



**HAL**  
open science

## Plombémie, carence martiale et développement cognitivo-comportemental de l'enfant

Maxime Loizeau

► **To cite this version:**

Maxime Loizeau. Plombémie, carence martiale et développement cognitivo-comportemental de l'enfant. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297450

**HAL Id: hal-03297450**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297450>**

Submitted on 15 Dec 2022

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

# THÈSE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR en MÉDECINE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

DANS LE CADRE DU TROISIÈME CYCLE DE MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL

le 17 octobre 2018

par

**Maxime Loizeau**

Né le 26 juin 1989 à Strasbourg (67)

---

**Plombémie, carence martiale et développement  
cognitivo-comportemental de l'enfant**

---

Membres du jury :

Mme. le Professeur Nelly AGRINIER

M. le Professeur François FEILLET

Mme. le Docteur Isabelle THAON

Mme. le Docteur Florence BODEAU-LIVINEC

Présidente du jury

Juge

Juge

Directrice de thèse



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA  
**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER  
**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET  
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD  
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU  
Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL  
- Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -  
Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL -  
Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel  
SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -  
Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUJEL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE



**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS



**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS  
Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Pr. Nelly AGRINIER de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, malgré les courts délais qui lui furent imposés. Cette thèse n'aurait pu être soutenue aujourd'hui sans votre patience et votre efficacité. La rigueur de vos commentaires a permis une grande amélioration de ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements.

Merci au Professeur François FEILLET, d'avoir accepté de juger ce travail, malgré ma sollicitation tardive. Veuillez accepter l'expression de mes sincères remerciements et de ma reconnaissance.

Une pensée particulière va au Dr. Isabelle THAON, qui a porté notre spécialité médicale dans la région depuis de nombreuses années. Par ta rigueur, ta droiture et ton empathie envers les malades tu as profondément marqué mes années d'internat. Ta présence aujourd'hui me touche et m'honore, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Mes remerciements vont au Dr. Florence BODEAU-LIVINEC, qui en acceptant de diriger cette thèse m'a accordé sa confiance. Travailler avec toi, tant sur cette thèse que lors des quelques cours où j'ai pu t'assister, m'a enrichi sur le plan personnel et professionnel. Je te suis profondément reconnaissant de m'avoir permis de m'intéresser à nouveau à la santé maternelle et infantile en me confiant ce sujet.

Je remercie mes maîtres de stage, Dr. ROMAC, Pr. PAILLE, Dr. LEONARD, Dr. FACIONE, Dr. THAON, le Médecin Chef GERAUT, Dr. BENSEFA-COLAS et Dr. KLERLEIN, les médecins rencontrés en service ainsi qu'en garde, sans oublier les internes m'ayant encadré à l'aube de ma carrière, de m'avoir patiemment enseigné l'art de la médecine et transmis les valeurs qui font l'honneur de notre profession.

Un remerciement à ma famille, qui m'a donné goût à la médecine et dont le soutien m'a permis de mener ces longues études dans les meilleures conditions possibles. C'est à vous que je dois d'être médecin aujourd'hui.

Merci particulièrement à Grégory pour son soutien inconditionnel, qui m'a permis de surmonter épreuves et doutes le long de mon parcours.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## TABLE DES MATIERES

Liste des professeurs .....	2
Remerciements .....	8
Serment .....	9
Table des matières .....	10
Abbréviations .....	12
I. Introduction de la thèse .....	13
I.I Le plomb .....	14
I.I.I Caractéristiques physicochimiques.....	14
I.I.II Épidémiologie et sources d'exposition .....	14
I.I.III Toxicocinétique .....	15
I.I.IV Effets sur la santé humaine.....	17
I.I.V Marqueurs biologiques .....	19
I.II Le fer .....	24
I.II.I Métabolisme du fer.....	24
I.II.II Fonctions du fer.....	26
I.II.III Érythropoïèse et carence martiale .....	26
I.II.IV Marqueurs biologiques diagnostiques de la carence martiale .....	29
I.III Le Bénin .....	33
II. Article .....	35
1. Introduction .....	35
1.1 Lead exposure and related health effects .....	35
1.2 Iron deficiency.....	36
1.3 Impact of ID on child development .....	36
1.4 ID and BLL: what is going on? .....	38
1.5 Objectives .....	40
2. Methods .....	41
2.1 Study population .....	41
2.2 Exposure assessment.....	44
2.3 Cognitive function assessment.....	44
2.4 Behavioural function assessment.....	45
2.5 Statistics and models used .....	46
2.5.1 Assumptions.....	46
2.5.2 Covariates .....	47
2.5.3 Assessment of confounding.....	47
2.5.4 Assessment of effect modification .....	47
2.5.5 Potential non-linearity .....	48

2.5.6 Management of outliers .....	48
3. Results .....	49
3.1 Study population .....	49
3.2 Cognitive function assessed through KABC-II MPI.....	52
3.3 Cognitive function assessed through KABC-II NVI .....	55
3.4 Behavioural function through SDQ assessment .....	58
3.5 Assessment of interaction between BLL and ID .....	61
3.6 Assessment of non-linearity .....	66
4. Discussion.....	68
4.1 Characteristics of the study.....	68
4.2 Main findings.....	68
4.3 Comparison with the literature.....	69
4.4 Limitations.....	72
5. Conclusion .....	74
III. Conclusion de la thèse .....	75
IV. References .....	80
V. Supplement.....	95
Supplement 1 - Questionnaires used.....	95
1.1 SDQ in French.....	95
1.2 SDQ interpretation grid in French .....	96
1.3 KABC-II Interpretation grids.....	98
1.4 Edinburgh Postnatal Depression Scale.....	100
1.5 Household possessions score in French .....	101
Supplement 2 - Post-hoc analyses involving BLL as a categorical variable.....	102
Supplement 3 - Normality of residuals in the main analyses .....	105
3.1 KABC-II MPI .....	105
3.2 KABC-II NVI .....	106
3.3 SDQ .....	107
Permis d'imprimer .....	108
Quatrième de couverture.....	110

## ABBREVIATIONS

**95%CI:** 95% confidence interval

**ALA :** acide delta aminolévulinique

**ALAD :** acide delta aminolévulinique-déshydratase

**BFU-E :** burst forming unit - erythroid

**BLL :** blood lead levels

**BMI :** body mass index

**Ca-EDTA :** calcium edetate de sodium

**CFU-E :** colony forming unit-hematopoietic

**CFU-GEMM :** Colony Forming Unit - Granulocytic, Erythroblastic, Monocytic, Megacaryocytic

**CRP :** C-Reactive protein

**CS :** coefficient de saturation de la transferrine

**CTF :** capacité totale de fixation

**DAG :** directed acyclic graph

**DMT1 :** divalent metal transporter 1

**EPDS :** Edinburgh postnatal depression scale

**EPO :** érythropoïétine

**Fig. :** figure

**HAS :** Haute Autorité de Santé

**HOME :** Home Observation for Measurement of the Environment

**IC95% :** intervalle de confiance à 95%

**ID :** iron deficiency

**IDA :** iron deficiency anaemia

**INV :** index non-verbal

**IPM :** indice des processus mentaux

**IQR :** interquartile range

**IRE :** iron responsive element

**IRP :** iron regulatory protein

**KABC-II :** Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition

**L-DOPA :** L-dopamine

**MPI :** mental processing index

**NHANES III :** third national health and nutrition examination survey

**NVI :** non-verbal index

**OMS :** Organisation Mondiale de la Santé

**ONG :** organisation non-gouvernementale

**PIB :** produit intérieur brut

**PP :** protoporphyrine IX

**PPZ :** protoporphyrine zinc

**RTf1 :** récepteurs de la transferrine de type 1

**SD:** standard deviation

**SDQ :** Strength and Difficulties Questionnaire

**VGM :** volume globulaire moyen

**WHO :** World Health Organization

## **I. INTRODUCTION DE LA THESE**

Cette première introduction se concentre sur les fondamentaux du plomb et du fer, deux métaux centraux à la problématique de cette thèse. Une présentation sommaire de la situation géographique, sanitaire et politique du Bénin permettra ensuite d'en planter le décor. L'introduction de l'article, qui est le cœur de la thèse, suit cette section et revient sur l'état des connaissances scientifiques sur le lien entre plomb, carence martiale et développement cognitivo-comportemental de l'enfant. Faisant suite à cet article, une conclusion de thèse revient sur les éléments nouveaux apportés par cette étude, les remet en contexte et souligne les pistes de recherche à venir.



## **I.1 Le plomb**

### I.1.1 Caractéristiques physicochimiques

Le plomb est un métal lourd correspondant à l'élément chimique de formule  $Pb$  et de numéro atomique 82. A la pression atmosphérique, il est présent à l'état physique solide, son point d'ébullition étant  $1749^{\circ}C$ . Il s'agit d'un solide plutôt malléable, qui revêt une coloration gris-bleue. Il n'est pas soluble dans l'eau, bien que certains de ses composés minéraux comme le chlorure de plomb ( $PbCl_2$ ), le nitrate de plomb ( $PbNO_3)_2$ , ainsi que dans une moindre mesure le monoxyde de plomb ( $PbO$ ) et le sulfure de plomb ( $PbS$ ), le soient (1). Son numéro CAS est 7439-92-1. La **Figure I** (Fig. I) montre une photographie d'un minerai de plomb.



Figure I. Photographie d'un minerai de plomb. (Source : *therockgallery.co.uk*, reproduite avec autorisation de l'auteur)

### I.1.11 Épidémiologie et sources d'exposition

L'intoxication au plomb est un problème de santé publique mondiale, entièrement évitable, affectant plus particulièrement les pays en développement avec une grande variation dans les sources d'exposition (2,3). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 540 000 décès mais surtout 13,9 millions d'années de vie en bonne santé perdues seraient dus à l'exposition au plomb dans le monde en 2016 (4). Un rapport de l'OMS concernant l'exposition au plomb sur le continent africain saluait l'interdiction de l'essence au plomb dans de nombreux pays en 2006, bien que de nombreux efforts restaient à faire concernant d'autres sources d'exposition telles que la peinture au plomb, l'exposition liée à la fonderie, à

la réparation automobile, à la fabrication de batterie, l'utilisation courante dans le cadre de petites confections (joaillerie, accessoires de pêche, munitions) la préparation de remèdes de médecine traditionnelle avec des plantes contaminées (5). L'exposition au plomb peut aussi avoir lieu à travers la récupération du plomb de pièces métalliques ou de câbles électriques recyclés, les travaux de soudage ou de brasage impliquant du plomb comme matériau d'apport ou comme pièce à souder, par exemple une canalisation plombée (6). Il a été estimé que plus de la moitié des emplois en Afrique concernent le secteur informel, avec une industrie artisanale de recyclage de batteries, de réparation électrique ou de joaillerie réalisées depuis le domicile, exposant potentiellement le cercle familial (5). Concernant la peinture au plomb, une étude sud-africaine aurait retrouvé une prévalence de 20% pour la présence de peinture à base de plomb dans les foyers de Johannesburg (7). La fréquence des sources d'exposition au plomb varie d'un pays à l'autre et est souvent difficile à quantifier (5). En effet, peu de données épidémiologiques nationales fiables sont disponibles dans cette région du globe, en raison de l'absence de programmes de surveillance nationaux des plombémies couplée à l'intérêt encore trop faible des gouvernements pour la prévention de cette exposition (8). Les données liées à l'exposition au plomb proviennent encore beaucoup d'études épidémiologiques plus petites, souvent circonscrites à une région ou une localité. Une revue systématique de 2013 ne retrouvait que 9 études exploitables en Afrique sub-saharienne, avec une plombémie moyenne pondérée de 162µg/L chez les enfants de moins de six ans (9). La perte financière annuelle liée aux répercussions sanitaires de l'intoxication au plomb serait pourtant estimée à 134,7 milliards de dollars à l'échelle du continent, soit plus de 4% du produit intérieur brut (10).

### I.I.III Toxicocinétique

Toxique environnemental, le plomb n'est pas nécessaire à la physiologie humaine et n'est pas métabolisé.

Ses voies d'absorption sont principalement respiratoires et digestives, l'absorption cutanée étant faible (1). A noter que la voie d'absorption principale chez l'enfant est digestive,

notamment par portage à la bouche d'objets plombés ou de la main souillée par des poussières, et que cette absorption est plus rapide que chez l'adulte (11,12). Cette voie d'absorption se voit augmentée lors du jeûne et de carences, au rang desquelles la carence martiale, calcique et vitaminique D (13). Elle a lieu dans le duodénum (1).

Une fois absorbé, le plomb se distribue dans trois compartiments :

**Le milieu plasmatique**, avec une demi-vie d'environ 30 jours et une fixation essentiellement érythrocytaire.

**Un compartiment constitué des tissus mous**, dont le système nerveux central, le foie, les reins et les muscles, avec une demi-vie d'environ 40 jours (14). Au sein du système nerveux central, le plomb s'accumulerait particulièrement dans l'hippocampe, le cortex cérébral, le cervelet et la moelle (1). Pour rappel, l'hippocampe fait partie du système limbique et joue un rôle dans la consolidation de la mémoire (15,16). Le cortex cérébral intervient dans la préparation et l'exécution du mouvement volontaire, dans la cognition sur le plan du contrôle et de l'adaptation de comportements en vue d'atteindre un objectif, dans l'affectivité concernant l'anxiété, les affects négatifs et la valence émotionnelle attachée à une action (17–19,19,20). Le cervelet joue un rôle essentiellement régulateur, en particulier dans le contrôle moteur et interviendrait dans les apprentissages (21,22).

**Le compartiment osseux**, contenant la majorité du plomb accumulé depuis la période fœtale et au sein duquel la concentration augmente sur la vie entière. Chez l'enfant, ce compartiment contiendrait 70% des stocks de plomb corporel (23) La demi vie du plomb osseux serait de 20 à 30 ans mais dépendrait de sa localisation. En effet, le plomb de l'os trabéculaire serait plus mobile que celui de l'os cortical (1,24).

On observe une libération sanguine importante de plomb osseux dans les périodes d'ostéolyse, notamment lors de la période de remodelage osseux qu'est la croissance de l'enfant, lors d'immobilisation prolongée, de tumeur osseuse ou d'ostéoporose mais également durant des périodes de libération osseuse de calcium telles que la grossesse ou

la lactation (13,24). Un parallèle est établi entre le métabolisme calcique et la toxicocinétique du plomb. En effet, la supplémentation calcique diminue l'absorption digestive du plomb chez l'enfant et diminue également la libération du plomb osseux durant la grossesse et l'allaitement (25,26). Le plomb perturbe la régulation du métabolisme calcique et peut se substituer au calcium au niveau de certains récepteurs cellulaires (27). Une interaction plomb-calcium impliquant la 1,25-dihydroxyvitamin D a été évoquée, bien que son éventuel rôle dans l'absorption osseuse du plomb ne semble pas encore bien défini (28).

Par ailleurs, ce toxique passe la barrière hémato-placentaire et peut donc affecter le fœtus (29).

#### I.I.IV Effets sur la santé humaine

L'intoxication au plomb peut entraîner deux tableaux cliniques : le saturnisme aigu sur une exposition aiguë massive, et l'intoxication chronique au plomb. Certaines situations à risques sont plus évocatrices d'une intoxication au plomb : l'âge entre 1 et 6 ans (lié à une plus grande absorption digestive du plomb et au portage main-bouche), la vétusté du logement ou sa rénovation récente, présence de pica chez l'enfant, présence d'un autre cas d'intoxication dans l'entourage (30–32).

**Le saturnisme aigu** dont le diagnostic est porté sur l'association de signes cliniques compatibles et d'une plombémie sanguine élevée chez un patient à risque. Il concerne plutôt l'enfant ou l'adulte dans certains contextes particuliers (comorbidité psychiatrique, tentative de suicide, etc.). D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de novembre 2003, une plombémie  $\geq 450\mu\text{g/L}$  appelle à une prise en charge même en l'absence de signes cliniques, bien que le Ministère de la Santé décrive la possibilité de signes d'intoxication aiguë dès  $400\mu\text{g/L}$  (30,33). Les signes cliniques associent troubles digestifs subaigus connus sous le nom de « colique de plomb » (*douleurs abdominales paroxystiques intenses, troubles du transit, vomissements, anorexie*), encéphalopathie convulsive, atteinte

tubulaire rénale avec anurie, hépatite cytolitique (30). Le risque de décès, notamment par encéphalopathie sévère, survient dès 1000µg/L.

**L'intoxication chronique au plomb** apparaît généralement dans le contexte d'une exposition répétée à de plus faibles doses. On peut la retrouver à des niveaux de plombémie bien plus faibles que ceux décrits dans le saturnisme aigu. Le seuil d'intervention défini par le U.S. Centers for Disease Control (CDC) est de 50µg/L, bien que des effets délétères, dont des troubles du développement, soient décrits à des concentrations inférieures sans seuil retrouvé (34). Ces effets constituent un tableau clinique varié, associant troubles cognitifs touchant l'apprentissage, troubles de la motricité fine, hyperactivité, troubles de l'attention, agressivité ou irritabilité. Les troubles digestifs éventuellement associés ne sont pas spécifiques. Des signes de gravité peuvent être présents, tels qu'une anémie résistante au traitement, des convulsions associées à un tableau d'hypertension intracrânienne. Les radiographies des os longs peuvent révéler des stigmates d'imprégnation en plomb, qui sont également un signe de gravité (*bandes radio-opaques métaphysaires*). A noter également la potentielle présence de denses fragments abdominaux de formes diverses en regard des organes digestifs (35). Pour rappel, en France, toute plombémie supérieure à 50µg/L doit être déclarée à l'Agence Régionale de Santé (36).

Le seul traitement spécifique de l'intoxication au plomb est la chélation, qui reste peu disponible dans les pays en voie de développement (37). En France, la Haute Autorité de Santé recommandait en 2003 une chélation par Dimercaprol (*British anti-Lewisite*, BAL), Ca-EDTA (*calcium edetate de sodium*) ou succimer (*meso-2,3-dimercaptosuccinic acid*, DMSA), bien qu'il n'ait pas été démontré que ces traitements amélioraient la fonction cognitive au décours (33). En particulier, la chélation est indiquée dès 250µg/L de plombémie en présence d'une anémie microcytaire réfractaire à la supplémentation martiale, ou systématiquement dès 450µg/L. Le traitement se fait initialement à domicile par DMSA si la plombémie est inférieure à 750µg/L. Le traitement entre 750-1000 µg/L de plombémie est réalisé en urgence en milieu hospitalier par association EDTA-DMSA et celui des

plombémies plus élevées ou des plombémies associées à des signes neurologiques implique l'association BAL-EDTA (33). Les effets indésirables de la chélation dépendent de la substance administrée et comprennent signes digestifs (nausées, vomissements, troubles du transit), tachycardie, HTA, hypersécrétion ORL (salivaire, nasale, lacrymale), hypersudation (38).

La place de la prévention primaire reste centrale. Celle-ci peut s'organiser autour de l'identification des sources de plomb, leur élimination ou leur contrôle, en particulier par substitution, et la mise en place de programmes de surveillance des expositions environnementales (37). Les approches de substitution peuvent cependant être coûteuses lorsqu'elle impliquent le remplacement d'installations ou la réfection de locaux existants, tels que le remplacement de la peinture de bâtiments publics ou habitations (5). Malgré cette considération de coût, certaines autres mesures moins coûteuses, telles que la signalisation du plomb sur les pots de peintures, n'ont toujours pas été mises en places dans une majorité de pays en voie de développement, dont beaucoup de pays africains (39). Ces difficultés soulignent l'intérêt politique encore trop faible pour cette problématique dans ces régions (5). Pourtant plusieurs déclarations ou conférences internationales ont souligné ces quinze dernières années l'importance de l'intoxication infantile au plomb comme problème de santé publique, dont la déclaration de Brescia en 2006 sur la prévention de la neurotoxicité des métaux ou l'Engagement de Busan pour une action concrète en faveur de la santé des enfants et de l'environnement en 2009 (12). Ces engagements avaient permis d'obtenir l'arrêt de l'utilisation de l'essence au plomb dans la plupart des pays africains (5).

#### I.I.V Marqueurs biologiques

Les marqueurs biologiques du plomb peuvent s'organiser en deux catégories : ceux reflétant l'exposition et ceux attestant d'un retentissement sur l'organisme. Une liste exhaustive dépassant le propos de cette thèse, nous en évoquerons les plus utilisés en toxicologie.

#### A. Marqueurs reflétant l'exposition au plomb

**La plombémie sanguine**, sous-entendue dans le sang total, augmente dès le 1<sup>er</sup> jour d'exposition au plomb jusqu'à un plateau atteint dans les mois suivants. Il s'agit d'un très bon marqueur de l'exposition au plomb des semaines précédentes, si celle-ci est stable (13). En revanche, elle reflète mal l'accumulation du plomb, qu'elle sous-estime, celle-ci se déroulant dans le compartiment osseux. La plombémie sanguine reste néanmoins influencée par le stock de plomb osseux, qui réaliserait une mobilisation vers le compartiment sanguin au point d'en constituer la principale contribution (40). La plombémie sanguine augmente avec l'âge, y compris chez l'enfant jusqu'à au moins 5 ans, avec une augmentation marquée entre 6 et 12 mois (41–45). Cependant elle demeure le marqueur biologique de choix au niveau international (46). Ce dosage est sensible à la contamination et doit être effectué sur peau lavée, avec un tube sans plomb. Elle nécessite une ponction veineuse.

**La plombémie dans le cheveu** est non invasive et peu coûteuse, la rendant attrayante dans le cadre d'études épidémiologiques. Cependant, ce type de prélèvement est très sensible à la contamination externe, la différenciation entre plomb déposé sur le cheveu de manière exogène et plomb endogène au cheveu étant difficile (46). Bien que plusieurs techniques de lavage du prélèvement soient connues, aucun consensus n'existe les concernant et leur efficacité a été décrite comme partielle (47). Il n'existe pas non plus de consensus concernant la technique et la localisation du prélèvement, bien que celles-ci puissent influencer la concentration retrouvée (48). Les techniques d'analyse semblent également peu concordantes et la fiabilité de ce biomarqueur est donc encore compromise par de nombreuses erreurs de mesure (46).

**La plombémie plasmatique** reste peu validée et n'a pour l'instant que peu démontré d'association avec les effets sanitaires du plomb. Elle nécessite un haut niveau d'analyse technique, notamment en raison de ses valeurs très faibles, la majorité du plomb du compartiment sanguin étant préférentiellement fixé aux érythrocytes (24,46).



**La plombémie osseuse** reflète l'exposition cumulée en plomb (os cortical) mais également une quantité de plomb potentiellement mobilisable dans la circulation sanguine (os trabéculaire) (46). Ce dosage s'effectue de manière non-invasive par fluorescence à rayons X, avec une quantité d'irradiation qui serait inférieure à celle d'une radiographie (13).

**La plomburie** est une mesure non invasive reflétant l'exposition récente. Elle souffre de sa grande variabilité car elle est sensible à la créatinine (49). Comme la plombémie plasmatique, ses faibles valeurs la rendent difficile à analyser (24). En outre, le risque de contamination externe est élevé. Ces caractéristiques en font un marqueur biologique médiocre. A noter que la plomburie peut être provoquée par EDTA, provoquant un relargage des stocks de plomb osseux. Bien qu'elle devienne alors un marqueur plus intéressant du plomb osseux, l'augmentation brusque du plomb biologiquement actif qu'elle provoque rend la plomburie provoquée par EDTA potentiellement dangereuse d'utilisation (13).

B. Marqueurs reflétant un retentissement du plomb sur l'organisme

En particulier, ces marqueurs reflètent l'influence du plomb sur la synthèse de l'hème. La **Fig. II**, reproduite avec autorisation de l'auteur, montre les étapes mitochondriales et extra-mitochondriales de la synthèse de l'hème perturbées par le plomb (50).

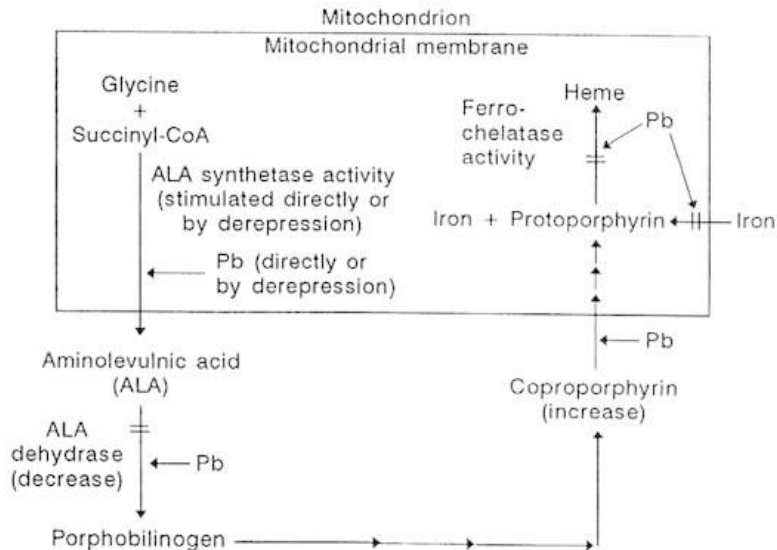


Figure II. « Schéma de la voie de synthèse de l'hème chez les mammifères et des étapes perturbées par le plomb ». (Source : National Research Council (US) Committee on Measuring Lead in Critical Populations, reproduite avec autorisation de l'auteur) (50)

Pb : plomb. Iron : fer. Mitochondrion : mitochondrie

**La protoporphyrine zinc (PPZ)** est un marqueur de la perturbation par le plomb du transfert du fer ionique dans la mitochondrie de l'érythroblaste et de son association avec la protoporphyrine IX (PP) pour former l'hème. En l'absence de fer, la protoporphyrine IX est combinée avec du zinc, formant la PPZ. Elle peut être augmentée par la carence martiale et est donc un marqueur non spécifique du retentissement du plomb sur l'organisme (49). Il s'agit d'un indicateur de l'exposition des mois précédents, qui s'élève quelques semaines après le début d'exposition au plomb. Sa concentration met plusieurs mois à diminuer après arrêt de l'exposition (13).

**L'acide delta aminolévulinique-déshydratase (ALAD)** est une enzyme dont le rôle est de combiner deux molécules d'acide delta aminolévulinique (ALA) afin de réaliser la synthèse du porphobilinogène, un précurseur de l'hème. Son activité est inhibée par le plomb, dès une très faible plombémie (inférieure à 50µg/L) (24). La concentration en ALAD n'est corrélée à la plombémie que lorsque cette dernière se situe entre 400 et 600µg/L. Par ailleurs, la concentration d'ALAD est sensible à la présence d'autres métaux, ce qui en fait un

biomarqueur peu recommandé (51). L'inhibition de l'ALAD entraîne une accumulation d'ALA dans les urines, dont on peut mesurer la concentration urinaire.

**L'acide delta aminolévulinique urinaire (ALA urinaire)** reflète une exposition récente au plomb. L'élévation de la concentration d'ALA urinaire débute à la deuxième semaine après le début d'une exposition suffisante pour entraîner une plombémie au moins supérieure à 400µg/L (24). Il existe cependant un effet plancher, l'amenant à ne pas être un bon reflet de plombémies inférieures à 600µg/L. L'altération de la fonction hépatique, de même que le stress peuvent augmenter la concentration de ce biomarqueur indépendamment de la plombémie (51). L'ALA urinaire est photosensible et les prélèvements doivent donc être protégés de la lumière (13). L'ensemble de ces caractéristiques en fait un indicateur peu sensible et d'usage peu recommandé.

## **I.II Le fer**

### I.II.I Métabolisme du fer

Le fer est un nutriment essentiel, ce qui signifie qu'il ne peut être synthétisé par l'homme, des apports extérieurs étant nécessaires à la vie (52). Il est présent dans le corps humain sous forme chimique soluble  $Fe^{2+}$  (*fer ferreux*) suite à la transformation dans le tractus digestif du  $Fe^{3+}$  (*fer ferrique*) insoluble, notamment par la vitamine C (*acide ascorbique*) (53). Sur le plan biologique, ses caractéristiques dépendent de la présence ou non d'une liaison du fer à l'hème, caractérisant respectivement le *fer héminique* et *non héminique*.

La quantité totale de fer corporelle d'un nouveau-né à terme est de 75mg/kg, bien supérieure à celle d'un homme adulte (55mg/kg) (54). Cette quantité de fer corporelle doublera chez l'enfant à 1 an, puis à nouveau entre 1 et 6 ans (55). Les apports nutritionnels recommandés en fer des enfants de 4 à 8 ans sont de 10mg/j, correspondant à une quantité requise de fer absorbée de 0,63mg/j à 1,17mg/j selon les sources (55–57). Les pertes journalières en fer sont principalement liées à la sénescence puis la perte de cellules épithéliales cutanées et digestives, ainsi que par les selles et les urines (55). A l'inverse des apports, notamment digestifs, l'excrétion du fer ne peut être modulée par l'organisme (53).

**Les apports en fer** peuvent provenir de deux sources : endogène ou exogène.

#### A. Le fer d'origine endogène

Le fer endogène provient d'un mécanisme de recyclage du fer lié à la dégradation des globules rouges par les macrophages réticuloendothéliaux : l'érythrophagocytose (58). Ce processus libère le fer contenu dans l'hémoglobine des érythrocytes, qui peut alors être réutilisé. Il s'agit de la principale voie d'apport en fer, en impliquant jusqu'à 25mg/j. La localisation de ce processus est splénique, hépatique, intravasculaire et médullaire osseuse (53,59).

## B. Le fer d'origine exogène

L'absorption du fer exogène se fait par voie digestive duodénale et jéjunale supérieure à partir du fer alimentaire. De manière globale, seul 5%-35% du fer ingéré est absorbé (57). Une part importante du fer ingéré serait de source végétale (*fer non héminique*), bien que son absorption soit moindre comparée au fer de source animale (*fer héminique*). La quantité de fer absorbé est, par ailleurs, faible au regard des besoins journaliers, avec chez l'adulte 1-2 mg/j de fer absorbé pour des besoins de 20-25 mg/j (59). Ce mécanisme d'absorption est donc accessoire au regard de l'apport journalier en fer endogène mais il est le seul à pouvoir être régulé (53). En particulier, cette absorption est contrôlée au pôle apical par la protéine *divalent metal transporter 1* (DMT1) (60).

