30.8 µg/dL	BPb increase by 70% when lead in tap water increased from 1 to 25 g/L No fit statistics reported
Gasana et al. 2006	NA	Miami, FL (USA)	< 6 years (n=75)	Mean (SD) : 4.53 (18.09) µg/L for first-draw; 1.46 (2.33) µg/L for flushed samples (30 seconds of flushing)	Mean (SD): 3.41 (1.85) µg/dL Median : 3.00 µg/dL	Spearman's correlation coefficient revealed no association between water lead and BPb (rho=0.03, p=0.81 for flushed water; rho=0.005, p=0.97 for first-draw water)

Supplementary material, Table S3 (Cont.):

Study	Date of study	Place of study	Children's age (Sample size)	Available descriptive data for water lead concentrations	Available descriptive data for blood lead concentrations	Main result, models and fit statistics
Cross-sectional studies						
Morse et al. 1979	May 1977	Bennington, VY (USA)	1 – 12 years (n=192)	Weighted mean : 0.07 mg/L	Range : 7 – 43 µg/dL Mean : 16.1 µg/dL	No correlation between water lead and BPb :
Our study	Sept 2009 – Sept 2011	Montreal, QC (Canada)	1 – 5 years (n=298)	Flushed water : GM (95%CI) : 0.89 (0.06 – 12.52) µg/L Stagnant water : GM (95%CI) : 2.21 (0.14 – 35.27) µg/L	GM (95% CI) : 1.34 (0.50, 3.61) µg/dL	Positive association between water lead levels and Ln(BPb) (Adjusted slope : 1.06, p<0.0001), R ² =0.08 Positive association between cumulative water lead index and ln(BPb) (Adjusted slope : 0.10, p<0.0001), R ² =0.12
Follow-up studies						
Rabinowitz et al. 1985	April 1979 – April 1981	Boston, MA (USA)	From 1 to 24 months (n=232)	Weighted mean (SD) : 5.0 (0.9) µg/L	Mean (SD) of postnatal BPb: 7.0 (5.1) µg/dL	No correlation between water lead and BPb (Spearman's correlation coefficient between 0.00 and 0.14 depending on child's age)
Lanphear et al. 2002		Rochester, NY (USA)	From 6 to 24 months (n=249)	No reported	GM (95%CI) : 2.9 (2.7, 3.1) µg/dL at baseline; 7.5 (7.0, 8.2) µg/dL at 24 months	Positive and statistically significant association between water lead and BPb (p<0.001) No fit statistics reported

References:

- Gasana J, Hlaing WWM, Siegel KA, Chamorro A, Niyonsenga T. 2006. Blood Lead Levels in Children and Environmental Lead Contamination in Miami Inner City, Florida. *Int J Environ Res Public Health* 3(3): 228 – 234.
- Lanphear BP, Burgoon DA, Rust SW, Eberly S, Galke W. 1998. Environmental exposures to lead and urban children's blood lead levels. *Environ Res* 76(2): 120 – 130.
- Lanphear BP, Hornung R, Ho M, Howard CR, Eberle S, Knauf K. 2002. Environmental Lead Exposure during early childhood. *J Pediatr* 140(1): 40 – 47.
- Levallois P, St-Laurent J, Gauvin D, Courteau M, Prevost M, Campagna C, et al. 2014. The impact of Drinking Water, Indoor Dust and Paint on Blood Lead Levels of Children Aged 1-5 Years in Montreal (Québec, Canada). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24(2): 185 – 191.
- Morse DL, Watson WN, Housworth J, Witherell LE, Landrigan PJ. 1979. Exposure of children to lead in drinking water. *Am J Public Health* 69(7): 711 – 712.
- Oulhote Y, Le Tertre A, Etchevers A, Le Bot B, Lucas JP, Mandin C, et al. 2013. Implications of different residential lead standards on children's blood lead levels in France: Predictions based on a national cross-sectional survey. *Int J Hyg Environ Health* 216 (6): 743 – 750.
- Rabinowitz M, Leviton A, Needleman H, Bellinger D, Waternaux C. 1985. Environmental correlates of Infant Blood Lead Levels in Boston. *Environ Research* 38(1): 96 – 107.