**La libération du fer absorbé** dans l'entérocyte duodénal se fait au niveau basal, sous le contrôle d'une hormone peptidique inhibitrice d'origine hépatique : l'hepcidine (57). Un niveau élevé d'hepcidine entraîne une inhibition de la libération plasmatique et potentiellement une anémie avec rétention intra-entérocytaire du fer. Un niveau faible d'hepcidine entraînera plutôt une augmentation de la libération plasmatique du fer comme dans le contexte de pathologies de surcharge, telles que l'hémochromatose.

**Au niveau du secteur plasmatique**, le fer va être lié par une protéine de transport circulante spécifique : la transferrine. Le nutriment va être transporté jusqu'aux organes cibles, sous une forme limitant son action oxydative. La transferrine est synthétisée par le foie (61).

**Au niveau des organes cibles**, l'endocytose du fer se fait grâce à l'action des récepteurs de la transferrine de type 1 (RTf1), auxquels se lie la transferrine.

**Le stockage du fer** se fait sous forme insoluble  $Fe^{3+}$ , très majoritairement lié à la ferritine, bien qu'une autre protéine de stockage existe, l'hémosidérine. La ferritine est majoritairement stockée au niveau de la rate, du foie et de la moelle osseuse. Contrairement

à l'hémosidérine, la ferritine est aisément mobilisable (53,57). Cette dernière peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer (59).

### I.II.II Fonctions du fer

Le fer intervient au niveau cellulaire dans la différenciation cellulaire, le transport d'électron, la respiration cellulaire, l'expression de certains gènes, la synthèse de l'ADN et de l'ARN (53).

Au niveau cérébral, le fer est cofacteur notamment de la phénylalanine hydroxylase, tryptophane hydroxylase et S-tyrosine hydroxylase, et est impliqué dans la synthèse de la L-DOPA, de la noradrénaline, de l'adrénaline et de la sérotonine (62). Il intervient également dans la formation de la myéline, à travers son rôle dans la synthèse de lipides (63). La perturbation du fer intracérébral entraîne une altération des potentiels évoqués auditifs et une diminution des réflexes ostéotendineux. Enfin, il jouerait un rôle dans les apprentissages, le langage, les capacités motrices fines et grossières, et l'intégration visuomotrice (62).

Le site principal d'utilisation du fer est cependant la moelle osseuse, impliquant 70% des besoins journaliers en fer (59). Il y est indispensable aux processus érythropoïétiques.

### I.II.III Érythropoïèse et carence martiale

Le processus érythropoïétique se déroule sur le même site principal chez l'adulte et l'enfant : la moelle osseuse, bien que chez le fœtus celle-ci prenne place quasi exclusivement dans le foie (59,64).

Les étapes de l'érythropoïèse sont décrites sur la **Fig. III**, empruntée à Hattangadi et al., et reproduite avec leur autorisation (64).

Son déroulement est le suivant :

- Une **cellule souche totipotente** se différencie en **CFU-GEMM** (*colony forming unit - granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte*), une cellule souche myéloïde

pluripotente, capable de s'engager dans la lignée granulocytaire, érythrocytaire, monocytaire ou mégacaryocytaire (64).

- La **CFU-GEMM** s'engage dans la voie commune érythroblastique et mégacaryocytaire puis **s'oriente progressivement vers la différenciation érythroblastique** : elle devient alors **BFU-E** (*burst forming unit - erythroid*) et perd sa capacité à s'engager vers une différenciation mégacaryocytaire (64).
- La **BFU-E mature en CFU-E** (*colony forming unit-hematopoietic*). C'est à ce stade que la cellule développe des récepteurs à l'érythropoïétine (EPO), principal facteur de croissance de l'érythropoïèse (65).
- La **CFU-E** devient proérythroblaste (*non visible sur le schéma*), puis **érythroblaste** qui est successivement basophile, puis polychromatophile, puis acidophile (64). L'EPO induit leur prolifération au niveau médullaire (66).
- **L'érythroblaste** se divise et **expulse son noyau**, devenant **réticulocyte** (*non visible sur le schéma*). Chaque seconde, plus de 2 millions de réticulocytes se forment par division d'érythroblastes (67).
- **Le réticulocyte possède encore de l'ARN ribosomal et mitochondrial** résiduel. Il **quitte la moelle osseuse** en moins de 5 jours pour rejoindre le secteur plasmatique où il **perd son ARN résiduel** et devient **érythrocyte** en 1-2 jours (66).



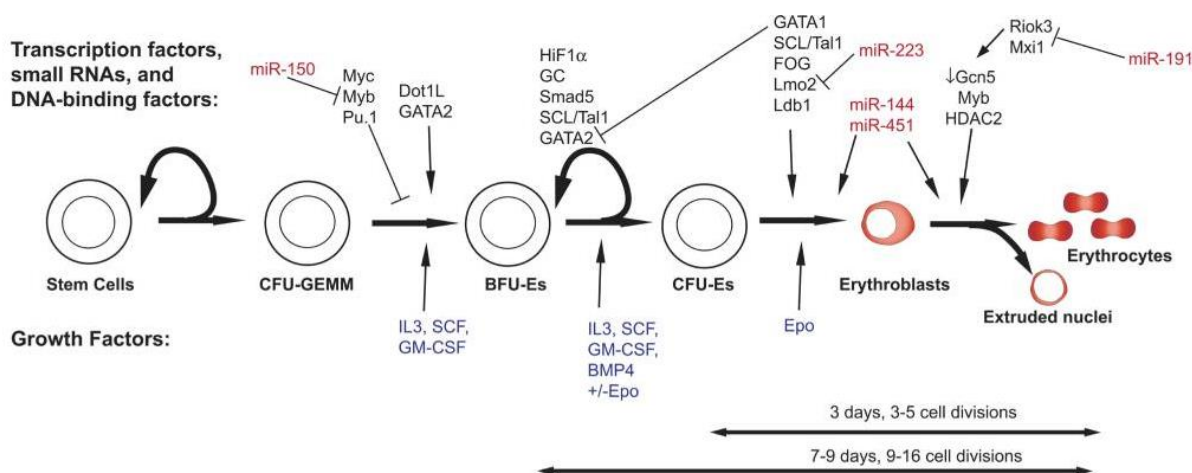


Figure III – Principales étapes de l'érythropoïèse. (Source : Hattangadi et al., 2011 – Fig. 1, reproduite avec leur autorisation (64))

Stem cells : cellules souches [totipotentes]. CFU-GEMM : Colony forming unit -granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte. BFU-E : burst forming unit – erythroid. CFU-E : colony forming unit-hematopoietic. EPO : érythropoïétine.

Durant les divisions érythroblastiques, deux processus se superposent : la synthèse de l'hème et la synthèse d'ADN permettant d'assurer les divisions cellulaires. Le fer intervient à la dernière étape de la synthèse de l'hème, lors de la transformation de la protoporphyrine IX en hème, nécessitant l'insertion de Fe<sup>2+</sup> (voir Fig. II, chapitre I.I.V). Cette étape se déroule au niveau des crêtes mitochondriales internes des érythroblastes (66,68). Seule la synthèse de l'hème nécessite la présence de fer, expliquant que seule celle-ci soit affectée dans la carence martiale (69).

**Lors de la carence martiale**, le processus de synthèse de l'hème est initialement conservé, préservant l'érythropoïèse malgré les apports en fer insuffisants par rapport aux pertes (66). Ceci explique la baisse initiale de la ferritine plasmatique, alors que l'hémoglobine est encore normale.

Dans ce contexte, les mitoses érythroblastiques se poursuivent entraînant une **hypochromie**, définie par une diminution de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine <32g/dL, et une **microcytose**, définie par un volume globulaire moyen < 80fL (70). Si la synthèse de l'hème reste perturbée, les érythroblastes subissent un avortement intramédullaire et la formation d'érythrocytes est interrompue (70). On observe alors une

moindre concentration de réticulocytes intramédullaires ( $<150 \times 10^6/L$ ). Il s'agit d'une anémie microcytaire hypochrome arégénérative par carence martiale.

L'épidémiologie de la carence martiale est discutée page 35, à la partie 1.2 de l'article.

#### I.II.IV Marqueurs biologiques diagnostiques de la carence martiale

Le lien entre les différents marqueurs biologiques du métabolisme martial se fait par l'intermédiaire de régulations intracellulaires et hormonales.

La concentration intracellulaire en fer régule directement l'expression de protéines par un système appelé IRE/IRP (iron response element/iron response protein), capable d'inhiber la traduction de la ferritine et de stimuler celle du récepteur à la transferrine TfR1. Les conséquences sont alors une diminution du stockage du fer et une augmentation de son endocytose au niveau des organes cibles. Ce système, de fonctionnement rapide, intervient également dans la régulation de DMT1 et de l'ALA (59,71).

De plus, comme évoqué dans le chapitre I.II.I « Métabolisme du fer », l'hepcidine joue un rôle dans la régulation du métabolisme du fer. Elle inhibe le transport du fer exogène des entérocytes vers le plasma sanguin et peut également limiter l'apport de fer endogène en inhibant le transfert de fer des macrophages au plasma. Elle a donc une action inhibitrice sur la concentration en fer circulant (59). La concentration en fer intracellulaire module la transcription de l'hepcidine. Cette transcription est par ailleurs augmentée par l'inflammation et diminuée par la sécrétion d'érythropoïétine (59).

Les marqueurs biologiques de la carence martiale sont donc les suivants :

**La ferritine** est une protéine intracellulaire de stockage du fer. Sa concentration plasmatique est corrélée aux réserves martiales (72). Elle est un marqueur à bonne valeur prédictive positive d'une carence martiale, quand elle est abaissée (73). Il s'agit d'ailleurs du premier marqueur à s'abaisser quand apparaît cette carence (70). Cependant sa concentration peut être élevée de manière peu spécifique et indépendante des réserves en fer, en cas de

cytolysse hépatique (entraînant une libération de ferritine hépatocytaire), syndrome métabolique, hyperthyroïdie, tumeur solide ou hémopathie, syndrome inflammatoire (70,74). Malgré cela, ce dosage est communément utilisée pour le diagnostic de carence martiale et reste recommandé par l'OMS (75). Une ferritinémie inférieure à 12µg/L ou 15µg/L sont des arguments biologiques pour une carence martiale, respectivement pour NHANES III et pour l'OMS, en l'absence de syndrome inflammatoire (75,76).

**La transferrine sérique** est une protéine de transport du fer au sein du secteur extracellulaire. Son activité est évaluée par le coefficient de saturation (CS) de la transferrine et la capacité totale de fixation (CTF). Dans la carence martiale, ce coefficient est diminué, reflétant la moindre quantité de fer liée à la transferrine. A l'inverse, la capacité totale de fixation est augmentée (70). Un CS inférieur à 10% et 14% serait ainsi un signe biologique de carence martiale chez l'enfant de 1-2 ans et 6-11 ans, respectivement (76). On observe un phénomène inverse lors de phases inflammatoires. A noter qu'en cas d'inflammation, la CTF est diminuée, le CS pouvant l'être également ou être normal. La baisse du CS liée à un inflammation est habituellement inférieure à celle observée en situation de carence martiale (77). La mesure du coefficient de saturation de la transferrine sérique reste globalement peu précise et peu sensible lors de faibles variations (78).

**Le récepteur soluble de la transferrine** est une forme circulante du RTf1, qui est un reflet de l'érythropoïèse. Sa concentration est augmentée en cas de carence martiale. Il est couramment utilisé car, à l'inverse de la ferritine, sa concentration n'augmente pas en présence d'inflammation. Sa fonction n'est pas encore bien comprise (79). Ses valeurs normales chez l'enfant sont encore discutées, car variant en fonction des techniques de dosage. Il est difficile de lui attribuer une valeur diagnostique individuelle, bien qu'il puisse avoir un intérêt à l'échelle populationnelle, notamment couplé à d'autres marqueurs biologiques de la carence martiale (76,78). Certaines études rapportent des normes estimées entre 1,10mg/L et 2,74mg/L à 4-6 ans et 0,82mg/L à 1,75mg/L à 6-8 ans (80,81). Ces dernières n'ont cependant pas été reconnues par les groupes d'experts, ni reprises

dans des recommandations. La HAS souligne cette discordance chez l'enfant mais également chez l'adulte et le sujet âgé, et précise que la présence d'une thalassémie perturbe ce dosage, le rendant peu fiable dans les zones d'endémies de la cette maladie (77).

**L'hémoglobine** est fréquemment utilisée comme marqueur de carence martiale en présence d'une anémie, dont la carence martiale est l'étiologie principale, a fortiori si l'anémie est microcytaire (82,83). Cependant ce biomarqueur reste peu spécifique, surtout en l'absence d'évaluation du volume globulaire moyen et au sein de populations présentant d'autres causes possibles d'anémie, telles que la carence en folates, le paludisme, la drépanocytose, la thalassémie ou les infestations helminthiques (84,85). L'hémoglobine est le dernier marqueur à s'altérer en cas d'apparition d'une carence martiale (76). L'anémie pédiatrique est définie par l'OMS selon les seuils suivants pour l'enfant entre 6 et 59 mois :

Tableau I. Valeurs limites d'hémoglobine chez l'enfant de 6 à 59 mois d'après l'OMS (86)

Norme (g/dl)	Anémie (g/dL)		
	Légère	Modérée	Sévère
> 11,0	10,0-10,9	7,0-9,9	< 7,0

**L'hepcidine**, hormone régulant le transport de fer du secteur intracellulaire vers le plasma. La concentration sérique de ce biomarqueur s'élèverait précocement en cas de carence martiale. En revanche, il peut être affecté par le syndrome inflammatoire (76). Les normes de cet indicateur chez l'enfant ne sont pas encore établies, bien qu'une étude suggère des valeurs normales s'étendant approximativement entre 30 et 50ng/ml (76,87).

En résumé, suivant l'apparition d'une carence martiale, la ferritinémie est donc le premier biomarqueur altéré, suivie du coefficient de saturation de la transferrine sérique et du récepteur soluble de la transferrine, puis enfin de l'hémoglobine. Les marqueurs les plus utilisés en pratique clinique, et recommandés par la HAS sont la ferritinémie seule en première intention, que l'on peut éventuellement coupler à la CRP si l'on suspecte une augmentation de la ferritinémie liée à un syndrome inflammatoire (77). Dans les études

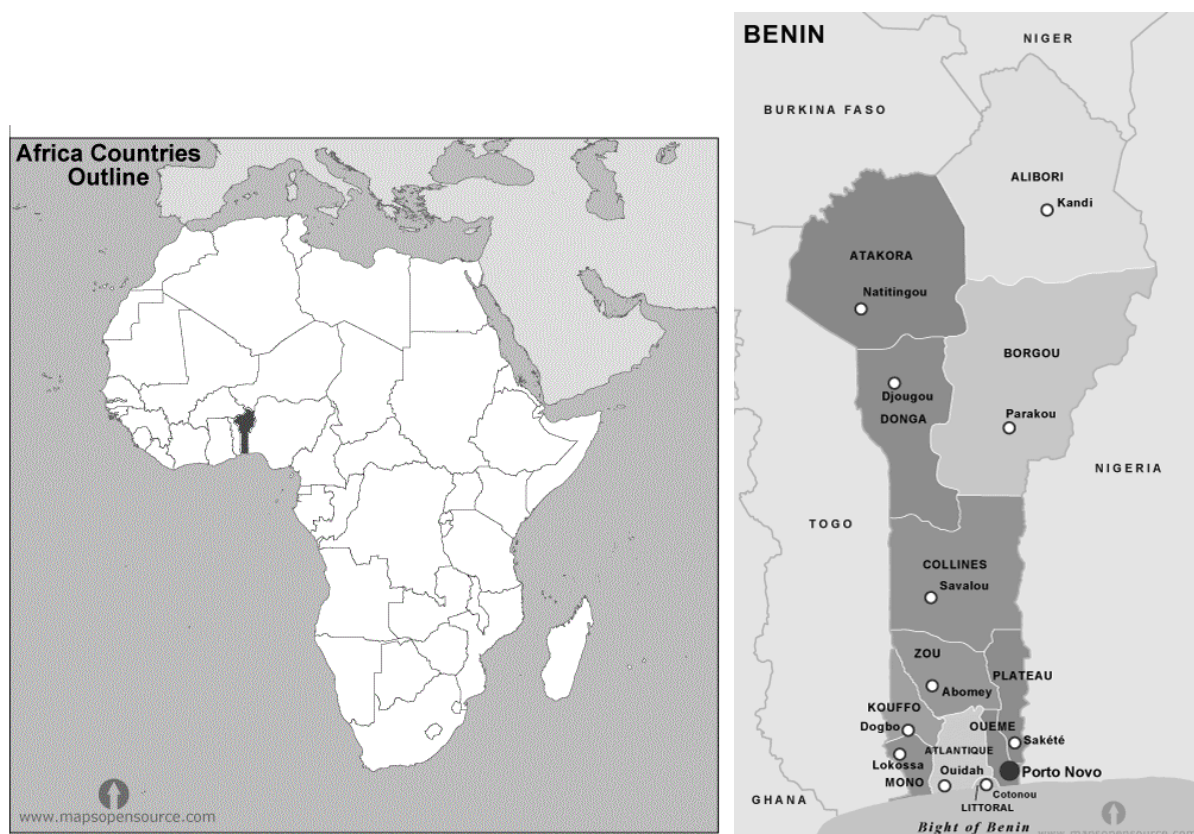
épidémiologiques, le marqueur biologique le plus utilisé pour évaluer la carence martiale reste l'hémoglobine, dont l'utilisation est recommandée par l'OMS, bien que la référence pour le diagnostic de carence martiale soit la ferritinémie (72,82,84,88,89).

### **I.III Le Bénin**

Le Bénin est un pays d'Afrique de l'Ouest, comprenant plus de 10,3 millions d'habitants avec un âge médian de 18 ans en 2013, d'après l'OMS (90). La même source rapporte qu'environ 43% de la population est âgée de moins de 15 ans. En 2012, l'espérance de vie à la naissance est de 60 ans pour les hommes et 62 ans pour les femmes. Environ 84% des naissances du pays sont assistées par un professionnel de santé, un chiffre bien supérieur à la moyenne de la région OMS Afrique, de 48% (90). Le taux de mortalité infantile au Bénin en 2012 était proche du taux moyen pour la région Afrique de l'OMS, à 85 décès avant 5 ans pour 1000 naissances vivantes. Les deux premières causes béninoises de décès sont le paludisme (21%) et les infections respiratoires aiguës (15%). Une étude de 2016 retrouvait une plombémie supérieure à 50µg/L chez plus de la moitié des enfants béninois de 1 an (91). Un an plus tard, la prévalence de la carence martiale est estimée à 23,6% chez les enfants du pays, âgés entre 6 et 59 mois (92).

Pays indépendant depuis le 1<sup>er</sup> août 1960, la capitale politique du Bénin est Porto-Novo, dans le département de Ouémé, et sa capitale économique est Cotonou (93). Il s'agit d'un pays essentiellement agricole. En 2017, le PIB par habitant était de 830\$ (94). A titre de comparaison, le PIB par habitant en France était de plus de 42500\$ en 2016 (95). L'index de développement humain du Bénin en 2017 est de 0.515, soit le 163<sup>e</sup> au niveau mondial (96). Cet index composite couramment utilisé inclut PIB par habitant, niveau d'éducation et espérance de vie (97).

Figure IV : (a) Carte muette de l'Afrique (b) carte politique du Bénin



(a) Le Bénin est indiqué en gris foncé ; (b) Cotonou et Porto Novo sont à l'extrême sud du pays. (cartes en accès libre)

Le régime politique du Bénin est un régime présidentiel dont le président est Patrice Talon, au pouvoir depuis 2016 (93). Dans son rapport 2017/18 sur la situation des droits humains dans le monde, Amnesty International décrit la poursuite d'entraves à la liberté d'expression et de réunion, ainsi que des détentions arbitraires. L'accès des ONG aux centres de détention est limité et soumis à la rédaction d'un rapport d'activité soumis au gouvernement. Par ailleurs, la peine de mort n'y a pas été totalement abolie (98).



## II. ARTICLE

### 1. INTRODUCTION

#### 1.1 Lead exposure and related health effects

Lead exposure is a common public health issue, in both developed and developing countries (2,99,100). In 2012, the American “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) highlighted the fact no blood lead level (BLL) is currently known to not bear any adverse effect on children, and suggested an intervention threshold of 50µg/L (101,102). This threshold corresponded to the 97.5<sup>th</sup> percentile of BLL distribution in U.S. children. In a 2016 update, 4% of these children still had a BLL above 50µg/L (103). In Benin, a 2016 study reported 58% of children aged 1 year had BLL above 50µg/L (91). The same study found the main sources of exposure for children to be consumption of game meat killed with lead ammunition and ingestion of lead paint chips.

Lead exposure is known to cause haematopoietic, reproductive, cardiovascular, immunologic and renal disorders, mainly through ingestion (104,105). However the major risk, especially in children, is lead neurotoxicity occurring at even low concentrations (12). Lead exposure was reported to affect child cognitive development, as well as behaviour. BLL was shown to be associated with lower IQ in children, with reports suggesting a decrement of about 6.9 IQ points in children aged 5 to 7 years when going from 2.4 to 300µg/L in a loglinear model (106). Notably, the IQ decrement was higher for a set increase in BLL at lower BLL concentrations (107). In the long-term, elevated BLL in early infancy seemed to also be associated with lower full-scale IQ scores in 6 year old children, with a dose-response pattern (108).

Alterations in behaviour and attention capacities were observed in several studies in children with high BLL (109,110). Other externalizing behaviours, such as aggressivity or even delinquency were also reported (111). However, most studies seemed to focus on concurrent BLL when assessing child behaviour. A 1990 study suggested a negative association between minor delinquency and elevated dentin lead levels 10 years earlier (112). Only a

single study seemed to focus on the association between BLL in early infancy and behavioural problems later in life, the authors suggesting increased antisocial behaviours and hyperactivity in 7-8 year old children exposed to lead at 30 months of age (113).

## **1.2 Iron deficiency**

High BLL were reported to be associated with iron deficiency (ID) (114–116). It has been estimated ID is the first micronutrient deficiency worldwide, affecting mostly children and women (84,117). However, despite its association with anaemia, on which the literature is abundant, the figures for ID prevalence are still being debated. Some authors suggested ID would affect more than 66% of the world population, whilst the prevalence of ID is unknown in many other regions (118). Contrary to anaemia diagnosis, ID assessment requires invasive venous blood sampling, is more costly and requires the use of more specialized lab materials, leading several studies to simply use anaemia as an indirect estimate for ID (82,84,88,89). Indeed, ID was established as one of the main contributors to worldwide anaemia (82,119), and the global share of ID-related anaemia in children seems to be around 42%, going up to 50% for severe anaemia (82,119).

The prevalence of ID is said to be twice that of iron deficiency anaemia (IDA), and in developing countries 2.5 times that of anaemia (78,89). As about 1.47 billion people suffer from anaemia in low to middle developed countries, more than 1.5 billion people could be iron deficient in these regions (120). In Benin, a sub-Saharan West African country with more than 10.8 million inhabitants, 32% of adolescent girls were reported to be iron deficient (118,121).

## **1.3 Impact of ID on child development**

Several studies highlighted the potential consequences of ID on child cognition and behaviour, although most considered IDA.

Regarding behaviour, infants with IDA showed what Lozoff called “*functional isolation*”: a combination of increased wariness and proximity to the caregiver and decreased activity

(122). Additionally, the literature reported infants with IDA were more solemn, slower to process information, showed less positive affect and interacted less with their environment (123,124). It appears having suffered from IDA in infancy could also be associated with social and attention problems, including risk-taking behaviours more than 10 years after iron supplementation (78,125). Moreover, interactions between mother and child at 5 years were affected by early infancy IDA, with lower mother-child reciprocity, physical activity, verbalization and positive affects (126).

Cognition was also affected, with IDA being associated with lower scores on language and mental tests, including speech tests in infants and toddlers (120,127–129). In particular, one study reported a short-term impact on object permanence and memory in 9-month children (130). ID was also found to be independently associated with lower performances in math classes in children (131). A 2004 meta-analysis by the WHO showed the long-term loss for a 10g/L decrease in haemoglobin to be 1.73 IQ point, although no African study was included (117). Similarly, children having suffered from IDA whilst infants, showed consistently lower school performance in spite of iron supplementation (132).

Both short-term and long-term effects on development seemed to involve early infancy exposure, particularly children aged 6 to 24 months, and experiments on animals showed a window of critical vulnerability to ID during a period of brain development corresponding to gestation and lactation (132). However one should remain cautious when drawing parallels between animal experiments results and human, as prenatal IDA was not consistently shown to be associated with lower mental development at age 1 to 2 years (133,134). Nonetheless, impairments related to ID in preschool children appeared to be reversible after iron supplementation, whilst deficits due to earlier ID, for example during infancy, did not (135).

Overall, the association between cognitive and behavioural impairments and IDA was deemed consistent across studies in both children older and younger than age two, although a dose-response effect between IDA intensity and impaired performance was not clearly observed (128,136). The consequence of ID in non-anaemic children are still discussed, with

sometimes contradictory study results, as remarked in a 2007 review (132). It could be possible only severe ID, able to lead to anaemia, or ID occurring at critical windows of brain vulnerability, could be associated with poorer performance in children (132,136). Another issue is that of confounding, with ID being often associated with lower socio-economic level, comorbidities and psychosocial disadvantages (137). Finally, there appeared to be a paucity of studies involving sub-Saharan Africa, a region where ID was shown to be associated with a decreased susceptibility to malaria, a leading cause of death, in children, with iron supplementation reverting this protection in vulnerable populations (138–141). These children are concurrently exposed to lead, with high weighted BLL means, leading to potentially complex situations (9).

#### **1.4 ID and BLL: what is going on?**

Recent studies hypothesized a relationship between BLL and ID, with ID being associated with increased BLL (142). One of the main intestinal transporters for iron, DMT1, which has increased expression in ID, could be involved in lead transport, potentially explaining the increased lead absorption in ID (120). The same review highlighted the need for further research investigating whether ID also leads to increased lead neurotoxicity in children.

This hypothesis would translate into effect modification, or interaction, on an epidemiological level. This would imply the estimates of the association between BLL and cognitive or behavioural scores are different in ID and non-ID children. In the context of Beninese children, this might mean, for instance, that lead neurotoxicity is more important when children are also ID than when they are not. Such a relationship is illustrated in the Directed Acyclic Graph (DAG) in **Fig. 1**. Within the frame of this hypothesis, ID and BLL are both independent causes of impaired development in children, and ID can cause an elevation in BLL. Moreover, ID can modify the association between BLL and child development. This necessarily implies BLL can also modify the association between ID and child development – hence the double arrow – as both ID and BLL can cause impaired child development (143).

Iron deficiency as an interaction factor

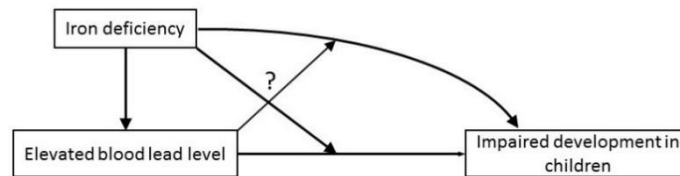


Figure 1 – DAG showing the causal pathway between elevated blood lead level and impaired development in children with iron deficiency as an interaction factor

Another possibility could be that ID is a confounder in the relationship between BLL and impairments in child development. A confounder is associated with both the exposure and the outcome, but does not find itself on the causal pathway between them (144). Confounding means unadjusted analyses between exposure and outcome are biased, unless one is interested in the total effect of exposure on the outcome, and adjustment is necessary to assess the direct effect of exposure on the outcome (145,146). This relationship is illustrated in the directed acyclic graph (DAG) shown in **Fig. 2**.

Iron deficiency as a confounder

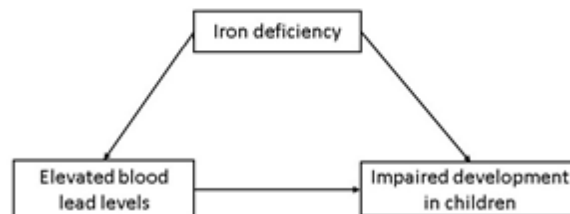


Figure 2 – DAG showing the causal pathway between elevated blood lead level and impaired development in children with iron deficiency as a confounder.

According to this hypothesis, ID and BLL are both independently associated with child development. Furthermore, ID is also associated with BLL. However, ID is not on the causal pathway between BLL and impaired child development, meaning BLL does not cause ID, which would then cause cognitive and behavioural disorders in children.

## **1.5 Objectives**

Following these hypotheses, a cohort-based study was conducted, involving Beninese children from a previous cohort, which had been previously assessed at 1 year of age. The objectives were assessing: (I) whether elevated BLL in children at 1 year was associated with impaired cognitive and behavioural performances at 6 years; (II) whether this association was modified by ID status or rather; (III) whether ID status was a confounder of this association.

## **2. METHODS**

### **2.1 Study population**

The study population came from the MiPPAD study, which compared two antimalarial treatments in mothers during pregnancy (147). The MiPPAD study took place in three clinics in Benin, in three subdistricts: Allada, Attogon or Sékou, all in the same province (Allada). 1052 children born from these mothers had been assessed at birth and had their blood sampled for biological analysis. Gestational age and gender for the present study were drawn from the MiPPAD study.

The children from the MiPPAD study were then followed within the frame of the TOVI study (91). The TOVI study aimed to assess neurocognitive development of children at 1 year. It took place between May 2011 and May 2013 and involved 685 children aged 1 year, with later data available for 742 children (91). Children were examined and had their blood sampled at age one year. Data regarding biological markers and clinical information at age one year in children were drawn from the TOVI study, including ferritin, C-reactive protein, blood lead level, BMI at 1 year of age.

The present study assessed this cohort at age 6 years between April 2016 and March 2018. Data regarding cognitive and behavioural performance of the children at 6 years was gathered, alongside medical history, presence of maternal depressive symptoms, maternal education level, number of siblings, socioeconomic status. Data were gathered using assessor-led maternal and child health questionnaires. At time of writing, assessments were still ongoing, leading the authors to perform analyses on partial data. Characteristics of included children were compared to that of children lost to follow-up as of March 31, 2018. Further analyses will be performed on the full data.

All surviving single children (singleton) born to mothers followed in the MiPPAD study, who had been assessed with the Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition and the Strength and Difficulties questionnaire at age 6 years, and who had been assessed at

age 1 year for BLL, ferritin and CRP were included. Exclusion criteria were: *non-singleton child, missing birthdate, missing ferritin at age 1 year, missing BLL at age 1 year, missing CRP at age 1 year, cognitive and behavioural assessments at age 6 years not carried out or invalid, presence of severe medical history with potential neurological consequence, refusal to participate.*

### **Data collection regarding the children**

**Child age** was computed using the birthdate and the date when the cognitive test was performed.

**Preterm status** was defined as a gestational age < 37 weeks of gestation using the fundal height measurement at onset of labour.

**BMI at 1 year of age** was computed using the height and weight measurements performed at the 1-year child assessment. The formula for BMI is:  $BMI = \text{weight}/(\text{height})^2$ , with BMI in kg/m<sup>2</sup>, weight in kg and height in m. BMI was considered a continuous variable.

**Medical history** was assessed through the 6-year old questionnaire enquiring about history of several diseases if they required a hospitalisation. The elements considered were history of diagnosed brain lesions, convulsions requiring treatment, meningitis, encephalitis, coma, intellectual disability, severe neurological disability. Their presence or absence was considered a single dichotomous variable corresponding to medical history with potential neurological impact.

**The number of siblings** was considered a categorical variable (no siblings, 1-3 siblings, 4-5 siblings, more than 6 siblings).

### **Characteristics of the mothers**

**Maternal depressive symptoms.** Mothers were screened for depressive symptoms using the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), which had been validated on African populations with a score of 9 or higher out of 30 (148,149). This scale had already been used



with acceptable sensitivity and specificity in mothers of older children in the literature (150,151). EPDS score was considered dichotomous (superior or equal to, and lower than 9, respectively reflecting presence or absence of maternal depressive symptoms). This score is available in **Supplement 1.4**.

**Maternal education level** was assessed at the 6-year examination in the mother questionnaire. Answers were categorised into “no schooling” or “primary school education or higher”.

### **Characteristics of the environment**

**Socioeconomic status of the family** was shown to impact environmental exposure to pollutants, such as lead, with people with lower socio-economic status having higher BLL (152). Information regarding family wealth was assessed using a household possessions (HP) score as a proxy, gathered at the 6-year evaluation using questionnaires. It ranged from 0 to 15 and included access to electricity at home, possession of shoes, radio, television, bicycle, motorcycle, car, ox and cows. This score is available in **Supplement 1.5**. Due to a non-normal distribution, the score was considered a categorical variable, divided in quartiles, with a higher quartile indicating a higher score, and thus higher socioeconomic status of the family.

### **Quality of the home environment**

The Home Observation for Measurement of the Environment (HOME) was used to assess the quality of the home environment and its potential to bear positive influence on child development, as had been reported in the literature (108,153). This commonly used scale assesses the quality of a child’s support in cognitive, emotional and social aspects (154). It relies on a home observation and evaluation performed by trained personnel (155). It has been shown to be positively associated with child cognition (154,156,157). Moreover, the HOME score was found to have cross-cultural validity (155). In the present study, scoring

took place at the 1-year assessment. The HOME score was considered a continuous variable, with a higher score indicating a higher quality of the home environment.

## **2.2 Exposure assessment**

**Lead.** Blood lead levels (BLL) had been measured at either 12, 18 or 24 months. BLL is known to increase over time in the human body and it was thus decided to exclude children with a BLL measured at a later age than 12 months (i.e. 18 and 24 months) (158,159). A log transformation was applied to normalise BLL in the study population. BLL measures had been performed using whole blood samples at the Centre de Toxicologie, Institut National de Santé Publique du Québec (Québec, Canada) after a twenty-fold surfactant Triton-X (0.1% v/v) and ammonia (0.5% v/v) dilution. The analysis involved coupled plasma mass spectrometry, with a 0.2µg/L detection limit (91).

**ID.** Ferritin levels were used to assess ID at 12 months in children, as recommended by WHO (75). Thresholds for ID were ferritin < 12µg/L in the absence of inflammation and < 70µg/L in the presence of inflammation, for both genders (134). Inflammation was assessed using C-reactive protein (CRP) levels at 12 months, to discriminate between normal ferritin levels due to normal iron levels from ones due to acute inflammation processes (160). A CRP level > 5mg/L was a biological argument for inflammation, as recommended in the literature when assessing micronutrient status (161,162). Presence of ID was considered a dichotomous variable. For ferritin assessments, venous blood (8mL) sampled from the children had been kept in dipotassium EDTA tubes (4mL) and iron-free dry tubes (4mL). The chemistry analyser used was an AxSym Immuno-Assay Analyzer (163). Measures of CRP concentrations had been performed with a rapid CRP Latex slide test (Cypress Diagnostics Inc., Campbellville, Ontario, Canada) (85).

## **2.3 Cognitive function assessment**

**The Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition (KABC-II)** was used to assess cognitive function in children. It is a validated test for assessing the cognitive development of children and adolescents between 3 and 18 years (164). Originally

developed on an American population, the KABC-II has a low cultural sensitivity and is thus frequently used in cross-cultural settings, and in African children populations, (165–169). It tests the following domains: long-term storage and retrieval, short-term memory, and visual processing. Two indexes were considered, the first being the mental processing index (MPI), which does not test for crystalized knowledge, a dimension reported as culturally sensitive (170). The second index was the non-verbal index (NVI), which comprises no subtests requiring the child to express itself using oral language and can be taken with gestures only. Both indexes were considered continuous variables. The KABC-II scores included were standardized for age.

## **2.4 Behavioural function assessment**

**The Strength and Difficulties questionnaire (SDQ)** was used to assess behavioural function. This free behavioural screening tool for children aged 4 to 16 is available on [www.sdqinfo.com](http://www.sdqinfo.com) (171,172). In addition, due to its short length, it allowed for a fast and cost-effective assessment of children's psychological health. This questionnaire consists of 25 items corresponding to 5 domains (*emotional symptoms, conduct problems, hyperactivity/inattention, peer relationship problems, prosocial behaviour*). The SDQ seems to be better accepted by parents than other behavioural questionnaires, such as the Child Behavior Checklist, and had similar or better correlation to psychiatric interviews (173). The parent version of the questionnaire was administered to each child's mother at the 6-year visit. Standard scoring based on UK populations ranges from 0 to 40 and considers scores ranging from 0 to 13 normal, 14 to 16 borderline, and higher than or equal to 17 abnormal (171). However, despite their common use in African populations, these cut-offs have not been validated for use in African countries and it was recommended to not use them in this setting (174). Consequently, we considered SDQ score a continuous variable, using SDQ scores which had been standardized for age.

## 2.5 Statistics and models used

A descriptive analysis was first performed on the population, comparing them to the children lost to follow-up who had been assessed at age 1 year but not at 6. Children had not been tested using KABC-II or SDQ at 1 year of age and corresponding scores were thus unavailable at that age. Continuous variables were described using their mean and standard deviation (SD) if their distribution was normal, and median and interquartile range (IQR) if it was not. Categorical variables were described using frequencies (N) and percentages (%).

Three sets of analyses were performed, respectively using the KABC-II MPI score, the KABC-II NVI score, and SDQ score as dependent variable in a linear regression model.

Each variable was first assessed in bivariate analysis in a linear regression. Then, the full model (model 1) was fitted, using each variable assessed in bivariate analysis in the first step in a multiple regression. Last, a “parsimonious model” (model 2) was fitted in another multiple regression using the exposure of interest and the covariates with  $p < 0.25$  in the full model. Categorical variables were included in model 2 if at least one of their values had a  $p < 0.25$  in the full model. The adjusted  $R^2$  was reported for each linear regression. Last, as growth is potentially impacted by preterm status, an interaction term was defined between preterm status and BMI at age 1 year, to be tested in the study population (175).

### 2.5.1 Assumptions

Normality and linearity were checked for the variables included in linear regressions. Normality was assessed through visual check of histograms and graphs showing quantiles of each variable against quantiles of a normal distribution. Linearity was checked through scatterplots. Variables which could not be made normally distributed through transformation or did not have a linear association with the outcome had been categorised. Normality of residuals was checked visually through kernel density plots and standardized normal probability plots. These plots are displayed in **Supplement 3**.

### 2.5.2 Covariates

Regarding the analysis for child cognition, the following covariates were included, as they had been shown to be associated with cognitive development in children in the literature : socio-economic status, preterm status, body mass index (BMI) at 1 year, schooling, maternal education level, quality of the environment (176–181). In addition, the assessor for the KABC-II test was included.

The covariates included in the child behaviour analysis were: gender, preterm status, BMI at age 1 year, number of siblings, presence of depressive symptoms in the mother, and socioeconomic status as they had been reported in the literature as being associated with child behaviour (179,182–184). Also considered were maternal education level, the quality of the environment, and the assessor for the cognitive test.

### 2.5.3 Assessment of confounding

The unadjusted association between ID and BLL was assessed. Then, separate models were built, respectively including or not including ID as a covariate for log BLL. Betas for log BLL in ID-adjusted and ID-unadjusted linear regressions were compared. A higher than 20% difference in log BLL  $\beta$  coefficients, along with a significant association between ID and the outcome was interpreted as ID being a confounder in the relationship between BLL and the outcome.

### 2.5.4 Assessment of effect modification

To assess interaction between BLL and ID, an interaction factor was defined in the full and parsimonious model adjusted on ID. This interaction factor was composed of the continuous variable corresponding to log BLL at age 1 year and the dichotomous variable corresponding to ID. A Wald test was used to assess heterogeneity between the strata, with a significant result being interpreted as effect measure modification of ID on the association between and the outcome (185).

### 2.5.5 Potential non-linearity

In order to test for non-linear relationships between BLL and outcomes involving, unadjusted models including natural (non-log transformed) BLL and outcomes were performed using restricted cubic spline functions to model the unadjusted relationship between BLL and each outcome, as had been done in the literature (186). Three knot values were defined according to Harrell, with no assumption (187). A Wald test was then computed, the null hypothesis  $H_0$  being all splines covariates had a  $\beta=0$ , implying non-linearity of the relationship could not be demonstrated (185). Furthermore, a likelihood ratio test was performed to compare the log likelihood of the unadjusted model including the spline variables to the unadjusted model only including BLL. A non-significant result for the Wald test alongside a non-significant likelihood ratio test was interpreted as an argument against the non-linearity of the association

### 2.5.6 Management of outliers

Outliers regarding KABC-II score values were confronted to the KABC-II interpretation manual (see **Supplement 1.2**). Whenever a test score was lower than the minimum possible standard score for children aged 6 year, the score value was set to that minimum possible value. Sensitivity analyses were performed to check whether the inclusion of these observations led to a change in  $\beta$  coefficient or in p-value >10% in the full models, in which case the observations were dropped.

All analyses posited  $\alpha =0.05$ , and were performed using Stata® 14.2 (188).

### 3. RESULTS

#### 3.1 Study population

The final analysis included 247 observations. There were two major outliers for KABC-II MPI and one for the NVI score, which were excluded from their respective analysis as their presence induced a higher than 10% change in  $\beta$  coefficient or in p-value (*results not shown*). No observation had a missing birthdate. The full sampling process can be seen in **Fig. 3**. At the time of writing, 386 children had not yet been assessed or had been lost to follow-up.

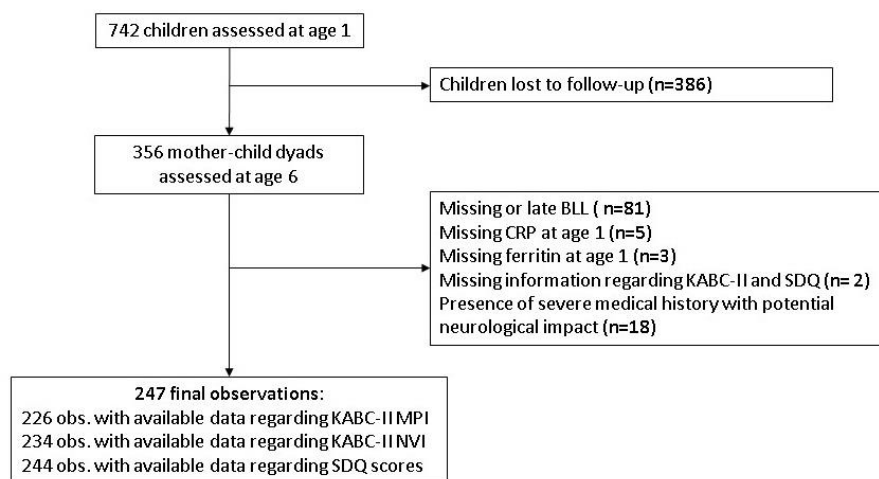


Figure 3 – Flow chart of the sampling process

*BLL: Blood lead level. CRP: C-Reactive protein. KABC-II: The Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. MPI: mental processing index. NVI: non-verbal index. SDQ: Strength and Difficulties questionnaire.*

Characteristics of the study population are displayed in **Table 1**. The proportion of preterm children was 7.0%, lower than the 10.6% reported figure for Benin in 2010 (189). The prevalence of ID in the study population was high (37.3%). Median BLL was 54.0 $\mu$ g/L (IQR=37-85 $\mu$ g/L) and 58.3% of the population was above 50 $\mu$ g/L. KABC-II MPI scores tended to be slightly higher than NVI ones.

Table 1 – Characteristics of the study population

<b>At birth</b>		
<b>Gender, % (n)</b>	100	(238)
<i>Male</i>	53.4	(127)
<i>Female</i>	46.6	(111)
<b>Preterm status at birth, % (n)</b>	100	(215)
<i>Term</i>	93.0	(200)
<i>Preterm</i>	7.0	(15)
<b>At age 1 year</b>		
<b>BLL in µg/L, geometric mean (median, IQR)</b>	56.5	(54, 37-85)
<b>Presence of ID, % (n)</b>	100	(247)
<i>No</i>	62.8	(155)
<i>Yes</i>	37.3	(92)
<b>BMI, mean (SD)</b>	15.7	(1.56)
<b>HOME score, mean (SD)</b>	26.63	(2.16)
<b>HP score quartiles, % (n)</b>	100	(245)
≤ 4	39.2	(96)
5	18.8	(46)
6-8	19.2	(47)
>8	22.9	(56)
<b>Maternal depressive symptoms, % (n)</b>	100	(247)
<i>Absent or low</i>	59.9	(148)
<i>High</i>	40.1	(99)
<b>At age 6 years</b>		
<b>Age at examination in years, median (IQR)</b>	6.09	(6.03-6.17)
<b>KABC-II MPI score, mean (SD)</b>	60	(11.67)
<b>KABC-II INV score, median (IQR)</b>	52	(48-55)
<b>SDQ score, mean (SD)</b>	17.25	(5.23)
<b>Schooling, % (n)</b>	100	(243)
<i>Yes</i>	42.5	(96)
<i>No</i>	57.5	(130)
<b>Maternal depressive symptoms, % (n)</b>	100	(243)
<i>Absent or low</i>	82.7	(201)
<i>High</i>	17.3	(42)
<b>Maternal education level, % (n)</b>	100	(245)
<i>No education</i>	68.2	(167)
<i>Primary school education or higher</i>	31.8	(78)
<b>Number of siblings, % (n)</b>	100	(244)
<i>No siblings</i>	3.3	(8)
1-3	56.2	(137)
4-5	29.5	(72)
>6	11.1	(27)
<b>Assessor for the tests, % (n)</b>	100	(246)
Assessor 1	15.0	(37)
Assessor 2	23.6	(58)
Assessor 3	4.5	(11)
Assessor 4	11.4	(28)
Assessor 5	32.5	(80)
Assessor 6	13.0	(32)
<b>Sample size</b>	247	

\* SDQ: Strength and Difficulties questionnaire. Abnormal SDQ score:  $SDQ \geq 17$ . BMI: Body Mass Index. ID: iron deficiency, ferritin levels  $< 12 \mu\text{g/L}$  in the absence of inflammation,  $< 70 \mu\text{g/L}$  in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels in  $\mu\text{g/L}$ . HP score: household possessions score. Presence of maternal depressive symptoms: Edinburgh Postnatal Depression Scale  $\geq 9$ .



Ages ranged from 5.8 to 7.1 years. As only a very small number of children had no siblings, the category “1-3 siblings” was elected as reference category in subsequent analyses.

Comparisons between the study population and children lost to follow-up can be seen in **Table 2**. Populations were comparable with regard to all variables measured at birth or at age 1 year. The study population included less children corresponding to the highest SES (i.e. HP score >8) compared with those lost to follow-up, although the difference was not significant. The interaction term between preterm status and BMI at 1 year was significant in all models and was thus systematically included.

Table 2 - Characteristics of the study population compared to those of children lost to follow-up

<b>At birth</b>	Study population	Lost to follow-up	p
<b>Gender, % (n)</b>	100 (238)	100 (267)	
Male	53.4 (127)	51.3 (137)	0.65
Female	46.6 (111)	48.7 (130)	
<b>Preterm status at birth, % (n)</b>	100 (215)	100 (212)	
Term	93.0 (200)	93.3 (198)	0.88
Preterm	7.0 (15)	6.6 (14)	
<b>At age 1 year</b>			
<b>BLL in µg/L, median (IQR)</b>	54.0 (37.0-85.0)	56.4 (39.0-87.3)	0.43
<b>Presence of ID, % (n)</b>	100 (247)	100 (260)	
No	62.8 (155)	58.9 (153)	0.37
Yes	37.3 (92)	41.2 (107)	
<b>BMI, mean (SD)</b>	15.7 (1.56)	16.0 (1.84)	0.10
<b>Presence of inflammation, % (n)</b>	100 (247)	100 (260)	
No	70.9 (175)	70.8 (184)	0.98
Yes	29.2 (72)	29.2 (76)	
<b>HOME score, mean (SD)</b>	26.63 (2.16)	26.98 (2.32)	0.08
<b>HP score quartiles, % (n)</b>	100 (245)	100 (256)	
≤ 4	39.2 (96)	34.77 (89)	0.13
5	18.8 (46)	14.45 (37)	
6-8	19.2 (47)	19.14 (49)	
>8	22.9 (56)	31.64 (81)	
<b>Maternal depressive symptoms, % (n)</b>	100 (247)	100 (255)	
Absent or low	59.9 (148)	57.7 (147)	0.61
High	40.1 (99)	42.4 (108)	
<b>Sample size</b>	247	260	

\* SDQ: Strength and Difficulties questionnaire. BMI: Body Mass Index. ID: iron deficiency, ferritin levels <12µg/L in the absence of inflammation, <70µg/L in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels in µg/L. HP: household possessions score, HP score quartiles were based on the quartiles of HP score at the 6-year assessment. Presence of maternal depressive symptoms: Edinburgh Postnatal Depression Scale ≥9. Chi-square tests were performed to compare categorical variables, Mann-Whitney tests to compare medians and t-tests to compare means.

### 3.2 Cognitive function assessed through KABC-II MPI

The results of bivariate analyses are displayed in **Table 3**. Surprisingly, neither ID nor BLL at 1 year of age seemed to be significantly associated with MPI scores at age 6 years in unadjusted analysis. Moreover, their  $\beta$  coefficients were positive, suggesting children with ID or higher BLLs might have slightly higher MPI scores than children without ID or with lower BLLs. Significant bivariate associations were found between the MPI score and BMI ( $\beta=1.35$ ,  $p=0.01$ ), HOME score ( $\beta=0.78$ ,  $p=0.03$ ), schooling status ( $\beta=12.93$ ,  $p=0.00$ ), high quartiles of HP score ( $\beta=5.21$ ,  $p=0.01$  and  $\beta=8.35$ ,  $p=0.00$ ), and maternal education level ( $\beta=7.28$ ,  $p=0.00$ ). The strongest association involved schooling status and was positive ( $\beta=12.93$  95%CI [10.33:15.52],  $p=0.00$ ).

Table 3 - Bivariate logistic regression involving KABC-II MPI score and covariates of interest

	N	$\beta$	p	95% CI
<b>Log BLL at age 1</b>	226	0.73	0.61	-2.08 ; 3.54
<b>Presence of ID at age 1</b>	226			
No	140	ref.	ref.	ref.
Yes	86	0.30	0.85	-2.85 ; 3.46
<b>Preterm status at birth</b>	197			
Term	182	ref.	ref.	ref.
Preterm	15	-0.31	0.92	-6.58 ; 5.96
<b>BMI at age 1</b>	224	1.35	0.01	0.39 ; 2.32
<b>HOME score at age 1</b>	226	0.78	0.03	0.09 ; 1.48
<b>Schooling at age 6</b>	226	12.93	<0.01	10.33 ; 15.52
<b>HP score at age 6</b>	225			
≤ 4	88	ref.	ref.	ref.
5	43	2.16	0.30	-1.96 ; 6.29
6-8	43	5.21	0.01	1.08 ; 9.34
>8	51	8.35	<0.00	4.45 ; 12.25
<b>Maternal education level</b>	224			
No education	156	ref.	ref.	ref.
Primary school education or higher	68	7.28	<0.00	4.07 ; 10.48
<b>Assessor for the tests</b>	226			
Assessor 1	36	ref.	ref.	ref.
Assessor 2	58	-0.51	0.84	-5.39 ; 4.36
Assessor 3	6	8.42	0.10	-1.72 ; 18.56
Assessor 4	21	2.42	0.45	-3.90 ; 8.73
Assessor 5	75	2.42	0.31	-2.25 ; 7.08
Assessor 6	30	1.45	0.62	-4.23 ; 7.13

\*KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. MPI: mental processing index. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. ID: iron deficiency, ferritin levels <12  $\mu\text{g/L}$  in the absence of inflammation, <70  $\mu\text{g/L}$  in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels. HP score: household possession score. HP score categories were based on quartiles.

The results of the multiple linear regressions involving KABC-II MPI scores are shown in **Table 4**. Preterm status and BMI, Schooling, maternal education level and test assessor were systematically included in parsimonious models for having p-values <0.25. The interaction term between preterm status and BMI was always significant, and the results suggest BMI at age 1 year is positively associated with the MPI score at age 6 years in preterm children only. The strongest negative association involved preterm status, which saw its coefficient and p-value change dramatically with the introduction of the interaction term. The strongest positive association involved schooling, consistent with the bivariate analysis. Neither BLL nor ID were significantly associated with KABC-II MPI scores in any of the models, including when BLL was adjusted for ID. However, whilst the  $\beta$  coefficients for ID remained >0 in all models, similarly to unadjusted analyses, those for BLL were <0 in all adjusted analyses. Yet, their values were not very high in these models, with  $\beta=-0.44$  (95%CI [-2.85;1.97],  $p=0.72$ ) and  $\beta=-0.50$  (95%CI [-2.96;1.95],  $p=0.69$ ), in parsimonious models respectively unadjusted and adjusted for ID.

Comparing unadjusted and adjusted parsimonious models for ID, the variation in  $\beta$  coefficient for BLL was 12%, going from -0.44 to -0.50, and the adjusted  $R^2$  were close (respectively  $R^2=0.352$  and  $R^2=0.349$ ). Comparing full models led to similar conclusions, with a 13.04% variation in BLL  $\beta$  coefficients and close  $R^2$  (respectively  $R^2=0.339$  and  $R^2=0.336$  for the full model unadjusted and adjusted for ID).

Noteworthy, a statistically significant association was found between log BLL and ID in an unadjusted linear regression (*results not shown*):  $\beta=0.21$  95%CI% [0.06;0.36],  $p=0.01$ . However, in the absence of an association between ID and MPI and of a change in log BLL  $\beta$  coefficients in adjusted analyses, ID did not seem to confound the association between continuous BLL at age 1 year and MPI scores at age 6 in the study population.

Table 4 - Multiple regressions involving KABC-II MPI according to two different models

	BLL alone						BLL adjusted on ID						ID alone						
	Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			
	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	
<b>Log BLL at age 1</b>	-0,40	0,75	-2,87 ; 2,07	-0,44	0,72	-2,85 ; 1,97	-0,46	0,72	-2,98 ; 2,06	-0,50	0,69	-2,96 ; 1,95							
<b>Presence of ID at age 1</b>																			
No																			
Yes							0,41	0,79	-2,57 ; 3,38	0,44	0,77	-2,48 ; 3,35	0,31	0,83	-2,61 ; 3,23	0,33	0,82	-2,53 ; 3,19	
<b>Preterm status at birth</b>																			
Term	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Preterm	<b>-69,45</b>	<b>0,00</b>	<b>-115,79 ; -23,11</b>	<b>-68,21</b>	<b>0,00</b>	<b>-113,35 ; -23,07</b>	<b>-69,11</b>	<b>0,00</b>	<b>-115,64 ; -22,58</b>	<b>-67,74</b>	<b>0,00</b>	<b>-113,11 ; -22,37</b>	<b>-69,53</b>	<b>0,00</b>	<b>-115,89 ; -23,18</b>	<b>-68,17</b>	<b>0,00</b>	<b>-113,38 ; -22,95</b>	
<b>BMI at age 1</b>	0,48	0,31	-0,46 ; 1,42	0,53	0,26	-0,39 ; 1,45	0,46	0,34	-0,48 ; 1,41	0,51	0,27	-0,41 ; 1,44	0,47	0,33	-0,48 ; 1,41	0,52	0,27	-0,41 ; 1,44	
<b>Preterm status ## BMI at age 1</b>																			
BMI if Preterm status = No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
BMI if Preterm status = Yes	<b>4,54</b>	<b>0,00</b>	<b>1,54 ; 7,54</b>	<b>4,46</b>	<b>0,00</b>	<b>1,53 ; 7,39</b>	<b>4,51</b>	<b>0,00</b>	<b>1,50 ; 7,53</b>	<b>4,42</b>	<b>0,00</b>	<b>1,48 ; 7,37</b>	<b>4,54</b>	<b>0,00</b>	<b>1,53 ; 7,54</b>	<b>4,45</b>	<b>0,00</b>	<b>1,51 ; 7,38</b>	
<b>HOME score at age 1</b>	0,05	0,87	-0,59 ; 0,70				0,05	0,87	-0,59 ; 0,70				0,07	0,84	-0,57 ; 0,71				
<b>Schooling at age 6</b>																			
No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes	<b>11,53</b>	<b>0,00</b>	<b>8,39 ; 14,67</b>	<b>11,73</b>	<b>0,00</b>	<b>8,72 ; 14,74</b>	<b>11,56</b>	<b>0,00</b>	<b>8,41 ; 14,72</b>	<b>11,75</b>	<b>0,00</b>	<b>8,73 ; 14,78</b>	<b>11,51</b>	<b>0,00</b>	<b>8,37 ; 14,64</b>	<b>11,70</b>	<b>0,00</b>	<b>8,69 ; 14,71</b>	
<b>HP score at age 6</b>																			
≤ 4	ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.				
5	1,09	0,59	-2,88 ; 5,05				1,10	0,59	-2,87 ; 5,08				1,03	0,61	-2,92 ; 4,97				
6-8	-0,62	0,77	-4,83 ; 3,58				-0,68	0,75	-4,91 ; 3,55				-0,72	0,74	-4,94 ; 3,49				
>8	1,20	0,55	-2,73 ; 5,13				1,17	0,56	-2,77 ; 5,12				1,19	0,55	-2,75 ; 5,12				
<b>Maternal education level</b>																			
No education	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Primary school education or higher	<b>4,15</b>	<b>0,02</b>	<b>0,71 ; 7,60</b>	<b>4,34</b>	<b>0,01</b>	<b>1,10 ; 7,57</b>	<b>4,18</b>	<b>0,02</b>	<b>0,72 ; 7,64</b>	<b>4,35</b>	<b>0,01</b>	<b>1,11 ; 7,59</b>	<b>4,17</b>	<b>0,02</b>	<b>0,72 ; 7,62</b>	<b>4,34</b>	<b>0,01</b>	<b>1,11 ; 7,58</b>	
<b>Assessor for the tests</b>																			
Assessor 1	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Assessor 2	2,28	0,31	-2,11 ; 6,67	1,89	0,38	-2,37 ; 6,14	2,33	0,30	-2,09 ; 6,75	1,95	0,37	-2,33 ; 6,23	2,36	0,29	-2,04 ; 6,77	1,97	0,36	-2,30 ; 6,24	
Assessor 3	6,53	0,14	-2,06 ; 15,12	6,38	0,14	-2,06 ; 14,81	6,61	0,13	-2,03 ; 15,24	6,47	0,13	-2,01 ; 14,95	6,53	0,14	-2,07 ; 15,13	6,40	0,14	-2,05 ; 14,85	
Assessor 4	-1,57	0,58	-7,09 ; 3,96	-1,99	0,47	-7,37 ; 3,39	-1,54	0,58	-7,09 ; 4,00	-1,96	0,48	-7,36 ; 3,44	-1,51	0,59	-7,04 ; 4,02	-1,93	0,48	-7,31 ; 3,46	
Assessor 5	4,00	0,07	-0,30 ; 8,31	3,65	0,09	-0,55 ; 7,85	4,02	0,07	-0,29 ; 8,34	3,67	0,09	-0,54 ; 7,88	4,03	0,07	-0,28 ; 8,33	3,68	0,09	-0,53 ; 7,88	
Assessor 6	5,12	0,05	0,01 ; 10,24	4,70	0,06	-0,28 ; 9,68	5,07	0,05	-0,07 ; 10,21	4,65	0,07	-0,36 ; 9,65	5,10	0,05	-0,02 ; 10,23	4,67	0,07	-0,32 ; 9,66	
<b>Sample size</b>			<b>193</b>			<b>194</b>			<b>193</b>			<b>194</b>			<b>193</b>			<b>194</b>	
<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>			<b>0,339</b>			<b>0,352</b>			<b>0,336</b>			<b>0,349</b>			<b>0,339</b>			<b>0,352</b>	

KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. MPI: mental processing index. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. ID: iron deficiency, ferritin levels <12 µg/L in the absence of inflammation, <70µg/L in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels. HP score: household possession score. HP scores categories were based on quartiles.

Model 2 included BLL and/or ID, and all covariates with a p-value<0.250 in the full model

### 3.3 Cognitive function assessed through KABC-II NVI

The results of bivariate analyses are displayed in **Table 5**. Consistent with the results for bivariate analyses involving the MPI, no significant association was found in unadjusted analysis between the presence of ID ( $\beta=-0.77$  95%CI [-2.76;1.21],  $p=0.44$ ) or BLL ( $\beta=0.19$  95%CI [-1.56;1.94],  $p=0.83$ ) and NVI scores, with their  $\beta$  coefficients being close to 0. Significant bivariate associations were found between the NVI score and BMI ( $p=0.02$ ), schooling status ( $p=0.00$ ), and the highest quartile of HP score ( $p=0.03$ ). The strongest association also involved schooling status ( $\beta=4.80$  95%CI [2.96;6.65],  $p=0.00$ ).

Table 5 - Bivariate logistic regression involving KABC-II NVI score and covariates of interest

	N	$\beta$	p	95% CI	
<b>Log BLL at age 1</b>	234	0.19	0.83	-1.56	; 1.94
<b>Presence of ID at age 1</b>	234				
No	144	ref.	ref.	ref.	
Yes	90	-0.77	0.44	-2.76	; 1.21
<b>Preterm status at birth</b>	203				
Term	188	ref.	ref.	ref.	
Preterm	15	0.37	0.86	-3.76	; 4.51
<b>BMI at age 1</b>	232	<b>0.76</b>	<b>0.02</b>	<b>0.14</b>	; <b>1.38</b>
<b>HOME score at age 1</b>	234	0.09	0.68	-0.35	; 0.54
<b>Schooling at age 6</b>	233	<b>4.80</b>	<b>0.00</b>	<b>2.96</b>	; <b>6.65</b>
<b>HP score at age 6</b>	233				
$\leq 4$	91	ref.	ref.	ref.	
5	45	1.77	0.19	-0.90	; 4.45
6-8	45	0.75	0.58	-1.93	; 3.43
$>8$	52	<b>2.87</b>	<b>0.03</b>	<b>0.32</b>	; <b>5.42</b>
<b>Maternal education level</b>	232				
No education	161	ref.	ref.	ref.	
Primary school education or higher	71	1.72	0.10	-0.36	; 3.80
<b>Assessor for the tests</b>	233				
Assessor 1	37	ref.	ref.	ref.	
Assessor 2	58	0.17	0.91	-2.93	; 3.27
Assessor 3	7	2.96	0.34	-3.11	; 9.03
Assessor 4	22	-2.44	0.23	-6.40	; 1.53
Assessor 5	78	-0.12	0.94	-3.06	; 2.82
Assessor 6	31	0.82	0.65	-2.76	; 4.41

*KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. NVI: non-verbal index. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. ID: iron deficiency, ferritin levels <12  $\mu\text{g/L}$  in the absence of inflammation, <70 $\mu\text{g/L}$  in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels. HP score: household possession score. HP score categories were based on quartiles.*

Shown in **Table 6** are the results of the multiple regression analyses involving the NVI score at age 6 years. Included in all parsimonious models for having p-values <0.25 were preterm status and BMI at age 1 year, schooling, and test assessor. Maternal education level was only included in the model unadjusted for ID. The interaction term for preterm status and BMI

was significant in every model but the parsimonious model unadjusted for ID, where it was borderline significant ( $\beta=2.14$  95%CI% [-0.10;4.38],  $p=0.06$ ), with preterm status and BMI being non-significant in every model. The strongest negative association involved preterm status, although it was only significant in the full model adjusted for ID and in models involving ID alone. The strongest positive association involved schooling, as had been the case for the MPI.

Consistent with the results for the MPI, neither BLL nor ID were significantly associated with KABC-II NVI scores in any of the models, including when BLL was adjusted on ID. The  $\beta$  coefficients for ID were  $< 0$  in all models, suggesting iron deficient children at age 1 year have lower NVI scores at age 6 years. Coefficients for log BLL were close to 0, with  $\beta=-0.15$  (95%CI [-1.98;1.67],  $p=0.87$ ) and  $\beta=-0.18$  (95%CI [-1.67;2.03],  $p=0.85$ ) in parsimonious models respectively unadjusted and adjusted for ID, suggesting no influence of BLL on NVI scores.

Adjusting for ID in the parsimonious model yielded a 16.67% variation of the  $\beta$  coefficient for log BLL, going from -0.15 to -0.18, although the p-value remained very high (respectively  $p=0.87$  and  $p=0.85$ ). Adjustment for ID in the full model brought a 20% variation in  $\beta$  coefficient ( $\beta=-0.20$  95%CI [-2.06;1.65],  $p=0.83$ , and  $\beta=-0.04$  95%CI [-1.92;1.84],  $p=0.97$  in models unadjusted and adjusted for ID respectively). The adjusted  $R^2$  were unchanged in the parsimonious models ( $R^2=0.113$  and  $R^2=0.113$  in parsimonious models unadjusted and adjusted on ID) and in the full models following adjustment ( $R^2=0.105$  and  $R^2=0.105$  in full models unadjusted and adjusted on ID). In the absence of an association between ID and the NVI, ID did not seem to confound the association between continuous BLL at age 1 and NVI scores at age 6 in the study population.

Table 6 - Multiple regressions involving KABC-II NVI according to two different models

	BLL alone						BLL adjusted on ID						ID alone						
	Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			
	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	
<b>Log BLL at age 1</b>	-0,20	0,83	-2,06 ; 1,65	-0,15	0,87	-1,98 ; 1,67	-0,04	0,97	-1,92 ; 1,84	0,18	0,85	-1,67 ; 2,03							
<b>Presence of ID at age 1</b>																			
No							ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes							-1,19	0,29	-3,41 ; 1,02	-1,33	0,23	-3,52 ; 0,86	-1,20	0,28	-3,38 ; 0,98	-1,30	0,24	-3,45 ; 0,85	
<b>Preterm status at birth</b>																			
Term	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Preterm	-35,21	0,05	-70,48 ; 0,06	-32,50	0,07	-67,05 ; 2,05	<b>-36,02</b>	<b>0,05</b>	<b>-71,31 ; -0,73</b>	-34,52	0,05	-69,34 ; 0,30	<b>-36,06</b>	<b>0,04</b>	<b>-71,21 ; -0,91</b>	<b>-34,38</b>	<b>0,05</b>	<b>-69,08 ; 0,32</b>	
<b>BMI at age 1</b>	0,35	0,33	-0,36 ; 1,06	0,38	0,29	-0,32 ; 1,08	0,41	0,27	-0,31 ; 1,12	0,37	0,30	-0,34 ; 1,08	0,41	0,27	-0,31 ; 1,12	0,37	0,30	-0,34 ; 1,07	
<b>Preterm status ## BMI at age 1</b>																			
BMI if Preterm status = No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
BMI if Preterm status = Yes	<b>2,31</b>	<b>0,05</b>	<b>0,03 ; 4,60</b>	2,14	0,06	-0,10 ; 4,38	<b>2,38</b>	<b>0,04</b>	<b>0,09 ; 4,67</b>	<b>2,27</b>	<b>0,05</b>	<b>0,01 ; 4,53</b>	<b>2,38</b>	<b>0,04</b>	<b>0,11 ; 4,66</b>	<b>2,26</b>	<b>0,05</b>	<b>0,01 ; 4,51</b>	
<b>HOME score at age 1</b>	-0,17	0,50	-0,65 ; 0,32				-0,17	0,50	-0,65 ; 0,32				-0,17	0,50	-0,65 ; 0,32				
<b>Schooling at age 6</b>																			
No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes	<b>4,60</b>	<b>0,00</b>	<b>2,22 ; 6,98</b>	<b>4,59</b>	<b>0,00</b>	<b>2,30 ; 6,87</b>	<b>4,52</b>	<b>0,00</b>	<b>2,14 ; 6,90</b>	<b>5,00</b>	<b>0,00</b>	<b>2,82 ; 7,17</b>	<b>4,52</b>	<b>0,00</b>	<b>2,16 ; 6,88</b>	<b>5,02</b>	<b>0,00</b>	<b>2,86 ; 7,18</b>	
<b>HP score at age 6</b>																			
≤ 4	ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.				
5	1,27	0,40	-1,68 ; 4,22				1,30	0,39	-1,65 ; 4,25				1,30	0,39	-1,64 ; 4,23				
6-8	-1,05	0,51	-4,20 ; 2,11				-0,86	0,59	-4,03 ; 2,31				-0,87	0,59	-4,02 ; 2,29				
>8	0,86	0,57	-2,12 ; 3,84				0,94	0,53	-2,04 ; 3,93				0,94	0,53	-2,03 ; 3,92				
<b>Maternal education level</b>																			
No education	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.				
Primary school education or higher	1,59	0,22	-0,98 ; 4,15	1,44	0,24	-0,99 ; 3,87	1,49	0,25	-1,07 ; 4,06				1,49	0,25	-1,07 ; 4,06				
<b>Assessor for the tests</b>																			
Assessor 1	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Assessor 2	1,22	0,47	-2,13 ; 4,57	0,82	0,62	-2,44 ; 4,07	1,05	0,54	-2,31 ; 4,41	0,55	0,74	-2,73 ; 3,83	1,05	0,54	-2,30 ; 4,40	0,54	0,75	-2,73 ; 3,81	
Assessor 3	2,06	0,51	-4,11 ; 8,23	1,82	0,56	-4,25 ; 7,88	2,00	0,52	-4,17 ; 8,17	1,82	0,56	-4,28 ; 7,91	2,00	0,52	-4,16 ; 8,15	1,82	0,56	-4,25 ; 7,90	
Assessor 4	-3,83	0,07	-7,98 ; 0,33	<b>-4,35</b>	<b>0,04</b>	<b>-8,40 ; -0,30</b>	-3,88	0,07	-8,03 ; 0,28	-3,98	0,05	-7,98 ; 0,03	-3,87	0,07	-8,01 ; 0,27	-3,99	0,05	-7,98 ; 0,01	
Assessor 5	0,40	0,81	-2,87 ; 3,66	0,19	0,91	-3,01 ; 3,39	0,35	0,83	-2,91 ; 3,62	0,58	0,72	-2,61 ; 3,77	0,36	0,83	-2,90 ; 3,61	0,58	0,72	-2,60 ; 3,76	
Assessor 6	2,36	0,23	-1,52 ; 6,23	1,95	0,31	-1,84 ; 5,74	2,49	0,21	-1,39 ; 6,37	2,42	0,21	-1,36 ; 6,20	2,49	0,21	-1,38 ; 6,36	2,41	0,21	-1,36 ; 6,19	
<b>Sample size</b>		<b>198</b>			<b>199</b>			<b>198</b>			<b>201</b>			<b>198</b>			<b>201</b>		
<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>		<b>0,105</b>			<b>0,113</b>			<b>0,105</b>			<b>0,113</b>			<b>0,110</b>			<b>0,117</b>		

KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. NVI: non-verbal index. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. ID: iron deficiency, ferritin levels <12 µg/L in the absence of inflammation, <70µg/L in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels. HP score: household possession score. HP scores categories were based on quartiles.

Model 2 included BLL and/or ID, and all covariates with a p-value<0.250 in the full model

### 3.4 Behavioural function through SDQ assessment

Table 7 shows the results of bivariate analyses involving SDQ score.

Table 7 - Bivariate logistic regression involving SDQ scores and covariates of interest

	N	$\beta$	p	95%CI
<b>Log BLL at age 1</b>	244	<b>-1.51</b>	<b>0.01</b>	<b>-2.64 ; -0.38</b>
<b>Presence of ID at age 1</b>	244			
No	153	ref.	ref.	ref.
Yes	91	-1.09	0.12	-2.45 ; 0.27
<b>Gender</b>	235			
Male	126	ref.	ref.	ref.
Female	109	0.07	0.92	-1.28 ; 1.42
<b>Preterm status at birth</b>	212			
Term	197	ref.	ref.	ref.
Preterm	15	1.82	0.20	-0.99 ; 4.63
<b>BMI at age 1</b>	241	-0.26	0.24	-0.69 ; 0.17
<b>HOME score at age 1</b>	244	-0.13	0.40	-0.43 ; 0.18
<b>HP score at age 6</b>	242			
≤ 4	95	ref.	ref.	ref.
5	46	-0.49	0.60	-2.35 ; 1.37
6-8	46	-0.64	0.50	-2.51 ; 1.22
>8	55	-0.23	0.80	-1.99 ; 1.52
<b>Maternal depressive symptoms at age 6</b>	241			
Absent or low	200	ref.	ref.	ref.
High	41	0.18	0.84	-1.57 ; 1.93
<b>Maternal education level</b>	242			
No education	166	ref.	ref.	ref.
Primary school education or higher	76	-0.52	0.06	-1.07 ; 0.03
<b>Number of siblings</b>	241			
No siblings	7	-0.76	0.71	-4.75 ; 3.22
1-3	135	ref.	ref.	ref.
4-5	72	<b>-1.68</b>	<b>0.03</b>	<b>-3.18 ; -0.18</b>
>6	27	0.50	0.65	-1.67 ; 2.66
<b>Assessor for the tests</b>	244			
Assessor 1	37	ref.	ref.	ref.
Assessor 2	58	<b>3.80</b>	<b>0.00</b>	<b>1.81 ; 5.79</b>
Assessor 3	10	<b>-4.76</b>	<b>0.01</b>	<b>-8.13 ; -1.39</b>
Assessor 4	27	1.58	0.20	-0.81 ; 3.97
Assessor 5	80	1.54	0.11	-0.34 ; 3.42
Assessor 6	32	<b>5.37</b>	<b>0.00</b>	<b>3.09 ; 7.65</b>

SDQ: Strength and Difficulties questionnaire. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. BLL: blood lead levels. ID: iron deficiency, ferritin levels <12 $\mu$ g/L in the absence of inflammation, <70 $\mu$ g/L in the presence of inflammation. HP score: household possession score. HP score categories were based on quartiles. Depressive symptoms: Edinburgh Postnatal Depression Scale  $\geq$ 9.

It should be reminded higher SDQ scores mean higher intensities of behavioural difficulties.

A significant association was found between log BLL and SDQ score, with a negative  $\beta$  coefficient ( $\beta=-1.51$  95%CI [-2.64;-0.38],  $p=0.01$ ), meaning children with a higher BLL at age 1 had a lower score of behavioural difficulties at age 6 than children with lower BLL in the study population. No significant association was found for ID, although the coefficient was also negative ( $\beta=-1.09$  95%CI [-2.45;0.27],  $p=0.12$ ) suggesting children with ID at 1 year had



a lower score of behavioural difficulties at 6 years than children without ID. Significant bivariate associations were found between SDQ score and having 4 to 5 siblings ( $\beta=-1.68$  95%CI [-3.18;-0.18],  $p=0.03$ ), assessor 2, assessor 3 and assessor 6 (respectively  $\beta=3.80$  95%CI [1.91;5.79],  $p=0.00$  ;  $\beta=-4.76$  95%CI [-8.13;-1.39],  $p=0.01$  ; and  $\beta=5.37$  95%CI [3.09;7.65],  $p=0.00$ ). The strongest association involved assessor 6.

Results for the multiple regression analyses are displayed in **Table 8**. The same covariates were present in all parsimonious models: preterm status and BMI at 1 year, quality of the environment (HOME score), household possessions score, maternal education level, number of siblings and test assessor. Contrary to cognitive function assessments, the interaction term between preterm status and BMI at 1 year was not significant, nor were preterm status and BMI suggesting no influence of these factors on behavioural difficulties and no interaction.

Consistent with the bivariate analysis, a significant negative association was found between BLL and SDQ score in models both adjusted and unadjusted for ID (respectively  $\beta=-1.36$  95%CI [-2.51;-0.21],  $p=0.02$ , and  $\beta=-1.21$  95%CI [-2.37;-0.05],  $p=0.04$  in parsimonious models), showing children with higher BLL at 1 year had lower behavioural difficulties scores at age 6 years. No association was found between ID at age 1 and SDQ scores ( $\beta=-1.33$  95%CI [-2.75;0.10],  $p=0.07$ ), although p-value was borderline.

Table 8 - Multiple regression involving SDQ score according to two different models

	BLL alone						BLL adjusted for ID						ID					
	Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model		
	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI
<b>Log BLL at age 1</b>	<b>-1,39</b>	<b>0,03</b>	<b>-2,62 ; -0,16</b>	<b>-1,36</b>	<b>0,02</b>	<b>-2,51 ; -0,21</b>	<b>-1,24</b>	<b>0,05</b>	<b>-2,48 ; 0,00</b>	<b>-1,21</b>	<b>0,04</b>	<b>-2,37 ; -0,05</b>						
<b>Presence of ID at age 1</b>																		
No							ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes							-1,24	0,10	-2,72 ; 0,25	-1,06	0,15	-2,49 ; 0,37	-1,45	0,06	-2,93 ; 0,03	-1,33	0,07	-2,75 ; 0,10
<b>Gender</b>																		
Male	ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.			
Female	0,79	0,30	-0,70 ; 2,28				0,82	0,28	-0,66 ; 2,31				0,69	0,36	-0,80 ; 2,18			
<b>Preterm status at birth</b>																		
Term	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Preterm	18,18	0,13	-5,39 ; 41,75	19,26	0,10	-4,02 ; 42,53	17,25	0,15	-6,23 ; 40,74	18,42	0,12	-4,81 ; 41,66	16,13	0,18	-7,52 ; 39,79	17,01	0,15	-6,39 ; 40,40
<b>BMI at age 1</b>	-0,01	0,97	-0,49 ; 0,47	-0,02	0,92	-0,47 ; 0,43	0,03	0,89	-0,44 ; 0,51	0,02	0,93	-0,43 ; 0,47	0,02	0,95	-0,46 ; 0,50	0,00	0,99	-0,46 ; 0,45
<b>Preterm status # BMI at age 1</b>																		
BMI if Preterm status = No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
BMI if Preterm status = Yes	-1,11	0,15	-2,64 ; 0,42	-1,18	0,12	-2,69 ; 0,33	-1,03	0,18	-2,55 ; 0,49	-1,11	0,15	-2,62 ; 0,39	-0,97	0,21	-2,50 ; 0,57	-1,03	0,18	-2,55 ; 0,49
<b>HOME score at age 1</b>	-0,22	0,20	-0,55 ; 0,12	-0,13	0,43	-0,45 ; 0,19	-0,22	0,18	-0,56 ; 0,11	-0,14	0,41	-0,46 ; 0,19	-0,20	0,23	-0,54 ; 0,13	-0,11	0,52	-0,43 ; 0,22
<b>HP score at age 6</b>																		
≤ 4	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
5	0,31	0,76	-1,66 ; 2,28	0,20	0,84	-1,72 ; 2,11	0,31	0,75	-1,65 ; 2,27	0,21	0,83	-1,70 ; 2,11	0,09	0,93	-1,88 ; 2,05	0,01	0,99	-1,90 ; 1,93
6-8	0,90	0,41	-1,25 ; 3,06	0,52	0,61	-1,51 ; 2,55	1,10	0,32	-1,06 ; 3,25	0,66	0,53	-1,38 ; 2,69	0,89	0,42	-1,27 ; 3,05	0,45	0,66	-1,59 ; 2,49
>8	<b>2,20</b>	<b>0,03</b>	<b>0,22 ; 4,18</b>	<b>1,91</b>	<b>0,04</b>	<b>0,05 ; 3,78</b>	<b>2,30</b>	<b>0,02</b>	<b>0,32 ; 4,27</b>	<b>1,97</b>	<b>0,04</b>	<b>0,11 ; 3,83</b>	<b>2,23</b>	<b>0,03</b>	<b>0,24 ; 4,22</b>	<b>1,88</b>	<b>0,05</b>	<b>0,01 ; 3,75</b>
<b>Maternal depressive symptoms at age 6</b>																		
Absent or low	ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.			
High	-0,11	0,91	-2,15 ; 1,92				-0,11	0,92	-2,14 ; 1,92				0,03	0,98	-2,01 ; 2,07			
<b>Maternal education level</b>																		
No education	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Primary school education or higher	-1,67	0,05	-3,33 ; 0,00	<b>-1,69</b>	<b>0,04</b>	<b>-3,32 ; -0,07</b>	<b>-1,83</b>	<b>0,03</b>	<b>-3,50 ; -0,16</b>	<b>-1,80</b>	<b>0,03</b>	<b>-3,43 ; -0,18</b>	<b>-1,91</b>	<b>0,03</b>	<b>-3,59 ; -0,23</b>	<b>-1,93</b>	<b>0,02</b>	<b>-3,56 ; -0,29</b>
<b>Number of siblings</b>																		
No siblings	-1,29	0,58	-5,83	-1,29	0,54	-5,45	-1,60	0,49	-6,14	-1,39	0,51	-5,54	-1,86	0,42	-6,43	-1,62	0,44	-5,81
1-3	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
4-5	<b>-1,78</b>	<b>0,03</b>	<b>-3,40 ; -0,16</b>	<b>-1,62</b>	<b>0,04</b>	<b>-3,17 ; -0,06</b>	<b>-1,84</b>	<b>0,03</b>	<b>-3,45 ; -0,23</b>	<b>-1,67</b>	<b>0,04</b>	<b>-3,22 ; -0,12</b>	<b>-1,73</b>	<b>0,04</b>	<b>-3,36 ; -0,11</b>	<b>-1,58</b>	<b>0,05</b>	<b>-3,14 ; -0,02</b>
>6	-0,10	0,93	-2,41 ; 2,21	0,72	0,52	-1,48 ; 2,92	-0,12	0,92	-2,42 ; 2,18	0,73	0,52	-1,47 ; 2,92	0,11	0,93	-2,20 ; 2,42	0,88	0,44	-1,33 ; 3,08
<b>Assessor for the tests</b>																		
Assessor 1	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Assessor 2	<b>4,31</b>	<b>0,00</b>	<b>2,01 ; 6,60</b>	<b>4,06</b>	<b>0,00</b>	<b>1,85 ; 6,27</b>	<b>4,15</b>	<b>0,00</b>	<b>1,86 ; 6,44</b>	<b>3,92</b>	<b>0,00</b>	<b>1,71 ; 6,14</b>	<b>4,21</b>	<b>0,00</b>	<b>1,90 ; 6,53</b>	<b>4,04</b>	<b>0,00</b>	<b>1,81 ; 6,27</b>
Assessor 3	-3,29	0,11	-7,35 ; 0,77	-3,68	0,05	-7,33 ; -0,03	-3,33	0,11	-7,37 ; 0,72	<b>-3,74</b>	<b>0,04</b>	<b>-7,38 ; -0,10</b>	-3,04	0,14	-7,11 ; 1,03	<b>-3,95</b>	<b>0,04</b>	<b>-7,61 ; -0,28</b>
Assessor 4	1,98	0,17	-0,86 ; 4,82	2,18	0,11	-0,49 ; 4,85	1,89	0,19	-0,93 ; 4,72	2,12	0,12	-0,54 ; 4,79	2,12	0,14	-0,72 ; 4,96	2,38	0,08	-0,29 ; 5,06
Assessor 5	1,43	0,19	-0,73 ; 3,59	1,37	0,21	-0,76 ; 3,50	1,40	0,20	-0,74 ; 3,55	1,34	0,21	-0,78 ; 3,46	1,51	0,17	-0,66 ; 3,67	1,45	0,18	-0,69 ; 3,58
Assessor 6	<b>5,04</b>	<b>0,00</b>	<b>2,49 ; 7,59</b>	<b>5,17</b>	<b>0,00</b>	<b>2,65 ; 7,70</b>	<b>5,19</b>	<b>0,00</b>	<b>2,64 ; 7,74</b>	<b>5,29</b>	<b>0,00</b>	<b>2,77 ; 7,81</b>	<b>5,39</b>	<b>0,00</b>	<b>2,83 ; 7,95</b>	<b>5,48</b>	<b>0,00</b>	<b>2,94 ; 8,01</b>
Sample size	<b>193</b>			<b>204</b>			<b>193</b>			<b>204</b>			<b>193</b>			<b>204</b>		
Adjusted R <sup>2</sup>	<b>0,179</b>			<b>0,210</b>			<b>0,187</b>			<b>0,214</b>			<b>0,173</b>			<b>0,201</b>		

SDQ: Strength and Difficulties questionnaire. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. BLL: blood lead levels. ID: iron deficiency, ferritin levels <12 µg/L in the absence of inflammation, <70µg/L in the presence of inflammation. HP score: household possession score. HP score categories were based on quartiles. Depressive symptoms: Edinburgh Postnatal Depression Scale ≥9. Model 2 included BLL and/or ID, and all covariates with a p-value<0.250 in the full model

Comparing parsimonious models unadjusted and adjusted on ID, the variation in  $\beta$  coefficient for BLL was 12.40%, going from -1.36 to -1.21, and the adjusted  $R^2$  were close (respectively  $R^2=0.210$  and  $R^2=0.214$ ). Comparing full models, the variation in log BLL  $\beta$  coefficient was 12.10% (-1.39 to -1.24). Adjusted  $R^2$  were close, with respectively  $R^2=0.179$  and  $R^2=0.187$  for the full model unadjusted and adjusted for ID. In the absence of a substantial change in log BLL  $\beta$  coefficient in adjusted analyses, and of an association between ID and SDQ, ID did not seem to be a confounder in the association between continuous BLL at age 1 year and SDQ scores at age 6 years in the study population.

### **3.5 Assessment of interaction between BLL and ID**

The models involving interaction factors between log BLL and ID for each model are listed in **Table 9** for KABC-II scores. Regarding MPI scores, both log BLL and ID were significantly associated with the MPI in the full model, although only ID was in the parsimonious model, with BLL being borderline significant. In particular, a strong negative association was found between ID and MPI score ( $\beta=-25.80$  95%CI [-46.58;-5.03],  $p=0.02$ ), whilst a positive association was suggested between log BLL and the MPI ( $\beta=-2.91$  95%CI [-5.97;0.16],  $p=0.06$ ). A significant positive interaction was found for each model involving the MPI ( $\beta=6.41$  95%CI [1.38;11.44],  $p=0.01$  in the parsimonious model). These results suggest the MPI score at 6 years increases with BLL amongst ID children, whilst the MPI score decreases with BLL in non-ID children. However, a significant negative association between MPI scores and ID was found in these models, with a large  $\beta$  coefficient value ( $\beta= -25.80$  95%CI [-46.58;-5.03],  $p=0.02$ ) outweighing that of the interaction factor, in spite of a wide confidence interval. These findings did not apply to NVI scores, for which no association was found with log BLL or ID (respectively  $\beta=-0.88$  95%CI [-3.23;1.46],  $p=0.46$ , and  $\beta=-10.91$  95%CI [-26.66;4.84],  $p=0.17$  in the parsimonious model). No significant interaction between BLL and ID was found with regard to NVI scores ( $\beta=2.38$  95%CI [-1.45;6.20],  $p=0.22$ ).

Table 9 - Multiple regression involving KABC-II scores and an interaction term for ID and BLL according to two different models

	KABC-II MPI						KABC-II NVI					
	Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model		
	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI
<b>Log BLL at age 1</b>	<b>-2,91</b>	<b>0,07</b>	<b>-6,02 ; 0,21</b>	-2,91	0,06	-5,97 ; 0,16	-1,00	0,41	-3,38 ; 1,37	-0,88	0,46	-3,23 ; 1,46
<b>Presence of ID at age 1</b>												
No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes	<b>-26,60</b>	<b>0,01</b>	<b>-47,71 ; -5,49</b>	<b>-25,80</b>	<b>0,02</b>	<b>-46,58 ; -5,03</b>	-11,64	0,15	-27,56 ; 4,28	-10,91	0,17	-26,66 ; 4,84
<b>ID at age 1 ## BLL at age 1</b>												
BLL if ID is absent	ref.	1,00	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
BLL if ID if present	<b>6,61</b>	<b>0,01</b>	<b>1,49 ; 11,73</b>	<b>6,41</b>	<b>0,01</b>	<b>1,38 ; 11,44</b>	2,57	0,19	-1,31 ; 6,44	2,38	0,22	-1,45 ; 6,20
<b>Preterm status at birth</b>												
Term	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Preterm	<b>-67,57</b>	<b>0,00</b>	<b>-113,41 ; -21,73</b>	<b>-65,04</b>	<b>0,01</b>	<b>-109,81 ; -20,28</b>	-35,29	0,05	-70,53 ; -0,05	-32,57	0,07	-67,17 ; 2,02
<b>BMI at age 1</b>	0,43	0,36	-0,50 ; 1,37	0,50	0,28	-0,42 ; 1,41	0,39	0,28	-0,32 ; 1,11	0,42	0,24	-0,28 ; 1,13
<b>Preterm status ## BMI at age 1</b>												
BMI if Preterm status = No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
BMI if Preterm status = Yes	<b>4,45</b>	<b>0,00</b>	<b>1,48 ; 7,43</b>	<b>4,29</b>	<b>0,00</b>	<b>1,39 ; 7,20</b>	<b>2,35</b>	<b>0,04</b>	<b>0,07 ; 4,63</b>	2,17	0,06	-0,07 ; 4,42
<b>HOME score at age 1</b>	0,08	0,80	-0,56 ; 0,72				-0,16	0,52	-0,64 ; 0,33			
<b>Schooling at age 6</b>												
No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes	<b>11,37</b>	<b>0,00</b>	<b>8,26 ; 14,48</b>	<b>11,50</b>	<b>0,00</b>	<b>8,51 ; 14,49</b>	<b>4,45</b>	<b>0,00</b>	<b>2,07 ; 6,83</b>	<b>4,44</b>	<b>0,00</b>	<b>2,15 ; 6,73</b>
<b>HP score at age 6</b>												
≤ 4	ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.			
5	0,85	0,67	-3,07 ; 4,77				1,28	0,39	-1,67 ; 4,22			
6-8	-1,36	0,52	-5,56 ; 2,84				-1,11	0,49	-4,30 ; 2,07			
>8	0,86	0,66	-3,03 ; 4,75				0,83	0,58	-2,15 ; 3,81			
<b>Maternal education level</b>												
No education	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Primary school education or higher	<b>4,35</b>	<b>0,01</b>	<b>0,94 ; 7,76</b>	<b>4,39</b>	<b>0,01</b>	<b>1,19 ; 7,59</b>	1,56	0,23	-1,00 ; 4,13	1,42	0,25	-1,00
<b>Assessor for the tests</b>												
Assessor 1	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Assessor 2	2,28	0,30	-2,07 ; 6,63	1,80	0,40	-2,42 ; 6,02	1,03	0,55	-2,33 ; 4,38	0,60	0,72	-2,67 ; 3,86
Assessor 3	6,37	0,14	-2,13 ; 14,87	6,25	0,14	-2,11 ; 14,61	2,01	0,52	-4,15 ; 8,16	1,74	0,57	-4,31 ; 7,80
Assessor 4	-1,66	0,55	-7,12 ; 3,80	-2,16	0,43	-7,48 ; 3,17	-3,92	0,06	-8,07 ; 0,22	<b>-4,48</b>	<b>0,03</b>	<b>-8,52 ; -0,43</b>
Assessor 5	3,62	0,10	-0,64 ; 7,88	3,25	0,13	-0,91 ; 7,41	0,21	0,90	-3,06 ; 3,47	-0,02	0,99	-3,22 ; 3,18
Assessor 6	<b>5,14</b>	<b>0,05</b>	<b>0,08 ; 10,21</b>	4,66	0,06	-0,28 ; 9,59	2,49	0,21	-1,38 ; 6,37	2,06	0,28	-1,73 ; 5,85
<b>Sample size</b>		<b>193</b>			<b>194</b>			<b>198</b>			<b>199</b>	
<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>		<b>0,356</b>			<b>0,368</b>			<b>0,109</b>			<b>0,116</b>	

KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. MPI: mental processing index. NVI: non-verbal index. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. ID: iron deficiency, ferritin levels <12 µg/L in the absence of inflammation, <70µg/L in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels. HP score: household possession score. HP scores categories were based on quartiles.

Model 2 included BLL and/or ID, and all covariates with a p-value<0.250 in the full model

Results of multiple regression models including an interaction factor between log BLL and ID for SDQ score are shown in **Table 10**. No association was found between log BLL or ID and SDQ score (respectively  $\beta=-0.94$  95%CI [-2.46;0.59],  $p=0.23$ , and  $\beta=1.67$  95%CI [-8.19;11.53],  $p=0.74$  in the parsimonious model). Furthermore, no interaction between BLL and ID was found with regard to the SDQ ( $\beta=-0.67$  95%CI [-3.07;1.73],  $p=0.58$ ).

As an illustration of these findings, stratified multiple regressions using ID as strata are displayed in **Table 11**. The  $\beta$  coefficient for KABC-II MPI went from a positive, significant value in ID children, to a negative non-significant value in non-ID children ( $\beta=3.78$  95%CI [0.39;7.18],  $p=0.03$  and  $\beta=-2.31$  95%CI [-5.63;1.01],  $p=0.17$ , respectively). This suggests MPI scores increase with BLL in ID children but not in non-ID children. Whilst the  $\beta$  coefficient for KABC-II NVI changed sign in a similar pattern when comparing ID to non-ID children, both coefficients were non-significant ( $\beta=1.56$  95%CI [-1.04;4.16],  $p=0.24$  and  $\beta=-0.27$  95%CI [-2.67;2.13],  $p=0.82$  respectively). Coefficients for SDQ did not change sign with ID status, although the  $\beta$  coefficients for ID children were significant whilst those for non-ID children were not ( $\beta=-1.97$  95%CI [-3.76;-0.02],  $p=0.03$  and  $\beta=-0.58$  95%CI [-1.96;0.81]  $p=0.41$ ). This suggests a potential interaction of ID on the relationship between BLL and SDQ scores, although this did not seem to be the case when using an interaction factor (**see Table 10**). According to **Table 11**, behavioural difficulties scores decreased when BLL increased, in ID children but not non-ID children.

Table 10 - Multiple regression involving SDQ score and an interaction term for ID and BLL according to two different models

	SDQ					
	Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model		
	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI
<b>Log BLL at age 1</b>	-0,71	0,37	-2,27 ; 0,85	-0,94	0,23	-2,46 ; 0,59
<b>Presence of ID at age 1</b>						
No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes	4,54	0,40	-5,96 ; 15,03	1,67	0,74	-8,19 ; 11,53
<b>ID at age 1 ## BLL at age 1</b>						
BLL if ID is absent	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
BLL if ID if present	-1,43	0,27	-4,00 ; 1,14	-0,67	0,58	-3,07 ; 1,73
<b>Gender</b>						
Male	ref.	ref.	ref.			
Female	0,81	0,29	-0,68 ; 2,29			
<b>Preterm status at birth</b>						
Term	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Preterm	16,88	0,16	-6,60 ; 40,36	18,38	0,12	-4,90 ; 41,66
<b>BMI at age 1</b>	0,04	0,87	-0,44 ; 0,52	0,03	0,90	-0,43 ; 0,48
<b>Preterm status ## BMI at age 1</b>						
BMI if Preterm status = No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
BMI if Preterm status = Yes	-1,01	0,19	-2,54 ; 0,51	-1,11	0,15	-2,62 ; 0,40
<b>HOME score at age 1</b>	-0,23	0,18	-0,56 ; 0,10	-0,14	0,40	-0,46 ; 0,19
<b>HP score at age 6</b>						
≤ 4	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
5	0,32	0,74	-1,63 ; 2,28	0,20	0,84	-1,71 ; 2,11
6-8	1,25	0,26	-0,92 ; 3,42	0,71	0,49	-1,33 ; 2,76
>8	<b>2,36</b>	<b>0,02</b>	<b>0,38 ; 4,33</b>	<b>2,02</b>	<b>0,04</b>	<b>0,15 ; 3,89</b>
<b>Maternal depressive symptoms at age 6</b>						
Absent or low	ref.	ref.	ref.			
High	-0,21	0,84	-2,24 ; 1,82			
<b>Maternal education level</b>						
No education	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Primary school education or higher	<b>-1,85</b>	<b>0,03</b>	<b>-3,52 ; -0,18</b>	<b>-1,82</b>	<b>0,03</b>	<b>-3,45 ; -0,19</b>
<b>Number of siblings</b>						
No siblings	-1,56	0,50	-6,10	-1,34	0,53	-5,50
1-3	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
4-5	<b>-1,76</b>	<b>0,03</b>	<b>-3,38 ; -0,14</b>	<b>-1,62</b>	<b>0,04</b>	<b>-3,18 ; -0,05</b>
>6	-0,04	0,97	-2,34 ; 2,27	0,79	0,48	-1,42 ; 3,00
<b>Assessor for the tests</b>						
Assessor 1	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Assessor 2	<b>4,13</b>	<b>0,00</b>	<b>1,84 ; 6,42</b>	<b>3,93</b>	<b>0,00</b>	<b>1,71 ; 6,14</b>
Assessor 3	-3,17	0,13	-7,22 ; 0,89	-3,60	0,06	-7,29 ; 0,08
Assessor 4	1,99	0,17	-0,84 ; 4,81	2,16	0,11	-0,52 ; 4,83
Assessor 5	1,47	0,18	-0,68 ; 3,62	1,38	0,20	-0,75 ; 3,51
Assessor 6	<b>5,19</b>	<b>0,00</b>	<b>2,65 ; 7,74</b>	<b>5,31</b>	<b>0,00</b>	<b>2,78 ; 7,83</b>
<b>Sample size</b>			<b>193</b>			<b>204</b>
<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>			<b>0,188</b>			<b>0,211</b>

SDQ: Strength and Difficulties questionnaire. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. BLL: blood lead levels. ID: iron deficiency, ferritin levels <12 µg/L in the absence of inflammation, <70µg/L in the presence of inflammation. HP score: household possession score. HP score categories were based on quartiles. Depressive symptoms: Edinburgh Postnatal Depression Scale ≥9.

Model 2 included BLL and/or ID, and all covariates with a p-value<0.250 in the full model

Table 11 - Multiple regressions involving KABC-II and SDQ scores, according to two different models, stratified on ID

ID children	KABC-II MPI						KABC-II NVI						SDQ					
	Model 1 - full model			Model 2*			Model 1 - full model			Model 2*			Model 1 - full model			Model 2*		
	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI
<b>Log BLL at age 1</b>	3.55	0.05	-0.02 ; 7.12	<b>3.78</b>	<b>0.03</b>	<b>0.39 ; 7.18</b>	1.80	0.18	-0.84 ; 4.45	1.56	0.24	-1.04 ; 4.16	<b>-2.22</b>	<b>0.05</b>	<b>-4.39 ; -0.04</b>	<b>-1.97</b>	<b>0.03</b>	<b>-3.76 ; -0.02</b>
Sample size	<b>75</b>			<b>76</b>			<b>78</b>			<b>78</b>			<b>74</b>			<b>89</b>		
Adjusted R <sup>2</sup>	<b>0.575</b>			<b>0.577</b>			<b>0.356</b>			<b>0.386</b>			<b>0.306</b>			<b>0.293</b>		

Non-ID children	KABC-II MPI						KABC-II NVI						SDQ					
	Model 1 - full model			Model 2*			Model 1 - full model			Model 2*			Model 1 - full model			Model 2*		
	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI
<b>Log BLL at age 1</b>	-2.29	0.18	-5.64 ; 1.05	-2.31	0.17	-5.63 ; 1.01	-0.56	0.65	-3.00 ; 1.87	-0.27	0.82	-2.67 ; 2.13	-0.53	0.50	-2.11 ; 1.04	-0.58	0.41	-1.96 ; 0.81
Sample size	<b>118</b>			<b>118</b>			<b>120</b>			<b>122</b>			<b>119</b>			<b>146</b>		
Adjusted R <sup>2</sup>	<b>0.290</b>			<b>0.297</b>			<b>0.134</b>			<b>0.157</b>			<b>0.151</b>			<b>0.165</b>		

KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. MPI: mental processing index. NVI: non-verbal index. ID: iron deficiency, ferritin levels <12 µg/L in the absence of inflammation, <70µg/L in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels.

\*Model 2 (parsimonious model) included BLL and/or ID, and all covariates with a p-value<0.250 in the full model, namely :

KABC-II MPI - non-ID children : BMI at age 1, preterm status, interaction factor between BMI and preterm status, schooling at age 6, HP score, maternal education level, assessor.

KABC-II MPI - ID children : BMI at age 1, preterm status, interaction factor between BMI and preterm status, schooling at age 6, maternal education level, assessor.

KABC-II NVI - ID children : BMI at age 1, preterm status, interaction factor between BMI and preterm status, schooling at age 6, HP score, maternal education level, assessor.

KABC-II NVI - non-ID children : BMI at age 1, preterm status, interaction factor between BMI and preterm status, schooling at age 6, HP score, assessor.

SDQ - ID children : HOME, HP score, maternal education level, number of siblings, assessor.

SDQ - non-ID children : gender, HP score, number of siblings, assessor.

### 3.6 Assessment of non-linearity

Five knots were automatically defined according to Harrell, alongside a manually defined knot. Their values are displayed in **Table 12**.

Table 12 - Restricted cubic spline knot values

	<b>BLL at 1 year (g/L)</b>
<b>Knot 1</b>	29.00
<b>Knot 2</b>	54.00
<b>Knot 3</b>	111.40

**Table 13** shows the result from the unadjusted linear regression involving the spline variables corresponding to the automatically defined knots. No spline variable was significantly associated with any outcome. Moreover, the Wald test p-values were non-significant, and as such the null hypothesis could not be rejected. Furthermore, log likelihood of models including the spline variables were not found to be different than those from simpler models involving continuous BLL. Consequently, non-linearity between log BLL and KABC-II or SDQ scores could not be shown.



Table 13 - Unadjusted linear regression involving spline variables and each outcome

<b>KABC-II MPI</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>95%CI</b>	<b>Wald test p-value</b>	<b>Likelihood ratio p-value</b>
<b>Spline variable 1</b>	-0.06	0.46	-0.18 ; 0.08	0.285	0.281
<b>Spline variable 2</b>	0.10	0.29	-0.09 ; 0.29		
<b>KABC-II NVI</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>95%CI</b>	<b>Wald test p-value</b>	<b>Likelihood ratio p-value</b>
<b>Spline variable 1</b>	-0.03	0.55	-0.11 ; 0.06	0.451	0.448
<b>Spline variable 2</b>	0.04	0.45	-0.07 ; 0.16		
<b>SDQ</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>95%CI</b>	<b>Wald test p-value</b>	<b>Likelihood ratio p-value</b>
<b>Spline variable 1</b>	-0.03	0.30	-0.08 ; 0.02	0.722	0.720
<b>Spline variable 2</b>	0.01	0.72	-0.05 ; 0.08		

*Analyses included the outcome and the restricted cubic spline variables.*

*Wald test  $H_0: \beta=0$  for all spline variables.*

*Likelihood ratio compared the unadjusted model with the spline variable to the unadjusted model with continuous blood lead level.*

*KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. MPI: mental processing index. NVI: non-verbal index. SDQ: Strength and Difficulties questionnaire.*

## **4. DISCUSSION**

### **4.1 Characteristics of the study**

This study involved a longitudinal children cohort in a prospective design for which clinical and biological data had been gathered at birth and at 1 year, with an assessment at 6 years of age. This design was adapted to a focus on potential long-term associations between BLL in early infancy and child development, in particular cognitive and behavioural impairments. The use of biological markers at 1 year and child development assessment at 6 years ensured temporality. Long-term behavioural performances of children exposed to BLL had not, to the best of our knowledge, been the focus of any study yet.

Furthermore, it assessed ID directly through ferritin measurement and not through proxies such as anaemia. The use of anaemia as a proxy for ID could lead to misclassification given the multiplicity of other causes of anaemia in sub-Saharan Africa, such as malaria, intestinal helminths, chronic infections, other nutritional deficits, or haemoglobinopathies (84,85).

Of particular interest was the role of ID as a potential confounder or modifier in the association between BLL and child development. The setting was an African country, a region with yet few studies focusing on the determinants of child development.

### **4.2 Main findings**

This study found an association between BLL at 1 year of age and child behaviour at 6 years, assessed by SDQ scores. Unexpectedly, children with higher BLL tended to have lower behavioural difficulties at age 6 years when compared to children with lower BLL. ID at 1 year of age did not seem to confound this relationship, although a potential interaction was suggested in stratified analyses but not when using an interaction factor between ID and BLL. Given the context of multiple analyses, it cannot be ruled out this discordant finding was due to alpha risk inflation on one side, or merely a lack of power on the other.

No association was found between cognitive KABC-II scores and BLL or ID in the overall study population, which could also have resulted from a lack of power. Consistent with the

findings for SDQ, children with higher BLL had higher cognitive KABC-II MPI scores than children with lower BLL, albeit only amongst ID children. The introduction of an interaction term between ID and BLL revealed a significant interaction, a significant association between ID and MPI, and a borderline significant association between BLL and MPI. This could suggest BLL in early infancy affects later childhood cognition only in the presence of ID. ID did not seem to confound the relationship between KABC-II MPI and BLL.

No association was found between KABC-II NVI scores and ID or BLL. ID did not seem to confound, nor modify the relationship between NVI and BLL.

### **4.3 Comparison with the literature**

It is the first time ID is reported to be an interaction factor in the association between log BLL and cognitive performance, a finding which involved the MPI, but not the NVI. Moreover, the association between log BLL and KABC-II MPI score was not significant in the overall population, suggesting BLL only has an influence on cognitive development in the presence of ID. The fact that BLL would be positively associated with cognitive scores in ID children is surprising. Indeed, higher early infancy BLL was shown by Jusko et al. to be associated with cognitive impairment at 6 years, with a dose-response pattern (108). ID status had not been assessed, leading the study to report what was effectively a joint effect for ID regarding BLL and cognitive function. This result could be compared with the full and parsimonious models for MPI and NVI, unadjusted for ID, which were non-significant with a low negative  $\beta$  coefficient. Furthermore, the authors had used the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Revised, to measure cognitive performance, and not KABC-II, with no known correlation between the two measures. KABC-II MPI and NVI scores were designed for children and teenager populations and had been elected for their low sensitivity to language or culture. The extent to which this choice influenced the results is difficult to estimate, although it is likely the difference has been non-differential between ID and non-ID children. Moreover, the presence of a significant association between KABC-II scores and schooling,

HOME score, SES and maternal education, at least for MPI, argues in favour of an acceptable construct validity.

A 2011 study had also found positive correlations between lead levels and child development at low BLL, although the median BLL they reported (17.4 $\mu$ g/L) was lower than that of the present study (54 $\mu$ g/L) (190). The authors hypothesized an effect of the diet, which might be positively associated with child development yet increased lead intake. Whilst this might typically be the case in the present cohort, for which consumption of game killed with lead ammunition was a major source of exposure, the fact that adjustments were performed on SES makes it unlikely to be the reason behind this association.

Noteworthy are the high significant negative  $\beta$  coefficients for ID in the regression models for MPI score including the interaction term, far outweighing both those of log BLL and the interaction factor. Indeed, holding every other covariate constant, ID children actually had lower MPI scores than non-ID children, under the threshold of log BLL=7.37, corresponding to a BLL of about 1590 $\mu$ g/L. Such high BLL were not reached in the cohort, with the 99<sup>th</sup> percentile being 260 $\mu$ g/L and the maximum BLL value 578 $\mu$ g/L. Consequently, at common BLL values, the positive association between BLL and MPI scores in ID children did not offset the negative association between ID and MPI scores. It might be interesting to check whether this finding is consistent when assessing cognitive function with other instruments, such as IQ.

Regarding behavioural performance, BLL was found to be negatively associated with SDQ scores, although the  $\beta$  coefficient was not very high. This implies children with higher BLL had slightly lower scores of behavioural difficulties and were thus less likely to present with behaviour disorders. The presence of ID did not seem to confound or modify this association. These findings are unexpected, given that the literature reported more externalizing behaviours, such as hyperactivity, attention deficits, or opposition in children with elevated BLL (109,110). Other studies highlighted increased aggressivity or delinquency, which were not directly measured by the SDQ (111,112). However, very few of these studies focused on

early infancy BLL and long-term behavioural consequences. Further studies are warranted to assess whether this negative association is consistent.

Testing for non-linearity of the relationship between BLL and the outcomes using restricted cubic splines with 3 knots did not yield any significant result, arguing against a non-linear relationship. Reports were conflicting with regard to the shape of the association between BLL and child development. One study described a non-linear cubic or quadratic association, whilst another reported a linear association (153,186). Lanphear et al. found a log-linear relationship, with BLL<100µg/L having a steeper slope than higher BLL (107). The 2016 study by Earl et al., in particular, described a linear association for BLL and IQ, performance scores and motor integration but not attention scales, which also showed a negative log relationship (191). It is therefore possible the construct chosen for child cognition or child behaviour might have influenced the shape of the relationship.

The prevalence of ID in the cohort was 37.3%, much lower than that of anaemia (66.8%), which does not reflect the figures described by Lutter in 2008 of ID being 2.5 times more prevalent than anaemia (89). Furthermore, the prevalence of anaemia in the cohort was lower than that described by the same author for Benin (88.6%) in 12-23 months old children.

KABC-II scores in the study were difficult to compare to those reported in the literature for several reasons. Although the score had been validated for use in African population, there was still a paucity of African studies involving KABC-II (165). Some studies focused on the description of specific cognitive domain alterations and only reported subtest scores, which were sometimes modified to exclude or include a subtest and thus could not easily be converted into MPI or NVI scores (165,192–194). Their populations differed from the study population, including children with a history of cerebral malaria, with HIV infection, or orphans and abandoned children. Some other studies did not disclose the results of the KABC-II but only the measure of their association with covariates, or used a different index than MPI or NVI (195,196).

SDQ score was considered a continuous variable, in the absence of validated cut-off values in African populations. The mean SDQ score was 17.25 (SD=5.23), higher than what the literature described for African youth. However, these populations were older than the study population. In particular, studies reported 14.67 (SD=5.20) in 10-18 years old children in Ghana and 10.15 (SD=5.28) amongst 6-15 years old non-orphans in Tanzania (197,198). A Nigerian study found a higher mean (19.7, SD=4.4) amongst aggressive male school pupils aged 9 to 14 (199). As the populations were not directly comparable to the study population, the seemingly high SDQ scores were difficult to interpret.

#### **4.4 Limitations**

A critical limitation of the study was the very high rate of children lost to follow-up (49.34%). This was due to 6-year assessments still being ongoing and this figure is expected to shrink as more children are evaluated. Children lost to follow-up did not seem to differ from children included on main covariates. In the absence of differential loss to follow-up for ID or BLL, the resulting effect would have been reduced power, hence an underestimation of the association between BLL and outcomes, potentially explaining the lack of significance for some results.

The assessment of ID relied on ferritin at 1 year, alongside CRP measurements for inflammation status. In the absence of other iron metabolism markers, it was impossible to discriminate between long installed ID and more recent ID. Furthermore, ID status in the study relied on a single measurement at age 1 year, as did the assessment of BLL. These measures might not have reflected peak or even average ferritin and BLL in early infancy, leading to the risk of misclassification. BLL at 6 years was not measured, thus preventing one from ruling out that some children with high BLL at that age and low early infancy BLL had lowered performance as a result of a short-term influence of BLL on cognition or behaviour and not a long-term one. This issue might be particularly important in this cohort as the consumption of meat is expected to increase significantly between the age of one and six years, with the potential of a dramatic increase in BLL during that period. Nonetheless,

the literature showed early BLL generally reflected BLL at later ages, which would limit the extent of BLL misclassification (200,201). Ferritin levels, however, can vary much more rapidly over time, leading to the possibility of an unmeasured influence of concurrent ferritin levels on children performance.

Both ID and high BLL were reported to be protective factors against malaria, which is highly prevalent in Benin (202,203). This protection may have led to underestimation, or even to a change in direction of association between child development scores and ID or BLL. Similarly, the prevalence of other causes of impaired neurological development, amongst which malaria, could also lead to underestimation of the association between neurological impairment and BLL. Last, the analyses could have been impacted by survival bias, as children with the highest BLL or the least protective factors might not have survived to be assessed at 6 years of age. This issue is also one of competing risks, as children who died were thus not at risk of impaired development anymore, leading to an underestimation of the association between BLL and impaired development.

## 5. CONCLUSION

This study assessed the relationship between BLL at 1 year, ID at 1 year and cognitive or behavioural performance of children at age 6 years. The KABC-II MPI and NVI had been used to measure cognitive performance, whilst the SDQ had been used for the behavioural performance. A significant relationship was found between early infancy BLL and SDQ scores at 6 years in models both adjusted and unadjusted on ID. Surprisingly, this association showed decreased SDQ scores, thus lower behavioural difficulties, in children with higher BLL. Overall, ID was not found to confound the relationship between BLL and cognitive or behavioural scores. However, ID was found to modify the association between BLL and KABC-II MPI, but not NVI, with a significant association between BLL and MPI scores in the presence of the interaction factor. Unexpectedly, but consistent with the findings regarding SDQ, higher BLL were associated with higher MPI scores amongst ID children. ID children always had lower MPI scores than non-ID children at the BLL values found in the cohort. Given the high prevalence of ID in sub-Saharan Africa, with possibly high associated BLL values in children, this finding could bear importance in defining health policies targeted at preserving child cognitive development. Nonetheless, the consistency of this interaction should be checked with other cognitive scores, such as IQ. Recommendations could be made to include ID status in studies assessing the association between BLL and cognitive or behavioural child development.



### III. CONCLUSION DE LA THESE

Cette étude prospective s'est ajoutée à la littérature scientifique africaine concernant le développement comportemental de l'enfant. Une revue récente a souligné le manque de recherche dans ce contexte géographique (174).

En particulier, la plupart des échelles cognitivo-comportementales ayant été développées dans des pays occidentaux, un important travail de validation auprès des nombreuses cultures et langues africaines est encore requis. Développé à partir du score KABC, validé dans ces populations, le score KABC-II est très fréquemment utilisé pour son adaptabilité transculturelle et son inclusion de l'apprentissage et de la planification, bien que peu d'études aient évalué sa validité conceptuelle dans cette région (165).

Un problème identique se pose pour le score SDQ, pour lequel peu de pays en Afrique disposent d'une traduction et de cut-offs validés (165,174). D'après ces mêmes sources, la plupart des études africaines sur le sujet ont eu lieu en Afrique du Sud, pays dont le niveau socio-économique et la culture ne sont pas ceux des pays d'Afrique intertropicale. La Banque Mondiale estime le PIB sud-africain par habitant à environ 6 160\$ en 2017, plus de sept fois celui du Bénin la même année, qui s'élevait à environ 830\$ (94,204). Leurs index de développement humain en 2017 sont de 0.515 au Bénin et 0.699 pour l'Afrique du Sud, les plaçant respectivement au 163<sup>e</sup> et 113<sup>e</sup> rang mondial (96).

Bien qu'elle n'y soit pas validée, l'utilisation du cut-off britannique pour la définition d'un score SDQ anormal (score  $\geq 17$ ) reste fréquente dans la littérature africaine (174). Cette valeur avait été choisie par Goodman afin d'obtenir une prévalence de 10% pour les scores anormaux ainsi que pour les scores borderline dans sa population (171). Appliquée à la présente étude, cette limite aurait retrouvé une prévalence de 56.56% de scores anormaux évalués par les parents. En outre, un score de 25 ou plus aurait été nécessaire pour discriminer les 10% de scores les plus élevés. En comparaison, l'étendue des valeurs retrouvées dans d'autres études africaines est plutôt large, bien que les populations aient été très hétérogènes d'une étude à l'autre et que les versions du SDQ (parent, enseignant ou

auto-évaluation) utilisées aient différé. En 2016, une étude tanzanienne menée auprès d'enfants de 6 à 15 ans, dont plus de 20% d'orphelins, retrouvait 8% de scores anormaux avec le questionnaire SDQ d'autoévaluation (205). Cette méthode d'évaluation n'avait pas été validée pour des enfants aussi jeunes, ce qui explique peut-être ce faible pourcentage (206,207). Une étude ougandaise rapporte le chiffre de 37.1% de scores SDQ anormaux chez des enfants et adolescents de 3 à 19 ans, bien qu'elle ait utilisé un cut-off plus bas ( $SDQ \geq 16$ ), sans précision sur la version du questionnaire utilisée (208). Deux études nigérianes réalisées chez des enfants de 4 à 18 ans souffrant d'un handicap mental et chez des enfants de 4 à 17 ans consultant auprès d'une clinique neuropsychiatrique retrouvait 29.5% et 25% de scores SDQ anormaux, respectivement avec l'évaluation par le professeur et par les parents. Par comparaison avec l'ensemble de ces études, la cohorte n'incluait aucun adolescent et l'évaluation du SDQ était faite par les parents, assistés par un professionnel entraîné. Bien que le score SDQ puisse être standardisé sur l'âge, il est possible que les populations infantiles et adolescentes soient hétérogènes et que leurs scores respectifs ne soient pas associés aux mêmes covariables.

Une revue systématique de 2013 a retrouvé une plombémie moyenne pondérée de  $162 \mu\text{g/L}$  chez les enfants de moins de six ans en Afrique sub-saharienne (9). Ce chiffre est bien supérieur à la moyenne géométrique des plombémies de la cohorte suivie ( $56.5 \mu\text{g/L}$ ). Les 9 études incluses dans la revue concernaient le Nigeria, le Kenya, l'Afrique du Sud et la République Démocratique du Congo. Seules 2 études trouvaient une moyenne géométrique de plombémie inférieure à  $100 \mu\text{g/L}$ , au Kenya et en Afrique du Sud. La consommation de viande tuée par munition plombée n'est pas évoquée comme source potentielle dans cette revue, bien qu'elle ait été une source probable de contamination des enfants inclus dans la présente étude, aux côtés de l'ingestion de peinture plombée et de l'allaitement maternel (91). Il s'agit là peut être d'une cause moins bien documentée de contamination infantile par le plomb. Néanmoins, la vente et la consommation de viande contaminée par le plomb semblent courantes dans la province d'Allada, au Bénin, souvent

dans le contexte de la chasse clandestine (209). Il est cependant possible que ces pratiques, et les plombémies associées, ne reflètent pas l'ensemble du pays.

La présente étude compte parmi le peu d'études ayant montré une association entre plombémie dans la petite enfance et développement comportemental au long terme et la première à montrer une interaction de la carence martiale sur l'association entre plombémie et développement cognitif à long terme. A noter que l'hypothèse d'une interaction entre carence martiale et impact sur le développement de l'enfant avait déjà été mise en avant par Kordas dans une revue de 2010, appelant à plus d'études sur ce sujet (120). Cependant, le sens de l'interaction retrouvée dans la présente étude est surprenant.

Le critère de temporalité est ici retenu, la mesure des plombémies ayant eu lieu 5 ans avant la passation des scores cognitivo-comportementaux. Une analyse *post hoc* impliquant la plombémie catégorisée par quartiles et le KABC-II MPI, utilisant des covariables similaires aux analyses impliquant la plombémie continue est disponible dans le **Supplément 2**. Toutes les catégories de plombémies avaient des  $\beta$  négatifs pour le score MPI. Cependant, après introduction d'un facteur d'interaction entre la plombémie et la carence martiale, les coefficients  $\beta$  de la plombémie pour les enfants carencés en fer ( $\beta_{\text{BLL}|\text{ID}} = \beta_{\text{BLL}} + \beta_{\text{BLL} \times \text{ID}}$ , avec  $\beta_{\text{BLL} \times \text{ID}}$  le coefficient du facteur d'interaction) étaient tous supérieurs à 0, reflétant les résultats obtenus pour la plombémie continue. Plusieurs facteurs d'interaction étaient borderline significatifs avec respectivement  $\beta = 4.96$  95%CI [-3.55,13.48],  $p = 0.25$  ;  $\beta = 7.45$  95%CI [-1.07 ;15.97],  $p = 0.09$  et  $\beta = 6.69$  95%CI [-1.94,15.32],  $p = 0.13$  pour le 2°, 3° et 4° quartile de BLL comparé au premier. Ces analyses n'ont pas montré d'effet dose-réponse, avec ou sans facteur d'interaction, bien qu'une association négative plus forte soit suggérée pour le deuxième quartile. D'autres études sont nécessaires avant de pouvoir affirmer la causalité entre plombémie et impact comportemental à long terme chez l'enfant, et définir l'impact du bilan martial sur cette association.

L'utilisation des mesures de ferritinémie pour définir la carence martiale est une des forces de l'étude, l'anémie étant en effet souvent utilisée comme proxy (82,84,88,89). Il pourrait être

intéressant d'observer si l'anémie est également un facteur d'interaction, au même titre que la carence martiale. Plus que l'anémie, la variable considérée est en réalité l'anémie par carence martiale, dont le diagnostic nécessite une numération formule sanguine et ne saurait se contenter d'un Hemocue. La forte prévalence d'autres causes potentielles d'anémie en Afrique sub-saharienne rend l'utilisation de l'anémie comme proxy à la carence martiale délicate, bien qu'il s'agisse de sa cause principale (82). En effet, les principaux facteurs retrouvés comme contribuant à l'anémie au Bénin étaient nutritionnels (carence martiale ou folique, malnutrition) mais également infectieux (paludisme, infections helminthiques) (85). D'autres causes d'anémie en Afrique sub-saharienne peuvent également être évoquées : ankylostomiase, schistosomiase, VIH ou encore hémoglobinopathies telles que la drépanocytose (82,119,210). En l'absence d'évaluation de ces facteurs, l'étude de l'association entre anémie par carence martiale et développement de l'enfant pourrait sous-évaluer l'impact de la carence martiale sur le développement.

Une autre hypothèse est que l'anémie soit un intermédiaire entre carence martiale et troubles du développement de l'enfant. Les difficultés à mettre en évidence une association entre carence martiale et troubles cognitifs chez des enfants non anémiés pourraient appuyer cette hypothèse (132,136). Il n'est pas encore établi si, dans un tel scénario, les différentes causes d'anémie interagiraient, ni dans quelle mesure.

La confirmation d'une plus grande vulnérabilité au plomb des enfants carencés en fer peut avoir des conséquences en termes de politiques de santé publique. Il s'agirait d'un argument fort pour renforcer la prévention de la carence martiale, notamment par la supplémentation en fer ou le renforcement en fer d'aliments. Cette prévention, décrite comme efficace et rentable, pourrait éviter plus de 2.5 millions de DALYs (« Disability Adjusted Life Years », *espérance de vie corrigée en incapacité*) en Afrique et en Asie avec une couverture géographique de 95% (211). Malgré l'interdiction de l'essence au plomb au Bénin en 2005, d'autres sources d'exposition persistent encore à ce jour (91). L'information des parents sur les dangers et les sources de plomb reste capitale, bien que celles-ci ne puissent avoir de

conséquences que si l'exposition est évitable et que des alternatives existent aux produits plombés. Le plomb est connu pour sa lente élimination, en raison d'un stockage osseux, et est donc susceptible d'altérer le développement de l'enfant bien après l'éviction. Des politiques complémentaires de supplémentation martiale des jeunes enfants pourraient être mises en place aux côtés de l'éviction du plomb, sans pour autant s'y substituer, ainsi que dans celles où la réduction de l'exposition est encore à parfaire. Cette supplémentation pourrait être une mesure complémentaire accessible aux organisations non gouvernementales dans les zones où les décideurs politiques ne potentialisent pas la substitution du plomb. Il doit cependant s'agir d'une mesure ciblée, car la supplémentation martiale de populations pédiatriques en l'absence de programme de surveillance palustre et de la disponibilité de traitements adaptés augmente le risque de paludisme, autre cause potentielle de mortalité et de troubles du développement de l'enfant (78,139–141,203).

## IV. REFERENCES

1. Plomb et composés minéraux (FT 59). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cited 2018 Aug 12]. Available from: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_59](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_59)
2. Tong S, Schirnding YE von, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ, Bull World Health Organ*. 2000;78:1068–77.
3. Tong S, McMichael AJ. The magnitude, persistence and public health significance of cognitive effects of environmental lead exposure in childhood. *Journal of Environmental Medicine*. 1999 Apr 1;1(2):103–10.
4. Lead poisoning and health [Internet]. World Health Organization. [cited 2018 Sep 3]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>
5. Lead exposure in African children: contemporary sources and concerns [Internet]. [cited 2018 Aug 12]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/200168>
6. Plomb. Prévenir les expositions professionnelles au plomb - Risques - INRS [Internet]. [cited 2016 Oct 1]. Available from: <http://www.inrs.fr/risques/plomb/ce-qu-il-faut-retenir.html>
7. Montgomery M, Mathee A. A preliminary study of residential paint lead concentrations in Johannesburg. *Environ Res*. 2005 Jul;98(3):279–83.
8. Mathee A. Towards the prevention of lead exposure in South Africa: Contemporary and emerging challenges. *NeuroToxicology*. 2014 Dec 1;45:220–3.
9. Ngueta G, Ndjaboue R. Blood lead concentrations in sub-Saharan African children below 6 years: systematic review. *Trop Med Int Health*. 2013 Oct;18(10):1283–91.
10. Attina TM, Trasande L. Economic costs of childhood lead exposure in low- and middle-income countries. *Environ Health Perspect*. 2013 Sep;121(9):1097–102.
11. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol*. 2015 Jun;8(2):55–64.
12. WHO | Childhood Lead Poisoning [Internet]. WHO. [cited 2018 Jul 1]. Available from: <http://www.who.int/ceh/publications/childhoodpoisoning/en/>
13. Plomb et composés (7439-92-1) / Plombémie - Plomb sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cited 2018 Aug 12]. Available from: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage\\_52](http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_52)
14. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest*. 1976 Aug 1;58(2):260–70.
15. Gómez RL, Edgin JO. The extended trajectory of hippocampal development: Implications for early memory development and disorder. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2016 Apr 1;18:57–69.

16. Prince T-M, Abel T. The impact of sleep loss on hippocampal function. *Learn Mem.* 2013 Oct;20(10):558–69.
17. Thomas Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011 Sep;106(3):1125–65.
18. Caplan D. *Cognitive Functions and the Cerebral Cortex* [Internet]. Oxford University Press. Oxford University Press; 2014 [cited 2018 Aug 26]. Available from: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199928453.001.0001/med-9780199928453-chapter-1>
19. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science.* 2004 Oct 15;306(5695):443–7.
20. Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. Motor, cognitive, and affective areas of the cerebral cortex influence the adrenal medulla. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Aug 30;113(35):9922–7.
21. Doya K. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current Opinion in Neurobiology.* 2000 Dec 1;10(6):732–9.
22. Boyden ES, Katoh A, Raymond JL. CEREBELLUM-DEPENDENT LEARNING: The Role of Multiple Plasticity Mechanisms. *Annu Rev Neurosci.* 2004 Jun 24;27(1):581–609.
23. O’Flaherty EJ. Physiologically based models for bone-seeking elements. V. Lead absorption and disposition in childhood. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995 Apr;131(2):297–308.
24. National Research Council (US) Committee on Measuring Lead in Critical Populations. *Measuring Lead Exposure In Infants, Children, and Other Sensitive Populations - Biologic Markers of Lead Toxicity* [Internet]. Vol. 4. Washington, D.C.: National Academies Press (US); 1993 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236462/>
25. Bruening K, Kemp FW, Simone N, Holding Y, Louria DB, Bogden JD. Dietary calcium intakes of urban children at risk of lead poisoning. *Environ Health Perspect.* 1999 Jun;107(6):431–5.
26. Ettinger AS, Hu H, Mauricio-Hernandez-Avila. Dietary Calcium Supplementation to Lower Blood Lead Levels in Pregnancy and Lactation. *J Nutr Biochem.* 2007 Mar;18(3):172–8.
27. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect.* 1991 Feb;91:17–32.
28. Fullmer CS. Lead–Calcium Interactions: Involvement of 1,25-Dihydroxyvitamin D. *Environmental Research.* 1997 Jan 1;72(1):45–55.
29. Harville E, Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Chantala K, Osterloh J, et al. Factors influencing the difference between maternal and cord blood lead. *Occup Environ Med.* 2005 Apr;62(4):263–9.

30. Effets du plomb sur la santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2015 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/batiments/article/effets-du-plomb-sur-la-sante>
31. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*. 2003 Jan 1;126(1):5–19.
32. InVS | Le saturnisme de l'enfant > Aide-mémoire [Internet]. [cited 2018 Aug 12]. Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/presse/2004/aide\\_memoire/saturnisme/](http://invs.santepubliquefrance.fr/presse/2004/aide_memoire/saturnisme/)
33. Haute Autorité de Santé - Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte - Prévention et prise en charge médico-sociale [Internet]. [cited 2018 Aug 12]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272273/fr/intoxication-par-le-plomb-de-l-enfant-et-de-la-femme-enceinte-prevention-et-prise-en-charge-medico-sociale](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272273/fr/intoxication-par-le-plomb-de-l-enfant-et-de-la-femme-enceinte-prevention-et-prise-en-charge-medico-sociale)
34. Betts KS. CDC Updates Guidelines for Children's Lead Exposure. *Environ Health Perspect*. 2012 Jul;120(7):a268.
35. Haut Conseil de la Santé Publique. Guide pratique de dépistage/prise en charge du saturnisme [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/info?clef=320>
36. Maladie à déclaration obligatoire - Saturnisme et plombémie [Internet]. [cited 2018 Aug 19]. Available from: <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/R40386>
37. Meyer PA, Brown MJ, Falk H. Global approach to reducing lead exposure and poisoning. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2008 Jul 1;659(1):166–75.
38. Fiches Piratox/Piratome de prise en charge thérapeutique - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2018 Aug 19]. Available from: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Biotox-Piratox-Piratome/Fiches-Piratox-Piratome-de-prise-en-charge-therapeutique/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Biotox-Piratox-Piratome/Fiches-Piratox-Piratome-de-prise-en-charge-therapeutique/(offset)/4)
39. Mathee A, Röllin H, Levin J, Naik I. Lead in Paint: Three Decades Later and Still a Hazard for African Children? *Environ Health Perspect*. 2007 Mar;115(3):321–2.
40. Gwiazda R, Campbell C, Smith D. A noninvasive isotopic approach to estimate the bone lead contribution to blood in children: implications for assessing the efficacy of lead abatement. *Environ Health Perspect*. 2005 Jan;113(1):104–10.
41. Etchevers A, Glorennec P, Lucas J-P, Bot BL, Lecoffre C, Tertre AL. Exposition au plomb des enfants en France : niveaux d'imprégnation et déterminants. <http://www.em-premium.com/data/revues/23520078/v29i4/S2352007817301932/> [Internet]. 2017 Aug 12 [cited 2018 Aug 20]; Available from: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1183045/resultatrecherche/4>
42. WHO | Elevated blood-lead levels among children living in the rural Philippines [Internet]. WHO. [cited 2018 Aug 20]. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/9/06-036137/en/>
43. National Center for Environmental Health. CDC - Childhood Lead Poisoning Prevention Program - PLPYC 91 Chapter 6 [Internet]. [cited 2018 Aug 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/books/plpyc/chapter6.htm>



44. Havens D, Pham MH, Karr CJ, Daniell WE. Blood Lead Levels and Risk Factors for Lead Exposure in a Pediatric Population in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Aug 20];15(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5800192/>
45. Haley VB, Talbot TO. Seasonality and trend in blood lead levels of New York State children. *BMC Pediatrics*. 2004 Jun 4;4(1):8.
46. Barbosa F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A Critical Review of Biomarkers Used for Monitoring Human Exposure to Lead: Advantages, Limitations, and Future Needs. *Environ Health Perspect*. 2005 Dec;113(12):1669–74.
47. Morton J, Carolan VA, Gardiner PHE. Removal of exogenously bound elements from human hair by various washing procedures and determination by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*. 2002 Mar 18;455(1):23–34.
48. Renshaw GD. The distribution of trace elements in human hair and its possible effect on reported elemental concentration levels. *Med Sci Law*. 1976 Jan;16(1):37–9.
49. Sakai T. Biomarkers of lead exposure. *Ind Health*. 2000 Apr;38(2):127–42.
50. National Research Council (US) Committee on Measuring Lead in Critical Populations. *Measuring Lead Exposure in Infants, Children, and Other Sensitive Populations - Adverse Health Effects of Exposure to Lead* [Internet]. Vol. 2. National Academies Press (US); 1993 [cited 2018 Aug 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236465/>
51. Plomb et composés (7439-92-1) / Acide delta aminolévulinique (ALA U) urinaire - Biotox - INRS [Internet]. [cited 2018 Aug 14]. Available from: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage\\_57](http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_57)
52. Mertz W. The essential trace elements. *Science*. 1981 Sep 18;213(4514):1332–8.
53. Vulont S. Métabolisme du fer. <http://www.em-premium.com/data/revues/0929693X/v24i5sS/S0929693X1724007X/> [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2018 Aug 14]; Available from: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1124672/resultatrecherche/8>
54. Chaparro CM. Setting the Stage for Child Health and Development: Prevention of Iron Deficiency in Early Infancy. *J Nutr*. 2008 Dec 1;138(12):2529–33.
55. WHO | Vitamin and mineral requirements in human nutrition [Internet]. [cited 2018 Aug 14]. Available from: <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en/>
56. Apports nutritionnels de référence [Internet]. aem. 2005 [cited 2018 Jun 11]. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/apports-nutritionnels-reference/tableaux/valeurs-reference-relatives-elements-tableaux-apports-nutritionnels-reference-2005.html>
57. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci*. 2014 Feb;19(2):164–74.
58. Nairz M, Schroll A, Demetz E, Tancevski I, Theurl I, Weiss G. 'Ride on the ferrous wheel' – The cycle of iron in macrophages in health and disease. *Immunobiology*. 2015 Feb 1;220(2):280–94.

59. Brissot P, Cavey T, Troadec M-B, Ropert M, Loréal O. Métabolisme du fer. <http://www.em-premium.com/data/traites/gn/10-68483/> [Internet]. 2015 Jul 29 [cited 2018 Aug 14]; Available from: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/991331/resultatrecherche/1>
60. Przybyszewska J, Żekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(4):208–13.
61. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discovery Today.* 2005 Feb 15;10(4):267–73.
62. Hare DJ, Ayton S, Bush AI, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 15];5. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2013.00034/full>
63. Domingo JP, Connor R. Iron in the Brain: An Important Contributor in Normal and Diseased States. *The Neuroscientist* [Internet]. 2000 [cited 2018 Aug 15];6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/107385840000600607>
64. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF. From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood.* 2011 Dec 8;118(24):6258–68.
65. Wu H, Liu X, Jaenisch R, Lodish HF. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell.* 1995 Oct 6;83(1):59–67.
66. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cited 2018 Jun 4]. Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/20-erythropoiese>
67. Chen K, Liu J, Heck S, Chasis JA, An X, Mohandas N. Resolving the distinct stages in erythroid differentiation based on dynamic changes in membrane protein expression during erythropoiesis. *PNAS.* 2009 Oct 13;106(41):17413–8.
68. Layer G, Reichelt J, Jahn D, Heinz DW. Structure and function of enzymes in heme biosynthesis. *Protein Sci.* 2010 Jun;19(6):1137–61.
69. Iolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica.* 2009 Mar;94(3):395–408.
70. Espanel C, Kafando E, Héroult B, Petit A, Héroult O, Binet C. Anémies ferriprives : signes d'appel, diagnostic et prise en charge. <http://www.em-premium.com/data/revues/12467820/00140001/07000754/> [Internet]. 2007 Nov 6 [cited 2018 Aug 14]; Available from: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/62760/resultatrecherche/5>
71. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Mar;1012:1–13.
72. WHO | Assessing the iron status of populations [Internet]. WHO. [cited 2018 Jun 25]. Available from: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596107/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/)

73. Finch CA, Stray S, Huebers HA, Bellotti V, Lipschitz DA, Cook JD, et al. Plasma Ferritin Determination as a Diagnostic Tool. *West J Med.* 1986 Nov;145(5):657–63.
74. Winter WE, Bazydlo LAL, Harris NS. The Molecular Biology of Human Iron Metabolism. *Lab Med.* 2014 May 1;45(2):92–102.
75. World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Concentrations sériques de ferritine permettant d'évaluer le statut et les carences en fer dans les populations [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 3]; Available from: [http://www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf)
76. Thuret I. Diagnostic biologique de la carence martiale chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie.* 2017 May 1;24(5, Supplément):5S6–13.
77. Haute Autorité de Santé - Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer - Rapport d'évaluation [Internet]. [cited 2018 Aug 29]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation)
78. Hare DJ, Cardoso BR, Szymlek-Gay EA, Biggs B-A. Neurological effects of iron supplementation in infancy: finding the balance between health and harm in iron-replete infants. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2018 Feb 1;2(2):144–56.
79. Braga F, Infusino I, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor in complicated anemia. *Clinica Chimica Acta.* 2014 Apr 20;431:143–7.
80. Vázquez-López MA, López-Ruzafa E, Lendinez-Molinos F, Ortiz-Pérez M, Ruiz-Tudela L, Martín-González M. Reference values of serum transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index in healthy children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Mar;33(2):109–20.
81. Ooi CL, Lepage N, Nieuwenhuys E, Sharma AP, Filler G. Pediatric reference intervals for soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index. *World J Pediatr.* 2009 May;5(2):122–6.
82. WHO | The global prevalence of anaemia in 2011 [Internet]. WHO. [cited 2018 Jun 24]. Available from: [http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/global\\_prevalence\\_anaemia\\_2011/en/index.html](http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/index.html)
83. WHO | WHO/CDC expert consultation agrees on best indicators to assess iron deficiency, a major cause of anaemia [Internet]. WHO. [cited 2018 Jul 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2004/anaemia/en/>
84. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009 Apr;12(4):444–54.
85. Ouédraogo S, Koura GK, Accrombessi MMK, Bodeau-Livinec F, Massougbodji A, Cot M. Maternal Anemia at First Antenatal Visit: Prevalence and Risk Factors in a Malaria-Endemic Area in Benin. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Sep 5;87(3):418–24.
86. WHO | Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. WHO. [cited 2018 May 28]. Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>

87. Cangemi G, Pistorio A, Miano M, Gattorno M, Aquila M, Bicocchi MP, et al. Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics. *European Journal of Haematology*. 2013 Apr 1;90(4):323–30.
88. Dupont C. [Prevalence of iron deficiency]. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S):5S45-45S48.
89. Lutter CK. Iron Deficiency in Young Children in Low-Income Countries and New Approaches for Its Prevention. *J Nutr*. 2008 Dec 1;138(12):2523–8.
90. WHO | Benin - Country Statistics [Internet]. WHO. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://www.who.int/countries/ben/en/>
91. Bodeau-Livinec F, Glorennec P, Cot M, Dumas P, Durand S, Massougbodji A, et al. Elevated Blood Lead Levels in Infants and Mothers in Benin and Potential Sources of Exposure. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Mar 11;13(3).
92. Alaofè H, Burney J, Naylor R, Taren D. Prevalence of anaemia, deficiencies of iron and vitamin A and their determinants in rural women and young children: a cross-sectional study in Kalalé district of northern Benin. *Public Health Nutrition*. 2017 May;20(7):1203–13.
93. La vie politique du Bénin – Consulat Général du Bénin à Paris [Internet]. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <http://www.benin-consulat.fr/benin-vie-politique/>
94. GDP per capita (current US\$) | Data | Benin [Internet]. The World Bank. [cited 2018 Aug 11]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=BJ>
95. France GDP per capita | 1960-2018 | Data | Chart | Calendar | Forecast [Internet]. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <https://tradingeconomics.com/france/gdp-per-capita>
96. Human Development Reports [Internet]. [cited 2018 Sep 19]. Available from: <http://hdr.undp.org/en/>
97. Human Development Index (HDI) | Human Development Reports [Internet]. [cited 2018 Aug 11]. Available from: <http://hdr.undp.org/en/content/human-development-index-hdi>
98. Rapport 2017/18 d'Amnesty International [Internet]. [cited 2018 Aug 15]. Available from: <https://www.amnesty.org/fr/latest/research/2018/02/annual-report-201718/>
99. Olivero-Verbel J, Duarte D, Echenique M, Guette J, Johnson-Restrepo B, Parsons PJ. Blood lead levels in children aged 5-9 years living in Cartagena, Colombia. *Sci Total Environ*. 2007 Jan 1;372(2–3):707–16.
100. Queirolo EI, Ettinger AS, Stoltzfus RJ, Kordas K. Association of anemia, child and family characteristics with elevated blood lead concentrations in preschool children from Montevideo, Uruguay. *Arch Environ Occup Health*. 2010 Jun;65(2):94–100.
101. National Center for Environmental Health. CDC - Lead - ACCLPP Activities - Blood Lead Level of Concern Workgroup [Internet]. [cited 2018 Jul 23]. Available from: [https://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/blood\\_lead\\_levelwg.htm](https://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/blood_lead_levelwg.htm)
102. National Center for Environmental Health. CDC - Lead - New Blood Lead Level Information [Internet]. [cited 2018 Jul 23]. Available from: [https://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood\\_lead\\_levels.htm](https://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm)

103. National Center for Environmental Health. CDC - Lead - CDC's National Surveillance Data (2012-2016) [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/nceh/lead/data/national.htm>
104. Gidlow DA. Lead toxicity. *Occup Med (Lond)*. 2004 Mar 1;54(2):76–81.
105. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit*. 2005 Oct 1;11(10):RA329–36.
106. CANFIELD RL, JUSKO TA, KORDAS K. Environmental lead exposure and children's cognitive function. *Riv Ital Pediatr*. 2005 Dec;31(6):293–300.
107. 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 Jul;113(7):894–9.
108. Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL. Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect*. 2008 Feb;116(2):243–8.
109. Kordas K, Stoltzfus RJ, López P, Rico JA, Rosado JL. Iron and zinc supplementation does not improve parent or teacher ratings of behavior in first grade Mexican children exposed to lead. *J Pediatr*. 2005 Nov;147(5):632–9.
110. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W, et al. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb 1;63(3):325–31.
111. Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, Biesecker GE, Greenhouse JB. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):363–9.
112. Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN. The Long-Term Effects of Exposure to Low Doses of Lead in Childhood. *New England Journal of Medicine*. 1990 Jan 11;322(2):83–8.
113. Chandramouli K, Steer CD, Ellis M, Emond AM. Effects of early childhood lead exposure on academic performance and behaviour of school age children. *Archives of Disease in Childhood*. 2009 Nov 1;94(11):844–8.
114. Relation between blood lead levels and childhood anemia in India. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jul 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870161>
115. Muwakkat S, Nuwayhid I, Nabulsi M, al Hajj R, Khoury R, Mikati M, et al. Iron deficiency in young Lebanese children: association with elevated blood lead levels. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 May;30(5):382–6.
116. Kwong WT, Friello P, Semba RD. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *Sci Total Environ*. 2004 Sep 1;330(1–3):21–37.
117. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers AA, Murray CJL. Comparative quantification of health risks : global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. *Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*

[Internet]. 2004 [cited 2018 Jun 25]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42770>

118. Alaofè H, Zee J, Dossa R, O'Brien HT. Iron status of adolescent girls from two boarding schools in southern Benin. *Public Health Nutrition*. 2008 Jul;11(7):737–46.
119. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013 Jul;1(1):e16–25.
120. Kordas K. Iron, Lead, and Children's Behavior and Cognition. *Annu Rev Nutr*. 2010 Aug 21;30:123–48.
121. Benin, Population, total | Data [Internet]. The World Bank. [cited 2018 Jun 25]. Available from: [https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?cid=GPD\\_1&end=1960&locations=BJ&start=1960&view=bar](https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?cid=GPD_1&end=1960&locations=BJ&start=1960&view=bar)
122. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manuel M, Chacon ME. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. *Child Dev*. 1998 Feb;69(1):24–36.
123. Honig AS, Oski FA. Solemnity: A clinical risk index for iron deficient infants. *Early Child Development and Care*. 1984 Jan 1;16(1–2):69–83.
124. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):846–54.
125. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*. 2000 Apr;105(4):E51.
126. Corapci F, Radan AE, Lozoff B. Iron deficiency in infancy and mother-child interaction at 5 years. *J Dev Behav Pediatr*. 2006 Oct;27(5):371–8.
127. Hokama T, Gushi Ken M, Nosoko N. Iron deficiency anaemia and child development. *Asia Pac J Public Health*. 2005;17(1):19–21.
128. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics*. 1987 Jun;79(6):981–95.
129. Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Jul 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804327>
130. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, et al. Iron Deficiency Anemia and Cognitive Function in Infancy. *Pediatrics*. 2010 Jul 26;126(5):e2009–2097.
131. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron Deficiency and Cognitive Achievement Among School-Aged Children and Adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2001 Jun 1;107(6):1381–6.

132. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull.* 2007 Dec;28(4 Suppl):S560-571.
133. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy on Child Mental Development in Rural China. *Pediatrics.* 2013 Feb 1;peds.2011-3513.
134. Mireku MO, Davidson LL, Boivin MJ, Zoumenou R, Massougboji A, Cot M, et al. Prenatal Iron Deficiency, Neonatal Ferritin, and Infant Cognitive Function. *Pediatrics.* 2016 Nov 17;e20161319.
135. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr.* 2003;23:41–58.
136. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr.* 2007 Apr 1;85(4):931–45.
137. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):649S-666S; discussion 666S-668S.
138. Anemia protects African children against malaria: Iron supplementation reverses this protection [Internet]. *ScienceDaily.* [cited 2018 Aug 26]. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2017/01/170105160212.htm>
139. Spottiswoode N, Duffy PE, Drakesmith H. Iron, anemia and hepcidin in malaria. *Front Pharmacol* [Internet]. 2014 May 30 [cited 2018 Aug 26];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4039013/>
140. Spottiswoode N, Fried M, Drakesmith H, Duffy PE. Implications of Malaria On Iron Deficiency Control Strategies123. *Adv Nutr.* 2012 Jul 6;3(4):570–8.
141. Sangaré L, van Eijk AM, ter Kuile FO, Walson J, Stergachis A. The Association between Malaria and Iron Status or Supplementation in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014 Feb 14 [cited 2018 Aug 26];9(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925104/>
142. Wright RO, Tsaih S-W, Schwartz J, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr.* 2003 Jan;142(1):9–14.
143. Weinberg CR. Can DAGs Clarify Effect Modification? *Epidemiology.* 2007 Sep;18(5):569–72.
144. Weinberg CR. Toward a Clearer Definition of Confounding. *Am J Epidemiol.* 1993 Jan 1;137(1):1–8.
145. Williamson EJ, Aitken Z, Lawrie J, Dharmage SC, Burgess JA, Forbes AB. Introduction to causal diagrams for confounder selection. *Respirology.* 2014;19(3):303–11.
146. Ananth CV, Schisterman EF. Confounding, causality, and confusion: the role of intermediate variables in interpreting observational studies in obstetrics. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017 Aug 1;217(2):167–75.

147. Evaluation of Alternative Antimalarial Drugs for Malaria in Pregnancy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Jul 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811421>
148. Tsai AC, Scott JA, Hung KJ, Zhu JQ, Matthews LT, Psaros C, et al. Reliability and Validity of Instruments for Assessing Perinatal Depression in African Settings: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013 Dec 10;8(12):e82521.
149. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987 Jun;150:782–6.
150. Luoma I, Tamminen T, Kaukonen P, Laippala P, Puura K, Salmelin R, et al. Longitudinal Study of Maternal Depressive Symptoms and Child Well-Being. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2001 Dec 1;40(12):1367–74.
151. Cox JL, Chapman G, Murray D, Jones P. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in non-postnatal women. *J Affect Disord*. 1996 Jul 29;39(3):185–9.
152. Mahaffey KR, Annett JL, Roberts J, Murphy RS. National Estimates of Blood Lead Levels: United States, 1976–1980. *New England Journal of Medicine*. 1982 Sep 2;307(10):573–9.
153. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1517–26.
154. Elardo R, Bradley RH. The home observation for measurement of the environment (HOME) scale: A review of research. *Developmental Review*. 1981 Jun 1;1(2):113–45.
155. Jones PC, Pendergast LL, Schaefer BA, Rasheed M, Svensen E, Scharf R, et al. Measuring home environments across cultures: Invariance of the HOME scale across eight international sites from the MAL-ED study. *J Sch Psychol*. 2017 Oct;64:109–27.
156. Bradley RH, Caldwell BM, Rock SL. Home Environment and School Performance: A Ten-Year Follow-Up and Examination of Three Models of Environmental Action. *Child Development*. 1988;59(4):852–67.
157. Luster T, Dubow E. Home Environment and Maternal Intelligence as Predictors of Verbal Intelligence: A Comparison of Preschool and School-Age Children. *Merrill-Palmer Quarterly*. 1992;38(2):151–75.
158. Rabinowitz MB. Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect*. 1991 Feb;91:33–7.
159. Rossi E. Low Level Environmental Lead Exposure – A Continuing Challenge. *Clin Biochem Rev*. 2008 May;29(2):63–70.
160. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr*. 2008 Oct;153(4):570–4.
161. WHO | C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status [Internet]. [cited 2018 Jul 3]. Available



from: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/indicators\\_c-reactive\\_protein/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/indicators_c-reactive_protein/en/)

162. Brito A, Hertrampf E, Olivares M. Iron status biomarkers and C-reactive protein in children aged 19 to 72 months in Chile. *Food Nutr Bull.* 2013 Mar;34(1):14–20.
163. Smith J, Osikowicz G. Abbott AxSYM random and continuous access immunoassay system for improved workflow in the clinical laboratory. *Clin Chem.* 1993 Oct;39(10):2063–9.
164. Lichtenberger EO, Kaufman AS. Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition (KABC-II). In: *Encyclopedia of Cross-Cultural School Psychology* [Internet]. Springer, Boston, MA; 2010 [cited 2018 Jul 5]. p. 557–60. Available from: [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-0-387-71799-9\\_218](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-0-387-71799-9_218)
165. Bangirana P, Seggane-Musisi P, Allebeck P, Giordani B, Chandy CJ, Opoka OR, et al. A preliminary examination of the construct validity of the KABC-II in Ugandan children with a history of cerebral malaria. *African Health Sciences* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2018 Jul 5];9(3). Available from: <https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/49010>
166. Boivin MJ, Barlow-Mosha L, Chernoff MC, Laughton B, Zimmer B, Joyce C, et al. Neuropsychological performance in African children with HIV enrolled in a multisite antiretroviral clinical trial [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/aids/2018/00000032/00000002/art00007>
167. Jansen P, Greenop K. Factor Analyses of the Kaufman Assessment Battery for Children Assessed Longitudinally at 5 and 10 Years. *South African Journal of Psychology.* 2008 Jun 1;38(2):355–65.
168. Wyhe KS van, Water T van de, Boivin MJ, Cotton MF, Thomas KG. Cross-cultural assessment of HIV-associated cognitive impairment using the Kaufman assessment battery for children: a systematic review. *Journal of the International AIDS Society.* 20(1):21412.
169. Bagenda D, Nassali A, Kalyesubula I, Sherman B, Drotar D, Boivin MJ, et al. Health, neurologic, and cognitive status of HIV-infected, long-surviving, and antiretroviral-naive Ugandan children. *Pediatrics.* 2006 Mar;117(3):729–40.
170. Scheiber C, Kaufman AS. Which of the Three KABC-II Global Scores is the Least Biased? *J Pediatr Neuropsychol.* 2015 Dec 1;1(1–4):21–35.
171. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997 Jul;38(5):581–6.
172. Goodman R. The extended version of the Strengths and Difficulties Questionnaire as a guide to child psychiatric caseness and consequent burden. *J Child Psychol Psychiatry.* 1999 Jul;40(5):791–9.
173. Goodman R, Scott S. Comparing the Strengths and Difficulties Questionnaire and the Child Behavior Checklist: is small beautiful? *J Abnorm Child Psychol.* 1999 Feb;27(1):17–24.
174. Hoosen N, Davids EL, de Vries PJ, Shung-King M. The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) in Africa: a scoping review of its application and validation. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2018 Jul 21];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765647/>

175. Cooke RWI, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Archives of Disease in Childhood*. 2003 Jun 1;88(6):482–7.
176. Santos DN, Assis AMO, Bastos ACS, Santos LM, Santos CAS, Strina A, et al. Determinants of cognitive function in childhood: A cohort study in a middle income context. *BMC Public Health*. 2008 Jun 6;8:202.
177. Ajayi OR, Matthews G, Taylor M, Kvalsvig J, Davidson LL, Kauchali S, et al. Factors associated with the health and cognition of 6-year-old to 8-year-old children in KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health*. 2017;22(5):631–7.
178. Galván M, Uauy R, Corvalán C, López-Rodríguez G, Kain J. Determinants of cognitive development of low SES children in Chile: a post-transitional country with rising childhood obesity rates. *Matern Child Health J*. 2013 Sep;17(7):1243–51.
179. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm: A Meta-analysis. *JAMA*. 2002 Aug 14;288(6):728–37.
180. Caravale B, Tozzi C, Albino G, Vicari S. Cognitive development in low risk preterm infants at 3–4 years of life. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2005 Nov 1;90(6):F474–9.
181. Simon L, Nusinovici S, Flamant C, Cariou B, Rouger V, Gascoin G, et al. Post-term growth and cognitive development at 5 years of age in preterm children: Evidence from a prospective population-based cohort. *PLOS ONE*. 2017 Mar 28;12(3):e0174645.
182. Anselmi L, Piccinini CA, Barros FC, Lopes RS. Psychosocial determinants of behaviour problems in Brazilian preschool children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004 Mar 30;45(4):779–88.
183. Campbell SB. Behavior Problems in Preschool Children: A Review of Recent Research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1995;36(1):113–49.
184. Anderson SE, He X, Schoppe-Sullivan S, Must A. Externalizing behavior in early childhood and body mass index from age 2 to 12 years: longitudinal analyses of a prospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2010 Jul 14;10:49.
185. Kaufman JS, MacLehose RF. Which of these things is not like the others? *Cancer*. 2013 Dec 15;119(24):4216–22.
186. Min MO, Singer LT, Kirchner HL, Minnes S, Short E, Hussain Z, et al. Cognitive Development and Low-Level Lead Exposure in Poly-Drug Exposed Children. *Neurotoxicol Teratol*. 2009;31(4):225–31.
187. Regression Modeling Strategies - With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis | Frank Harrell | Springer [Internet]. [cited 2018 Jul 30]. Available from: <https://www.springer.com/fr/book/9781441929181>
188. StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.
189. PMNCH | Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth [Internet]. WHO. [cited 2018 Aug 1]. Available from: [http://www.who.int/pmnch/knowledge/publications/preterm\\_birth\\_report/en/](http://www.who.int/pmnch/knowledge/publications/preterm_birth_report/en/)

190. Ruiz-Castell M, Paco P, Barbieri F, Duprey J, Fornis Guzman J, Carsin A-E, et al. Child neurodevelopment in a Bolivian mining city. *Environmental research*. 2011 Dec 22;112:147–54.
191. Earl R, Burns N, Nettelbeck T, Baghurst P. Low-level environmental lead exposure still negatively associated with children's cognitive abilities. *Australian Journal of Psychology*. 2016 Jun 1;68(2):98–106.
192. Bangirana P, Allebeck P, Boivin MJ, John CC, Page C, Ehnvall A, et al. Cognition, behaviour and academic skills after cognitive rehabilitation in Ugandan children surviving severe malaria: a randomised trial. *BMC Neurol*. 2011 Aug 4;11:96.
193. Boivin MJ, Busman RA, Parikh SM, Bangirana P, Page CF, Opoka RO, et al. A pilot study of the neuropsychological benefits of computerized cognitive rehabilitation in Ugandan children with HIV. *Neuropsychology*. 2010 Sep;24(5):667–73.
194. O'Donnell K, Murphy R, Ostermann J, Masnick M, Whetten RA, Madden E, et al. A Brief Assessment of Learning for Orphaned and Abandoned Children in Low and Middle Income Countries. *AIDS Behav* [Internet]. 2012 Feb [cited 2018 Aug 8];16(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817622/>
195. Rochat TJ, Houle B, Stein A, Coovadia H, Coutsooudis A, Desmond C, et al. Exclusive Breastfeeding and Cognition, Executive Function, and Behavioural Disorders in Primary School-Aged Children in Rural South Africa: A Cohort Analysis. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1002044.
196. McGill RJ. Interpretation of KABC-II scores: An evaluation of the incremental validity of Cattell-Horn-Carroll (CHC) factor scores in predicting achievement. *Psychological Assessment*. 2015;27(4):1417–26.
197. Doku PN. Psychosocial adjustment of children affected by HIV/AIDS in Ghana. *J Child Adolesc Ment Health*. 2010 Jun;22(1):25–34.
198. Hermenau K, Eggert I, Landolt MA, Hecker T. Neglect and perceived stigmatization impact psychological distress of orphans in Tanzania. *Eur J Psychotraumatol*. 2015;6:28617.
199. Abdulmalik J, Ani C, Ajuwon AJ, Omigbodun O. Effects of problem-solving interventions on aggressive behaviours among primary school pupils in Ibadan, Nigeria. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* [Internet]. 2016 Sep 2 [cited 2018 Jul 22];10(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5010727/>
200. Dietrich KN, Succop PA, Berger OG, Hammond PB, Bornschein RL. Lead exposure and the cognitive development of urban preschool children: the Cincinnati Lead Study cohort at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol*. 1991 Apr;13(2):203–11.
201. Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep*. 2000;115(6):521–9.
202. Moya-Alvarez V, Mireku MO, Ayotte P, Cot M, Bodeau-Livinec F. Elevated Blood Lead Levels Are Associated with Reduced Risk of Malaria in Beninese Infants. *PLOS ONE*. 2016 Feb 11;11(2):e0149049.

203. Moya-Alvarez V, Bodeau-Livinec F, Cot M. Iron and malaria: a dangerous liaison? *Nutr Rev*. 2016;74(10):612–23.
204. GDP per capita (current US\$) | Data | South Africa [Internet]. The World Bank. [cited 2018 Aug 11]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=ZA>
205. Hecker T, Hermenau K, Salmen C, Teicher M, Elbert T. Harsh discipline relates to internalizing problems and cognitive functioning: findings from a cross-sectional study with school children in Tanzania. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr 29 [cited 2018 Jul 22];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4850652/>
206. Muris P, Meesters C, Eijkelenboom A, Vincken M. The self-report version of the Strengths and Difficulties Questionnaire: its psychometric properties in 8- to 13-year-old non-clinical children. *Br J Clin Psychol*. 2004 Nov;43(Pt 4):437–48.
207. Goodman R, Meltzer H, Bailey V. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1998 Sep;7(3):125–30.
208. Abbo C, Kinyanda E, Kizza RB, Levin J, Ndyabangi S, Stein DJ. Prevalence, comorbidity and predictors of anxiety disorders in children and adolescents in rural north-eastern Uganda. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2013 Jul 10;7:21.
209. Ahmadi S, Maman S, Zoumenou R, Massougboji A, Cot M, Glorennec P, et al. Hunting, Sale, and Consumption of Bushmeat Killed by Lead-Based Ammunition in Benin. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jun 1;15(6).
210. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2018–31.
211. Baltussen R, Knai C, Sharan M. Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. *J Nutr*. 2004 Oct;134(10):2678–84.

## V. SUPPLEMENT

### Supplement 1 - Questionnaires used

#### 1.1 SDQ in French

Entourez pour chaque énoncé la case « pas vrai », « un peu vrai » ou « très vrai ». Cela nous aiderait si vous répondiez, pour chaque énoncé, du mieux que vous pouvez, même si vous n'êtes pas absolument sûr ou si l'énoncé vous paraît inadéquat ! Répondez, s'il vous plaît, en vous basant sur le comportement de l'enfant au cours des six derniers mois.

		P- Pas vrai	U- Un peu vrai	T- Très vrai
8.43	Attentif(ve) aux autres, tient compte de ce qu'ils ressentent	P	U	T
8.44	Agité(e), hyperactif(ve), ne tient pas en place	P	U	T
8.45	Se plaint souvent de maux de tête ou de ventre ou de nausées	P	U	T
8.46	Partage facilement avec les autres enfants (friandises, jouets, crayons, etc.)	P	U	T
8.47	Fait souvent des crises de colère ou s'emporte facilement	P	U	T
8.48	Plutôt solitaire, a tendance à jouer seul(e)	P	U	T
8.49	En général obéissant(e), fait habituellement ce que les adultes demandent	P	U	T
8.50	S'inquiète souvent, paraît souvent soucieux(se)	P	U	T
8.51	Aide volontiers quand quelqu'un s'est fait mal ou ne se sent pas bien	P	U	T
8.52	Ne tient pas en place ou se tortille constamment	P	U	T
8.53	A au moins un(e) ami(e)	P	U	T
8.54	Se bagarre souvent avec les autres enfants ou les tyrannise	P	U	T
8.55	Souvent malheureux(se), abattu(e) ou pleure souvent	P	U	T
8.56	Généralement aimé(e) des autres enfants	P	U	T
8.57	Facilement distrait(e), a du mal à se concentrer	P	U	T
8.58	Anxieux(se) ou se cramponne aux adultes dans les situations nouvelles, perd facilement ses moyens	P	U	T
8.59	Gentil(e) avec les enfants plus jeunes	P	U	T
8.60	Ment ou triche souvent	P	U	T
8.61	Harcelé(e) ou tyrannisé(e) par d'autres enfants	P	U	T
8.62	Toujours prêt(e) à aider les autres (parents, professeurs, autres enfants)	P	U	T
8.63	Réfléchir avant d'agir	P	U	T
8.64	Vole à la maison, à l'école ou ailleurs	P	U	T
8.65	S'entend mieux avec les adultes qu'avec les autres enfants	P	U	T
8.66	A de nombreuses peurs, facilement effrayé(e)	P	U	T
8.67	Va jusqu'au bout des tâches ou devoirs, maintient bien son attention	P	U	T

8.68 Avez-vous d'autres préoccupations ou remarques à faire ?

.....  
 .....  
 .....

## 1.2 SDQ interpretation grid in French

---

### Cotation du Questionnaire Points fort - Points faible (SDQ-Fra) rempli par les jeunes

Les 25 items au SDQ-Fra comprennent 5 échelles de 5 items chacune. Il est en général plus facile de coter d'abord les 5 échelles avant de calculer la note totale obtenue au questionnaire. Les items "parfois ou un peu vrai" sont toujours cotés 1 tandis que la cotation aux réponses "pas vrai" et "très vrai" peut varier selon l'item. Pour ces notes, veuillez vous référer aux 5 échelles ci-dessous. Pour chacune des 5 échelles, le score peut varier de 0 à 10 à condition que tous les 5 items soient complétés. Les scores des échelles peuvent être inférés à condition qu'au moins 3 items soient complétés.

<b><u>Echelle de troubles émotionnels</u></b>	<b>Pas vrai</b>	<b>Parfois ou un peu vrai</b>	<b>Très vrai</b>
Je souffre souvent de maux de tête ...	0	1	2
Je me fais beaucoup de soucis	0	1	2
Je suis souvent malheureux(se) ...	0	1	2
Les situations nouvelles me rendent nerveux(se) ...	0	1	2
J'ai beaucoup de peurs ...	0	1	2
<b><u>Echelles de troubles comportementaux</u></b>	<b>Pas vrai</b>	<b>Parfois ou un peu vrai</b>	<b>Très vrai</b>
Je m'énerve facilement ...	0	1	2
En général je suis obéissant(e)	2	1	0
Je me bagarre beaucoup ...	0	1	2
On m'accuse souvent de mentir ou de tricher	0	1	2
Je prends des choses que ne m'appartiennent pas ...	0	1	2
<b><u>Echelle d'hyperactivité</u></b>	<b>Pas vrai</b>	<b>Parfois ou un peu vrai</b>	<b>Très vrai</b>
Je suis agité(e), j'ai du mal à me tenir en place	0	1	2
J'ai la bougeotte et me tortille constamment	0	1	2
Je suis facilement distrait(e)	0	1	2
Je pense avant d'agir	2	1	0
Je finis ce que j'ai commencé	2	1	0
<b><u>Echelle de troubles relationnel avec les pairs</u></b>	<b>Pas vrai</b>	<b>Parfois ou un peu vrai</b>	<b>Très vrai</b>
Je suis plutôt solitaire et me tiens à moi ...	0	1	2
J'ai au moins un(e) ami(e)	2	1	0
Les gens de mon âge m'aiment bien	2	1	0
Des jeunes de mon âge s'en prennent à moi ...	0	1	2
Je m'entends mieux avec les adultes qu'avec ...	0	1	2
<b><u>Echelle prosocial</u></b>	<b>Pas vrai</b>	<b>Parfois ou un peu vrai</b>	<b>Très vrai</b>
J'essaie d'être gentil(le) envers les autres	0	1	2
Je partage d'habitude avec les autres	0	1	2
J'aide volontiers quand quelqu'un s'est fait mal ...	0	1	2
Je suis gentil(le) avec les enfants plus jeunes ...	0	1	2
Toujours prêt(e) à aider les autres	0	1	2

#### **Score total de difficultés:**

Celui-ci est obtenu en sommant les notes aux autres échelles excepté celle de l'échelle prosocial.

---

### **Interprétation du score des symptômes et définition du cas des scores de symptômes**

Les limites provisoires figurent ci-dessous ont été choisies de façon à ce que 80% des enfant dans la population en général soient normaux, 10% soient limites et 10% soient anormaux. Dans une étude d'échantillon à haut-risque et où les faux positifs ne représentent pas un problème sérieuse, on peut identifier des cas conformes par un score limite ou par un score élevé à une des échelle de difficultés globale. Dans une étude sur un échantillon à risque peu élevé où il était plus important de réduire les faux positifs, on peut identifier les cas conformes par un score élevé sur l'une des échelles de difficultés globales.

	<u>Normal</u>	<u>Etat limite</u>	<u>Anormal</u>
Score total de difficultés	0 - 15	16 - 19	20 - 40
Score troubles émotionnels	0 - 5	6	7 - 10
Score troubles comportementaux	0 - 3	4	5 - 10
Score d'hyperactivité	0 - 5	6	7 - 10
Score troubles relationnels	0 - 3	4 - 5	6 - 10
Score prosocial	6 - 10	5	0 - 4

### **Elaboration et interprétation des scores d'impact**

Quand on utilise la version A<sup>11-16</sup> du SDQ-Fra qui comporte un "supplément d'impact", les items concernant les perturbations générales et sociales peuvent être additionné pour élaborer un score d'impact, qui peut varier de 0 à 10.

	<u>Pas du tout</u>	<u>Un peu</u>	<u>Assez</u>	<u>Beaucoup</u>
Les difficultés dérangent ou gênent le jeune	0	0	1	2
Troubles dans la vie à la maison	0	0	1	2
Troubles dans les amitiés	0	0	1	2
Troubles dans les apprentissages à l'école	0	0	1	2
Troubles dans les loisirs	0	0	1	2

Les réponses aux questions sur la chronicité et le fardeau ne sont pas incluses dans le score d'impact. Lorsque les sujets ont répondu non à la première question au supplément d'impact (c'est à dire lorsqu'ils ne perçoivent aucun trouble émotionnel ou du comportement chez l'enfant), alors on ne leur demande pas de répondre aux questions suivantes et le score d'impact est automatiquement coté 0 dans cette situation.

Un score d'impact total de 2 ou plus est anormal, tandis qu'un score de 1 est limite et un score de 0 est normal.

6 ans 0 mois – 6 ans 11 mois

Somme des notes étalonnées	IPM			IFC			INV			Somme des notes étalonnées
	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	
175+	-	-	-	160	155-163	154-164	-	-	-	175+
174	-	-	-	160	155-163	154-164	-	-	-	174
173	-	-	-	159	154-162	153-163	-	-	-	173
172	-	-	-	158	153-161	152-162	-	-	-	172
171	-	-	-	157	152-160	151-161	-	-	-	171
170	-	-	-	156	151-159	150-160	-	-	-	170
169	-	-	-	155	150-158	149-159	-	-	-	169
168	-	-	-	155	150-158	149-159	-	-	-	168
167	-	-	-	154	149-157	148-158	-	-	-	167
166	-	-	-	153	148-156	147-157	-	-	-	166
165	-	-	-	152	147-155	146-156	-	-	-	165
164	-	-	-	152	147-155	146-156	-	-	-	164
163	-	-	-	151	146-154	145-155	-	-	-	163
162	-	-	-	150	145-153	144-154	-	-	-	162
161	-	-	-	150	145-153	144-154	-	-	-	161
160	-	-	-	149	144-152	143-153	-	-	-	160
159	-	-	-	148	143-151	142-152	-	-	-	159
158	-	-	-	148	143-151	142-152	-	-	-	158
157	-	-	-	147	142-150	141-151	-	-	-	157
156	-	-	-	146	141-149	140-150	-	-	-	156
155	-	-	-	145	140-149	139-149	-	-	-	155
154	-	-	-	144	139-148	138-148	-	-	-	154
153	-	-	-	143	138-147	137-147	-	-	-	153
152	-	-	-	142	137-146	136-146	-	-	-	152
151	-	-	-	141	136-145	135-145	-	-	-	151
150	-	-	-	140	135-144	134-144	-	-	-	150
149	-	-	-	139	134-143	133-143	-	-	-	149
148	-	-	-	138	133-142	132-142	-	-	-	148
147	-	-	-	137	132-141	131-141	-	-	-	147
146	-	-	-	136	131-140	130-140	-	-	-	146
145	-	-	-	135	130-139	129-139	-	-	-	145
144	-	-	-	134	129-138	128-138	-	-	-	144
143	160	155-163	154-164	133	128-137	127-138	-	-	-	143
142	160	155-163	154-164	133	128-137	127-138	-	-	-	142
141	160	155-163	154-164	132	127-136	126-137	-	-	-	141
140	159	154-162	153-163	131	126-135	125-136	-	-	-	140
139	158	153-161	152-162	131	126-135	125-136	-	-	-	139
138	157	152-160	151-161	130	125-134	125-135	-	-	-	138
137	156	151-159	150-160	129	124-133	124-134	-	-	-	137
136	155	150-158	149-159	128	123-132	123-133	-	-	-	136
135	154	149-157	148-158	127	122-131	122-132	-	-	-	135
134	153	148-157	147-157	126	121-130	121-131	-	-	-	134
133	152	147-155	146-156	125	120-129	120-130	-	-	-	133
132	151	146-155	145-155	124	119-128	119-129	-	-	-	132
131	150	145-154	144-154	123	118-127	118-128	-	-	-	131
130	149	144-153	143-153	122	117-126	117-127	-	-	-	130
129	148	143-152	142-152	121	116-125	116-126	-	-	-	129
128	147	142-151	141-151	120	115-124	115-125	-	-	-	128
127	146	141-150	140-150	119	114-123	114-124	-	-	-	127
126	145	140-149	139-150	119	114-123	114-124	-	-	-	126
125	144	139-148	138-149	118	114-122	113-123	-	-	-	125
124	143	138-147	137-148	118	114-122	113-123	-	-	-	124
123	142	137-146	136-147	117	113-121	112-122	-	-	-	123
122	141	136-145	135-146	117	113-121	112-122	-	-	-	122
121	140	135-144	134-145	116	112-120	111-121	-	-	-	121
120	139	134-143	133-144	115	111-119	110-120	-	-	-	120
119	138	133-142	132-143	115	111-119	110-120	-	-	-	119
118	137	132-141	131-142	114	110-118	109-119	-	-	-	118
117	136	131-140	130-141	113	109-117	108-118	-	-	-	117
116	135	130-139	129-140	113	109-117	108-118	-	-	-	116
115	134	129-138	128-139	112	108-116	107-117	-	-	-	115

6 ans 0 mois – 6 ans 11 mois

Somme des notes étalonnées	IPM			IFC			INV			Somme des notes étalonnées
	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	
114	133	128-137	127-138	111	107-115	106-116	-	-	-	114
113	132	127-136	126-137	111	107-115	106-116	-	-	-	113
112	131	126-135	125-136	110	106-114	105-115	-	-	-	112
111	130	125-134	124-135	110	106-114	105-115	-	-	-	111
110	129	124-133	123-134	109	105-113	104-114	-	-	-	110
109	128	123-132	122-133	109	105-113	104-114	-	-	-	109
108	127	122-131	121-132	108	104-112	103-113	-	-	-	108
107	126	121-130	120-131	108	104-112	103-113	-	-	-	107
106	125	120-129	119-130	107	103-111	102-112	-	-	-	106
105	124	119-128	118-129	106	102-110	101-111	-	-	-	105
104	123	118-127	117-128	105	101-109	100-110	-	-	-	104
103	122	117-126	116-127	104	100-108	99-109	-	-	-	103
102	121	116-125	115-126	103	99-107	98-108	-	-	-	102
101	120	115-124	114-125	102	98-106	97-107	-	-	-	101
100	119	114-123	113-124	101	97-105	96-106	-	-	-	100
99	118	113-122	112-123	100	96-104	95-105	-	-	-	99
98	117	112-121	111-122	99	95-103	94-104	-	-	-	98
97	116	111-120	110-121	98	94-102	93-103	-	-	-	97
96	115	110-119	109-120	97	93-101	92-102	-	-	-	96
95	114	109-118	108-119	96	92-100	91-101	160	151-164	150-165	95
94	113	108-117	107-118	95	91-99	90-100	160	151-164	150-165	94
93	112	107-116	107-117	94	90-98	89-99	160	151-164	150-165	93
92	112	107-116	107-117	93	89-97	88-98	160	151-164	150-165	92
91	111	106-115	106-116	92	88-96	87-97	159	150-163	149-164	91
90	110	105-114	105-115	92	88-96	87-97	158	149-162	148-163	90
89	109	104-113	104-114	91	87-95	86-96	157	148-161	147-162	89
88	108	103-112	103-113	90	86-94	85-95	156	147-160	146-161	88
87	107	102-111	102-112	89	85-93	84-94	154	146-158	144-159	87
86	106	101-110	101-111	89	85-93	84-94	153	145-157	143-158	86
85	105	100-109	100-110	88	84-92	83-93	151	143-155	141-157	85
84	104	99-108	99-109	88	84-92	83-93	150	142-154	140-156	84
83	103	99-107	98-108	87	83-91	82-92	148	140-152	138-154	83
82	102	98-106	97-107	86	82-90	81-91	147	139-151	136-153	82
81	101	97-105	96-106	85	81-89	80-90	145	137-150	136-151	81
80	100	96-104	95-105	84	80-88	79-89	144	136-149	135-150	80
79	99	95-103	94-104	83	79-87	78-88	142	134-147	133-148	79
78	98	94-102	93-103	82	78-86	77-87	141	133-146	132-147	78
77	97	93-101	92-102	81	77-86	76-86	139	131-144	130-145	77
76	96	92-101	91-101	80	76-85	75-85	138	130-143	129-144	76
75	95	91-100	90-100	80	76-85	75-85	136	128-141	127-142	75
74	94	90-99	89-99	79	75-84	74-84	135	127-140	126-141	74
73	93	89-98	88-98	78	74-83	73-83	133	125-138	124-139	73
72	92	88-97	87-97	77	73-82	72-82	132	124-137	123-138	72
71	91	87-96	86-96	76	72-81	71-81	130	122-135	121-136	71
70	90	86-95	85-95	75	71-80	70-80	129	122-134	120-135	70
69	89	85-94	84-94	75	71-80	70-80	127	120-132	118-133	69
68	88	84-93	83-93	74	70-79	69-79	126	119-131	117-133	68
67	87	83-92	82-93	73	69-78	68-78	124	117-129	116-131	67
66	86	82-91	81-92	72	68-77	67-77	123	116-128	115-130	66
65	85	81-90	80-91	71	67-76	66-76	121	114-127	113-128	65
64	84	80-89	79-90	70	66-75	65-75	118	111-124	110-125	64
63	83	79-88	78-89	70	66-75	65-75	118	111-124	110-125	63
62	82	78-87	77-88	69	65-74	64-75	117	110-123	108-124	62
61	81	77-86	76-87	68	64-73	63-74	116	108-122	106-123	61
60	80	76-85	75-86	67	63-72	62-73	115	108-121	107-122	60
59	80	76-85	75-86	66	62-71	62-72	114	107-120	106-121	59
58	79	75-84	74-85	65	61-70	61-71	112	105-118	104-119	58
57	78	74-83	73-84	65	61-70	61-71	111	104-117		



6 ans 0 mois – 6 ans 11 mois

Somme des notes étalonnées	IPM			IFC			INV			Somme des notes étalonnées
	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	
54	75	71-80	70-81	62	58-67	58-68	106	99-112	98-113	54
53	74	70-79	69-80	61	57-66	57-67	104	98-110	96-111	53
52	73	69-78	68-79	60	56-65	56-66	102	96-108	94-109	52
51	72	68-77	67-78	60	56-65	56-66	101	95-107	93-109	51
50	71	67-76	66-77	59	55-64	55-65	100	94-106	92-108	50
49	70	66-75	65-76	58	54-63	54-64	99	93-105	91-107	49
48	69	65-74	64-75	57	53-62	53-63	98	92-104	91-106	48
47	68	64-73	63-74	56	52-61	52-62	97	91-103	90-105	47
46	67	63-72	62-73	55	51-60	51-61	95	89-102	88-103	46
45	66	62-71	61-72	55	51-60	51-61	94	88-101	87-102	45
44	65	61-70	60-71	54	51-59	50-60	93	87-100	86-101	44
43	64	60-69	59-70	53	50-58	49-59	91	85-98	84-99	43
42	63	59-68	58-69	52	49-57	48-58	89	83-96	82-97	42
41	62	58-67	57-68	51	48-56	47-57	88	82-95	81-96	41
40	61	57-66	56-67	50	47-55	46-56	86	80-93	79-94	40
39	60	56-65	55-66	50	47-55	46-56	85	79-92	78-93	39
38	59	55-64	54-65	49	46-54	45-55	83	77-90	76-91	38
37	58	54-63	53-64	48	45-53	44-54	82	76-89	75-90	37
36	57	53-62	52-63	47	44-52	43-53	80	74-87	73-88	36
35	56	52-61	51-62	46	43-51	42-52	78	73-85	71-86	35
34	55	51-60	50-61	45	42-50	41-51	76	71-83	69-84	34
33	54	50-59	50-60	45	42-50	41-51	74	69-81	67-83	33
32	53	49-58	49-59	44	41-49	40-50	73	68-80	67-82	32
31	52	48-57	48-58	43	40-48	39-49	72	67-79	66-81	31
30	51	47-56	47-57	42	39-47	38-48	71	66-78	65-80	30
29	50	46-55	46-56	41	38-46	37-47	69	64-77	63-78	29
28	49	45-54	45-55	40	37-45	36-46	68	63-76	62-77	28
27	48	44-53	44-54	40	37-45	36-46	67	62-75	61-76	27
26	47	43-52	43-53	40	37-45	36-46	66	61-74	60-75	26
25	46	43-51	42-52	-	-	-	64	59-72	58-73	25
24	45	42-50	41-51	-	-	-	63	58-71	57-72	24
23	44	41-49	40-50	-	-	-	62	57-70	56-71	23
22	43	40-48	39-49	-	-	-	60	55-68	54-69	22
21	42	39-47	38-48	-	-	-	59	54-67	53-68	21
20	41	38-46	37-47	-	-	-	58	53-66	52-67	20
19	40	37-45	36-46	-	-	-	56	51-64	50-65	19
18	-	-	-	-	-	-	55	50-63	49-64	18
17	-	-	-	-	-	-	54	49-62	48-63	17
16	-	-	-	-	-	-	52	48-60	46-61	16
15	-	-	-	-	-	-	51	47-59	45-60	15
14	-	-	-	-	-	-	49	45-57	43-59	14
13	-	-	-	-	-	-	48	44-56	43-58	13
12	-	-	-	-	-	-	45	41-53	40-55	12
11	-	-	-	-	-	-	44	40-53	39-54	11
10	-	-	-	-	-	-	42	38-51	37-52	10
9	-	-	-	-	-	-	41	37-50	36-51	9
8	-	-	-	-	-	-	40	36-49	35-50	8
7	-	-	-	-	-	-	40	36-49	35-50	7
6	-	-	-	-	-	-	40	36-49	35-50	6

7 ans 0 mois – 9 ans 11 mois

Somme des notes étalonnées	Séquentielle/Gsm				Simultanée/Gv				Somme des notes étalonnées
	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	Note standard	IC 90 %	IC 95 %	Note standard		
38	151	141-155	140-157	154	145-158	144-160	38	154	
37	148	138-153	137-154	151	142-155	141-157	37	151	
36	145	135-150	134-151	148	139-152	138-154	36	148	
35	142	132-147	131-148	145	136-150	135-151	35	145	
34	140	131-145	129-146	142	134-147	132-148	34	142	
33	137	128-142	126-144	139	131-144	129-145	33	139	
32	135	126-140	124-142	136	128-141	127-142	32	136	
31	132	123-137	122-139	133	125-138	124-139	31	133	
30	129	120-135	119-136	131	123-136	122-138	30	131	
29	126	117-132	116-133	128	120-133	119-135	29	128	
28	123	114-129	113-130	125	117-131	116-132	28	125	
27	120	112-126	110-128	122	114-128	113-129	27	122	
26	117	109-123	107-125	119	112-125	110-126	26	119	
25	114	106-120	105-122	116	109-122	107-123	25	116	
24	111	103-118	102-119	113	106-119	105-120	24	113	
23	108	100-115	99-116	109	102-115	101-116	23	109	
22	106	96-113	97-114	106	99-112	98-114	22	106	
21	103	96-110	94-111	103	96-109	95-111	21	103	
20	100	93-107	91-109	100	93-107	92-108	20	100	
19	97	90-104	89-106	97	91-104	89-105	19	97	
18	94	87-102	86-103	94	88-101	86-102	18	94	
17	91	84-99	83-100	91	85-98	84-99	17	91	
16	88	81-96	80-97	87	81-94	80-95	16	87	
15	85	79-93	77-94	84	78-91	77-93	15	84	
14	82	76-90	74-92	81	75-88	74-90	14	81	
13	80	74-88	72-90	78	72-86	71-87	13	78	
12	77	71-86	70-87	75	69-83	68-84	12	75	
11	74	68-83	67-84	72	67-80	65-81	11	72	
10	71	65-80	64-81	69	64-77	62-78	10	69	
9	68	63-77	61-78	66	61-74	60-75	9	66	
8	64	59-73	57-75	63	58-71	57-72	8	63	
7	61	56-70	55-72	60	55-68	54-70	7	60	
6	58	53-68	52-69	57	52-65	51-67	6	57	
5	55	50-65	49-66	54	49-63	48-64	5	54	
4	52	47-62	46-63	51	47-60	45-61	4	51	
3	49	45-59	43-60	48	44-57	42-58	3	48	
2	46	42-56	40-58	45	41-54	40-55	2	45	

## 1.4 Edinburgh Postnatal Depression Scale

### ECHELLE D'EDINBURGH (EPDS)

Nous aimerions savoir comment vous vous sentez. Nous vous demandons de bien vouloir remplir ce questionnaire en encerclant la réponse qui vous semble le mieux décrire comment vous vous êtes sentie durant la semaine qui vient de s'écouler (c'est-à-dire les 7 derniers jours) et pas seulement aujourd'hui.

Encercler la réponse qui vous semble le mieux décrire comment vous vous êtes sentie durant la semaine qui vient de s'écouler et pas seulement aujourd'hui.

9.35. J'ai pu rire et prendre les choses du bon côté : |\_\_|

- 0 Aussi souvent que d'habitude
- 1 Pas tout à fait autant
- 2 Vraiment beaucoup moins souvent ces jours-ci
- 3 Absolument pas

9.36. Je me suis sentie confiante et joyeuse en pensant à l'avenir : |\_\_|

- 0 Autant que d'habitude
- 1 Plutôt moins que d'habitude
- 2 Vraiment moins que d'habitude
- 3 Pratiquement pas

9.37 Je me suis reprochée, sans raison, d'être responsable quand les choses allaient mal : |\_\_|

- 3 Oui, la plupart du temps
- 2 Oui, parfois
- 1 Pas très souvent
- 0 Non, jamais

9.38. Je me suis sentie inquiète ou soucieuse sans motifs : |\_\_|

- 0 Non, pas du tout
- 1 Presque jamais
- 2 Oui, parfois
- 3 Oui, très souvent

9.39 Je me suis sentie effrayée ou paniquée sans vraiment de raisons : |\_\_|

- 3 Oui, vraiment souvent
- 2 Oui, parfois
- 1 Non, pas très souvent
- 0 Non, pas du tout

9.40. J'ai eu tendance à me sentir dépassée par les événements : |\_\_|

- 3 Oui, la plupart du temps, je me suis sentie incapable de faire face aux situations
- 2 Oui, parfois, je ne me suis pas sentie aussi capable de faire face que d'habitude
- 1 Non, j'ai pu faire face à la plupart des situations
- 0 Non, je me suis sentie aussi efficace que d'habitude

9.41. Je me suis sentie si malheureuse que j'ai eu des problèmes de sommeil : |\_\_|

- 3 Oui, la plupart du temps
- 2 Oui, parfois
- 1 Pas très souvent
- 0 Non, pas du tout

9.42. Je me suis sentie triste ou peu heureuse : |\_\_|

- 3 Oui, la plupart du temps
- 2 Oui, très souvent
- 1 Pas très souvent
- 0 Non, pas du tout

9.43. Je me suis sentie si malheureuse que j'en ai pleuré : |\_\_|

- 3 Oui, la plupart du temps
- 2 Oui, très souvent
- 1 Seulement de temps en temps
- 0 Non, jamais

9.44. Il m'est arrivé de penser à me faire du mal : |\_\_|

- 3 Oui, très souvent
- 2 Parfois
- 1 Presque jamais
- 0 Jamais

9.45 Total : |\_\_| |\_\_|

### 1.5 Household possessions score in French

ITEM	Oui / Non	SCORE (si Oui)
Electricité	__	3
Chaussures de sortie (Appartenant à la femme)	__	1
Radio	__	1
Télévision	__	2
Vélo	__	1
Moto	__	2
Voiture	__	3
Boeufs ou vaches (>2)	__	2
Total Score	__	/15

**Supplement 2 - Post-hoc analyses involving BLL as a categorical variable**

Supplement 2.1 - Multiple regressions involving KABC-II MPI and quartiles of log BLL according to two different models

	BLL alone						BLL adjusted on ID					
	Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model			Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model		
	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI
<b>Log BLL at age 1</b>												
Quartile 1 (BLL <37.0)	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Quartile 2 (BLL 37.1-54.0)	<b>-4,07</b>	<b>0,05</b>	<b>-8,14 ; -0,01</b>	<b>-4,26</b>	<b>0,04</b>	<b>-8,21 ; -0,31</b>	<b>-4,19</b>	<b>0,05</b>	<b>-8,29 ; -0,09</b>	<b>-4,39</b>	<b>0,03</b>	<b>-8,38 ; -0,40</b>
Quartile 3 (BLL 54.1-85.0)	-2,12	0,29	-6,06 ; 1,81	-2,04	0,29	-5,88 ; 1,79	-2,29	0,26	-6,29 ; 1,71	-2,23	0,26	-6,13 ; 1,68
Quartile 4 (BLL >8.51)	-2,74	0,17	-6,67 ; 1,20	-2,75	0,16	-6,58 ; 1,08	-2,88	0,16	-6,87 ; 1,11	-2,91	0,14	-6,79 ; 0,97
<b>Presence of ID at age 1</b>												
No												
Yes												
<b>Preterm status at birth</b>												
Term	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Preterm	<b>-69,25</b>	<b>0,00</b>	<b>-115,31 ; -23,19</b>	<b>-68,97</b>	<b>0,00</b>	<b>-113,79 ; -24,16</b>	<b>-68,69</b>	<b>0,00</b>	<b>-114,91 ; -22,47</b>	<b>-68,19</b>	<b>0,00</b>	<b>-113,20 ; -23,19</b>
<b>BMI at age 1</b>												
	0,54	0,26	-0,40 ; 1,48	0,56	0,23	-0,35 ; 1,48	0,51	0,29	-0,44 ; 1,46	0,54	0,25	-0,39 ; 1,46
<b>Preterm status ## BMI at age 1</b>												
BMI if Preterm status = No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
BMI if Preterm status = Yes	<b>4,57</b>	<b>0,00</b>	<b>1,59 ; 7,56</b>	<b>4,56</b>	<b>0,00</b>	<b>1,65 ; 7,46</b>	<b>4,53</b>	<b>0,00</b>	<b>1,53 ; 7,53</b>	<b>4,50</b>	<b>0,00</b>	<b>1,58 ; 7,42</b>
<b>HOME score at age 1</b>												
	-0,02	0,96	-0,66 ; 0,63				-0,02	0,96	-0,66 ; 0,63			
<b>Schooling at age 6</b>												
	<b>11,87</b>	<b>0,00</b>	<b>8,73 ; 15,01</b>	<b>12,09</b>	<b>0,00</b>	<b>9,07 ; 15,10</b>	<b>11,92</b>	<b>0,00</b>	<b>8,76 ; 15,07</b>	<b>12,12</b>	<b>0,00</b>	<b>9,10 ; 15,15</b>
<b>HP score at age 6</b>												
≤ 4	ref.	ref.	ref.				ref.	ref.	ref.			
5	1,05	0,60	-2,92 ; 5,03				1,08	0,59	-2,91 ; 5,06			
6-8	-0,09	0,97	-4,30 ; 4,12				-0,18	0,94	-4,41 ; 4,06			
>8	1,24	0,53	-2,67 ; 5,15				1,19	0,55	-2,73 ; 5,12			
<b>Maternal education level</b>												
No education	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Primary school education or higher	<b>4,11</b>	<b>0,02</b>	<b>0,66 ; 7,55</b>	<b>4,32</b>	<b>0,01</b>	<b>1,09 ; 7,55</b>	<b>4,16</b>	<b>0,02</b>	<b>0,70 ; 7,61</b>	<b>4,34</b>	<b>0,01</b>	<b>1,10 ; 7,57</b>
<b>Assessor for the tests</b>												
Assessor 1	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Assessor 2	1,52	0,50	-2,90 ; 5,95	1,20	0,58	-3,07 ; 5,48	1,61	0,48	-2,84 ; 6,06	1,29	0,55	-3,00 ; 5,59
Assessor 3	6,12	0,16	-2,44 ; 14,68	5,87	0,17	-2,53 ; 14,26	6,26	0,15	-2,34 ; 14,85	6,02	0,16	-2,41 ; 14,45
Assessor 4	-2,87	0,32	-8,57 ; 2,82	-3,27	0,25	-8,80 ; 2,26	-2,86	0,33	-8,57 ; 2,85	-3,25	0,25	-8,79 ; 2,29
Assessor 5	3,45	0,12	-0,87 ; 7,77	3,15	0,14	-1,05 ; 7,35	3,48	0,12	-0,85 ; 7,81	3,18	0,14	-1,03 ; 7,39
Assessor 6	4,70	0,07	-0,40 ; 9,80	4,34	0,09	-0,62 ; 9,30	4,60	0,08	-0,54 ; 9,73	4,24	0,10	-0,75 ; 9,22
Sample size	<b>193</b>			<b>194</b>			<b>193</b>			<b>194</b>		
Adjusted R <sup>2</sup>	<b>0,347</b>			<b>0,361</b>			<b>0,344</b>			<b>0,359</b>		

KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. MPI: mental processing index. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. ID: iron deficiency, ferritin levels <12 µg/L in the absence of inflammation, <70µg/L in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels. HP score: household possession score. HP scores categories were based on quartiles.

Model 2 included BLL and/or ID, and all covariates with a p-value<0.250 in the full model

Supplement 2.2 - Multiple regression involving KABC-II MPI, quartiles of log BLL and an interaction term for ID and log BLL according to two different models

	KABC-II MPI					
	Model 1 - full model			Model 2 - parsimonious model		
	$\beta$	p	95% CI	$\beta$	p	95% CI
<b>Log BLL at age 1</b>						
Quartile 1 (BLL <37.0)	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Quartile 2 (BLL 37.1-54.0)	<b>-5,21</b>	<b>0,04</b>	<b>-10,14 ; -0,29</b>	<b>-5,36</b>	<b>0,03</b>	<b>-10,13 ; -0,60</b>
Quartile 3 (BLL 54.1-85.0)	-4,46	0,08	-9,42 ; 0,50	-4,42	0,07	-9,27 ; 0,43
Quartile 4 (BLL >8.51)	-4,66	0,06	-9,52 ; 0,19	-4,70	0,05	-9,43 ; 0,04
<b>Presence of ID at age 1</b>						
No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes	<b>-4,33</b>	<b>0,20</b>	<b>-10,97 ; 2,31</b>	<b>-4,37</b>	<b>0,19</b>	<b>-10,89 ; 2,15</b>
<b>ID at age 1 ## BLL at age 1</b>						
Quartile 1 (BLL <37.0) if ID = Yes	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Quartile 2 (BLL 37.1-54.0) if ID = Yes	4,99	0,27	-3,87 ; 13,85	4,96	0,25	-3,55 ; 13,48
Quartile 3 (BLL 54.1-85.0) if ID = Yes	7,35	0,10	-1,33 ; 16,04	7,45	0,09	-1,07 ; 15,97
Quartile 4 (BLL >8.51) if ID = Yes	6,57	0,14	-2,24 ; 15,39	6,69	0,13	-1,94 ; 15,32
<b>Preterm status at birth</b>						
Term	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Preterm	<b>-67,84</b>	<b>0,01</b>	<b>-114,44 ; -21,25</b>	<b>-67,08</b>	<b>0,00</b>	<b>-112,64 ; -21,52</b>
<b>BMI at age 1</b>						
	0,45	0,35	-0,50 ; 1,41	0,48	0,31	-0,45 ; 1,41
<b>Preterm status ## BMI at age 1</b>						
BMI if Preterm status = No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
BMI if Preterm status = Yes	<b>4,48</b>	<b>0,00</b>	<b>1,46 ; 7,51</b>	<b>4,43</b>	<b>0,00</b>	<b>1,48 ; 7,39</b>
<b>HOME score at age 1</b>						
	-0,05	0,88	-0,70 ; 0,60			
<b>Schooling at age 6</b>						
No	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes	<b>11,57</b>	<b>0,00</b>	<b>8,38 ; 14,75</b>	<b>11,71</b>	<b>0,00</b>	<b>8,64 ; 14,79</b>
<b>HP score at age 6</b>						
≤ 4	ref.	ref.	ref.			
5	1,08	0,60	-2,91 ; 5,06			
6-8	-0,29	0,90	-4,59 ; 4,01			
>8	1,05	0,61	-2,96 ; 5,07			
<b>Maternal education level</b>						
No education	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Primary school education or higher	<b>4,09</b>	<b>0,03</b>	<b>0,53 ; 7,65</b>	<b>4,18</b>	<b>0,01</b>	<b>0,88 ; 7,48</b>
<b>Assessor for the tests</b>						
Assessor 1	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Assessor 2	1,60	0,48	-2,87 ; 6,06	1,30	0,55	-3,00 ; 5,59
Assessor 3	6,38	0,15	-2,24 ; 15,00	6,12	0,15	-2,32 ; 14,57
Assessor 4	-2,80	0,34	-8,52 ; 2,93	-3,17	0,26	-8,72 ; 2,37
Assessor 5	3,16	0,15	-1,19 ; 7,51	2,90	0,18	-1,32 ; 7,11
Assessor 6	4,52	0,09	-0,62 ; 9,66	4,19	0,10	-0,79 ; 9,18
Sample size	<b>193</b>			<b>194</b>		
Adjusted R <sup>2</sup>	<b>0,345</b>			<b>0,360</b>		

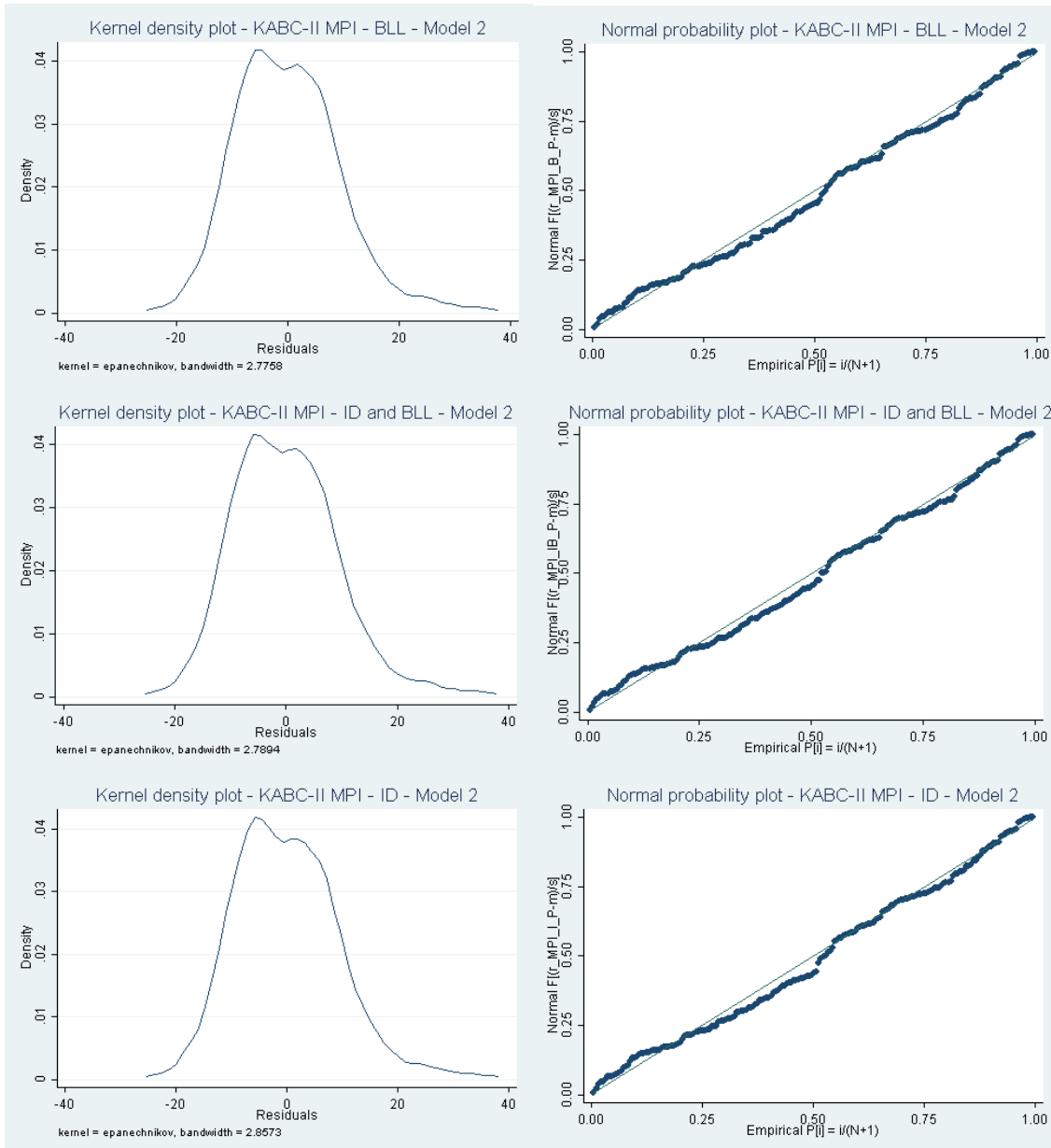
KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. MPI: mental processing index. Preterm status: gestational age <37 weeks. BMI: Body Mass Index. ID: iron deficiency, ferritin levels <12 µg/L in the absence of inflammation, <70µg/L in the presence of inflammation. BLL: blood lead levels. HP score: household possession score. HP scores categories were based on quartiles.

Model 2 included BLL and/or ID, and all covariates with a p-value<0.250 in the full model

## Supplement 3 - Normality of residuals in the main analyses

### 3.1 KABC-II MPI

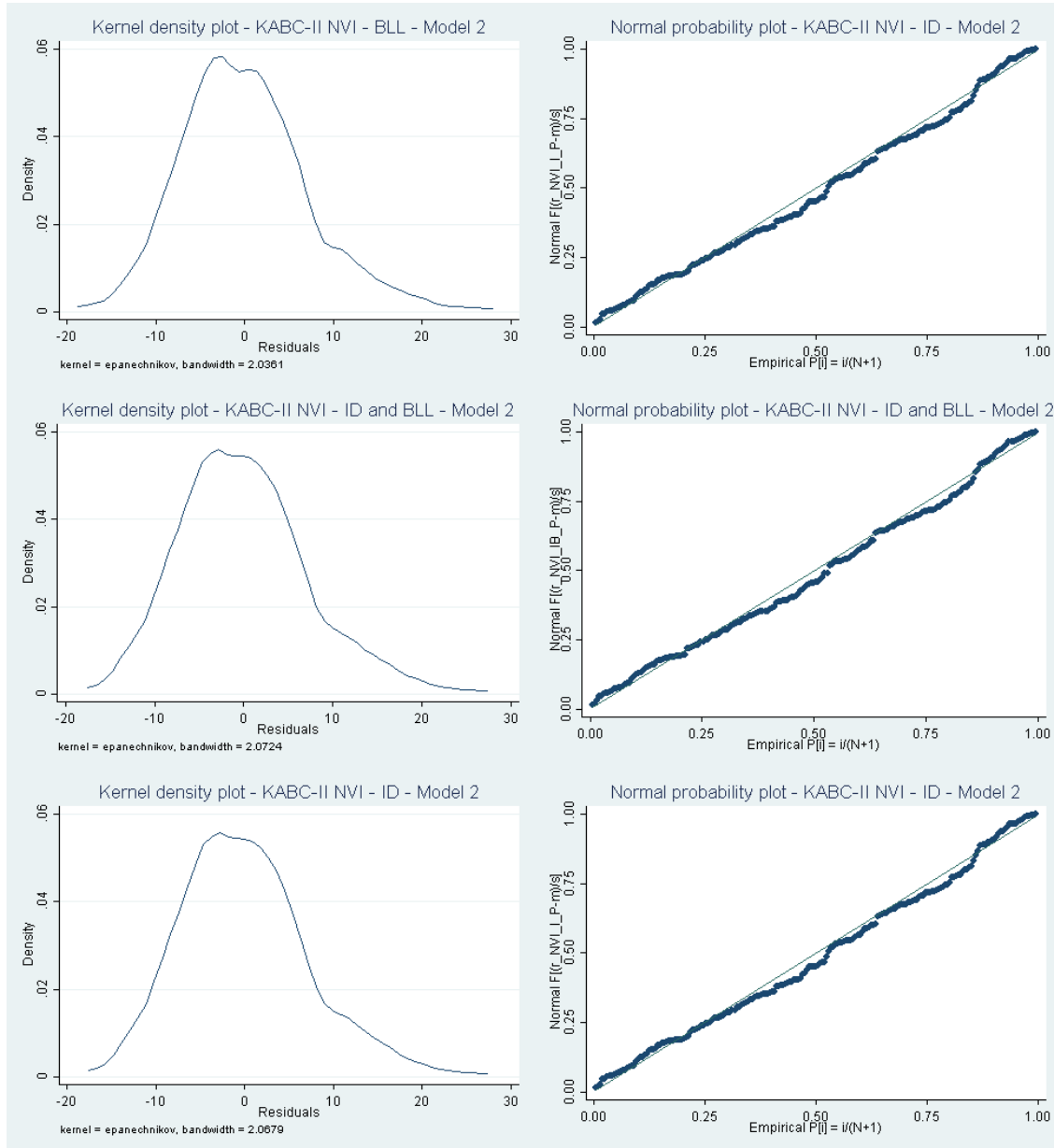
Supplement 3.1 - Kernel density plots and normal probability plots involving the parsimonious models for KABC-II MPI and BLL, BLL adjusted on ID, and ID



*KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. MPI: mental processing index. ID: iron deficiency. BLL: blood lead levels.*

### 3.2 KABC-II NVI

Supplement 3.2 - Kernel density plots and normal probability plots involving the parsimonious models for KABC-II NVI and BLL, BLL adjusted on ID, and ID

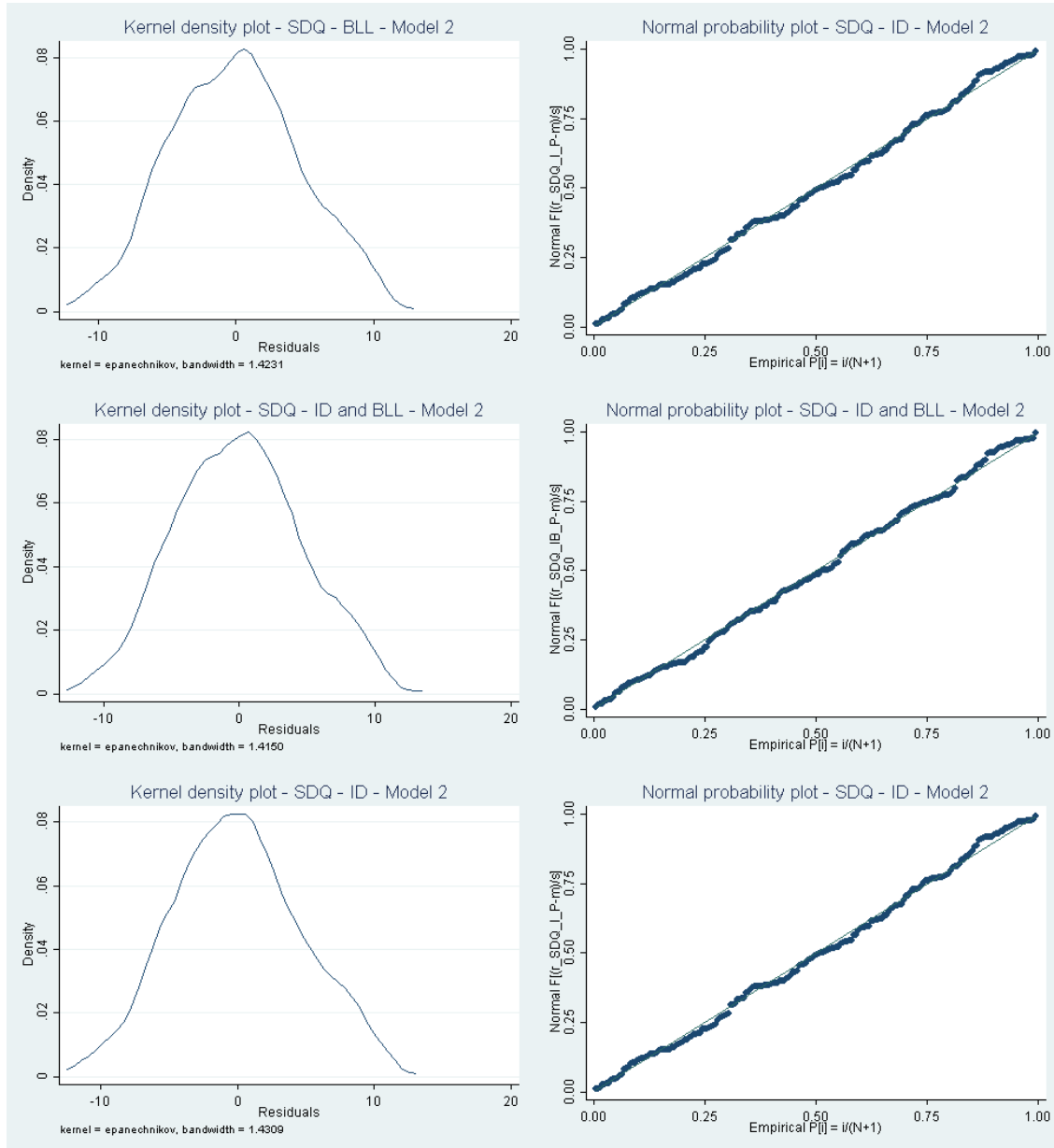


*KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition. NVI: non-verbal index. ID: iron deficiency. BLL: blood lead levels.*



### 3.3 SDQ

Supplement 3.3 - Kernel density plots and normal probability plots involving the parsimonious models for SDQ and BLL, BLL adjusted on ID, and ID



SDQ: Strength and Difficulties questionnaire. ID: iron deficiency. BLL: blood lead levels.



VU

NANCY, le **10 septembre 2018**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **11 septembre 2018**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Nelly AGRINIER**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10419

NANCY, le **1<sup>er</sup> octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

L'intoxication au plomb, même à plombémies <100µg/L est reconnue comme délétère au développement cognitivo-comportemental de l'enfant à court terme. Le rôle de la carence martiale dans ces associations et les conséquences à long terme d'une intoxication précoce au plomb dans l'enfance sur le développement, notamment comportemental sont encore mal connues. Une étude de cohorte béninoise, basée sur la cohorte obstétricale MiPPAD, été menée entre avril 2016 et mars 2018 afin d'évaluer l'association entre plombémie à 1 an et développement cognitif et comportemental à 6 ans, ainsi que de déterminer le rôle de la carence martiale à 1 an dans cette association. 247 enfants, dont la plombémie, la CRP et la ferritinémie avaient été mesurés à l'âge de 1 an, ont été évalués à l'âge de 6 ans par le test KABC-II avec l'indice des processus mentaux (IPM) et l'indice non verbal (INV), ainsi que par le Strength and Difficulties questionnaire (SDQ) dans la province d'Allada. Un ajustement a été réalisé sur le niveau socio-économique, l'IMC à 1 an, le niveau scolaire de la mère, la qualité de l'environnement, l'examineur. Par ailleurs, les analyses ont été ajustées la scolarisation de l'enfant, le nombre de personnes dans la fratrie ou la présence de symptômes dépressifs chez la mère, selon le score considéré. Une association significative a été retrouvée entre plombémie à 1 an et score SDQ à 6 ans mais pas les scores KABC-II à 6 ans ( $\beta=-1.36$  IC95 [-2.51;-0.21],  $p=0.02$  ;  $\beta=-0.44$  IC95 [-2.85;1.97],  $p=0.72$  ;  $\beta=-0.15$  IC95 [-1.98;1.67],  $p=0.87$  pour SDQ, IPM et INV respectivement). La carence martiale ne semblait pas être un facteur confondant dans l'association entre plombémie et scores cognitifs ou comportementaux. En revanche, une interaction significative a été retrouvée par la carence martiale sur l'association entre plombémie et score IPM ( $\beta=6.41$  CI95% [1.38;11.44],  $p=0.01$ ) compensée par une forte association négative entre carence martiale et score IPM dans ce modèle ( $\beta=-25.80$  95%CI [-46.58;-5.03],  $p=0.02$ ). D'autres études sont nécessaires avant de pouvoir confirmer ces résultats. L'inclusion du bilan martial pourrait être recommandée dans les études concernant l'association entre plombémie et développement de l'enfant à long terme.

---

### TITRE EN ANGLAIS :

LEAD, IRON, AND CHILDREN'S BEHAVIOUR AND COGNITION

---

THEME : MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL, 2018

---

### MOTS CLEFS :

*Plomb ; Carence martiale ; Enfant et cognition ; Enfant et comportement ; Enfant et développement ; Interaction*

---

### ADRESSE DE LA FACULTÉ :

UNIVERSITE DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex