

Université de Montréal

La neurotoxicité développementale associée au méthylmercure, au plomb et aux
biphényles polychlorés : l'attention et le traitement visuel à l'étude

Par

Audrey-Anne Ethier

Département de psychologie

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de doctorat (Ph. D.)
en psychologie, recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

Mars 2015

© Audrey-Anne Ethier 2015

Résumé

L'influence des contaminants environnementaux (CE) a été largement étudié en contexte d'exposition aiguë et d'intoxication. Qu'en est-il d'une exposition chronique à plus faibles doses sur le développement cognitif et sensoriel des enfants? Les études longitudinales de la présente thèse ont été réalisées au Nunavik. Bien que géographiquement éloignée des centres industriels, la communauté inuite est exposée aux CE via leur transport par les courants atmosphériques et océaniques ainsi que par leur bioaccumulation dans le poisson et les mammifères marins. Puisque l'alimentation autochtone traditionnelle, notamment la chair de béluga, est encore fréquemment consommée par la communauté, une proportion substantielle d'enfants inuits est exposée in utero aux CE. Ceux-ci sont également continuellement exposés à ces agents neurotoxiques durant leur développement postnatal. Or, la variation considérable dans l'adoption de l'alimentation traditionnelle au sein de la communauté représente une opportunité pour étudier la relation entre les niveaux d'exposition aux CE et le développement cognitif et sensoriel des enfants. Bien que certains déficits aient déjà été mis en lien avec l'exposition chronique aux CE dans la littérature, la présente thèse s'intéressa à cette relation plus spécifiquement chez les enfants inuits vivant dans le Grand Nord et plus exposés aux CE en raison de leur alimentation. Par ailleurs, les protocoles qui ont été développés pour cette thèse permettront d'évaluer des aspects qui ont été peu étudiés en lien avec les CE, soit l'attention visuospatiale et le traitement visuel cérébral précoce.

Dans le premier volet de cette thèse, la relation entre trois CE et l'attention visuospatiale a été étudiée à l'aide d'une version adaptée de la tâche de Posner (M.I. Posner et al., 1980). Cette tâche psychophysique a été administrée à des enfants inuits (âge moyen = 11.2 ans) dont les

niveaux d'exposition au mercure (Hg), au plomb (Pb) et aux biphényles polychlorés (BPCs) ont été documentés durant les périodes pré et postnatale. Les expositions in utero au Pb et aux BPCs ont été significativement associées à de l'impulsivité et de l'inattention, respectivement, alors que l'exposition postnatale au Pb a été associée à des temps de réaction plus longs. Bien qu'aucune relation spécifique avec l'attention visuospatiale n'ait été trouvée, les résultats de cette étude suggèrent que l'exposition aux CE est associée à une diminution des capacités attentionnelles générales chez les enfants résidant au Nunavik.

Dans le second volet, le traitement cérébral précoce de l'information visuelle a été examiné à l'aide de potentiels évoqués visuels auprès d'enfants de la même communauté (âge moyen = 10.9 ans). La concentration de Hg dans le sang de cordon ombilical mesurée à la naissance a été associée à une réduction de l'amplitude et à une augmentation de la latence de la composante N75. L'exposition prénatale au Pb a quant à elle été associée à un délai dans la latence de la composante N150. Les résultats obtenus suggèrent ainsi que l'exposition aux métaux lourds, en particulier durant la période gestationnelle, serait associée à des altérations dans le développement visuel.

Les résultats présentés dans cette thèse soutiennent l'hypothèse selon laquelle le cerveau en développement est vulnérable lors d'une exposition chronique aux CE, et cela même à des niveaux de concentration inférieurs aux limites recommandées par les organismes de santé publique. Les résultats permettent également d'apporter un éclairage nouveau sur les déficits cognitifs et sensoriels associés aux CE.

Mots-clés : Neurotoxicité, Mercure, Plomb, Biphényles polychlorés, Attention visuospatiale, Tâche de Posner, Potentiels évoqués visuels, Inuit, Enfant, Développement

Abstract

The deleterious impact of environmental contaminants (EC) has been extensively studied in acute exposure and poisoning events. What about the chronic exposure to lower doses on cognitive and sensory development of children? The longitudinal studies of this thesis were conducted in Nunavik. Although geographically distant from industrial centers, the Inuit community is exposed to EC via their transport by atmospheric and oceanic currents and their bioaccumulation in fish and sea mammals. Since traditional native foods, especially beluga meat, are still frequently consumed by this community, a substantial proportion of Inuit infants are exposed in utero to EC. Inuit children are also continuously exposed to these neurotoxic agents during postnatal development. The considerable variation in consumption of traditional food within this community provides an opportunity to investigate the relation between degree of exposure to EC and the effects on cognitive and sensory development of children. Although some deficits have already been related with chronic exposure to environmental contaminants in the literature, this thesis is interested more specifically at these relations in Inuit children living up North. Furthermore, the protocols that were developed for this thesis will evaluate new aspects related to EC, which are the visuospatial attention and the early brain visual processing.

The first part of this thesis was designed to assess the effect of three EC on visuospatial attention with a modified Posner paradigm (M.I. Posner, et al., 1980). This psychophysical task was administered to Inuit children (mean age = 11.2 years) for whom the levels of exposure to mercury (Hg), lead (Pb) and polychlorinated biphenyls (PCBs) were documented

for pre and postnatal periods. In utero exposures to Pb and PCBs were significantly associated with greater impulsivity and inattention, respectively, while current exposure to Pb was significantly associated with longer reaction times. Although no specific effect has been found on visuospatial attention, the results of this study suggest that exposure to EC is associated with decreased in general attentional abilities in children living in Nunavik.

In the second part, early brain processing of visual information was assessed using visual evoked potentials with children from the same community (mean age = 10.9 years). Cord blood Hg level measured at birth was associated with a reduction of the amplitude and an increase of the latency of the N75 component. Prenatal exposure to Pb was associated with a delay of the N150 latency. These results suggest that heavy metal exposure, in particular during the gestational period, is associated with alterations in visual development.

The results presented in this thesis support the hypothesis that the developing brain is vulnerable during a chronic exposure to EC, even at concentration levels below the limits recommended by public health agencies. The results also shed new light on cognitive and sensory deficits associated with EC.

Keywords: Neurotoxicity, Mercury, Lead, Polychlorinated biphenyls, Visuospatial attention, Posner paradigm, Visual evoked potentials, Children, Development

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Dédicace.....	xi
Remerciements.....	xii
La métaphore de l'éléphant et les aveugles appliquée à la neurotoxicité.....	xvi
Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : Contexte théorique.....	4
1. Vulnérabilité des enfants.....	5
2. Description des contaminants environnementaux d'intérêt.....	7
3. Relations entre les contaminants et le fonctionnement cognitif.....	12
3.1 Exposition aiguë et déficits cognitifs.....	12
3.2 Exposition chronique et déficits cognitifs.....	14
3.2.1 Exposition chronique et fonctionnement intellectuel.....	15
3.2.2 Exposition chronique et fonctions attentionnelles.....	17
3.2.2.1 Évaluation des fonctions attentionnelles et nouvelles perspectives.....	19
4. Relations entre les contaminants et le système visuel.....	24
4.1 Exposition aiguë et déficits visuels.....	24

4.2 Exposition chronique et déficits visuels	27
5. Objectifs et hypothèses de recherche	29
5.1 Objectifs et hypothèses de l'article 1	31
5.2 Objectifs et hypothèses de l'article 2	32
5.3 Objectifs et hypothèses communs aux deux études	33
Chapitre 2 : Articles scientifiques	34
Article 1: <i>Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm</i>	35
Article 2: <i>Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: A prospective electrophysiological study in school-aged children</i>	67
Chapitre 3 : Discussion	107
1. Résultats obtenus à la tâche de Posner adaptée	109
1.1 Validité du paradigme et présence de processus descendants	109
1.2 Déficits attentionnels associés aux CE	110
1.2.1 Exposition prénatale aux BPCs et difficultés attentionnelles	111
1.2.2 Exposition pré et postnatale au Pb et difficultés attentionnelles.....	112
1.2.3 Le mercure est-il réellement sans relation avec les fcts attentionnelles	115
1.2.4 L'attention visuospatiale : Comment expliquer l'absence de relation.....	117
2. Résultats obtenus en électrophysiologie visuelle.....	119
2.1 Validité de notre protocole PEVs et atteintes associées aux CE	120
2.1.1 L'exposition prénatale au Hg et la N75	124

2.1.2 L'exposition prénatale au Pb et la N150.....	126
2.1.3 Hypothèse d'une réversibilité de la relation avec les BPCs identifiée à 5 ans ..	127
3. Apport des deux études au domaine de la neurotoxicité.....	128
3.1 Résultats en faveur d'une vulnérabilité accrue durant la période gestationnelle	128
3.2 Validité des seuils fixés par les organismes de santé et réflexion critique	130
3.3 Agir en tant qu'individu sur son propre niveau d'exposition	133
4. Limites des deux études.....	135
4.1 Limites spécifiques à la première étude.....	136
4.2 Limites spécifiques à la deuxième étude	139
5. Conclusion et perspectives futures.....	140
Références pour les chapitres d'introduction et de discussion	143

Liste des tableaux

Article 1: Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm

Table 1. Descriptive statistics for the study sample.....	49
Table 2. Associations between contaminant concentrations in cord and child blood and attentional performances.....	50

Article 2: Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: A prospective electrophysiological study in school-aged children

Table 1. Descriptive statistics of contaminants and control variables	81
Table 2. Descriptive statistics for VEPs as a function of contrast levels.....	82
Table 3. Intercorrelations among contaminants and nutrients in cord/child blood samples.....	83
Table 4. Intercorrelations among electrophysiological components	84
Table 5. Repeated measures analysis of variance relating contaminants to VEP outcomes	86
Table 6. Multiple regression analyses examining effects at specific visual contrast levels	87

Liste des figures

Article 1: Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm

Figure 1. Visuospatial attention-shift task44

Article 2: Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: A prospective electrophysiological study in school-aged children

Figure 1. VEP grand mean averages recorded at Oz76

Figure 2. Scatterplots (left side) and quintile bargraphs (right side) relating heavy metal prenatal exposure to the VEP responses89

Liste des abréviations

Abréviations utilisées en français

ADH :	Acide docosahexaénoïque
CE :	Contaminants environnementaux
CPT :	Tâche de performance continue
BPC :	Biphényle polychloré
EEG :	Électroencéphalographie
Hg :	Mercure
MeHg :	Methylmercure
Pb :	Plomb
PEV :	Potentiel évoqué visuel
POP :	Polluant organique persistant
QI :	Quotient intellectuel
TDAH :	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Abréviations utilisées en anglais

ADHD:	Attention deficit hyperactivity disorder
DHA :	Docosahexaenoic acid
EC :	Environmental contaminants
EEG :	Electroencephalography
Hg :	Mercury
MeHg :	Methylmercury
Pb :	Lead
PCB :	Polychlorinated biphenyl
POP :	Persistent organic pollutant
RT :	Reaction time
Se :	Selenium
VEP :	Visual Evoked Potential

*À Edgar, mon fils, qui me rappelle chaque jour
la beauté et la fragilité d'un enfant en
développement.*

Remerciements

Pour accomplir un doctorat, il faut certes avoir le cœur à l'ouvrage et de la détermination, mais il faut surtout avoir un bon réseau de soutien. Ce sont ma famille, mes amis, mes collègues et mes superviseurs qui m'ont permis d'accomplir un tel niveau d'études et de réaliser une thèse dans un domaine qui me passionne. En accord avec le proverbe « If You Want To Go Fast, Go Alone. If You Want To Go Far, Go Together », je souhaite remercier tous les gens qui m'ont accompagnée et soutenue à travers toutes ces années.

Le premier conseil à donner à quelqu'un qui souhaite entreprendre des études supérieures est certainement de choisir judicieusement son directeur de recherche. Pour ma part, j'ai eu le privilège d'être supervisée par un directeur exemplaire qui a rendu les défis de la recherche surmontables. Je souhaiterais ainsi remercier mon directeur, Dave Saint-Amour, pour toutes ces années passées au sein de son laboratoire. En plus de mener plusieurs grands projets de recherche et de détenir un haut niveau de connaissances scientifiques dans de nombreux domaines, dont la neurotoxicité, Dave est un directeur présent, à l'écoute, respectueux et compréhensif. Il a su m'offrir un équilibre parfait d'encadrement et de liberté dans ma recherche. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir guidée, conseillée et soutenue tout au long de mes études supérieures. Merci Dave.

Je souhaite également remercier ma codirectrice Maryse Lassonde. Elle est un modèle et une source d'inspiration pour tous les neuropsychologues. Maryse a grandement influencé la neuropsychologie clinique et a contribué à faire connaître ce fascinant domaine auprès du public. Je lui suis reconnaissante de m'avoir donné ma toute première chance en recherche

lors de mes études de premier cycle ainsi que pour son soutien notamment lors des nombreuses demandes de bourses. Merci Maryse. Je remercie aussi tous les collaborateurs et les participants qui ont permis la réalisation des études longitudinales composant cette thèse. Ma gratitude va également aux gens de mon laboratoire. Ils ont été présents à la fois pour ensoleiller les journées grises passées devant SPSS et pour festoyer, à la savoureuse cafétéria de Saint-Justine, chaque petit succès. Merci Caroline, Judith, Noémie, Claudia, Laurie-Anne et Mathieu. Je souhaite remercier tout spécialement Laura pour son soutien inconditionnel, son amitié et les nombreux moments de grande complicité. Elle est une source d'inspiration pour sa force de caractère et sa vivacité d'esprit. J'ai également une pensée chaleureuse pour les collègues de ma cohorte. Merci pour ces sept belles années en votre compagnie.

Tout au long de mon parcours scolaire et des étapes de ma vie, j'ai rencontré des gens merveilleux avec qui j'ai conservé plusieurs grandes amitiés qui ont su traverser le temps. Je souhaite remercier Katherine, mon amie d'enfance, avec qui j'ai rapidement découvert que le travail pouvait être jumelé avec le plaisir. Durant les deux années mémorables où nous avons coordonné un club de vacances, Vanille fut une *partner* exceptionnelle. Depuis, nous avons multiplié les aventures et Katherine et sa petite famille occupent une place importante dans ma vie. Le centre de loisirs m'a également permis de rencontrer Mariève, une amie importante dont j'admire la vitalité et la spontanéité. Amélie, avec qui je suis sortie indemne des épreuves du secondaire, s'est également avérée être une amie précieuse. Elle est une personne qui présente des capacités intellectuelles et artistiques impressionnantes ainsi qu'une façon de percevoir le monde qui sort des sentiers battus. Les nombreuses soirées à philosopher sur la vie ont marqué notre amitié. Claudia a quant à elle marqué tous les souvenirs positifs que je

garde de la période collégiale. Nous avons partagé de nombreuses périodes d'étude et nous nous sommes supportées mutuellement à travers les différentes étapes de nos cheminements respectifs. Claudia est une amie d'exception, non seulement parce que nous partageons la même passion pour le café, le chocolat et les sushis, mais surtout parce que nous nous ressemblons dans nos valeurs et dans notre grande sensibilité. Elle est un modèle de détermination et de dépassement de soi. Elle a été une source d'inspiration tout au long de mes études. Depuis, le début de mon doctorat, j'ai également rencontré deux personnes exceptionnelles : Marie-Christine et Julie. Marie est une amie au grand cœur qui est toujours prête à aider. Nous nous sommes rapidement liées d'amitié et avons traversé ensemble plusieurs défis professionnels et personnels. Je lui suis d'ailleurs reconnaissante de m'avoir encouragé à relever le défi d'enseigner à l'université ; elle m'a permis de découvrir une deuxième passion. Finalement, mon amitié avec Julie est pour moi la preuve ultime qu'il ne faut pas toujours se fier aux apparences. Qui aurait cru en effet que la *cool* (elle) et la *nerd* (moi) se seraient découvertes autant de points en commun. En réalité, nous partageons la même sensibilité, la même passion et la même façon de percevoir la neuropsychologie. Nous avons été présentes l'une pour l'autre tant dans les moments de bon que de mauvais karma. Son écoute, ses conseils et son soutien ont été significatifs dans la réalisation de mon doctorat. J'ai trouvé chez Julie une amie précieuse et une collègue qui partage les mêmes ambitions professionnelles. Merci Katherine, Mariève, Amélie, Claudia, Marie-Christine et Julie.

J'ai la chance d'avoir grandi dans une famille unie et tissée serrée. Je souhaite ainsi souligner le soutien de ma famille Ethier et Plante dans chacun de mes petits accomplissements depuis mon plus jeune âge. Merci d'avoir rempli la première rangée à tous mes spectacles, incluant

ceux de claquettes, ainsi qu'à mes remises de prix. Grâce à vous, même une petite mention en mathématiques devenait une grande réussite et une source de fierté et de motivation. Vos encouragements m'ont aidée à développer mon estime et ma confiance. Merci Mamie, Pépère, Nathalie, Sylvain, Vital, Olivier, Tristan, Mémé, Alain, Guy, Nathalie, Sabrina, Frédéric, Lise, Isabelle et un merci tout spécial à ma tante Marlène, ma référence linguistique. Merci aussi à mon grand frère Alexandre, sur qui je sais que je pourrai toujours compter, et sa petite famille que j'adore. Je souhaite également remercier les membres de la famille Eilers-Smith qui m'ont accueillie parmi eux et qui me font sentir être l'une des leurs. Merci Lawrence, Cidinha, Olivia, Mikael et Julia. Quant à mes parents, ils ont été mes piliers tout au long de mon parcours scolaire. Ils m'ont protégée, soutenue, (financée!), relevée en temps difficile et surtout aimée inconditionnellement. Ils m'ont offert la meilleure éducation, du temps de qualité en famille et m'ont transmis des valeurs qui me sont aujourd'hui très précieuses. Je dois avouer avoir saisi l'ampleur et l'importance de tout ce qu'ils m'ont offert depuis que je suis devenue maman à mon tour. Ce que j'admire tout particulièrement chez mes parents est qu'ils ont su s'adapter aux besoins et aux parcours scolaires complètement différents de leurs deux enfants pour en faire maintenant des adultes accomplis. Sans eux, je ne serais jamais là où je suis. Ils sont derrière tous mes accomplissements. Merci maman. Merci papa.

Je souhaite ultimement remercier mon mari, Michael, qui a été présent pour moi tout au long de cette grande aventure. Il a su me conseiller, me rassurer, être patient et m'encourager à exploiter au maximum mon potentiel. Je lui suis reconnaissante de m'avoir aidée à repousser mes limites (tant à l'école que dans la jungle d'Amazonie!) afin de profiter pleinement de la vie. Nous avons accompli ensemble notre plus grande réussite, notre fils Edgar.

La métaphore de l'éléphant et les aveugles appliquée à la neurotoxicité

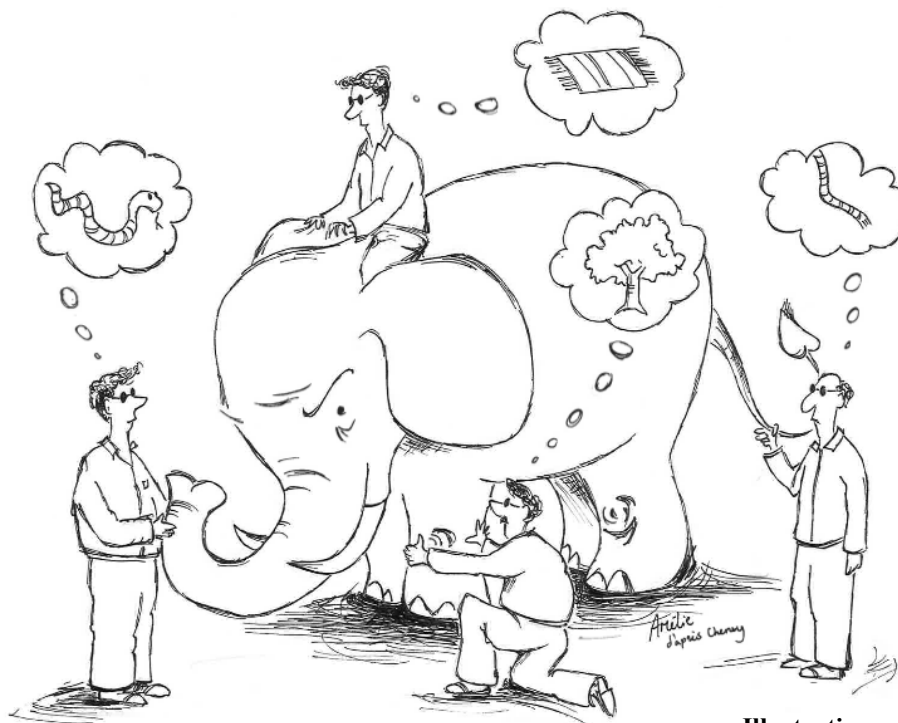


Illustration : Amélie Bleau

En neurotoxicité, comme dans tous les autres domaines scientifiques, la métaphore de « L'éléphant et les aveugles » nous rappelle comment nous pouvons avoir à la fois tous raison et tort. L'impact des contaminants environnementaux sur le fonctionnement cérébral a été étudié par un grand nombre de chercheurs. Chacun s'est penché sur cette problématique à sa façon : en adoptant une certaine perspective, en considérant certaines variables de confusion et en ignorant d'autres, en étudiant l'exposition pré ou postnatale, en s'intéressant à une composante cognitive ou sensorielle en particulier, etc. Ainsi, les résultats diffèrent entre les études, mais on comprendra avec la métaphore que cette divergence n'est pas synonyme de contradiction, même si *a priori* certains résultats peuvent sembler l'être. En tant que scientifique, il importe de demeurer humble face à ses résultats. Chacun fait son petit bout de chemin et contribue à apporter une partie de la réponse. Ainsi, si on souhaite tendre vers une compréhension qui se rapproche de la réalité, nous devons adopter une vue d'ensemble, travailler en étroite collaboration et tenter de comprendre comment les résultats s'intègrent les uns aux autres plutôt que comment ils diffèrent. C'est donc en toute humilité que je vous présente les deux études qui composent ma thèse.

Introduction générale

Suite à divers évènements d'intoxication survenus dans le passé, l'impact neurotoxique des contaminants environnementaux (CE¹) a été largement étudié. Ainsi, les effets d'une exposition aiguë à plusieurs CE sont maintenant reconnus. Plus récemment, la recherche dans le domaine de la neurotoxicité humaine s'est orientée vers les effets d'une exposition chronique aux contaminants, à des niveaux de concentration beaucoup plus faibles. Plusieurs études se sont ainsi intéressées à l'identification de déficits cognitifs, particulièrement en lien avec le quotient intellectuel, mais plusieurs aspects demeurent à explorer dans les sphères attentionnelle et sensorielle. Or, l'attention est indispensable à toutes activités cognitives et une atteinte de cette fonction risque fortement d'affecter les autres fonctions cognitives. De plus, en ce qui a trait aux processus cérébraux, puisque le traitement sensoriel précède le traitement cognitif, il est possible que les déficits cognitifs identifiés dans la littérature soient, du moins en partie, reliés à des altérations cérébrales de plus bas niveau, telles que des déficits visuels. L'objectif principal de cette thèse est d'étudier la relation entre l'exposition chronique aux CE et les fonctions attentionnelles et visuelles chez l'enfant préadolescent.

Des études prospectives réalisées auprès de grandes cohortes d'enfants suivis dès la grossesse s'avèrent essentielles pour étudier de façon optimale les effets neurodéveloppementaux d'une exposition chronique à de faibles concentrations de contaminants. Puisque le développement neuronal s'étend de la période embryonnaire à l'adolescence, la neurotoxicité

¹ Par souci de concision, l'acronyme CE sera utilisé tout au long de cette thèse pour référer aux trois contaminants environnementaux d'intérêt (mercure, plomb et biphényles polychlorés). Il importe donc que le lecteur garde en tête que cet acronyme réfère spécifiquement à ces trois contaminants et non pas à tous les contaminants au sens large. Ainsi, certaines affirmations qui s'avèrent exactes pour ces trois CE, pourraient ne pas s'appliquer aux autres contaminants. La vigilance du lecteur est recommandée.

développementale peut se manifester dans une grande fenêtre temporelle. Ainsi, les études longitudinales permettent d'étudier l'impact à long terme d'une exposition prénatale sur les fonctions cérébrales de l'enfant à différents stades de son développement. Les effets neurotoxiques de l'exposition postnatale peuvent également être étudiés en mesurant le niveau d'exposition des enfants à différents moments au cours de leur développement. Les études longitudinales offrent ainsi une meilleure validité que les études transversales pour étudier la neurotoxicité développementale. De plus, les études longitudinales qui regroupent de grands échantillons de participants sont plus sensibles pour identifier la présence de déficits sous-cliniques. Ces déficits peuvent se situer dans les limites du fonctionnement normal, mais se révéler tout de même significatifs en fonction de l'exposition. Bien que plus subtils, les effets sous-cliniques affectent un plus grand nombre d'enfants et se traduisent par des répercussions sociétales importantes dans les milieux de la santé, scolaire et judiciaire (Rice, 1998). Actuellement, peu d'études longitudinales prospectives sur la neurotoxicité et le développement des enfants de la grossesse à l'adolescence sont disponibles. De nouvelles recherches s'avèrent donc indispensables à la compréhension des effets possibles de l'exposition prénatale aux CE sur le développement ultérieur de l'enfant.

La présente thèse s'insère dans un projet de recherche longitudinale de grande envergure au Nunavik qui a été initié en 1993 avec le « Programme de surveillance de sang de cordon dans le Québec arctique » et qui se poursuit encore à ce jour sous l'appellation « Étude sur une cohorte d'enfants du Nunavik : suivi en fin d'adolescence ». Cette thèse est composée de deux articles scientifiques et s'intéresse à deux métaux lourds (i.e. le plomb et le mercure) ainsi qu'aux composés organochlorés, plus spécifiquement aux biphényles polychlorés (BPCs). Ces

trois CE ont été ciblés en raison de leur prévalence au Nunavik et d'une exposition plus accrue chez les Inuits par rapport à la population générale

Dans le contexte théorique de cette thèse, nous aborderons d'abord la grande vulnérabilité des enfants face aux divers agents toxiques présents dans l'environnement. Ensuite, une description des trois CE d'intérêt sera effectuée. Une revue de la littérature scientifique sur les déficits cognitifs et visuels identifiés en lien avec des expositions aiguës et chroniques aux CE sera par la suite réalisée afin d'établir l'état des connaissances actuelles. Une emphase particulière sera mise sur l'attention visuospatiale et la tâche de Posner ainsi que sur le traitement visuel cérébral précoce et les potentiels évoqués. Enfin, les objectifs et hypothèses spécifiques de la thèse seront décrits en relation avec le contexte théorique.

Chapitre 1 : Contexte théorique

1. Vulnérabilité des enfants

Les CE sont omniprésents et l'ensemble de la population y est exposé quotidiennement à différents niveaux. L'exposition peut se faire de différentes façons, par voie orale, cutanée ou respiratoire. Bien que tout le monde soit concerné par la neurotoxicité des CE, les enfants, incluant ceux à naître, y sont plus particulièrement vulnérables. Plusieurs raisons contribuent à cette vulnérabilité accrue. Tout d'abord, l'exposition par voie orale est plus importante que celle de l'adulte dû au fait que le système gastro-intestinal de l'enfant présente un plus haut niveau d'absorption ce qui favorise l'entrée des contaminants dans l'organisme (Lidsky et al., 2003). L'exposition par voie cutanée est quant à elle amplifiée chez l'enfant en raison de son plus grand ratio de surface corporelle par rapport à son volume. Le rythme respiratoire plus élevé chez l'enfant contribue également à une plus forte exposition aux contaminants présents dans l'air. Par ailleurs, une fois les contaminants introduits dans l'organisme, il est plus difficile pour les enfants de les éliminer en raison de leur capacité de détoxification plus limitée (Bitto et al., 2014). De plus, l'efficacité de leur barrière hématoencéphalique étant plus faible, l'accès des CE au cerveau est facilité. Finalement, leur système nerveux central en développement, impliquant, entre autres processus, la migration cellulaire, la prolifération cellulaire et la synaptogénèse, est plus vulnérable à la toxicité.

Devant cette grande vulnérabilité, l'exposition des enfants est particulièrement préoccupante. Or, celle-ci débute dès la grossesse par l'exposition de la mère, principalement associée à son alimentation et à son environnement. Plusieurs CE qui se retrouvent dans l'organisme de la femme enceinte parviennent à traverser la barrière placentaire pour ensuite atteindre le fœtus. Le méthylmercure (MeHg) est par exemple doté de propriétés lipophiles, lui permettant de

traverser facilement le placenta (NRC, 2000). Une étude a d'ailleurs trouvé une concentration sanguine de MeHg supérieure dans le cordon ombilical que celle mesurée chez la mère, soit près du double (Vahter et al., 2000). Cette étude suggère que le transport du MeHg pourrait se faire à sens unique à travers le placenta via les transporteurs d'acides aminés qui sont plus nombreux chez le fœtus que dans le sang maternel. De plus, les auteurs évoquent la possibilité que la demi-vie du MeHg soit plus longue chez le fœtus, ce qui contribuerait à une plus forte concentration dans le sang de cordon. Par ailleurs, il a été démontré que le fœtus est exposé à certains CE précédemment emmagasinés chez la mère. En effet, durant la période gestationnelle, des contaminants qui s'étaient accumulés dans la matière osseuse de la mère sont libérés dans sa circulation sanguine; c'est notamment le cas du plomb (Pb) dont la libération dans l'organisme serait accrue en présence d'une carence en calcium chez la femme (Ettinger et al., 2007). Finalement, l'exposition *in utero* à certains contaminants a été associée à des déficits chez l'enfant même lorsque la mère était asymptomatique durant la grossesse, suggérant ainsi une vulnérabilité plus grande du fœtus par rapport à l'adulte (J. L. Jacobson et al., 1996; Study Group of Minamata Disease, 1968).

Après la naissance, plusieurs CE auxquels la mère est exposée ou qui ont autrefois été emmagasinés dans ses os se transfèrent au bébé par l'allaitement maternel (Ettinger, et al., 2007; Gulson et al., 2003). En considérant la proportion des masses corporelles, l'exposition de l'enfant aux contaminants contenus dans le lait maternel peut s'avérer jusqu'à cent fois supérieure à celle de la mère (Jensen, 1983). Après sevrage, l'exposition postnatale de l'enfant se poursuit évidemment par sa propre alimentation ainsi que son environnement.

Ainsi, l'exposition quotidienne à des niveaux variables de contaminants chez les enfants se révèle très préoccupante puisque, durant l'ontogenèse, le cerveau serait plus sensible aux agents toxiques. Les connaissances sur les atteintes associées aux CE, à de faibles concentrations durant le développement, sont à ce jour insuffisantes alors que plusieurs enfants demeurent exposés quotidiennement à des niveaux pouvant s'avérer dangereux pour leur santé actuelle et future. Il apparaît ainsi primordial d'accélérer la recherche portant sur la relation entre les CE et le développement des enfants afin de mieux orienter les interventions et les politiques en santé environnementale.

2. Description des contaminants environnementaux d'intérêt

Les CE sont définis par Santé Canada comme des substances qui sont introduites, de façon accidentelle ou délibérée, dans l'environnement et qui peuvent nuire à la flore, la faune ainsi qu'à l'humain. Les contaminants se retrouvent dans le sol, dans l'air, dans l'eau ainsi que dans les aliments et plusieurs produits de consommation. Ils peuvent pénétrer l'organisme par différentes voies, telles que l'absorption cutanée, l'ingestion et l'inhalation. Dans les sociétés industrielles, de nouveaux composés chimiques sont continuellement créés et l'identification de nouveaux agents toxiques se multiplie au fil du temps. Au cours des dernières années, des substances chimiques émergentes telles que le bisphénol A, les phtalates et les polybromodiphényléthers (PBDEs) ont fait l'objet d'une attention médiatique plus marquée. Or, les contaminants environnementaux classiques, tels que le MeHg, le Pb et les BPCs, demeurent omniprésents. Les enjeux qui y sont associés persistent et plusieurs questionnements demeurent non résolus. Ainsi, les CE classiques nécessitent qu'on leur accorde encore aujourd'hui notre attention.

Le Pb est un métal lourd présent sous forme naturelle dans l'environnement, mais dont la prévalence s'est accrue depuis la révolution industrielle. Ce métal se retrouve notamment dans la fabrication de pièces d'automobiles, dans les piles et dans le matériel électronique. Au Canada, son utilisation a été considérablement restreinte durant les deux dernières décennies en raison des risques identifiés sur la santé. Les quantités utilisées dans la peinture sont réglementées depuis 1976, la soudure au Pb dans les canalisations d'eau potable est désormais interdite, ce métal lourd a également été retiré de la production d'essence pour véhicule et l'utilisation de balle de Pb pour la chasse est déconseillée et interdite dans certains contextes notamment près de zones aquatiques (Avery et al., 2009; SantéCanada). De plus, de vastes campagnes de sensibilisation sur les effets de la fumée primaire et secondaire de la cigarette ont été lancées afin de réduire notamment l'exposition au Pb qui est libéré dans l'air. La concertation des efforts des dernières années a permis de diminuer substantiellement l'exposition de la population au Pb. Il reste toutefois à déterminer si les niveaux d'exposition actuels sont sécuritaires ou représentent encore un risque pour l'humain, particulièrement pour le développement cérébral de l'enfant. De la poussière de Pb est par exemple encore libérée dans l'air des maisons ayant été peintes avant la réglementation (Levallois et al., 2014). Le Pb qui se retrouve dans la poussière représente une source d'exposition qui affecte plus particulièrement le jeune enfant qui joue et se déplace au sol et porte tout à sa bouche. Des cas d'intoxication au Pb sont également répertoriés suite à la consommation d'écailles de peinture contenant du Pb sur des jouets importés de pays n'ayant pas de réglementation sur la peinture ou dans des bâtiments plus anciens. Dans certaines communautés, l'utilisation de cosmétiques, provenant de l'étranger et non réglementés, à des fins culturelles représente également une source d'exposition au Pb chez les enfants (Centers for Disease Control Prevention, 2013).

Selon Santé Canada, l'eau de certaines résidences est également susceptible de contenir du Pb provenant d'anciennes conduites ou de récents accessoires de laiton contaminés lors de la fabrication. De plus, certains moyens de transport sont encore autorisés à utiliser du carburant contenant du Pb, notamment les avions. Les particules de Pb libérées par ceux-ci s'ajoutent à celles émises autrefois par les voitures et qui sont toujours présentes dans l'air. Finalement, dans le domaine de la chasse, notamment au Nunavik, la transition vers des grenailles contenant d'autres alliages que le Pb se heurte à des réticences en raison principalement du coût plus élevé et de l'efficacité réduite de celles-ci (Couture, 2010). Ainsi, ce métal lourd demeure encore omniprésent dans l'environnement. Or, une fois introduit dans l'organisme humain, le Pb prend du temps à être éliminé. Alors que sa demi-vie dans le sang est d'environ 35 jours, elle est approximativement de deux ans dans le cerveau et peut s'étendre jusqu'à près de 20 ans dans les os (Lidsky, et al., 2003; Rabinowitz, 1991; Rabinowitz et al., 1976). Ainsi, la concentration de Pb mesurée dans un prélèvement sanguin reflète surtout l'exposition récente. Un des principaux mécanismes neurotoxiques du Pb consiste en sa capacité à substituer le calcium dans l'organisme, ce qui lui permet de se loger dans les os mais aussi de traverser facilement la barrière hématoencéphalique et favoriser l'apoptose de neurones (Bressler et al., 1991).

Le mercure (Hg) est également un contaminant de la catégorie des métaux lourds. Il se retrouve sous différentes formes dans l'environnement (i.e. élémentaire, organique et inorganique) et provient de sources naturelles et anthropogéniques. Dans sa phase vapeur, le Hg élémentaire se déplace près du sol puisqu'il est plus lourd que l'air. Ainsi, comme pour le Pb, le risque d'exposition est plus important chez l'enfant qui rampe au sol. Les sources

d'exposition au Hg dans l'environnement sont toutefois très variées allant du thermomètre aux amalgames dentaires. Ce métal lourd est aussi utilisé dans différents procédés industriels, dont l'extraction minière de l'or. D'autre part, lorsque le Hg se retrouve dans un milieu aquatique, il est transformé, via un processus de méthylation, en méthylmercure (MeHg), son composé organique hautement toxique. La méthylation s'effectue par divers microorganismes, tels que le plancton, qui est ensuite ingéré par de petits poissons qui sont eux-mêmes les proies de plus gros poissons. Ainsi, un phénomène de bioaccumulation s'effectue à travers la chaîne alimentaire. Lorsqu'il adopte une alimentation marine, l'humain participe à cette bioaccumulation du MeHg et est ainsi exposé à ce contaminant dont la concentration s'est amplifiée d'un prédateur à l'autre (Tchounwou et al., 2003). De plus, la méthylation du Hg augmente substantiellement dans certains milieux aquatiques où sévissent la pollution, la déforestation et la création de réservoirs hydroélectriques. L'effet du réchauffement climatique qui augmente la température des cours d'eau pourrait également favoriser le processus de méthylation (Evans et al., 2005). La principale source d'exposition au MeHg chez l'humain provient de la consommation de poissons et de mammifères marins contaminés. Sous sa forme organique, l'absorption de ce contaminant à travers le système gastro-intestinal est très élevée, soit d'environ 95 % (Holmes et al., 2009). Le MeHg qui se retrouve dans la circulation sanguine se distribue dans tous les tissus corporels. Il parvient à traverser facilement les barrières placentaire et hématoencéphalique en se liant au transporteur d'acides aminés. D'ailleurs, le cerveau présente une grande affinité avec le MeHg, dont la concentration est estimée jusqu'à cinq fois supérieure à celle mesurée dans le sang (Castoldi et al., 2008). Ceci s'explique en partie par la retransformation du MeHg en Hg inorganique dans l'organisme. Sous cette forme peu lipophile, le Hg ne parvient plus à retraverser les barrières placentaire et

hématoencéphalique, provoquant ainsi une exposition accrue pour le fœtus et le cerveau respectivement. La demi-vie du Hg dans l'organisme humain est estimée à 50 jours sous sa forme élémentaire et à 80 jours sous sa forme organique et inorganique (Clarkson, 1993; Holmes, et al., 2009). Dans le sang, la demi-vie est beaucoup plus courte, soit de trois jours, et reflète ainsi l'exposition des derniers jours.

Les composés organochlorés représentent une grande famille de CE qui regroupe principalement les pesticides, les dioxines ainsi que les BPCs. Ils ont été produits par l'humain à partir de 1929 et sont désormais pour la plupart bannis, avec la convention de Stockholm, et classés dans la catégorie des polluants organiques persistants (POPs). Parmi les 209 formes de BPCs, le BPC-153 est le congénère le plus fréquemment utilisé dans la littérature scientifique pour représenter l'exposition globale aux divers composés organochlorés. Celui-ci est hautement corrélé avec les 14 congénères les plus prévalents dans l'environnement ainsi qu'avec les pesticides (Ayotte et al., 2003; Forns, Torrent, Garcia-Esteban, Grellier, et al., 2012; Muckle et al., 2001a; Ulbrich et al., 2004). Le BPC-153 est également d'un intérêt particulier considérant qu'il s'agit du congénère présentant la plus haute concentration dans le tissu adipeux humain (Faroon et al., 2000). Les BPCs se retrouvaient principalement dans la peinture, les matériaux de calfeutrage, les lubrifiants, les agents réfrigérants et le matériel électrique tel que des transformateurs et des condensateurs. Ils ont également été utilisés dans la composition de certains pesticides et comme retardateur de flammes dans plusieurs produits de consommation. Bien que leur utilisation dans les domaines de l'industrie et de l'agriculture fut prohibée à travers le monde depuis plusieurs décennies, soit en 1977 pour le Canada, ce type de CE demeure encore aujourd'hui présent dans l'environnement à cause de sa grande

résistance à la dégradation (Safe, 1994; Xu et al., 2013). Lorsque les BPCs se retrouvent dans les cours d'eau, une bioaccumulation se produit à travers la chaîne alimentaire aquatique comme pour le MeHg. L'exposition aux BPCs se fait ainsi principalement via l'alimentation marine, mais ce contaminant se retrouve également dans l'alimentation d'origine animale, incluant les produits laitiers et la viande rouge (Malisch et al., 2014), dans l'eau potable (Hong et al., 2009; Palmer et al., 2011; Thevenon et al., 2013) et la poussière (Abb et al., 2010). Lorsqu'ingérés par l'humain, les propriétés lipophiles des BPCs permettent à ceux-ci de pénétrer l'organisme et de traverser facilement les barrières hématoencéphalique et placentaire. Chez l'humain, la demi-vie des BPCs est d'une longue durée, variant entre 10 et 15 ans (Ritter et al., 2011). Une fois introduits dans l'organisme, les BPCs y demeurent donc pour une longue période de temps. L'exposition chronique, même à de faibles doses, se révèle ainsi préoccupante puisque ce contaminant s'accumule dans l'organisme pour atteindre éventuellement des concentrations plus importantes.

3. Relations entre les contaminants et le fonctionnement cognitif

3.1 Exposition aigüe et déficits cognitifs

Dans l'histoire, l'identification de la plupart des CE en tant qu'agents toxiques a été réalisée à la suite de grandes catastrophes d'intoxication, associées à des niveaux d'exposition élevés. Ce fut notamment le cas pour le MeHg dont la neurotoxicité a été officiellement identifiée en 1956 avec la catastrophe de Minamata au Japon (Harada, 1995). Suite à des déversements industriels, une grande quantité de Hg s'est retrouvée dans la baie de Minamata et fut transformée en MeHg entraînant une contamination massive de la population. Des centaines d'habitants de la région ont en effet subi une exposition chronique à de fortes concentrations

de MeHg via la consommation de poissons contaminés pendant plusieurs années. De nombreuses dysfonctions neurologiques ont été identifiées chez cette population, notamment chez les enfants nés de mères exposées durant la grossesse. Le profil clinique associé à cette forte exposition au MeHg fut désigné sous l'appellation « maladie de Minamata ». Les symptômes incluent : un retard mental, des problèmes psychomoteurs, des déficits sensoriels, de l'ataxie cérébrale et des convulsions. Des déficits similaires ont également été rapportés en Iraq chez des enfants fortement exposés au MeHg durant la grossesse suite à la consommation par la mère de produits alimentaires fabriqués à partir de grains contaminés (Amin-Zaki et al., 1974; Marsh et al., 1980).

L'intoxication au Pb chez des enfants a également été associée à divers symptômes neurologiques, dont des déficits cognitifs sévères, un retard mental important, de l'irritabilité, de la maladresse, de l'ataxie et des convulsions (Lidsky, et al., 2003). Un évènement d'intoxication, provenant de la récupération informelle de batteries de Pb, a plus récemment été identifié au Sénégal (Haeffliger, 2009). Chez les enfants de cette communauté, l'exposition aiguë au Pb a été associée à des atteintes neurologiques, développementales et comportementales. Plusieurs enfants sévèrement intoxiqués sont également décédés à la suite d'une encéphalopathie. Lorsqu'elle n'est pas fatale, l'exposition à de hautes concentrations de Pb entraîne de nombreux déficits cognitifs à long terme, pouvant persister jusqu'à 50 ans après l'intoxication. En effet, dans une étude réalisée chez des quinquagénaires ayant été intoxiqués au Pb durant la petite enfance, des performances inférieures ont été trouvées dans la majorité des tests évaluant le fonctionnement intellectuel et la mémoire (White et al., 1993). Le terme

« saturnisme » est employé pour désigner un empoisonnement au Pb suite à une exposition aigüe.

L'exposition aigüe aux BPCs fut également associée à des déficits cognitifs. L'effet toxique de ce contaminant a été découvert en 1968 suite à l'empoisonnement de plus d'un millier de Japonais à partir d'huile de cuisson contaminée. Des problèmes neurodéveloppementaux sévères ont été observés chez les enfants nés de mères intoxiquées au BPCs durant la grossesse (Harada, 1976). Une étude réalisée à Taïwan, où un évènement similaire s'est reproduit une décennie plus tard, a permis d'identifier un niveau de fonctionnement intellectuel inférieur chez les enfants ayant subi une forte exposition prénatale aux BPCs (Y. C. Chen et al., 1992). Cette étude met également en lumière le caractère persistant de ce contaminant dans l'organisme en identifiant des atteintes similaires lorsque la grossesse s'était déroulée pendant l'exposition de la mère ou sept ans après celle-ci. Les déficits cognitifs associés à cette exposition prénatale perdurent également dans le temps, comme en témoigne une étude réalisée chez ces enfants taïwanais à l'âge de 12 ans (Lai et al., 2001). Le profil clinique associé à l'exposition aigüe aux BPCs est couramment désigné sous le terme « Yu-Cheng », signifiant la maladie de l'huile.

3.2 Exposition chronique et déficits cognitifs

La relation entre les CE à forte exposition et des atteintes cognitives a ainsi bien été démontrée dans la littérature. Devant cette évidence, plusieurs études se sont intéressées, au cours des trois dernières décennies, à l'impact d'une exposition répétée à des concentrations beaucoup moins élevées. Contrairement à l'exposition aigüe qui se produit de façon plus ponctuelle lors

d'un accident d'intoxication, l'exposition chronique à de faibles concentrations de CE est beaucoup plus courante dans l'environnement et concerne un plus grand nombre de personnes, soit l'ensemble de la population. L'exposition chronique au MeHg et aux BPCs chez l'enfant est généralement étudiée auprès de communautés côtières. Les habitants de celles-ci sont exposés de façon chronique à ces deux contaminants via la consommation de poissons et de mammifères marins, très prévalents dans leur alimentation. L'effet du Pb à faible dose est quant à lui étudié dans diverses communautés, côtières ou non, puisque son exposition provient de sources plus variées. Les atteintes identifiées à ce jour en lien avec une exposition chronique sont souvent plus subtiles que lors d'une exposition aiguë, voire sous-cliniques, mais nécessitent d'être considérées sérieusement puisque leur impact demeure considérable tant sur le plan individuel que sociétal.

3.2.1 Exposition chronique et fonctionnement intellectuel

L'évaluation du potentiel intellectuel est l'une des mesures les plus employées pour étudier l'impact des CE sur la cognition. Ainsi, un grand nombre d'études ont identifié la présence d'un retard ou une diminution des performances intellectuelles chez des enfants en lien avec leur exposition chronique aux CE durant leur développement pré et/ou postnatal. Par exemple, l'exposition chronique au MeHg pendant la grossesse a été associée à une diminution des performances mentales tôt chez le nourrisson, selon l'échelle de développement de Bayley, dans des études réalisées en Pologne et dans les îles Seychelle (Jedrychowski et al., 2006; Love et al., 2014). Une diminution du quotient intellectuel (QI) en lien avec l'exposition prénatale au MeHg a également été identifiée plus tard dans le développement des enfants, notamment chez des jeunes d'âge scolaire issus de classes sociales plus élevées du Royaume-

Uni (Julvez et al., 2013). À cet âge, l'exposition prénatale aux BPCs a également été associée à une diminution du QI chez des enfants de la région du Lac Michigan (J. L. Jacobson, et al., 1996; P. W. Stewart et al., 2008). Or, bien que plusieurs études mettent en lumière une association inverse entre le niveau d'exposition aux CE et le QI, cette relation ne fait pas consensus à travers toutes les études pour le MeHg (M. Y. Chen et al., 2014; Davidson et al., 2006; Van Wijngaarden et al., 2013) et les BPCs (Gray et al., 2005). Puisque ceux-ci se retrouvent principalement dans le poisson, plusieurs études suggèrent que les nutriments, tels que les oméga-3, pourraient compenser pour les déficits associés à ces deux CE. Une étude récente réalisée au Nunavik, auprès d'un grand échantillon d'enfants inuits, supporte l'hypothèse que l'effet adverse du MeHg peut être camouflé par l'effet bénéfique de l'acide docosahexaénoïque (ADH). Après contrôle des variables confondantes, une relation inverse a été trouvée entre le QI et l'exposition prénatale au MeHg, mais pas pour les BPCs (J. Jacobson et al., 2015). L'association entre l'exposition au Pb et le QI fait quant à elle consensus. En effet, un grand nombre d'études soutiennent l'existence d'une relation solide entre la concentration de Pb dans le sang et le QI d'enfants à différents âges (Bellinger et al., 1992; Lanphear et al., 2005; Tong et al., 1996). Au Nunavik, l'exposition prénatale au Pb a été associée au QI chez des jeunes inuits d'âge scolaire (J. Jacobson, et al., 2015). Par ailleurs, des concentrations sanguines de Pb en dessous du niveau jugé sécuritaire par les organismes de santé (i.e. 5-10 µg/dL) ont même été associées à une réduction du QI (Surkan et al., 2007).

Le QI est considéré être une bonne mesure du fonctionnement global et un bon prédicteur de la performance scolaire. Il est ainsi couramment utilisé dans le domaine de la neurotoxicité. Toutefois, puisque cette mesure est composée de la performance à plusieurs sous-tests, elle

implique une grande variété de fonctions cognitives et s'avère peu spécifique quant à la nature des déficits identifiés. Ainsi, une diminution du fonctionnement intellectuel liée aux CE peut être attribuable à un déficit langagier, attentionnel, mnésique, moteur, etc. L'interprétation possible de la diminution du QI est donc limitée et grossière. De plus, certains déficits peuvent passer inaperçus puisqu'une atteinte cognitive peut être compensée par une force dans un autre processus et mener à un QI global dans la moyenne. Il importe ainsi d'orienter la recherche de façon à séparer et à mesurer spécifiquement les divers processus cognitifs.

3.2.2 Exposition chronique et fonctions attentionnelles

La relation entre les CE et les fonctions attentionnelles est d'un grand intérêt considérant le rôle fondamental de l'attention dans les capacités d'apprentissage. Par ailleurs, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est dans de nombreux pays le trouble neurocomportemental le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant avec une prévalence qui ne cesse d'augmenter (Dodangi et al., 2014; Perou et al., 2013). Malgré que l'étiologie du TDAH provienne d'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux, génétiques et sociaux, des données récentes suggèrent que l'exposition aux CE constitue également un facteur de risque significatif (M. Bouchard et al., 2007; M. F. Bouchard et al., 2010; Boucher, Jacobson, et al., 2012; Eubig et al., 2010; Roy et al., 2009; Sagiv et al., 2010). À ce jour, les CE classiques sont ceux ayant été le plus associés à des manifestations de TDAH dans la littérature.

L'association entre l'exposition au Pb et des déficits attentionnels a été trouvée chez l'enfant, même à de très faibles niveaux d'exposition. L'exposition courante aux Pb a été associée à

plusieurs indicateurs d'impulsivité et d'inattention chez l'enfant tels que des manifestations comportementales (Plusquellec et al., 2010; Plusquellec et al., 2007), le profil à des questionnaires complétés par le parent ou l'enseignant (Fergusson et al., 1993), la performance à des tâches de type Go/No-Go (Boucher, Burden, et al., 2012), de performance continue (CPT) (Y. Kim et al., 2010; Walkowiak et al., 1998) ou d'attention visuelle (Surkan, et al., 2007). Cette relation du Pb avec l'impulsivité et l'inattention a été identifiée très tôt dans le développement, chez le nourrisson (Plusquellec, et al., 2007). De plus, les déficits trouvés persisteraient dans le temps, comme suggéré dans une étude où l'exposition au Pb durant l'enfance a été associée avec un plus haut taux d'inattention et d'impulsivité plus tard dans l'adolescence (Fergusson, et al., 1993). L'exposition postnatale au Pb a aussi été reliée au TDAH ainsi qu'à des troubles de conduite dans plusieurs études (Braun et al., 2008; Braun et al., 2006; S. Kim et al., 2013).

Le MeHg a été relié à des problèmes d'attention chez des enfants provenant de diverses populations côtières. À l'âge scolaire, une relation a été identifiée entre l'exposition pré et postnatale au MeHg et une pauvre mémoire à court terme, une mesure qui dépend étroitement de l'attention (Grandjean et al., 1997; Grandjean, White, et al., 1999). À l'aide d'un CPT, une tâche spécifiquement élaborée afin d'évaluer l'impulsivité et l'attention soutenue, l'exposition prénatale au MeHg a été associée à une augmentation du temps de réaction chez l'enfant (Grandjean, et al., 1997), association qui persiste d'ailleurs à 14 ans (Debes et al., 2006; Julvez et al., 2010). Une association entre l'exposition prénatale au MeHg et la symptomatologie comportementale du TDAH a également été trouvée dans plusieurs études réalisées auprès

d'enfants d'âge scolaire (Boucher, Jacobson, et al., 2012; Sagiv, Thurston, Bellinger, Amarasiriwardena, et al., 2012).

Comme pour les métaux lourds, une association entre l'exposition aux BPCs et l'attention a été identifiée chez les enfants à différents stades de leur développement et cela dès les premiers jours de vie. L'exposition prénatale chronique aux BPCs à de faibles concentrations a en effet été associée à une diminution de la vigilance chez des nouveau-nés (Sagiv et al., 2008). À l'âge scolaire, l'exposition prénatale aux BPCs a aussi été reliée à des dysfonctions exécutives et visuospatiales (Forns, Torrent, Garcia-Esteban, Grellier, et al., 2012), une plus grande variabilité dans les temps de réaction (Sagiv, Thurston, Bellinger, Altshul, et al., 2012), de l'inattention (J. L. Jacobson et al., 2003; Sagiv, Thurston, Bellinger, Altshul, et al., 2012), de l'impulsivité (J. L. Jacobson, et al., 2003; P. Stewart et al., 2003; P. Stewart et al., 2005) et plus de comportements reliés au TDAH (Sagiv, et al., 2010). L'exposition postnatale à ce contaminant a aussi été associée avec diverses mesures d'inattention à travers de multiple tests et cohortes (Boucher, Burden, et al., 2012; Forns, Torrent, Garcia-Esteban, Caceres, et al., 2012).

3.2.2.1 Évaluation des fonctions attentionnelles et nouvelles perspectives

Dans la majorité des études, les capacités attentionnelles sont évaluées avec des questionnaires standardisés, des observations comportementales ou des tâches informatisées basées pour la plupart sur le paradigme du CPT. Bien qu'il soit largement utilisé pour étudier l'attention soutenue, le CPT présente plusieurs limites importantes. Par exemple, la prévisibilité, qui a une influence considérable sur l'attention et la performance, n'est pas prise en considération.

Or, lorsqu'une cible est toujours présentée au même endroit, sa sélection et son identification s'effectuent plus rapidement et la présence de distracteurs perturbe ainsi moins la performance comparativement à si l'endroit d'apparition de la cible était préalablement inconnu (Plude et al., 1986). La prévisibilité temporelle des distracteurs est également importante pour déterminer la facilité à maintenir le focus attentionnel sur les cibles. Par exemple, l'identification d'un distracteur s'avère beaucoup plus facile si son apparition peut être anticipée à des intervalles réguliers et prévisibles. La tâche se révèle alors moins sensible pour détecter l'impulsivité que si le distracteur est présenté à des intervalles aléatoires ou imprévisibles (Connor et al., 2004). Par ailleurs, le CPT ne permet pas d'examiner d'importants processus attentionnels de base, tels que l'orientation dans l'espace.

L'orientation attentionnelle spatiale réfère à une fonction cérébrale qui permet de sélectionner un endroit particulier du champ visuel pour un traitement optimal, c'est-à-dire une sélection rapide des informations pertinentes dans l'environnement (Atkinson et al., 1992). L'attention visuospatiale apparaît tôt dans le développement et est d'un intérêt particulier considérant sa grande valeur adaptative. Au quotidien, l'humain est bombardé de façon simultanée par un grand nombre de stimulations dans son champ visuel. Or, tous ces stimuli ne peuvent pas être traités en même temps sans quoi il y aurait une surcharge cognitive. L'attention visuospatiale est souvent comparée à une loupe avec laquelle certains stimuli de l'environnement sont sélectionnés pour être traités alors que les autres sont filtrés ou atténués, selon les modèles de Broadbent (1958) et de Treisman (1969). Or, quels sont les facteurs qui déterminent les informations qui seront sélectionnées par cette loupe attentionnelle? Deux catégories de facteurs ont été proposées : exogène et endogène (M.I. Posner et al., 1984). Les facteurs

exogènes réfèrent à une orientation de l'attention dans l'espace qui se fait de façon automatique et involontaire. Naturellement, l'humain va sélectionner de façon inconsciente et traiter prioritairement l'information visuelle saillante ou celle qui pourrait représenter un danger. L'orientation visuospatiale en situation exogène provient ainsi d'une origine plus primitive et est essentielle à la survie. En laboratoire, ce type de situation peut être étudié par exemple avec une tâche impliquant l'apparition d'un *flash* inattendu. Inversement, les facteurs endogènes représentent une orientation volontaire de l'attention visuospatiale, influencée par les attentes, les intentions et les expériences de l'individu. Une des tâches utilisées pour étudier les situations endogènes est la détection d'une cible suite à un indice visuospatial présenté au centre du champ visuel. Au quotidien, l'orientation visuospatiale d'une personne est influencée constamment et simultanément par des facteurs exogènes (automatiques) et endogènes (volontaires) (Macaluso et al., 2013).

Il importe aussi de souligner que les ressources attentionnelles, tant en situation endogène qu'exogène, se retrouvent en quantité limitée chez un individu. Celles-ci peuvent varier en fonction de divers facteurs dont le niveau d'effort que requiert la tâche, l'état d'éveil, le niveau de motivation ou de stress et d'autres caractéristiques propres à chaque personne. Un niveau d'exigences d'une tâche qui excède la capacité limitée des ressources attentionnelles d'une personne se traduit par une diminution de la performance. Ainsi, en présence d'une relation entre les CE et les capacités attentionnelles, une performance plus faible est attendue chez les personnes les plus exposées.

Dans la littérature scientifique actuelle, il existe un petit nombre d'études ayant examiné des fonctions visuospatiales en relation avec l'exposition aux CE chez l'enfant, telles que le raisonnement, la discrimination, la reproduction et la mémoire visuospatiale (Chevrier et al., 2009; Forns, Torrent, Garcia-Esteban, Grellier, et al., 2012; Grandjean, Budtz-Jorgensen, et al., 1999; Grandjean, White, et al., 1999). Toutefois, aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée aux capacités d'orientation, d'engagement et de désengagement de l'attention visuelle dans l'espace en lien avec les CE. Or, la capacité à déplacer son focus attentionnel dans l'environnement est vitale. Le psychologue Michael Posner a élaboré avec ses collègues un paradigme qui permet d'évaluer ces aspects de l'attention visuospatiale (1980).

Le paradigme de Posner est basé sur le principe selon lequel un stimulus visuel sera détecté plus rapidement si un indice visuel indique préalablement de quel côté du champ visuel il apparaîtra (condition valide), et plus lentement si l'indice indique le côté opposé (condition invalide). Dans la condition valide, le participant utilise l'indice pour orienter et engager son attention, ce qui lui permet une détection plus rapide de la cible. Dans la condition invalide, un temps de réaction plus long est présumé attribuable au délai nécessaire pour désengager l'attention de l'endroit où la cible était attendue afin de déplacer le focus et réengager l'attention à l'emplacement réel de la cible. La différence entre les temps de réaction aux conditions valide et invalide est appelée effet de validité (Perchet et al., 2000; Perchet et al., 2001). Comme il a été suggéré dans plusieurs études antérieures, un plus petit effet de validité indique généralement une allocation des ressources attentionnelles plus efficace, alors qu'un plus grand effet de validité reflèterait un déficit dans le contrôle des ressources attentionnelles (K. N. Johnson et al., 2012; Perez-Edgar et al., 2005; Perez-Edgar et al., 2006). Ainsi, dans la

tâche classique de Posner, deux types de résultats peuvent être obtenus : les temps de réaction et les erreurs d'omission. À partir de ceux-ci, il est possible d'étudier l'engagement et le désengagement de l'attention visuospatiale, l'effet de validité, la vigilance et l'inattention.

Des études réalisées avec la tâche de Posner auprès de patients cérébrolésés et d'autres en imagerie avec des participants sains soutiennent l'existence d'un réseau neuronal impliqué dans l'attention visuospatiale (Corbetta et al., 2002; Fan et al., 2005; Rafal et al., 1987; Thiel et al., 2004). Selon Corbetta et ses collègues, ce grand réseau frontopariétal se diviserait en deux sous-réseaux, dorsal et ventral. Le réseau attentionnel dorsal jouerait principalement un rôle dans l'orientation et l'engagement de l'attention, tandis que celui ventral sous-tendrait le désengagement et la réorientation du focus attentionnel dans la condition invalide. Plusieurs études mettent également en lumière l'implication du thalamus dans l'engagement de l'attention et celle de la jonction temporo-pariétale de l'hémisphère droit dans le désengagement. Par ailleurs, Thiel et ses collègues (2004) ont également démontré l'activation des régions visuelles extrastriées lors de l'état d'alerte suivant l'apparition de l'indice visuel. Cette activation suggère la présence de processus descendants (*top-down*), où les fonctions de haut niveau influencent le traitement sensoriel. Ainsi, pour bien comprendre l'influence des CE, il importe d'étudier également leur relation avec les fonctions sensorielles, notamment visuelles étant donné que celles-ci sont sollicitées lors de la réalisation des tests cognitifs.

4. Relations entre les contaminants et le système visuel

4.1 Exposition aigüe et déficits visuels

Dans la littérature, très peu d'études ont évalué l'intégrité fonctionnelle du traitement sensoriel alors que les dysfonctions visuelles, auditives et somato-sensorielles constituent les premiers symptômes cliniques à avoir été identifiés lors des intoxications survenues au Japon et en Iraq (World Health Organization, 1990). De plus, puisque l'information est d'abord traitée dans le cerveau par les systèmes sensoriels, une altération à ce niveau pourrait potentiellement affecter le traitement cognitif et contribuer aux déficits identifiés. Cette relation entre les sphères sensorielle et cognitive a été étudiée plus particulièrement dans un contexte de vieillissement. Dans une étude réalisée auprès de personnes âgées, une grande part de la variance dans les mesures d'intelligence était associée à l'acuité auditive et visuelle (49.2%) (Lindenberger et al., 1994). Les auteurs de cette étude proposent l'hypothèse de « déprivation sensorielle » selon laquelle une sous-stimulation, secondaire à des déficits sensoriels, entraverait les interactions avec l'environnement et pourrait, sur une période prolongée, affecter la stimulation intellectuelle et les habiletés cognitives de la personne. Or, cette hypothèse peut également être soulevée dans un contexte de neurotoxicité chez l'enfant. En effet, des altérations sensorielles associées aux CE pourraient possiblement affecter la qualité des échanges avec l'environnement et nuire au développement des certaines habiletés cognitives, telles que l'attention. Une seconde hypothèse doit toutefois être considérée, soit celle des « causes communes » également suggérée par Lindenberger et ses collègues (1994). Selon celle-ci, la relation identifiée entre le fonctionnement sensoriel et intellectuel pourrait être attribuable à une cause commune. Par exemple, dans un contexte de vieillissement, la détérioration neuronale dans les différentes aires du cerveau pourrait entraîner en parallèle des

déficits sensoriels et cognitifs. De même, les CE pourraient être associés à des déficits dans ces deux sphères.

Selon diverses études, l'exposition aiguë aux métaux lourds est associée à des altérations visuelles et serait même reliée à des cas de cécité. Chez deux travailleurs exposés au vapeur de Hg inorganique dans les mines, une autopsie cérébrale a révélé une forte concentration de Hg dans le cortex, plus spécifiquement dans les aires pariétales et occipitales (Takahata et al., 1970). Le cortex visuel semble également particulièrement ciblé lors d'une intoxication au MeHg. Une étude réalisée en imagerie par résonance magnétique chez les victimes de la catastrophe de Minamata a permis d'identifier une atrophie significative du cortex visuel ainsi que des lésions dans la région calcarine (Korogi et al., 1997; Korogi et al., 1994). Plusieurs symptômes visuels ont également été répertoriés chez ces individus fortement exposés au MeHg, dont une constriction du champ visuel, une faible vision de nuit ainsi qu'une cécité bilatérale (Harada, 1995). De plus, la technique des potentiels évoqués visuels (PEVs) a permis de mettre en évidence une latence prolongée pour la composante P100 chez les patients atteints de la maladie de Minamata (Imai et al., 1991). Des problèmes de vision ont aussi été trouvés lors de l'intoxication aux grains contaminés au MeHg en Iraq, avec une forte proportion des victimes ayant une vision trouble ainsi qu'une vision tunnel (Bakir et al., 1973). Le rétablissement des fonctions visuelles a été étudié auprès d'enfants irakiens, intoxiqués au MeHg suite à la consommation de pains contaminés. La réversibilité des atteintes visuelles s'est révélée limitée (Amin-zaki et al., 1978). En effet, lors d'un suivi effectué deux ans après la catastrophe, seulement 5 des 17 enfants atteints d'une cécité avaient retrouvé partiellement la vue et parmi les 9 enfants ayant une constriction du champ visuel, un

seul avait retrouvé une vision normale. Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle la toxicité du MeHg serait préférentiellement associée à la vision périphérique (Merigan, 1979). Cette particularité du MeHg a été appuyée dans une étude réalisée à l'aide d'un modèle animal (Merigan et al., 1983). En effet, chez six singes adultes intoxiqués à long terme au MeHg, des dommages corticaux ont été identifiés plus spécifiquement dans la partie antérieure de la région calcarine, correspondant à l'aire de projection du champ visuel périphérique. D'autre part, la perception des couleurs semble également atteinte par l'exposition au MeHg. En effet, une plus faible capacité de discrimination des couleurs a été trouvée chez des travailleurs fortement exposés au Hg ou à ses vapeurs (Cavalleri et al., 1995; Urban et al., 2003).

Des associations entre l'exposition aiguë au Pb et des atteintes dans le traitement visuel cérébral ont également été trouvées à des niveaux d'exposition variables (Otto et al., 1993). À forte exposition, le Pb a été mis en lien avec divers problèmes visuels dont l'amblyopie, la paralysie oculomotrice, la présence de scotome, l'atrophie optique et la cécité. À plus faible exposition, ce contaminant a été associé à une diminution de la vision. Chez des travailleurs ayant été hautement exposés au Pb, la vision centrale était préférentiellement atteinte et la présence d'un scotome central a pu être identifiée chez plusieurs participants (Cavalleri et al., 1982). Des modèles animaux ont également été employés afin d'étudier l'effet neurotoxique du Pb de façon plus contrôlée. Dans une étude réalisée avec des bébés singes rhésus intoxiqués au Pb, des atteintes visuelles ont pu être identifiées dont une diminution de la vision ainsi que la cécité (Allen et al., 1974).

4.2 Exposition chronique et déficits visuels

Les études mentionnées ci-dessus suggèrent un effet neurotoxique des CE sur le système visuel lors d'une exposition aiguë, plus particulièrement pour les métaux lourds. Toutefois, à de plus faibles concentrations, l'influence de l'exposition chronique aux contaminants sur le traitement visuel demeure à ce jour très peu connue. Devant l'éventail de symptômes visuels neurotoxiques mis en évidence lors d'intoxications aiguës, l'évaluation de l'impact des CE à des niveaux auxquels la population est couramment exposée se révèle primordiale. Cette forme d'exposition, plus répandue, est susceptible d'affecter une plus grande proportion d'individus.

Très peu de données sont actuellement disponibles chez l'enfant alors que leur système visuel, en plein développement, présenterait une plus grande vulnérabilité. Dans une étude réalisée auprès d'enfants bohémiens, des déficits de la sensibilité aux contrastes ont été observés en association avec la concentration de Hg dans les cheveux (Hudnell et al., 1996). Des résultats similaires ont été trouvés par Altmann et ses collègues (Altmann et al., 1998) selon lesquels la sensibilité aux contrastes est inversement corrélée à la concentration urinaire de Hg chez des enfants âgés de six ans. Ces résultats ont également été corroborés chez le singe exposé au MeHg pendant la grossesse et après la naissance : l'exposition chronique pré et postnatale a été associée à des déficits de la sensibilité aux contrastes et de la vision spatiale (D. C. Rice et al., 1982, 1990).

La technique des potentiels évoqués visuels (PEVs) est souvent utilisée pour évaluer la maturation et l'intégrité du traitement cérébral précoce de l'information visuelle chez l'enfant.

L'enregistrement des PEVs s'effectue à partir d'électrodes non invasives disposées sur le cuir chevelu et constitue une mesure directe du fonctionnement cérébral. Cette technique bénéficie d'une excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde, et représente une mesure objective et fiable de l'intégrité fonctionnelle du système visuel, soit de la rétine au cortex. La stimulation à renversements de phases est associée à trois composantes qui se définissent selon leur polarité, positive ou négative, ainsi que selon leur temps d'apparition en millisecondes, i.e. N75, P100 et N150 (Odom et al., 2004). Ainsi, puisque cette technique est rapide, facile à administrer et qu'elle ne nécessite aucune réponse verbale ou comportementale, elle est particulièrement appropriée pour évaluer le fonctionnement du système visuel auprès de la population pédiatrique (Otto, 1987). La présence d'un dommage le long des voies visuelles se reflète par des anomalies de latence et/ou d'amplitude des différentes composantes électrophysiologiques. Les PEVs sont ainsi très sensibles pour détecter des atteintes visuelles subtiles pouvant notamment être associées à l'exposition aux CE. Ils présentent un grand potentiel pour devenir des marqueurs de neurotoxicité.

Dans une étude réalisée chez des enfants d'âge scolaire, la concentration de Pb dans le sang a été associée à une réduction des latences entre les sommets des composantes P100-N75 et N150-N75 lors de la présentation d'un damier achromatique à renversements de phases (Altmann, et al., 1998). Les enfants les plus exposés présentaient une latence retardée pour la N75 et réduite pour la P100 et la N150. Dans une étude antérieure réalisée au Nunavik, notre équipe de recherche a également mis en évidence la sensibilité des PEVs pour identifier des effets sous-cliniques de l'exposition au MeHg et aux BPCs sur le traitement visuel cérébral (Saint-Amour et al., 2006). Après avoir contrôlé l'influence de plusieurs variables

confondantes, dont les nutriments retrouvés dans le poisson, l'exposition à ces deux contaminants fut associée à des altérations des PEVs, plus particulièrement les latences de la N75 et de la P100, chez des enfants inuits d'âge préscolaire.

5. Objectifs et hypothèses de recherche

Cette thèse vise à étudier la neurotoxicité développementale associée à l'exposition chronique pré et postnatale aux CE classiques. L'objectif général est ainsi d'identifier les relations entre les CE et le développement cognitif et sensoriel des enfants. Les deux études longitudinales qui composent cette thèse se concentreront spécifiquement sur les relations entre le Pb, le MeHg et les BPCs et les fonctions attentionnelles et visuelles des enfants de la communauté inuite du Nunavik, évaluées à partir de mesures psychophysiques et électrophysiologiques.

Les Inuits du Nunavik, situé dans l'extrême nord du Québec, font partie des communautés les plus exposées aux CE en Amérique du Nord (Muckle et al., 2001b). Chez les enfants inuits, l'exposition au Pb et aux BPCs pendant la grossesse est évaluée deux à trois fois supérieure à celle observée dans la population générale du sud du Québec (Dewailly et al., 1996; Rhainds et al., 1999). Quant au MeHg, l'exposition prénatale est estimée 15 à 20 fois plus élevée (Rhainds, et al., 1999). Ainsi, malgré que le Nunavik soit géographiquement éloigné des grands centres industriels, la communauté inuite est exposée quotidiennement à de fortes concentrations de contaminants qui sont transportés notamment par les courants océaniques et atmosphériques. Dans le milieu aquatique, le MeHg et les BPCs subissent le processus de bioaccumulation à travers la chaîne alimentaire marine. L'alimentation traditionnelle ayant été préservée, les Inuits se nourrissent fréquemment de poissons et de mammifères marins. Ils

ingèrent donc diverses quantités de MeHg et de BPCs dans les aliments provenant de la pêche. Le Pb auquel les Inuits sont exposés provient quant à lui principalement de la consommation d'oiseaux et d'autres animaux de la chasse, abattus à partir de balles de Pb. En effet, une fois la proie atteinte, la balle de Pb éclate laissant dans la chair de petits fragments imperceptibles et impossibles à retirer. La cuisson entraîne ensuite la contamination de toute la viande, incluant les parties qui ne contenaient pas de fragments (Mateo et al., 2007). La chair contaminée des animaux constitue ainsi la principale source d'exposition au Pb chez les Inuits.

Les femmes enceintes inuites exposent de façon chronique leur enfant aux CE dès la grossesse. Les enfants inuits sont ensuite exposés continuellement aux agents neurotoxiques durant leur développement postnatal, via l'allaitement puis leur propre alimentation. La variation considérable dans l'adoption de l'alimentation traditionnelle (versus nord américaine) au sein de la communauté représente une opportunité pour étudier la relation entre les niveaux d'exposition aux CE et les effets sur le développement cognitif et sensoriel. Cette thèse s'inscrit dans une recherche longitudinale, s'échelonnant de la période gestationnelle à l'adolescence, et se divise principalement en deux volets ayant pour objectif commun d'évaluer la neurotoxicité développementale des CE.

5.1 Objectifs et hypothèses de l'article 1 : *Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm*

L'objectif du premier article est d'évaluer les relations qui existent entre l'exposition aux métaux lourds et aux BPCs, à faibles concentrations, mais de façon répétée, et de nouvelles dimensions attentionnelles chez l'enfant. Les objectifs spécifiques sont :

- ❖ Adapter la tâche de Posner à une population pédiatrique.
- ❖ Modifier le paradigme afin d'évaluer non seulement l'attention, mais également l'inhibition.
- ❖ Élaborer une tâche sensible aux atteintes plus subtiles.
- ❖ Identifier les relations entre ces CE et l'attention visuospatiale ainsi que les autres fonctions attentionnelles.

Les hypothèses de recherche :

- ❖ Il est attendu que l'exposition à ces trois CE soit associée à des altérations sur le plan de l'attention visuospatiale des enfants inuits, en plus des autres atteintes attentionnelles auparavant identifiées dans la littérature scientifique.
- ❖ En ce sens, les manifestations d'impulsivité qui ont précédemment été mises en lien avec l'exposition au Pb chez les enfants d'âge préscolaire de notre cohorte inuite (Plusquellec, et al., 2010) permettent de prédire un haut taux d'erreurs de commission (fausse alarme) dans notre étude.

5.2 Objectifs et hypothèses de l'article 2 : *Effects of environmental contaminants exposure on visual brain development: A prospective electrophysiological study in school-aged children*

L'objectif du deuxième article est d'étudier la neurotoxicité des métaux lourds et des BPCs suite à une exposition chronique pré et postnatale sur le développement visuel des enfants inuits. Les objectifs spécifiques sont :

- ❖ Élaborer un protocole de PEVs adapté à une population pédiatrique et sensible aux atteintes sous-cliniques.
- ❖ Étudier le traitement visuel cérébral précoce chez les enfants dont le système visuel a atteint sa maturité et mettre en relation celui-ci avec l'exposition prénatale aux CE.
- ❖ Comparer les résultats par rapport à ceux obtenus lors du suivi à 5 ans pour évaluer la réversibilité des atteintes et potentiellement identifier la présence de neurotoxicité différée (Saint-Amour, et al., 2006).
- ❖ Proposer des marqueurs électrophysiologiques de neurotoxicité.

Les hypothèses de recherche :

- ❖ Des altérations d'amplitudes et de latences, reflétant des atteintes le long des voies visuelles, sont attendues chez les enfants les plus exposés.
- ❖ En accord avec la littérature en contexte d'exposition aigue, qui rapporte principalement une association entre les métaux lourds et les fonctions visuelles, des altérations reliées au Hg et au Pb sont attendues.
- ❖ De plus, puisque le développement des différentes fonctions visuelles est associé à différentes périodes critiques dans le temps (Daw, 2009), cette étude longitudinale pourrait révéler des associations avec l'exposition prénatale qui n'étaient pas

apparentes chez les enfants inuits lors d'une étude de PEVs réalisée à l'âge de cinq ans (Saint-Amour, et al., 2006).

5.3 Objectifs et hypothèses communs aux deux études

- ❖ Étudier la période d'exposition, pré ou postnatale, qui semble avoir une plus grande influence sur le développement du cerveau des enfants. La période gestationnelle étant particulièrement importante dans le développement cérébral, il est attendu que l'exposition prénatale soit davantage associée à des altérations attentionnelles et visuelles.
- ❖ Déterminer Examiner si les trois CE classiques étudiés affectent sont reliés de façon similaire ou différentielle le cerveau avec les altérations cérébrales. Compte tenu de leurs nombreuses caractéristiques distinctives, il est attendu que le MeHg, le Pb et les BPCs n'affecteront pas les mêmes ne seront pas associés avec les mêmes atteintes fonctions attentionnelles et visuelles.

La réalisation de ce projet de recherche permettra d'élargir le champ des connaissances sur la neurotoxicité développementale associée aux CE classiques. Les deux études longitudinales permettront d'identifier les déficits à long terme associés à l'exposition pré et postnatale aux contaminants. Ce projet permettra ainsi de mieux comprendre les relations entre le cerveau en développement et les agents toxiques présents dans l'environnement des enfants. L'exposition aux CE est une préoccupation actuelle non seulement pour la communauté inuite, mais aussi pour la population générale, également exposée de façon chronique aux contaminants dans l'environnement. Cette réalité nécessite donc d'y orienter la recherche afin de comprendre et, ultimement, de mieux intervenir.

Chapitre 2: Articles scientifiques

Article 1: Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm

Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm

Article en révision dans la revue *Neurotoxicology and Teratology* (Décembre 2014)

Audrey-Anne Ethier^a, Gina Muckle^b, Sandra W. Jacobson^c, Pierre Ayotte^{d,e}, Joseph L. Jacobson^c, and Dave Saint-Amour^{a,f}

^aCentre de recherche, CHU Sainte-Justine. 3175, Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5.

^bÉcole de psychologie, Université Laval, Pavillon Félix-Antoine-Savard, 2325, rue des Bibliothèques Québec, Canada, G1V 0A6.

^cDepartment of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University, 3901 Chrysler Drive, Suite 2-C, Detroit, Michigan, MI 48201, United States .

^dAxe santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche du CHU de Québec, 2875 boul. Laurier, Québec (Québec), Canada, G1V 2M2.

^eDépartement de médecine sociale et préventive, Faculté de Médecine, 1050, avenue de la Médecine, Pavillon Ferdinand-Vandry, Université Laval, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6.

^fDépartement de psychologie, Université du Québec à Montréal, 100 rue Sherbrooke Ouest, Montréal, Pavillon Adrien Pinard, Montréal, Québec, Canada. H2X 3P2

Corresponding author: Dave Saint-Amour, Université du Québec à Montréal, 100 rue Sherbrooke Ouest, Montréal, Pavillon Adrien Pinard, Montréal, Québec, Canada. H2X 3P2
Phone (514) 987-3000 # 7698, fax: (514) 987-7953

This manuscript is dedicated to the memory of our friend and colleague, Dr. Éric Dewailly. As a physician-scientist, Éric was dedicated to assessing the impact of environmental contaminants on the life-style and health of Indigenous peoples worldwide.

Abstract

Chronic exposure to methylmercury (MeHg), lead (Pb) and polychlorinated biphenyls (PCBs) has been associated with a range of attention deficits in children, but it is not known whether selective spatial attention is also altered. We modified the classic Posner paradigm, which assesses visuospatial attention, to also assess vigilance and impulsivity. This paradigm is based on the well-documented findings that a target will be detected more quickly if a visual cue indicates beforehand where it will appear, and more slowly if the cue indicates a false spatial location. In our task, visual distractors were introduced, in addition to the classic Posner trials, to assess impulsivity, and a central smiley face, whose eye-movement cued the location of the targets, to measure spatial attention. This task was administered to 27 school-age Inuit children (mean age = 11.2 years) from Nunavik (Arctic Quebec, Canada), in which pre- and postnatal exposures to environmental contaminants had been documented from birth. After controlling for the impact of confounding variables, multivariable regressions revealed that prenatal exposures to PCBs and Pb were significantly associated with greater inattention and impulsivity, respectively, while current exposure to Pb was significantly associated with longer reaction times. Although a significant correlation was observed between cord blood PCB concentration and decreased visuospatial performance ($p = .026$), no significant association was found after adjustment for confounders. No effect was found for Hg exposures. These results suggest that our adapted Posner paradigm is sensitive in detecting a range of attention deficits in children; however, further studies using larger sample sizes are needed to establish whether or not spatial attention is impaired by environmental contaminant exposure.

Keywords: human neurotoxicity; polychlorinated biphenyls; methylmercury; lead; visuospatial attention; vigilance; impulsivity; development.

1. Introduction

Environmental contaminants are ubiquitous, and the neurotoxic effects of their exposure are of widespread concern. Children are at particular risk since the developing brain is especially vulnerable to exposure (Lidsky et al., 2006). Chronic exposure to low-level concentrations of several contaminants has been associated with cognitive deficits in children from different populations. Effects on attentional abilities are of concern given the fundamental role of attention in learning. Moreover, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most frequently diagnosed neurobehavioral disorder in children in many countries (Dodangi, et al., 2014; Perou, et al., 2013). Although the etiology of ADHD is a complex interaction between environmental, genetic and social factors, recent data suggest that exposure to environmental contaminants is also a relevant risk factor (M. Bouchard, et al., 2007; M. F. Bouchard, et al., 2010; Boucher, Jacobson, et al., 2012; Eubig, et al., 2010; Roy, et al., 2009; Sagiv, et al., 2010). The classical environmental contaminants, such as methylmercury (MeHg), lead (Pb) and polychlorinated biphenyls (BPCs), are those most associated with ADHD manifestations in the literature. Therefore, for this proof-of-concept study, the neurotoxic effects of these three contaminants were examined with our new attentional paradigm.

MeHg, a contaminant found in fish and marine food, has been associated with attention problems in children from several coastal populations. In studies of school-age children, prenatal and current exposures to MeHg were associated with poorer short-term memory, a brain function that is closely dependent on attention (Grandjean, et al., 1997; Grandjean, White, et al., 1999). Using a Continuous Performance Task (CPT), which is specifically designed to assess impulsivity and sustained attention, prenatal exposure to MeHg was

associated with increased reaction time in children (Grandjean, et al., 1997), an effect that continued to be evident at 14 years old (Debes, et al., 2006; Julvez, et al., 2010). An association between prenatal exposure to MeHg and the behavioural symptomatology of ADHD in school-age children was also found in different studies (Boucher, Jacobson, et al., 2012; Sagiv, Thurston, Bellinger, Amarasiriwardena, et al., 2012).

The association of exposure to Pb, a contaminant found ubiquitously in the environment, with attention deficits in children is well established, even at low exposure levels. Postnatal exposure to Pb was related with a poorer performance on a visual attention task (Surkan, et al., 2007). Current Pb level was also associated with several indicators of impulsivity and inattention in children such as behavioural indicators (Plusquellec, et al., 2010; Plusquellec, et al., 2007), parental and teacher reports (Fergusson, et al., 1993), performance on the Go/No-Go task (Boucher, Burden, et al., 2012) or on the CPT (Y. Kim, et al., 2010; Walkowiak, et al., 1998). Such associations have been identified early in development (Plusquellec, et al., 2007), and there is evidence that impulsivity and attention deficits might persist in adolescence (Fergusson, et al., 1993). Current Pb exposure was also related to ADHD and conduct disorders in several cohorts of children and adolescents (Braun, et al., 2008; Braun, et al., 2006; S. Kim, et al., 2013).

Although their production has been banned worldwide for several decades (Xu, et al., 2013), PCBs are still highly persistent organochlorine compounds in the environment and bioaccumulate in fish and sea mammals. Chronic prenatal exposure to PCBs at low-levels was associated with a reduction of alertness in a sample of newborn infants (Sagiv, et al., 2008).

As with MeHg and Pb, associations between PCB exposure and attention have been found in children as early as the first few days of life. In studies conducted at school-age, prenatal PCB exposure was related to executive dysfunctions (Forns, Torrent, Garcia-Esteban, Grellier, et al., 2012), greater reaction time variability (Sagiv, Thurston, Bellinger, Altshul, et al., 2012), inattention (J. L. Jacobson, et al., 2003; Sagiv, Thurston, Bellinger, Altshul, et al., 2012), impulsivity (J. L. Jacobson, et al., 2003; P. Stewart, et al., 2003; P. Stewart, et al., 2005) and more ADHD-like behaviours (Sagiv, et al., 2010). Postnatal exposure to this contaminant was also associated with various measures of inattention across multiple tests (Boucher, Burden, et al., 2012; Forns, Torrent, Garcia-Esteban, Caceres, et al., 2012).

In all the aforementioned studies, attention capacities have been assessed with standardized questionnaires or behavioural coding or with computerized tasks that are mostly based on the CPT paradigm. Although it is widely used to assess sustained attention, the CPT does not permit examination of some important basic attentional processes, such as orientation in space. Spatial attention refers to a brain function by which a particular location in the visual field is selected for optimal processing; that is, to quickly select relevant information in the environment (Atkinson, et al., 1992). This type of attention appears early in development and is particularly important for numerous tasks, including reading. Although some studies have examined some visuospatial functions (e.g., visuospatial reasoning, discrimination or memory) in relation with environmental contaminant exposure in children (Chevrier, et al., 2009; Forns, Torrent, Garcia-Esteban, Grellier, et al., 2012; Grandjean, Budtz-Jorgensen, et al., 1999; Grandjean, White, et al., 1999), none has specifically investigated the capacities of orienting, engaging and disengaging attention in visual space. Furthermore, many factors, such as

predictability, which is known to control or influence attention deployment and performance, were often not taken into account by researchers investigating the impact of environmental contaminant exposure on brain function (with the CPT or other tests). For example, if a target is always presented at the same location, then its selection and identification can occur more quickly (and distractors become less disruptive) than if the location is not known ahead of time (Plude, et al., 1986). The temporal predictability of distractor information is also important in determining the ease of maintaining the focus of attention on target information. For example, if the presentation at regular and predictable intervals of the distractors can be anticipated, then the task is likely to be less sensitive in detecting impulsivity than if the distractors are presented at random or unpredictable intervals on a trial-by-trial basis (Connor, et al., 2004). Thus, assessments of spatial attention need to take into consideration the limitations of tests used in previous studies on child attention and environmental contaminants.

The current proof-of-concept study aimed to pilot a new protocol to evaluate the engagement and disengagement of visual attention in space in relation to environmental contaminant exposures in children, while simultaneously assessing common attention outcomes such as errors of commission, omission and reaction time. To this end, we examined a small group of children from the Nunavik Child Development Study (NCDS), who displayed higher contaminant levels than those observed in the general population in North America (J. L. Jacobson et al., 2008; Muckle, et al., 2001b). Prenatal exposure to Hg in Nunavik is 15 to 20 times higher than in southern Quebec's general population, and 2 to 4 times higher for PCBs and Pb (Rhainds et al., 1999). While the MeHg and PCBs are mostly found in Beluga meat

and marine mammal fat, respectively (Lemire et al., 2014), the main source of Pb exposure comes from the consumption of contaminated meat from birds and animals killed with Pb bullets (Levesque et al., 2003).

2. Material and methods

2.1 Participants

School-age children from the village of Puvirnituk, who initially participated in the Cord Blood Monitoring Program in Arctic Quebec between 1993 and 1998 (Muckle et al., 1998), were invited to participate in an NCDS follow-up study between 2005 and 2010 (Boucher et al., 2010; Boucher, Jacobson, et al., 2012; Ethier et al., 2012; J.L. Jacobson et al., in press). A subsample of 30 of these children was recruited to participate in the present study in 2009-2010. Adequate data were obtained from 27 children (mean age \pm SD = 11.2 \pm 1.1; range = 8.6-12.6 years; 18 boys; normal visual acuity - 20/20 or better); two had technical data acquisition problems and one failed to cooperate. The research procedures were approved by the Wayne State University, Laval University, and Sainte-Justine Hospital ethics committees.

2.2 Contaminant and nutrient analyses in biological samples

Pre- and postnatal exposure to Hg, Pb and PCBs were documented at birth from the Cord Blood Monitoring Program, and at school age from a venous blood sample obtained from each child on the day of testing. Concentration of docosahexaenoic acid (DHA), an important omega-3 fatty acid, was also measured at these two time points. The analyses were performed at the *Laboratoire de Toxicologie INSPQ*, except for DHA, which was analyzed at the University of Guelph Lipid Analytical Laboratory. Detailed analytical and quality control

laboratory procedures are described elsewhere (Dallaire et al., 2014; Ethier, et al., 2012). The 14 most prevalent PCB congeners (IUPAC nos. 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187) were measured in purified plasma extracts using gas chromatography-mass spectrometry. Because previous studies have shown that PCB congener 153 is highly correlated with the other aforementioned PCB congeners and pesticides (Ayotte, et al., 2003; Cartier, Muckle, et al., 2014; Muckle, et al., 2001a; Ulbrich, et al., 2004), PCB congener 153 was used here to represent exposure to organochlorine compounds. Furthermore, the PCB 153 congener is of particular interest because it is highly persistent with an elimination half-life of 14.4 years (Ritter, et al., 2011). It is the congener found in the highest concentration in human adipose tissue (Faroon, et al., 2000). Since Hg, Pb and PCB 153 concentrations followed log-normal distributions, analyses were conducted with natural log-transformed values for these variables, for both prenatal and current exposure.

2.3 Visuospatial attention-shift paradigm

An adaptation of the Posner attention-shift paradigm (M.I. Posner, et al., 1980) was administered to all participants. This paradigm is based on the principle that a visual stimulus will be detected more quickly if a visual cue indicates beforehand on which side of the visual field it will appear (valid condition), and more slowly if the cue indicates the opposite side (invalid condition). Typically, the task is performed on a computer monitor, where two rectangles, displayed laterally from a central fixation point, define two specific spatial regions in which the stimuli are presented. The target, preceded by a visual cue, is presented either in the cued rectangle (valid trial) or the uncued rectangle (invalid trial). The participant is asked to press a single key (typically a mouse button or space bar on a computer keyboard) with

his/her dominant hand as quickly as possible following each target onset. In the valid condition, the participant takes advantage of the cue to orient and engage his spatial attention, which results in a faster reaction time. In the invalid condition, however, the reaction time is longer presumably because of the disengagement of attention at the expected location, i.e., to the shift and reengaging of attention to the actual location of the target. The difference between the 'invalid' and 'valid' reaction times is referred to as the validity effect (Langley et al., 2011; Perchet, et al., 2000; Perchet, et al., 2001; M. Posner et al., 1987). As shown by previous studies, a smaller validity effect generally indicates a more efficient attentional resource allocation, while a larger validity effect reflects a deficit in spatial attentional resource regulation (K. N. Johnson, et al., 2012; Perez-Edgar, et al., 2005; Perez-Edgar, et al., 2006). Thus, in the classical Posner paradigm, two different types of outcomes are obtained, the reaction time and errors of omission, which allow the study of engagement and disengagement of spatial attention, the validity effect, vigilance and inattention.

In the present study, the Posner paradigm was adapted for testing children and modified to assess general attention capacities (Fig. 1). The central fixation point was replaced by a smiley face (1 degree diameter), whose eye movement (200 ms in duration) acted as the visual cue to indicate the location of the target onset. The target was a high-contrast (95%) horizontal grating presented for 150 ms with a diameter of 2 degrees, and a spatial frequency of 2 cycles per degree. The participant was instructed to maintain fixation at the smiley face's nose, which was visible throughout the experiment. Cue direction was randomized, with equal probability. The visual cue preceded the appearance of the target, either on the same side (valid trial) or on the opposite side (invalid trial), with 70% and 30% probability, respectively. The participant

was instructed to quickly press the space bar when the target appeared in any of the boxes, which were located at 5 degrees from the smiley face (see Fig. 1). Distractor stimuli (vertical gratings with a size of 2 degrees, a spatial frequency of 2 cycles per degree and a duration of onset of 150 ms) were embedded in the stimulus presentation (65% of the trials). Since the participant was asked to respond only to the target stimuli (horizontal gratings), this experimental condition allowed us to assess inhibition control and impulsivity. The interval between the cue and the target, or the distractor, was 200 ms. The inter-trial interval (a trial was defined as between the beginning of the cue and the onset of the button press) ranged from 500 to 1500 ms ($M = 1000$ ms). Stimuli were generated using Matlab® software (Math Works, Inc., Natick, MA) and presented with Presentation software (Neurobehavioral Systems, Inc. San Paolo, CA).

Figure 1

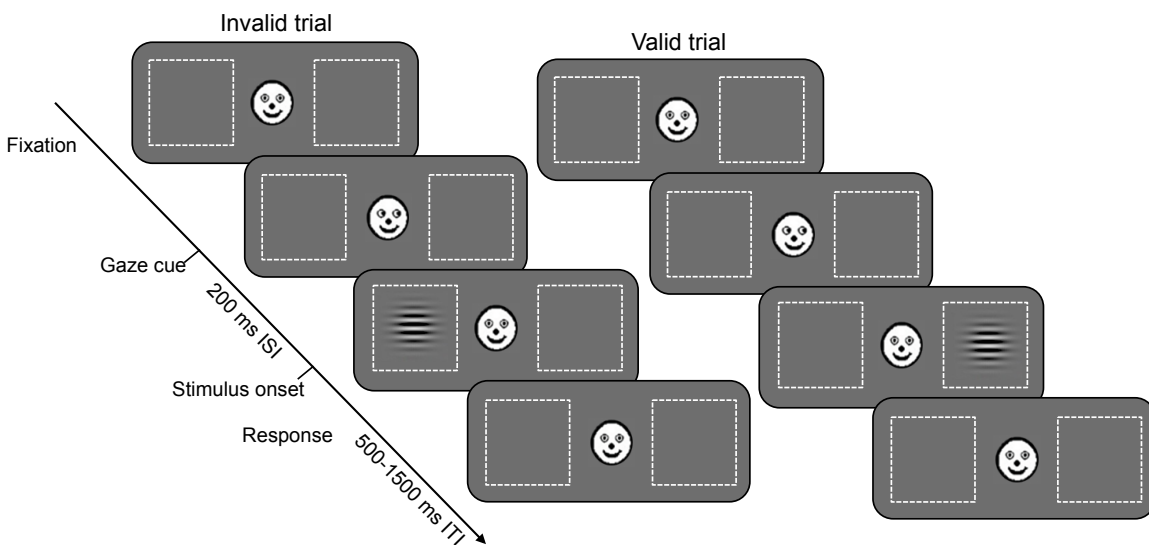


Figure 1 legend: Visuospatial attention-shift task. The classic Posner paradigm was adapted for testing children and assessing more general attention capacities. The timeline is shown for a valid (left side) or an invalid (right side) trial for target stimuli (horizontal grating). Note that no-go distractors (vertical grating) were also presented under the same conditions. ISI = inter-stimulus interval, ITI = inter-trial interval.

Reaction times were measured (in ms) from the onset of the target to the space bar response. Four types of responses were also recorded: *hit* (a target appeared and the participant responded), *omission* (a target appeared and the participant failed to respond), *correct inhibition* (a distractor appeared and the participant did not respond) and *false alarm* (a distractor appeared and the participant responded). Omissions reflect inattention where as false alarms reflect hyperactivity-impulsivity (Barkley, 1991; Epstein et al., 2003). These two types of errors were calculated in percentage according to the total number of targets or distractors (omission = number of omissions/number of targets x 100; false alarm = number of false alarms/number of distractors x 100). An index of *accuracy* was also calculated in percentage, by subtracting the rate of false alarms from the rate of hits, to obtain an indicator of sustained attention (Losier et al., 1996; P. Stewart, et al., 2005). Each child was administered a 22-trial practice with verbal feedback to familiarize him/her with the task. The experiment consisted of 184 trials divided into two blocks (92 trials each), which were separated by a short break during which a snack was offered (12-14 min total duration). All reaction times shorter than 200 ms were discarded as anticipatory responses (i.e., when the participant responds before his brain has time to process the presented stimulus). A failure to respond within 2.5 standard deviations of a participant's own mean reaction time was considered an error of omission. The outcomes of interest with this adapted Posner paradigm were the reaction times, accuracy and errors (number of omissions and false alarms). The experimenter was blind to the exposure levels of the participants.

2.4 Statistical analysis

Demographic background characteristics, contaminant exposures and performance measures were examined to detect potential outliers. The assumption of normality of distribution was checked for each variable by visual inspection, and all the variables were normally distributed, except the contaminant exposures that were log-transformed (i.e., Hg, Pb and PCB). The outcome variables were also examined and were all normally distributed with kurtosis and skewness values ranging from -1.5 to 1.5. Intercorrelations between contaminants were also examined to ensure the absence of multicollinearity. All the statistical analyses were performed using SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Based on our previous studies in this population of children, the following potential confounding variables were examined: sex, age at testing time, socioeconomic status of the primary caregiver assessed on the Hollingshead Index (2011), breastfeeding duration and maternal consumption of alcohol (yes/no), marijuana (yes/no) and cigarettes (yes/no) during pregnancy, documented by retrospective self-report at time of testing (Muckle et al., 2011). Cord and current plasma DHA levels were also examined as potential confounders. To investigate the effect of prenatal exposure to a contaminant of interest (Hg, Pb or PCB 153), current exposure to the contaminant was considered, as well as the exposures to the other contaminants (prenatal and current exposures). The same method was applied to investigate the effect of postnatal exposure.

The association between each contaminant exposure and attentional performance was examined in a series of hierarchical multiple regression analyses. Control variables that were

related to the outcome in question at $p < .20$ were entered in each regression model using a change-in-estimate procedure, starting with the one most strongly associated with the attentional performance measure. A control variable was retained if its addition to the model changed the magnitude of the β coefficient of the contaminant of interest by at least 10% (Boucher, Jacobson, et al., 2012; Ethier, et al., 2012; J. L. Jacobson, et al., 2008). This change-in-estimate approach, which favours parsimonious models by keeping only the influential control variables, is based on the work of Greenland and Rothman (1998) and Maldonado and Greenland (1993), which showed that a p value of 0.20 is effective in protecting against the risk of Type I error but that retention of only those control variables that alter the effect of the exposure by at least 10% guards against a loss of precision. The effect of a contaminant exposure on an attentional outcome was considered significant at $p < .05$ after controlling for confounders.

3. Results

Descriptive statistics for the contaminant exposures, potential confounders, and attentional performance measures are presented in Table 1. As expected, reaction time to detect the targets in the valid condition was significantly faster than in the invalid condition ($t(26) = 4.70$, $p = .00007$), providing support for the validity of our Posner task to accurately assess visuospatial attention.

Hierarchical multiple regression analyses were conducted to assess the association between the contaminant exposures and attentional performance measures after controlling for potential confounders (Table 2). The valid and invalid conditions were pooled to maximize the

statistical power for the reaction time analyses. No association was found between Hg exposure and reaction time or any other outcome, either for pre- or postnatal exposure. Pb and PCB blood concentrations at testing time, however, were associated with decreased reaction time ($p < .10$), although this association was significant only for Pb ($\beta = 0.52, p = .028$) after adjustment for potential confounders. The corresponding raw (unstandardized) regression coefficient revealed that a logarithmic increase of one unit in child blood Pb concentration corresponded to an increase of 81 ms in reaction time ($B = 81$).

Cord PCB concentration was strongly associated with an increase in omission errors ($\beta = .60, p = .001$). As such, according to the corresponding raw regression coefficient ($B = 4.5$), a logarithmic increase of one unit in cord blood PCB concentration was associated with an increase of 4.5% on omissions. A significant association was also found between cord Pb and false alarms ($\beta = .42, p = .015$), such that a logarithmic increase of one unit in cord blood Pb concentration was associated with an increase of 4.4% on false alarms, according to the corresponding raw regression coefficient ($B = 4.4$). Although the relation of PCB exposure at testing time to response accuracy fell just short of statistical significance ($p = .072$), this negative correlation did not reach any significance in the multiple regression analyses. Finally, a significant correlation was observed between cord blood PCB concentration and visuospatial Posner performance, as seen with the validity effect ($p = .026$), but no significant association was found after adjustment for potential confounders.

Table 1. Descriptive statistics for the study sample (N= 27)

Variables	N	Mean	SD	Range
Concentration of contaminants and nutrients				
<i>At birth (cord blood)</i>				
Mercury (µg/dL)	27	2.1	1.1	0.6 - 4.8
Lead (µg/dL)	27	5.4	4.1	1.2 - 17.8
PCBs (µg/kg lipids)	27	107.2	92.1	23.4 - 432.9
DHA (% phospholipids)	27	3.7	1.3	1.5 - 7.5
<i>At 11 years (blood sample)</i>				
Blood mercury (µg/dL)	27	0.6	0.4	0.1 - 2.0
Hair mercury (µg/g)	27	8.1	5.3	0.7 - 24.0
Lead (µg/dL)	27	3.0	1.7	1.0 - 7.9
PCBs (µg/kg lipids)	27	54.2	31.3	12.6 - 138.3
DHA (% phospholipids)	27	2.5	0.8	0.8 - 4.5
Other control variables				
Sex (% boys)	27	66.7		
Child age at the time of testing (years)	27	11.2	1.1	8.6 - 12.6
Breastfeeding duration (months)	27	15.8	17.7	0 - 60
Socioeconomic status of the primary caregiver	27	27.4	9.2	11 - 45
Smoking during pregnancy (% yes)	27	100		
Marijuana use during pregnancy (% yes)	27	51.9		
Alcohol during pregnancy (% yes)	27	70.4		
Attentional performance				
Valid reaction time (ms)	27	554	92	419 - 796
Invalid reaction time (ms)	27	617	98	457 - 923
Omission error (%)	27	7.6	5.9	0 - 22.1
False alarm (%)	27	13.3	7.1	1.7 - 27.6
Accuracy (%)	27	76.2	12.2	48.1 - 95.3

Table 2. Associations between contaminant concentrations in cord and child blood and attentional performances

Performance	Hg				Pb				PCBs			
	Cord		Child		Cord		Child		Cord		Child	
	<i>r</i>	β	<i>r</i>	β	<i>r</i>	β	<i>r</i>	β	<i>r</i>	β	<i>r</i>	β
Reaction time	0.12	0.12 ^{a,b,n,f}	0.07	-0.28 ^{a,b,n}	0.01	0.02 ^{a,b,n,f}	-0.07	0.52* ^{a,b,n}	-0.22	-0.16 ^a	0.33[†]	0.33[†]
Omission error	0.16	-0.07 ^{m,g}	-0.08	-0.16 ^m	-0.06	-0.02 ^{m,g}	-0.17	-0.10 ^{m,g}	0.60***	0.60***	-0.037	-0.01 ^{m,g}
False alarm	0.04	-0.08 ^{f,k}	0.04	-0.01 ^{f,k}	0.36[†]	0.42* ^f	0.05	-0.06 ^{f,k}	-0.11	-0.12 ^{f,k}	-0.21	-0.17 ^{f,k}
Accuracy	-0.04	-0.01 ^{f,n,j,h,a}	0.32	0.29 ^{f,n}	-0.22	-0.27 ^f	-0.14	-0.17 ^{f,n}	-0.07	0.03 ^{f,n,j,h,a}	0.35[†]	0.10 ^{f,j,h,a}
Validity effect	-0.04	-0.12 ^{h,m,c}	-0.03	-0.02 ^{h,m,c}	0.01	-0.05 ^{h,m}	-0.09	-0.13 ^{h,m}	0.43*	0.22 ^{h,c}	-0.24	0.09 ^{h,m,c}

Coefficients with a *p*-value < .10 are highlighted in bold according as follows : † *p* < .10 * *p* < .05, ** *p* < .01, *** *p* < .0001.

β refers to the standardized regression coefficients after controlling for confounders. The confounding variables included in the final regression models were:

- ^a Gender
- ^b Child age
- ^c Breastfeeding duration
- ^d Smoking during pregnancy
- ^e Marijuana use during pregnancy
- ^f Alcohol during pregnancy
- ^g Cord DHA
- ^h Current DHA
- ⁱ Cord Hg
- ^j Current Hg
- ^k Cord Pb
- ^l Current Pb
- ^m Cord PCBs
- ⁿ Current PCBs

4. Discussion

The main objective of this proof-of-concept study was to develop a protocol to effectively assess both visuospatial and sustained attention in a single task in relation to prenatal and childhood exposures to environmental contaminants in school-age children. The significant difference between the valid and the invalid reaction times supports the validity of our Posner paradigm to assess visuospatial attention, particularly the endogenous attention deployment on visual selection. Indeed, participants used the information from the cue to consciously control,

orient and engage their attention to prepare their response to the target and hence improve its detection, as revealed by shorter reaction times when the cue was valid. After adjusting for control variables, adverse associations were found in several dimensions of attention for two of the three contaminants of interest. Prenatal exposures to PCBs and Pb were significantly associated with more errors of omission and more errors of false alarm, respectively, while current exposure to Pb was significantly associated with longer reaction times. These results show that Pb and PCBs contribute to inattention and impulsivity outcomes in exposed children. Our pilot study, conducted in a subsample of Inuit children, show the usefulness of our task for further studies investigating attentional functions in relation to deleterious impacts of multiple chemical exposure.

Although cord blood PCB concentration was significantly related to poorer visuospatial attention, the association was no longer significant after adjustment for confounders, i.e., current DHA exposure and breastfeeding duration (see Table 2). This result may appear somewhat surprising considering that visuospatial attention involves a large neuronal network and several subsystems of attention (Fan, et al., 2005) and that there is a vast literature on alterations of general attention functions (e.g., inattention and impulsivity) associated with contaminant exposure, including findings in the present study. Although we recognized that our sample size was small, it seems that statistical power was nonetheless sufficient enough to reveal some significant attention deficits (omission and false alarm) in association with Pb and PCB exposures. The question remains open whether or not the weak association found for visuospatial attention is related to a lack of statistical power or a lack of alteration for this specific outcome.

No association was found between Hg exposure and attentional performance. Although some studies have reported an effect of MeHg on attention (Boucher, Jacobson, et al., 2012; Debes, et al., 2006; Grandjean, et al., 1997; Grandjean, White, et al., 1999; Julvez, et al., 2010), several studies found no relation between this contaminant and attentional function (Boucher, Burden, et al., 2012; S. Kim, et al., 2013; Nicolescu et al., 2010). This inconsistency may partly be explained by the difficulties in separating the neurotoxic effect of MeHg from the beneficial effect of fish intake. In a prospective birth cohort study, Sagiv and colleagues (Sagiv, Thurston, Bellinger, Amarasiriwardena, et al., 2012) reported in 8-year-old children a protective association of prenatal fish consumption during pregnancy on ADHD-related behaviour, suggesting that the benefits of fish intake may mask some of the detriments of MeHg exposure. In the present study, pre and postnatal exposures to DHA were examined, but this covariable was included into very few final regression models because of its too-weak influence on the outcomes (i.e., it did not meet our statistical covariable selection criteria). To truly control for the potential beneficial effect of DHA (including its potential interaction with mercury), as well as of other nutrients, such as eicosapentaenoic acid (EPA) or selenium, a much larger sample size would have been necessary. More studies are needed to understand under what circumstances MeHg exposure might disrupt attention function.

4.1 Neurotoxicity of prenatal exposure to PCBs

The effect of PCBs specifically found for prenatal exposure suggested that the neurotoxic effects of this contaminant on attention are more deleterious when exposure occurs during the gestational period than during the child's postnatal development. Errors of omission usually indicate a problem of inattention and the relation found with prenatal exposure to PCBs has

also been reported in others studies. In Michigan and Massachusetts, more errors of omission were found in school-age children exposed to PCBs during pregnancy on different attentional tasks, a Digit Cancellation task and a CPT, respectively (J. L. Jacobson, et al., 2003; Sagiv, Thurston, Bellinger, Altshul, et al., 2012). Furthermore, the relation between prenatal PCB exposure and inattention seems to be already evident early in postnatal development. Two studies using infant behavioural assessments show a reduction of alertness and more inattention behaviours (i.e., the proportion of time the infant looked away from the test material and examiner) before 1 year of age—one in Massachusetts (Sagiv, et al., 2008); the second in Arctic Quebec (Verner et al., 2010).

However, the relation between PCBs and inattention was not found on a CPT in the Oswego studies (P. Stewart, et al., 2003; P. Stewart, et al., 2005). In that cohort, exposure to PCBs during the prenatal period was associated with more commission (false alarm) than omission errors. A significant relation between prenatal PCB exposure and false alarms was also seen in the Michigan cohort on a CPT, in addition to the association between exposure to this contaminant and errors of omission on the Digit Cancellation task mentioned above (J. L. Jacobson, et al., 2003). Overall, prenatal exposure to PCBs is associated with either omission errors (inattention), commission errors (impulsivity) or both, but all reflect a deficit of sustained attention (Riccio et al., 2001). Between studies, differences in the relative proportion of targets vs. distractors may explain, at least in part, some of the differences in study findings since this ratio impacts on attentional effort and response bias, which may in turn change the propensity to make more commission or omission errors (Silverstein et al., 2004).

As mentioned by Eubig et al. (2010) in their review paper, there are some inconsistencies regarding the neurotoxic effects of PCB exposure in children, which may be partly explained by variation in doses and timing of exposure or congener mix. Regarding the timing of exposure, critical windows of vulnerability to the adverse effects of PCB exposure have been proposed during development not only during gestation but also after birth (Verner, et al., 2010). Using physiologically based pharmacokinetic modeling (PBPK), based on prenatal exposure, Verner et al. (2010) simulated the levels of exposure for each month during the 1st year of life to examine time-specific associations between modeled PCB levels and 11-month infant behaviours. Whereas inattention was related to prenatal exposure, non-elicited motor activity was best predicted by postnatal exposure, with the strongest association obtained for simulated PCB levels during the 4th month of life. By contrast to the postnatal exposure for which several measures can be taken at different time-points, or simulated with the PBPK modeling during the first year of life, critical periods during intrauterine development are much more difficult to study in humans, particularly because cord blood sample during pregnancy (cordocentesis) is a highly specialized medical test with potential risks for the foetus. However, the heterogeneity among some results found in the literature related to prenatal exposure to PCBs may partly be explained by the different timings of exposure during the gestational period, even considering the long half-life of this contaminant. For example, exposure during the first trimester may be more critical for the neurological development of the child for some early fetal brain development (e.g., cell proliferation, migration, etc.), which are essential in building the core of some neural networks. In other words, two children with the same level of PCBs in cord blood at birth may have been exposed differently during the gestation and show postnatal deficits of different severities. Although some studies have

tried to document contaminant exposure, including PCBs, during the different trimesters by analyzing food intakes before and during pregnancy using a food frequency questionnaire (e.g., Chan-Hon-Tong et al., 2013), this protocol is laborious and may lack precision compared to biomarkers of exposure since not all contaminants ingested by the mother reach the foetus. Finally, differences between how nutrients, other contaminants and confounding variables were controlled may also explain some inconsistencies in the results in other studies of PCBs and inattention. For example, the breastfeeding variable is not taken into account in all studies, even though it has an important protective effect on attention capacities (J. L. Jacobson, et al., 2003; Kadziela-Olech et al., 2005; Mimouni-Bloch et al., 2013). Children may show deficits with different levels of severity depending on the duration of breastfeeding. Moreover, failure to consider beneficial effects from co-exposure to DHA, a nutrient also present in fish and marine food, may obscure adverse effects of prenatal PCB exposure (Strain et al., 2008).

4.2 Neurotoxicity of pre- and postnatal exposure to Pb

Although the deleterious effect threshold for postnatal Pb exposure initially determined by the World Health Organization was 10 µg/dL (WHO, 1995) and was more recently lowered to 5 µg/dL by US authorities (CDC, 2014), several studies have found an association of even lower level (≤ 5 ug/dL) exposure to Pb with altered attentional ability (Braun, et al., 2006; Chiodo et al., 2004; S. Kim, et al., 2013; Nigg et al., 2008). Our finding is consistent with these studies, as low-level Pb was related to reduced attention and response inhibition depending on the time of exposure. Indeed, prenatal exposure was associated with an increase of false alarm errors, which reflects impulsivity and hyperactivity. An association between Pb exposure during

pregnancy and hyperactive behaviours as assessed by the Behaviour Rating Scale was previously reported in Inuit infants from the same Nunavik cohort (Plusquellec, et al., 2007).

Although impulsivity is often associated with postnatal exposure to Pb, the impact of prenatal exposure has not been analyzed in many previous studies since the main sources of exposure in the general population (e.g., dust, paint, drinking water, etc.) are thought to be postnatal (Braun, et al., 2006; Fergusson, et al., 1993). Our research team has previously reported that postnatal exposure to Pb at 5 and 11 years of age in Nunavik children was associated with impulsivity (Boucher, Burden, et al., 2012; Plusquellec, et al., 2010) and ADHD-like symptoms (hyperactive-impulsive type) (Boucher, Jacobson, et al., 2012), with a negligible contribution from prenatal exposure. However, these findings do not preclude the possibility that prenatal exposure is also involved in deficits observed later during childhood. The data from our new paradigm suggest that prenatal exposure to Pb can also have an adverse impact on the ability of the child to inhibit a response. This Pb-related impulsivity association is of particular concern since it supports the links found in other studies of environmental Pb exposure to ADHD (Boucher, Jacobson, et al., 2012; Ha et al., 2009; S. Kim, et al., 2013; Y. Kim, et al., 2010; Nicolescu, et al., 2010; Nigg, et al., 2008) and potentially to an increased risk for juvenile delinquency (Needleman et al., 2002; Needleman et al., 1996).

In the present study, current exposure to Pb is significantly related to a slower reaction time to the target in our version of the Posner paradigm. This decrease in response speed may represent inattention and/or a lack of vigilance. Slower processing speed was also observed in U.S. children exposed to low levels of Pb (< 10 µg/dL) on a Symbol Search task (Surkan, et

al., 2007). A similar finding was also reported in a Detroit study where longer response time on a CPT was associated with low level exposure to Pb (mean = 5 µg/dL) in school-age children (Chiodo et al., 2007). The relation between current Pb exposure and inattention is also consistent with a previous Nunavik birth cohort study using a behaviour video coding system (Plusquellec, et al., 2010). However, in all previous studies showing a link between Pb exposure and slower RT, the possibility of a motor processing deficit cannot be excluded.

4.3 Limitations

Our study has several strengths, including examining multiple contaminants and using an objective measure of attention rather than a parent or teacher questionnaire. Our adapted Posner paradigm, with the addition of visual distractors, has the advantage of assessing inattention and impulsivity, in addition to visuospatial attention. However, it also has some limitations.

For the present proof-of-concept study, only a subsample of Inuit children from the Nunavik cohort was recruited, limiting the statistical power due to small sample size. Another important limit is the absence of a neutral (no cue) condition that is often included in Posner tasks. A neutral condition was intentionally not added in the task to reduce testing duration (and therefore minimise fatigue effects and maximize data collection quality), although this limited the interpretation of the data. Indeed, the neutral condition allows more precise examination of visuospatial attention processes from additional reaction time calculations; that is, attentional engagement (neutral reaction time minus valid reaction time) and attentional disengagement (invalid reaction time minus neutral reaction time). Although a longer

engagement to a cued spatial location is often associated with a delayed disengagement (Langley, et al., 2011), studies in the literature suggest that both processes do not work always together and can be dissociated. For example, Posner et al. (1984) reported in patients with parietal brain injury that a longer reaction time in the invalid condition is not necessary accompanied by a delay of attention engagement to valid targets. Such a specific dysfunction of attention disengagement can only be revealed from a neutral (no cue) condition. As a consequence, our data do not allow interpreting the origin of the behavioral results from the visuospatial cue task.

As it is often done in Posner tasks, the reaction times measured during the experiment were pooled together in our analysis. However, more insights on the integrity of sustained attention, which has been shown to be altered by contaminant exposure, could have been achieved if responses were analyzed across time. Indeed, as typically reported in CPT tasks, reaction times tend to become longer as a function of time in children with a deficit of sustained attention (K. A. Johnson et al., 2007). This was not be addressed here for two reasons. First, a short break was introduced between the two blocks in our task. This break aimed to reduce fatigue and better assess spatial attention in children, which was the primary objective of the study. On the other hand, this break made the sustained attention dimension of the task less challenging. Second, the number of trials was not sufficiently large for data binning, i.e., for conducting analyses on reaction times divided into categories as a function of the experiment duration. Although, the index of accuracy gives us a certain indication of sustained attention, a more careful examination of sustained attention using Posner-type tasks should be addressed in future studies.

Another limitation concerns the way that attention was assessed, i.e., through reaction time. Indeed, reaction time can depend on attention paid to sensory information but also on the concomitant motor response. Motor function was not specifically assessed in the present study, although there is some evidence that environmental contaminants can be associated with motor deficits (Dietrich et al., 1993; Gladen et al., 1988; Harada, 1995; Huisman et al., 1995; Wasserman et al., 2000). In future studies, the addition of a motor task, in conjunction with the Posner task, would help to establish if a reduction in reaction time is due to attentional or motor difficulties.

5. Conclusion

This study investigated the relation between pre- and postnatal exposure to environmental contaminants and attention in school-age children, with a particular interest in visuospatial attention. Prenatal exposure to PCB was associated with an increase in the number of omission errors, while prenatal exposure to Pb was associated with an increase in the number of false alarms. These results suggest that inattention and impulsivity are associated with PCB and Pb exposure, respectively, during pregnancy. In addition, current exposure to Pb was associated with longer reaction times, which may suggest a vigilance deficit in the exposed children. Our adapted Posner paradigm appears to be efficient in assessing attention capacities in children and may, therefore, improve our understanding of how environmental contaminants contribute to the etiology of some disorders, such as ADHD. Although no effect was found on visuospatial attention in the present study, further research with a larger sample size is needed to better assess the effect of environmental contaminants on this important attentional domain.

6. Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

We are grateful to the Inuit population from Nunavik for their participation in this study. We also thank the medical and health care professionals from the village Health Centers and nursing stations for their critically important assistance. We gratefully acknowledge the longterm support of the Municipal Councils of Puvirnituk, Inukjuaq and Kuujuuaq, the Centre de Toxicologie du Québec, the Public Health Department of Nunavik and the Nunavik Nutrition and Health Committee. We thank Renee Sun for her work in the data collection, Jocelyne Gagnon and Neil Dodge for data management, and Mathieu Simard for his contribution in data analysis. This research was supported by the National Institute of Environmental Health and Sciences/U.S. National Institutes of Health (R01 ES07902 to J.L.J.), Indian and Northern Affairs Canada-Northern Contaminants Program (G.M.), the Joseph Young, Sr., grant from the State of Michigan (S.W.J.), the Canadian Institutes of Health Research (MOP 115081 to D. S-A.), the CIHR, FRSQ and Nasivvik Centre (A.A.E.) and the Nunavik Regional Board of Health and Social Services.

References

- Atkinson, J., Hood, B., Wattam-Bell, J., & Braddick, O. (1992). Changes in infants' ability to switch visual attention in the first three months of life. *Perception, 21*(5), 643-653.
- Barkley, R. A. (1991). The ecological validity of laboratory and analogue assessment methods of ADHD symptoms. *J Abnorm Child Psychol, 19*(2), 149-178.
- Bouchard, M., Laforest, F., Vandelac, L., Bellinger, D., & Mergler, D. (2007). Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environ Health Perspect, 115*(1), 122-127.
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O., & Weisskopf, M. G. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics, 125*(6), e1270-1277.

- Boucher, O., Bastien, C. H., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, J. L., et al. (2010). Prenatal exposure to methylmercury and PCBs affects distinct stages of information processing: an event-related potential study with Inuit children. *Neurotoxicology*, *31*(4), 373-384.
- Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, E., et al. (2012). Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in Inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environ Health Perspect*, *120*(4), 608-615.
- Boucher, O., Jacobson, S. W., Plusquellec, P., Dewailly, E., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., et al. (2012). Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect*, *120*(10), 1456-1461.
- Braun, J. M., Froehlich, T. E., Daniels, J. L., Dietrich, K. N., Hornung, R., Auinger, P., et al. (2008). Association of environmental toxicants and conduct disorder in U.S. children: NHANES 2001-2004. *Environ Health Perspect*, *116*(7), 956-962.
- Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., & Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect*, *114*(12), 1904-1909.
- CDC, C. f. D. C. a. P. (2014). CDC Response to Advisory Committee on 26 Childhood Lead Poisoning Prevention Recommendations in Low Level Lead Exposure Harms 27 Children: A Renewed Call for Primary Prevention. .
- Chan-Hon-Tong, A., Charles, M. A., Forhan, A., Heude, B., & Sirot, V. (2013). Exposure to food contaminants during pregnancy. *Sci Total Environ*, *458-460*, 27-35.
- Chiodo, L. M., Covington, C., Sokol, R. J., Hannigan, J. H., Jannise, J., Ager, J., et al. (2007). Blood lead levels and specific attention effects in young children. *Neurotoxicol Teratol*, *29*(5), 538-546.
- Chiodo, L. M., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*, *26*(3), 359-371.
- Connor, C. E., Egeth, H. E., & Yantis, S. (2004). Visual attention: bottom-up versus top-down. *Curr Biol*, *14*(19), R850-852.
- Dallaire, R., Dewailly, E., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., et al. (2014). Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood. *Environ Res*, *134C*, 17-23.
- Debes, F., Budtz-Jorgensen, E., Weihe, P., White, R. F., & Grandjean, P. (2006). Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol*, *28*(5), 536-547.
- Dietrich, K. N., Berger, O. G., & Succop, P. A. (1993). Lead exposure and the motor developmental status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective Study. *Pediatrics*, *91*(2), 301-307.
- Epstein, J. N., Erkanli, A., Conners, C. K., Klaric, J., Costello, J. E., & Angold, A. (2003). Relations between Continuous Performance Test performance measures and ADHD behaviors. *J Abnorm Child Psychol*, *31*(5), 543-554.
- Ethier, A. A., Muckle, G., Bastien, C., Dewailly, E., Ayotte, P., Arfken, C., et al. (2012). Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: a prospective electrophysiological study in school-aged children. *Neurotoxicology*, *33*(5), 1075-1085.

- Eubig, P. A., Aguiar, A., & Schantz, S. L. (2010). Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect*, *118*(12), 1654-1667.
- Faraone, S. V., Sergeant, J., Gillberg, C., & Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, *2*(2), 104-113.
- Faroon, O., Jones, D., & de Rosa, C. (2000). Effects of polychlorinated biphenyls on the nervous system. *Toxicol Ind Health*, *16*(7-8), 305-333.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Lynskey, M. T. (1993). Early dentine lead levels and subsequent cognitive and behavioural development. *J Child Psychol Psychiatry*, *34*(2), 215-227.
- Forns, J., Torrent, M., Garcia-Esteban, R., Caceres, A., Pilar Gomila, M., Martinez, D., et al. (2012). Longitudinal association between early life socio-environmental factors and attention function at the age 11 years. *Environ Res*, *117*, 54-59.
- Forns, J., Torrent, M., Garcia-Esteban, R., Grellier, J., Gascon, M., Julvez, J., et al. (2012). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and child neuropsychological development in 4-year-olds: an analysis per congener and specific cognitive domain. *Sci Total Environ*, *432*, 338-343.
- Gladen, B. C., Rogan, W. J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., & Tully, M. (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr*, *113*(6), 991-995.
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., et al. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, *19*(6), 417-428.
- Grandjean, P., White, R. F., Nielsen, A., Cleary, D., & de Oliveira Santos, E. C. (1999). Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environ Health Perspect*, *107*(7), 587-591.
- Ha, M., Kwon, H. J., Lim, M. H., Jee, Y. K., Hong, Y. C., Leem, J. H., et al. (2009). Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology*, *30*(1), 31-36.
- Harada, M. (1995). Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol*, *25*(1), 1-24.
- Hollingshead, A. (2011). Four Factor Index of Social Status. *Yale Journal of Sociology*, *8*, 21-51.
- Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Lanting, C. I., van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., Fidler, V., et al. (1995). Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev*, *43*(2), 165-176.
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr*, *143*(6), 780-788.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J Pediatr*, *152*(3), 356-364.
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., & Jacobson, S. W. (in press). Relation of prenatal exposure to methylmercury from environmental sources to childhood IQ. *Environmental Health Perspectives*.

- Johnson, K. N., Conture, E. G., & Walden, T. A. (2012). Efficacy of attention regulation in preschool-age children who stutter: a preliminary investigation. *J Commun Disord*, 45(4), 263-278.
- Julvez, J., Debes, F., Weihe, P., Choi, A., & Grandjean, P. (2010). Sensitivity of continuous performance test (CPT) at age 14 years to developmental methylmercury exposure. *Neurotoxicol Teratol*, 32(6), 627-632.
- Kadziela-Olech, H., & Piotrowska-Jastrzebska, J. (2005). The duration of breastfeeding and attention deficit hyperactivity disorder. *Rocz Akad Med Bialymst*, 50, 302-306.
- Kim, S., Arora, M., Fernandez, C., Landero, J., Caruso, J., & Chen, A. (2013). Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Environ Res*, 126, 105-110.
- Kim, Y., Cho, S. C., Kim, B. N., Hong, Y. C., Shin, M. S., Yoo, H. J., et al. (2010). Association between blood lead levels (<5 mug/dL) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in school-aged Korean children. *Sci Total Environ*, 408(23), 5737-5743.
- Lemire, M., Kwan, M., Laouan-Sidi, A. E., Muckle, G., Pirkle, C., Ayotte, P., et al. (2014). Local country food sources of methylmercury, selenium and omega-3 fatty acids in Nunavik, Northern Quebec. *Sci Total Environ*.
- Levesque, B., Duchesne, J. F., Gariépy, C., Rhainds, M., Dumas, P., Scheuhammer, A. M., et al. (2003). Monitoring of umbilical cord blood lead levels and sources assessment among the Inuit. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Occup Environ Med*, 60(9), 693-695.
- Lidsky, T. I., & Schneider, J. S. (2006). Adverse effects of childhood lead poisoning: the clinical neuropsychological perspective. *Environ Res*, 100(2), 284-293.
- Losier, B. J., McGrath, P. J., & Klein, R. M. (1996). Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry*, 37(8), 971-987.
- Mimouni-Bloch, A., Kachevanskaya, A., Mimouni, F. B., Shuper, A., Raveh, E., & Linder, N. (2013). Breastfeeding may protect from developing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Breastfeed Med*, 8(4), 363-367.
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect*, 109(12), 1291-1299.
- Muckle, G., Dewailly, E., & Ayotte, P. (1998). Prenatal exposure of Canadian children to polychlorinated biphenyls and mercury. *Can J Public Health*, 89 Suppl 1, S20-25, 22-27.
- Muckle, G., Laflamme, D., Gagnon, J., Boucher, O., Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (2011). Alcohol, smoking, and drug use among Inuit women of childbearing age during pregnancy and the risk to children. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(6), 1081-1091.
- Needleman, H. L., McFarland, C., Ness, R. B., Fienberg, S. E., & Tobin, M. J. (2002). Bone lead levels in adjudicated delinquents. A case control study. *Neurotoxicol Teratol*, 24(6), 711-717.
- Needleman, H. L., Riess, J. A., Tobin, M. J., Biesecker, G. E., & Greenhouse, J. B. (1996). Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA*, 275(5), 363-369.

- Nicolescu, R., Petcu, C., Cordeanu, A., Fabritius, K., Schlumpf, M., Krebs, R., et al. (2010). Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res*, *110*(5), 476-483.
- Nigg, J. T., Knottnerus, G. M., Martel, M. M., Nikolas, M., Cavanagh, K., Karmaus, W., et al. (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry*, *63*(3), 325-331.
- Perchet, C., & Garcia-Larrea, L. (2000). Visuospatial attention and motor reaction in children: an electrophysiological study of the "Posner" paradigm. *Psychophysiology*, *37*(2), 231-241.
- Perchet, C., Revol, O., Fournier, P., Mauguier, F., & Garcia-Larrea, L. (2001). Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: an ERP study using the Posner paradigm. *Biol Psychiatry*, *50*(1), 44-57.
- Perez-Edgar, K., Fox, N. A., Cohn, J. F., & Kovacs, M. (2006). Behavioral and electrophysiological markers of selective attention in children of parents with a history of depression. *Biol Psychiatry*, *60*(10), 1131-1138.
- Plude, D. J., & Hoyer, W. J. (1986). Age and the selectivity of visual information processing. *Psychol Aging*, *1*(1), 4-10.
- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Begin, G., Desrosiers, C., et al. (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, *31*(1), 17-25.
- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2007). The relation of low-level prenatal lead exposure to behavioral indicators of attention in Inuit infants in Arctic Quebec. *Neurotoxicol Teratol*, *29*(5), 527-537.
- Posner, M. I., Snyder, C. R., & Davidson, B. J. (1980). Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol*, *109*(2), 160-174.
- Riccio, C. A., Reynolds, C. R., & Lowe, P. (2001). *Clinical applications of continuous performance tests: Measuring attention and impulsive responding in children and adults*: John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Ritter, R., Scheringer, M., MacLeod, M., Moeckel, C., Jones, K. C., & Hungerbuehler, K. (2011). Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Environ Health Perspect*, *119*(2), 225-231.
- Roy, A., Bellinger, D., Hu, H., Schwartz, J., Ettinger, A. S., Wright, R. O., et al. (2009). Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environ Health Perspect*, *117*(10), 1607-1611.
- Sagiv, S. K., Nugent, J. K., Brazelton, T. B., Choi, A. L., Tolbert, P. E., Altshul, L. M., et al. (2008). Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect*, *116*(5), 666-673.
- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2012). Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. *Environ Health Perspect*, *120*(6), 904-909.

- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Tolbert, P. E., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2010). Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol*, *171*(5), 593-601.
- Silverstein, M. L., Weinstein, M., & Turnbull, A. (2004). Nonpatient CPT performance varying target frequency and interstimulus interval on five response measures. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Arch Clin Neuropsychol*, *19*(8), 1017-1025.
- Stewart, P., Fitzgerald, S., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., et al. (2003). Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environ Health Perspect*, *111*(13), 1670-1677.
- Stewart, P., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., & Pagano, J. (2005). Response inhibition at 8 and 9 1/2 years of age in children prenatally exposed to PCBs. *Neurotoxicol Teratol*, *27*(6), 771-780.
- Strain, J. J., Davidson, P. W., Bonham, M. P., Duffy, E. M., Stokes-Riner, A., Thurston, S. W., et al. (2008). Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurotoxicology*, *29*(5), 776-782.
- Surkan, P. J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., McKinlay, S., & Bellinger, D. C. (2007). Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology*, *28*(6), 1170-1177.
- Verner, M. A., Plusquellec, P., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., Jacobson, S. W., et al. (2010). Alteration of infant attention and activity by polychlorinated biphenyls: unravelling critical windows of susceptibility using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Neurotoxicology*, *31*(5), 424-431.
- Walkowiak, J., Altmann, L., Kramer, U., Sveinsson, K., Turfeld, M., Weishoff-Houben, M., et al. (1998). Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotoxicol Teratol*, *20*(5), 511-521.
- Wasserman, G. A., Musabegovic, A., Liu, X., Kline, J., Factor-Litvak, P., & Graziano, J. H. (2000). Lead exposure and motor functioning in 4(1/2)-year-old children: the Yugoslavia prospective study. *J Pediatr*, *137*(4), 555-561.
- WHO. (1995). Environmental criteria 165. Inorganic lead. *Geneva: International Program on Chemical Safety; 1995*.

Article 2: Effects of environmental contaminants exposure on visual brain development: A prospective electrophysiological study in school-aged children

Effects of environmental contaminants exposure on visual brain development: A prospective electrophysiological study in school-aged children

Article publié dans *NeuroToxicology* 33 (2012) 1075-1085

Audrey-Anne Ethier^a, Gina Muckle^b, Célyne Bastien^b, Éric Dewailly^{c,d}, Pierre Ayotte^{c,d},
Cynthia Arfken^e, Sandra W. Jacobson^e, Joseph L. Jacobson^e, and Dave Saint-Amour^{a,f}

^a Centre de recherche, CHU Sainte-Justine. 3175, Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5.

^b École de psychologie, Université Laval, Pavillon Félix-Antoine-Savard, 2325, rue des Bibliothèques Québec, Canada, G1V 0A6.

^c Axe de Recherche en Santé des Populations et Environnementale, Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ), 945 rue Wolfe, Ste-Foy, Québec, Canada, G1V 5B3.

^d Département de Médecine sociale et préventive, Faculté de Médecine, 2180 Chemin Sainte-Foy, Université Laval, Québec (Québec), Canada, G1K 7P4.

^e Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University, 2751 E. Jefferson, Detroit, Michigan, MI 48207, United States.

^f Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, 320 Sainte-Catherine Est Pavillon J.A. De Sève, local DS5775, Montréal, Québec, Canada. H2X 1L7

Corresponding author: Dave Saint-Amour, Université du Québec à Montréal, 320 Sainte-Catherine Est, Pavillon J.A. De Sève, Montréal, Québec, Canada. H2X 1L7 Phone (514) 987-3000 # 7698, fax: (514) 987-7953

Abstract

The Inuit from Nunavik (Northern Quebec) are one of the most highly exposed populations to environmental contaminants in North America mainly due to the bioaccumulation of contaminants in fish and marine mammals that constitute an important part of their diet. This follow-up study aimed to assess the impact of exposure to contaminants on visual brain development in school-age Inuit children (mean age = 10.9 years). Concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs), mercury (Hg), and lead (Pb) were measured in umbilical cord blood and again in blood samples at the time of testing, reflecting pre- and current exposure, respectively. Pattern-reversal visual evoked potentials (VEPs) were scalp-recorded at the occipital cortex. Visual stimulation consisted of achromatic gratings presented at four visual contrast levels: 95%, 30%, 12% and 4%. The relation between environmental contaminant body burdens and VEPs was examined by regression analysis controlling for confounding variables, including fish nutrients and other toxicants. No significant association was found for PCB exposure after statistical adjustments. Cord blood mercury level was associated with a reduction of the N75 amplitude at the highest contrast level and with a delay of the N75 latency at the 12% contrast level. Prenatal exposure to lead was associated with a delay of the N150 latency at most contrast levels. This study suggests that heavy metal exposure, in particular during the gestational period, can impair the development of visual processing.

Keywords: Neurotoxicity, Mercury, Lead, Vision, Visual Evoked Potentials

1. Introduction

The vulnerability of the developing brain to low-level exposure to environmental contaminants has been recognized for more than 30 years (Grandjean and Landrigan, 2006). Exposure *in utero* can lead to deficits in children even if the mother was asymptomatic during pregnancy, as has been demonstrated for methylmercury (MeHg) (Study Group of Minamata Disease, 1968) and polychlorinated biphenyls (PCBs) (Jacobson and Jacobson, 1996). Because of the increased risk of neurotoxic effects in children than in adults, mainly due to greater absorption from the gastrointestinal tract and weaker efficacy of the hematoencephalic barrier (Lidsky and Schneider, 2006), there is a need to detect and better characterize early developmental sequel associated with early exposure to environmental contaminants.

Mercury (Hg) is an element that is converted by aquatic biota to its organic form, MeHg, which accumulates in fish and sea mammals (Tchounwou et al., 2003). The developmental neurotoxicity of MeHg first became evident in the 1950's following the Minamata Bay incident in Japan. Infants born to women who had eaten contaminated fish exhibited a wide range of neurological impairments, including mental and psychomotor retardation, primitive reflexes, cerebral ataxia, and seizures (Harada, 1995). Similar adverse effects were reported from an acute exposure from seed-grain contamination in Iraq (Amin-Zaki et al., 1974). These high-level exposures to MeHg were thus related to developmental outcomes with a clear symptomatology. However, chronic exposure at lower levels is much more common and the associated adverse effects, although more subtle and often subclinical, warrant serious consideration because they are likely to affect much larger populations (Rice, 1998). The neurodevelopmental risks of cognitive impairment associated with chronic exposure to

prenatal MeHg were studied in a prospective cohort in the Faroe Islands during the 1990's (Grandjean et al., 1997). This population was exposed to MeHg due to heavy reliance on fish and whale meat in the diet. Cord MeHg concentrations were associated with poorer intellectual performance in 7-year-old children in several domains, including attention, memory, learning and visuospatial function. These neuropsychological deficits were still present during a follow-up at 14 years of age (Debes et al., 2006; Julvez et al., 2010). By contrast, in a prospective study of a population exposed at similar levels in the Seychelles Islands, there was no evidence of adverse effects of pre- or postnatal MeHg exposure on child cognitive performance assessed at 5.5, 9 and 10.5 years of age (Davidson et al., 2008; Davidson et al., 1998; Myers et al., 2009). Interestingly, prenatal MeHg exposure was associated with better performance on the Preschool Language Scale at 5.5 years and the Connor's Teacher Rating Scale at 9 years. The authors attributed these positive associations to omega-3 fatty acids, which are also substantially increased by fish consumption. Differences in study design and source of exposures could possibly explain inconsistencies between the findings of the Faroe and Seychelles Islands studies (Jacobson, 2001).

Lead (Pb) and polychlorinated biphenyls (PCBs) are two other well-known ubiquitous environmental contaminants. Adverse effects of low level postnatal lead exposure on intellectual function have been documented in numerous studies (Bellinger et al., 1992; Lanphear et al., 2005; Needleman et al., 1979). Blood lead concentration below the WHO limit recommendation (10 µg/dL) has been associated with lower IQ, spatial attention deficits and executive dysfunction (Chiodo et al., 2004; Lanphear et al., 2005; Surkan et al., 2007). Adverse behavioural effects of exposure to Pb in infancy and early childhood, including

inattention, impulsivity and irritability, have been found in infants and preschool Inuit children in Arctic Quebec(Plusquellec et al., 2010; Plusquellec et al., 2007). Prenatal exposure to PCBs has been found to be associated with poorer intellectual functioning (Chen et al., 1992; Jacobson and Jacobson, 1996; Stewart et al., 2008), increased behavioral problems(Plusquellec et al., 2010) and poorer visual recognition memory (Darvill et al., 2000; Jacobson et al., 1985).

Most of the studies on the effects of pre- and postnatal exposure to environmental contaminants on child development have focused primarily on cognitive function. Although these studies clearly demonstrate adverse effects, little consideration has been given to the degree to which performance on the cognitive tasks used in those studies may be influenced by neurotoxic effects on the functional integrity of sensory processing. In adults, acute exposure to high doses of MeHg clearly alters vision, in particular the peripheral visual field, and can ultimately lead to blindness (Harada, 1995). The visual cortex appears to be one of the major cortical sites damaged by MeHg poisoning (Korogi et al., 1997; Korogi et al., 1994). Neuropathological descriptions of MeHg-related damage in infant brains have reported diffuse effects, including neuronal loss and disorganization in many areas of the visual system (Chang, 1977; Matsumoto et al., 1965; Okamura et al., 1974; Takeuchi, 1969). However, these studies with heavily exposed populations did not deal with fish-eating populations chronically exposed at background levels. In a study in young Amazonian adults living near gold-mining activities, who were chronically exposed to MeHg, Lebel and colleagues (1996) found a slight visual field constriction as well as an impairment of contrast sensitivity and color discrimination. Furthermore, chronic pre- and postnatal exposure to MeHg in monkeys has

also been linked with deficits in spatial vision and visual contrast sensitivity (Rice and Gilbert, 1982, 1990).

Despite the accumulating body of evidence pointing to visual function as an important target for MeHg toxicity in adults, only limited data are available on the child's developing brain. Altmann et al.(1998) found poorer visual contrast sensitivity associated with MeHg in 6-year-old children following long-term pre- and perinatal exposure. Grandjean et al.(1997; 2001) did not replicate this finding, but the authors failed to control statistically for omega-3 fatty acids. Although fish and marine mammal consumption provide the principal source of MeHg exposure, these food sources are also rich in nutrients that are critical for central nervous system development, particularly vision (Innis, 2008). In the Faroe Islands and Arctic Quebec, prenatal intake of these nutrients is substantially higher than in the general population and thus needs to be taken into consideration because of their potential to obscure MeHg-related deficits.

Recording of visual evoked potentials (VEPs) from non-invasive electrodes on the scalp provides a direct measure of brain function with an extremely good temporal resolution (at the millisecond level) and can be used to assess sensory function in relation to neurotoxicants in paediatric populations (Otto, 1987). This technique can thus provide highly sensitive assessments of contaminant toxicity to reveal subtle brain dysfunctions that are not necessary apparent clinically. Alterations in the latency of the VEP responses have been found in 6-year-old children in association with Pb exposure (Altmann et al., 1998). In a study of preschool age Inuit children in Nunavik, the northernmost region of the province of Québec, we have

reported that pattern-reversal VEPs are sensitive to exposure to MeHg and also to polychlorinated biphenyls (PCBs) (Saint-Amour et al., 2006). After controlling for confounding variables including omega-3 fatty acids, exposure to these contaminants, in particular current exposure, was associated with alterations in the latency of the N75, P100 and N150 VEP responses.

The present study is a follow-up of the cohort of Inuit children from Nunavik previously assessed using VEPs at 5 years of age (Saint-Amour et al., 2006). The aim is to assess the neurotoxicity associated with pre- and postnatal exposure to environmental contaminants in school-age Inuit children. These children are among the most highly exposed to environmental contaminants in North America (Muckle et al., 2001). Prenatal exposure to Hg is 15 to 20 times higher than in the general population in southern Quebec, and exposure to PCBs and lead is 2 to 4 times higher (Rhainds et al., 1999). Although geographically distant from industrial centers, the Inuit community is exposed to neurotoxicants via their transport by atmospheric and oceanic currents and their bioaccumulation in fish and sea mammals. Since traditional native foods, particularly Arctic char, seal and beluga whale, are still frequently consumed by this community, a substantial proportion of Inuit infants are exposed *in utero* at levels well above the recommended limits. Inuit children are also continuously exposed to these neurotoxic agents during postnatal development. The considerable variation in consumption of traditional food within this community provides an opportunity to investigate the relation between degree of exposure to environmental contaminants and visual dysfunctions. Since there are different critical periods for different visual functions during

development until adolescence (Daw, 2009), some adverse effects that were not apparent in the 5-year assessment (Saint-Amour et al., 2006) may become detectable at school age.

2. Methods

2.1 Participants

This VEP study is part of an 11-year-old follow-up assessment of Inuit children from Nunavik (Arctic Québec, Canada) recruited at birth. Umbilical cord blood samples were obtained under the auspices of the Cord Blood Monitoring Program, conducted between 1993 and 1998 (Muckle et al., 1998). Between September 2005 and November 2008, three groups of Inuit mothers and their children were invited to participate in this follow-up study: (1) children who had participated in the Environmental Contaminants and Child Development Study as infants (Jacobson et al., 2008; Muckle et al., 2001), (2) children for whom cord blood samples were available and who had participated in the Nunavik Preschool Study (Boucher et al., 2009; Despres et al., 2005; Saint-Amour et al., 2006), and (3) children for whom cord blood samples were available but had not been previously tested.

Seventy-eight children from the Nunavik Cord Blood Monitoring Program were assessed using VEPs at 5 years of age (Saint-Amour et al., 2006). In the present study, 52 of these children were re-evaluated at 11 years together with 120 additional children from the Cord Blood Monitoring Program who had not previously been assessed using VEPs, for a total sample of 172 children (range = 10.0 and 13.0 years of age, mean \pm standard deviation = 10.9 \pm 0.6). Adequate electrophysiological data were obtained from 149 of these 172 children. Inadequate data were due to lack of cooperation ($n = 2$) and abnormal visual acuity in one or

both eyes ($n = 21$). Visual acuity was assessed with a Snellen chart in a well-lit (photopic condition) room. Children with a Snellen score $\geq 20/30$ were included in the analysis. Excluded children did not differ from other participants on their levels of pre- and postnatal exposure to Pb, Hg, PCBs, Se, or DHA ($p > .1$). The research procedures were approved by the Wayne State University, Laval University and Sainte-Justine Hospital ethics committees.

2.2 Contaminant and nutrient analyses in biological samples

Documentation of prenatal exposure to several persistent organic pollutants was available from the Cord Blood Monitoring Program. The analyses were performed at the *Laboratoire de Toxicologie INSPQ*, which is accredited by the Canadian Association for Environmental Analytical Laboratories. Detailed analytical and quality control procedures have been described previously (Boucher et al., 2010a, b; Boucher et al., 2009; Muckle et al., 2001; Rhoads et al., 1999). The 14 most prevalent PCB congeners (IUPAC nos. 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187) were measured in purified plasma extracts using high-resolution gas chromatography (Hewlett-Packard HP5890A), with two capillary columns (Hewlett-Packard Ultra I and Ultra II) and dual Ni-63 electron capture detectors. Total Hg concentrations were determined in umbilical cord blood samples using cold vapor atomic absorption spectrometry (Pharmacia Model 120). Blood Pb levels were determined by graphite furnace atomic absorption with Zeeman background correction (Perkin Elmer model ZL 4100). Se concentrations were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) on a Perkin Elmer SciexElan 6000 instrument. The limits of detection (LODs) were 0.2 $\mu\text{g/L}$ for blood Hg, 0.2 $\mu\text{g/dL}$ for Pb, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ for Se, and 0.02 $\mu\text{g/L}$ for all PCB congeners in plasma. Docosahexaenoic acid (DHA), an important omega-3 fatty acid,

was measured in plasma phospholipids at the University of Guelph Lipid Analytical Laboratory (B.J. Holub) as described in Jacques et al. (2011).

A venous blood sample (20 mL) obtained from each child on the day of testing were used to document current exposure. Concentrations of PCB congeners were measured in plasma extracts by gas chromatography (HP 5890 Series II Plus) equipped with a 30-m DB-5 (J&W Scientific) and HP 5890B mass spectrometer (Agilent). Compounds were automatically extracted from the aqueous matrix using solid phase extraction. LODs were less than 0.05 µg/L for all PCB congeners except for PCB 52 (LOD = 0.15 µg/L). Total Hg, Pb and Se concentrations were determined in children whole blood samples by ICP-MS (Perkin Elmer SciexElan 6000 ICP-MS instrument for Pb and Se; PE DRC II instrument for Hg). LODs were 0.002 µg/dL for Pb, 0.10 µg/L for Hg and 0.09 µmol/L for Se. DHA was measured in plasma phospholipids with the same procedure as in cord blood.

Because PCB congener 153 is the most prevalent congener and is highly correlated with the other congeners and pesticides, PCB-153 is considered a good marker of exposure to the highly stable mixture of organochlorine contaminants found in the Arctic (Ayotte et al., 2003; Muckle et al., 2001; Ulbrich and Stahlmann, 2004). In this study, it was, therefore, used as the marker for prenatal and current exposure to a mixture of PCB congeners and chlorinated pesticides. Analyses were conducted with natural log-transformed values for Hg, PCB 153, and Pb concentrations since these variables followed lognormal distributions.

2.3 Visual evoked potentials

Achromatic pattern-reversal VEPs with different visual contrast levels were administered, as in the 5- year study (Saint-Amour et al., 2006). Vertical sinusoidal gratings with a spatial frequency of 2.5 cycles per degree (24°x 24°) were generated using Matlab® software (MathWorks, Inc.,Natick, MA) and displayed on a View Sonic VP171b LCD monitor (1024 x 768 pixels, 75Hz). Stimuli were presented using Presentation® software (Neurobehavioral Systems, Inc. San Paolo, CA) at a reversal rate of 1.1 Hz. Because supra-threshold stimuli might introduce ceiling effects, four different visual contrast levels were used: 95%, 30%, 12% and 4% (see Fig. 1).

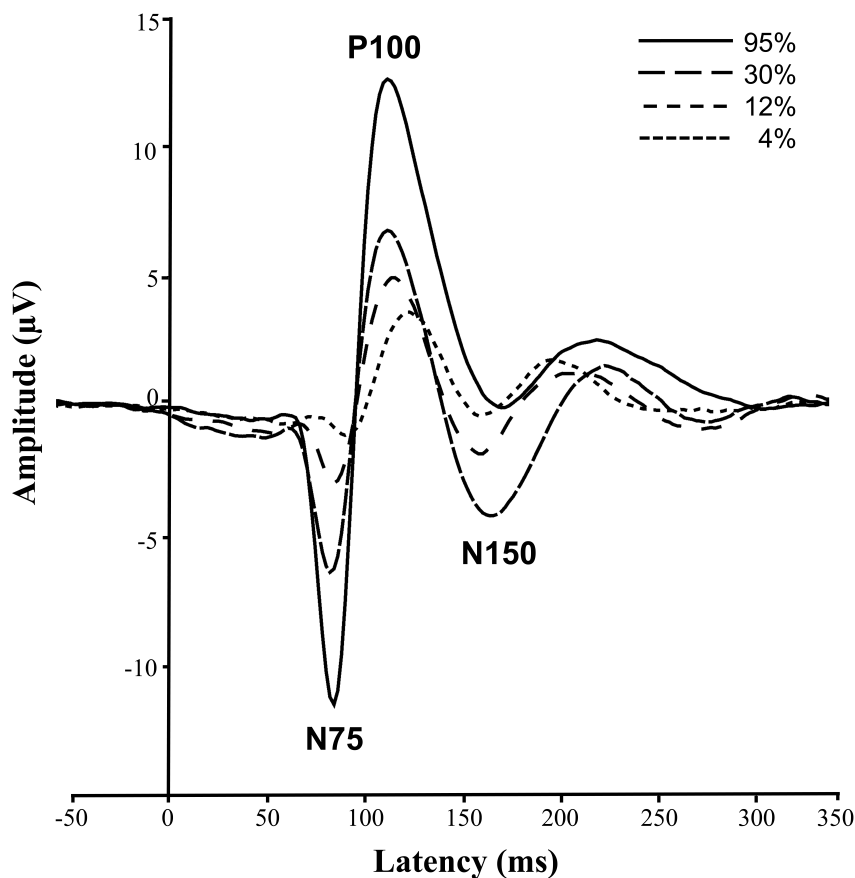


Figure 1. VEP grand mean averages recorded at Oz. Pattern-reversal VEPs typically show three major components: N75, P100 and N150. Latencies and amplitudes were measured for each VEP components at four contrast levels: 95% (continuous line), 30% (long dash line), 12% (short dash line) and 4% (dot line).

The children viewed the stimuli binocularly from a distance of 57 cm in a dimly lit room (meso-to-photopic condition) to ensure that no other light source affects the contrast of the visual stimulation. The experimenter was blinded to the exposure levels of participants. Children were instructed to fixate on a small red dot located in the center of the screen. The electrophysiological recordings were interrupted if the reflection of the stimulus was not centered over the pupil, as tracked by an observer who sat beside the child. Pattern-reversal VEPs were recorded from the scalp over the visual cortex at Oz derivation according to the International 10–20 system from an Ag–AgCl electrode using an InstEP system (InstEP Inc., Montreal, Qc). The reference and the ground electrodes were located at Fz and on the forehead, respectively. Impedance was kept below 5 k Ω . The EEG signal was amplified and band-pass filtered at 0.1–100 Hz. One hundred trials were recorded at each of the four visual contrast levels. The pattern reversal VEPs were time-locked to stimulus onset and averaged (sweep time, 500 ms; pre-stimulus delay, 50 ms; sampling rate, 1000 Hz). Trials in which the response was higher than 75 μ V at any recording site (horizontal EOG, vertical EOG or Oz) were rejected before averaging in order to eliminate ocular and muscular artifacts. The following standard VEP components were examined: N75 (negative deflection at \approx 75 ms), P100 (positive deflection at \approx 100 ms) and N150 (negative deflection at \approx 150 ms) (Odom et al., 2004). For each component, the latency was determined from stimulus onset to the maximal waveform peak; amplitude was calculated from baseline to peak component. These early components reflect the initial brain processing of visual information. Damage to the visual cortex has been linked to abnormal VEP latency and/or amplitude (Arezzo et al., 1985). All EEG analyses were performed with Analyzer 2 software (Brain Products, Inc., Munich, Germany).

2.4 Statistical analysis

Prior to testing the association between contaminants and VEPs, descriptive statistics of the children, contaminants, and VEPs were examined for potential outliers and skewed distributions. Pearson correlations coefficients were then computed to examine the pattern of correlations between the contaminants measured at birth and currently. The pattern of correlations among the electrophysiological components was also examined.

Latency and amplitude for each VEP component were examined in repeated measures analyses of variance (ANOVA), in which the four levels of visual contrast (95, 30, 12 and 4%) served as a within-subjects measure and the contaminants were entered as covariates. Potential confounding variables were entered initially in each ANOVA model and retained if they met the criteria described below. Potential confounding variables included child-level variables, maternal variables, and one household variable. The child-level variables were gender, age at test, hemoglobin concentration at time of testing, duration of being breastfed, and maternal consumption of alcohol (yes/no), marijuana (yes/no), and smoking (yes/no) during pregnancy. The maternal variables were parity and education. The household variable was socioeconomic status of the primary caregiver (Hollingshead, 1975). The cord and current plasma levels of docosahexaenoic acid (DHA), the omega-3 fatty acid that is most critical for retinal and brain development, and selenium (Se) blood levels were also examined as control variables. The six exposure measures (cord and child blood concentrations of Hg, Pb, and PCB-153) were then entered as covariates individually to each model and retained if they met the same criteria.

Each control variable was entered in the ANOVA model using a change-in-estimate procedure starting with the one most strongly associated with the VEP outcome. A control variable was retained if its addition to the model changed the magnitude, i.e. the explained variance as indexed by the partial eta-squared, of the main or interaction effect of any contaminant by at least 10%. This change-in-estimate approach is based on the work of Greenland and Rothman (1998) and Maldonado and Greenland (1993), which showed that a p value of .2 is effective in protecting against the risk of Type I error but that retention of only those control variables that alter the effect of the exposure by at least 10% guards against a loss of precision (see Jacobson et al., 2008).

Where the main or interaction effect of a contaminant with visual contrast for a VEP outcome was significant at $p < .05$ after control for confounders, multiple linear regression analyses were run to examine the relation of that contaminant with both amplitude and latency in separate models for each of the visual contrast level. Cook's distances were calculated for the final regression models to detect influential points, using a cut-off of $4*p/n$, where p is the number of predictors and n is the number of subjects in the model. A sensitivity analysis was then conducted by re-running the model omitting participants with potentially influential points. The model was considered to be unduly influenced if the beta for a contaminant of interest changed by more than 10% when the influential points were omitted. Based on these criteria, two participants were excluded from all the regression analysis. These two participants did not differ from other participants on their levels of pre- and postnatal exposure to Pb, Hg, PCBs, Se, or DHA ($ps > .1$). The standardized residuals from each model were examined to check for model fit. All of the standardized residuals fell well within the range

between -3.5 and 3.5, except for three participants. However, since the beta for the contaminants did not change by more than 10% when these children were omitted from the analyses, they were retained in the final models.

The assumption of linearity and the normality of the residuals were checked and confirmed by visual inspection of Q-Q plots of the unstandardized residuals. The relations between the standardized residuals and exposure for each of the final regression models were examined in scatterplots. Visual inspection of these plots indicated that the assumption of homoscedasticity was met for each of the models. All the statistical analyses were performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

3. Results

Electrophysiological data were analyzed for 149 Inuit children (75 girls). The average age was 10.9 years (SD = 0.6, range 10-13). VEP parameters were determined semi-automatically; peak detection was first calculated by the computer and then validated by two independent electrophysiologists [DSA and AAE] blind to the contaminant exposures. When there was a discrepancy in the amplitude and/or latency determination between the two raters, agreement was reached by consensus.

3.1 Descriptive statistics

Descriptive statistics of the contaminants and the selected potential confounders are presented in Table 1. As illustrated in Table 2, an increase of visual contrast level was typically associated with an increase of the amplitude and a decreased of the latency, especially for the

P100 component. The corresponding waveforms are illustrated in Figure 1. These modulations of VEP responses by changes of visual contrast are in agreement with the literature (e.g., Roy et al., 1995).

Table 1. Descriptive statistics of contaminants and control variables

Variables	N	Mean	S.D.	Range
Concentration of contaminants and nutrients				
<u>At birth (cord blood)</u>				
Mercury (µg/dL)	148	2.1	1.6	0.2 - 8.9
Lead (µg/dL)	148	4.6	3.1	0.8 - 19.5
PCBs (µg/kg of lipids)	148	127.7	97.7	21.6 - 653.6
DHA (% phospholipids)	145	3.7	1.3	1.1 - 7.7
Selenium (µg/dL)	136	36.6	20.0	15.0 - 157.8
<u>At 11 years (blood sample)</u>				
Blood Mercury (µg/dL)	147	0.5	0.5	0.0 - 3.4
Hair Mercury (µg/g)	148	6.5	6.5	0.3 - 45.0
Lead (µg/dL)	147	2.6	2.3	0.4 - 12.8
PCBs (µg/kg of lipids)	146	79.8	95.2	4.1 - 809.5
DHA (% phospholipids)	145	2.4	1.0	0.6 - 5.5
Selenium (µg/dL)	147	20.0	10.0	6.8 - 94.7
Other control variables				
Child age at the time of testing	146	10.9	0.6	10.0 - 13.0
Gender (% of girls)	149	50.3%		
Smoking during pregnancy (% yes)	142	81.0%		
Marijuana use during pregnancy (% yes)	115	20.9%		
Alcohol during pregnancy (% yes)	117	29.9%		
Child hemoglobin concentration at time of testing (g/L)	146	130.6	8.8	105 - 149
Parity	149	2.0	1.8	0 - 8
Maternal socio-economic status	149	29.6	12.4	8 - 66
Highest grad completed by caregiver at testing (years)	149	8.4	2.7	0 - 16
Breastfeeding duration (weeks)	55	57.5	68.5	0 - 258

PCBs = polychlorinated biphenyl congener IUPAC 153

DHA = docosahexaenoic acid (22:6 n-3)

S.D. = standard deviation

Table 2. Descriptive statistics for VEPs as a function of contrast levels

Contrast	Latency (ms)			Amplitude (μ V)		
	N	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.
95%						
N75	144	80.5	4.3	143	-12.0	7.3
P100	144	106.6	7.1	144	13.7	7.1
N150	143	158.7	14.7	144	-1.7	5.1
30%						
N75	146	80.2	5.6	144	-6.5	4.3
P100	146	107.5	9.0	144	8.1	5.5
N150	146	156.6	13.2	145	-5.0	4.4
12%						
N75	147	82.6	5.8	145	-2.9	3.1
P100	147	110.4	9.1	145	6.0	4.1
N150	147	154.3	13.1	146	-2.4	3.6
4%						
N75	148	88.5	7.4	147	-1.5	2.0
P100	148	117.9	11.2	146	4.5	3.3
N150	148	156.8	16.0	147	-1.1	2.5

S.D. = standard deviation

Pearson correlations were conducted to examine the relations among the environmental contaminants and nutrients (Table 3). Contaminant concentrations measured at birth and at the time of testing were moderately correlated, except for current Pb, which was weakly correlated with cord Pb and not related at all to cord Hg and cord PCBs. DHA measured at birth and DHA at the time of testing were moderately correlated. Similarly, Se concentrations measured at birth and at time of testing were moderately correlated. Although no significant correlation was found between Se and DHA at birth, levels of these nutrients were weakly associated at the time of testing. Significant correlations between contaminants, in particular

Hg and PCBs, and nutrients were also found in both cord and child blood samples. These effects were expected since fish is the major common major source of most of these exposures.

Table 3. Intercorrelations among contaminants and nutrients in cord and child blood samples

	Hg		PCBs		Pb		DHA		Se	
	Cord	Child	Cord	Child	Cord	Child	Cord	Child	Cord	Child
Hg										
Cord		0.46 ^{***}	0.41 ^{***}	0.39 ^{***}	0.30 ^{***}	0.13	0.18 [*]	0.00	0.45 ^{***}	0.24 ^{**}
Child			0.31 ^{***}	0.54 ^{***}	0.15	0.23 ^{**}	0.13	0.37 ^{***}	0.28 ^{***}	0.60 ^{***}
PCBs										
Cord				0.47 ^{***}	0.29 ^{***}	0.07	0.18 [*]	0.10	0.29 ^{***}	0.24 ^{**}
Child					0.25 ^{**}	0.28 ^{***}	0.16	0.21 [*]	0.25 ^{**}	0.38 ^{***}
Pb										
Cord						0.15	0.15	-0.06	0.19 [*]	0.02
Child							0.13	0.04	0.11	0.32 ^{***}
DHA										
Cord								0.32 ^{***}	0.03	0.03
Child									0.08	0.18 [*]
Se										
Cord										0.38 ^{***}
Child										

Child blood concentrations were measured at age 11 years.

Log transformations were performed for Hg, PCBs, Pb and Se concentrations.

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$.

Pearson correlations among the electrophysiological components were also examined (Table 4). In general, the intercorrelations across the four different levels of visual contrast for the amplitudes and latencies of each of the components were moderate. The finding that these intercorrelations were not stronger was expected given that each component reflects a different stage of cortical processing and involves different brain areas (Saint-Amour et al., 2005).

Table 4. Intercorrelations among electrophysiological components

Amplitudes												
	N75				P100				N150			
	95%	30%	12%	4%	95%	30%	12%	4%	95%	30%	12%	4%
N75												
95%		0.75 ^{***}	0.53 ^{***}	0.15	-0.47 ^{**}	-0.43 ^{***}	-0.46 ^{***}	-0.45 ^{***}	-0.08	0.22 [*]	0.19 [*]	-0.00
30%			0.63 ^{***}	0.30 ^{***}	-0.45 ^{***}	-0.43 ^{***}	-0.41 ^{***}	-0.41 ^{***}	-0.10	0.36 ^{***}	0.29 ^{***}	0.08
12%				0.38 ^{***}	-0.39 ^{***}	-0.42 ^{***}	-0.20 [*]	-0.30 ^{***}	-0.13	0.10	0.48 ^{***}	0.10
4%					-0.06	-0.18 [*]	-0.01	0.17 [*]	0.16	0.25 ^{**}	0.36 ^{***}	0.51 ^{***}
P100												
95%						0.72 ^{***}	0.67 ^{***}	0.57 ^{***}	0.08	-0.11	-0.12	-0.03
30%							0.75 ^{***}	0.56 ^{***}	0.07	-0.09	-0.21 [*]	-0.14
12%								0.65 ^{***}	0.05	-0.16	0.04	-0.06
4%									0.09	-0.11	-0.11	0.27 ^{***}
N150												
95%										0.44 ^{***}	0.26 ^{**}	0.25 ^{**}
30%											0.52 ^{***}	0.33 ^{***}
12%												0.38 ^{***}
4%												
Latencies												
	N75				P100				N150			
	95%	30%	12%	4%	95%	30%	12%	4%	95%	30%	12%	4%
N75												
95%		0.65 ^{***}	0.53 ^{***}	0.30 ^{***}	0.54 ^{***}	0.43 ^{***}	0.25 ^{**}	0.26 ^{**}	0.07	0.22 ^{**}	0.19 [*]	0.10
30%			0.71 ^{***}	0.50 ^{***}	0.48 ^{***}	0.55 ^{***}	0.42 ^{***}	0.37 ^{***}	0.09	0.26 ^{**}	0.31 ^{***}	0.17 [*]
12%				0.46 ^{***}	0.38 ^{***}	0.45 ^{***}	0.52 ^{***}	0.35 ^{***}	0.14	0.23 ^{**}	0.27 ^{***}	0.17 [*]
4%					0.30 ^{***}	0.31 ^{***}	0.31 ^{***}	0.56 ^{***}	0.09	0.21 [*]	0.19 [*]	0.26 ^{***}
P100												
95%						0.70 ^{***}	0.53 ^{***}	0.44 ^{***}	0.35 ^{***}	0.42 ^{***}	0.41 ^{***}	0.32 ^{***}
30%							0.65 ^{***}	0.52 ^{***}	0.26 ^{**}	0.44 ^{***}	0.49 ^{***}	0.44 ^{***}
12%								0.48 ^{***}	0.31 ^{***}	0.41 ^{***}	0.52 ^{***}	0.37 ^{***}
4%									0.22 ^{**}	0.41 ^{***}	0.34 ^{***}	0.56 ^{***}
N150												
95%										0.59 ^{***}	0.46 ^{***}	0.32 ^{***}
30%											0.61 ^{***}	0.49 ^{***}
12%												0.44 ^{***}
4%												

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$.

3.2. Multivariate analyses

Repeated measures analyses of variance were conducted to assess the association between contaminants and VEP outcomes after control for potential confounders. Table 5 shows the contaminants that were retained in the final model for each of the VEP components. The four levels of visual contrast are included as repeated measures, and the interaction term indicates the degree to which the effect of the contaminant differs at different levels of visual contrast. After adjusting for control variables, there were significant main effects of cord Hg on the N75 responses for both amplitude and latency as well as a significant main effect of cord Pb on the N150 latency. Significant interactions were found in the analyses relating cord Hg to the N75 amplitude and cord PCB to the N150 amplitude

Follow-up regression models were constructed to determine which visual contrast levels were most strongly affected by the exposures (Table 6). Cord Hg concentration was associated with a decrease in the N75 amplitude at the maximum visual contrast level (95%) whereas the association with the N75 latency was significant only at 12%, although effects were seen at 30% and 95% of visual contrast that fell just short of statistical significance. The unstandardized regression coefficients indicate that a logarithmic increase in cord blood mercury concentration is associated with a decrease of $1.7\mu V$ in the N75 amplitude and with a decrease in latency in the order of 2 ms. Cord Pb concentration was significantly associated with a delayed N150 latency for all visual contrast levels except for 30%. The regression coefficients revealed that a logarithmic increase of lead concentration at birth is associated with a decrease of the N150 latency in the order of 5-7 ms. This magnitude of these effects is

similar to that found in other epidemiologic studies using evoked potentials and controlling for multiple covariables (Boucher et al., 2009; Murata et al., 1999b; Saint-Amour et al., 2006).

Table 5. Repeated measures analysis of variance relating contaminants to VEP outcomes

Variables	N	Main effect size		Interaction effect size	
		Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted
N75 amplitude^a					
Cord Hg	134 (128)	0.017	0.031*	0.029**	0.035**
Current Pb	134 (128)	0.020†	0.028†	0.007	0.008
P100 amplitude^{d,b,f,c,a}					
Cord Hg	134 (100)	0.005	0.010	0.011	0.002
Cord PCB	133 (100)	0.020	0.003	0.014	0.015
Current Hg	134 (100)	0.004	0.001	0.005	0.003
Current PCB	133 (100)	0.001	0.000	0.002	0.011
N150 amplitude^{b,d}					
Cord PCB	137 (104)	0.015	0.025	0.024*	0.030*
Current Pb	138 (104)	0.001	0.002	0.100	0.019
N75 latency^{d,h,g,e,f}					
Cord Hg	139 (123)	0.026†	0.039*	0.007	0.007
Cord PCB	138 (123)	0.000	0.000	0.014	0.0121
Current Pb	139 (123)	0.062**	0.028†	0.005	0.006
Current PCB	138 (123)	0.000	0.010	0.022*	0.022†
P100 latency^{c,d,h}					
Cord Pb	139 (108)	0.039*	0.026	0.003	0.000
Current Hg	139 (108)	0.029*	0.019	0.005	0.001
Current Pb	139 (108)	0.030*	0.001	0.006	0.017
N150 latency^{h,g,d}					
Cord Pb	138 (125)	0.074**	0.074**	0.006	0.010
Current Hg	138 (125)	0.031*	0.028†	0.006	0.006
Current Pb	138 (125)	0.035*	0.014	0.009	0.012
Current PCB	137 (125)	0.002	0.029†	0.009	0.010

Partial eta-squared coefficients and significance values of a specific contaminant of interest with a specific VEP component are presented without any adjustment (either other contaminants or control variables) in the "Unadjusted" column and with adjustments for other contaminants and control variables in the "Adjusted" column. This is shown for main and interaction coefficients. The values of N between parentheses correspond to

the number of participants after adjustment. These numbers are smaller than for the unadjusted models because of some missing data for confounders. List of the control variables retained in the adjusted final regression models:

^aSmoking during pregnancy; ^bMarijuana use during pregnancy; ^cAlcohol consumption during pregnancy; ^dGender; ^eCord DHA; ^fCurrent DHA; ^g Cord Se; ^h Current Se

†*p*< .1. * *p*< .05. ***p*< .01

Table 6. Multiple regression analyses examining effects at specific visual contrast levels

Variables	N	unstd β	std β	<i>p</i> value	
N75					
Amplitude					
Cord Hg ^{l,a}	95%	131	1.739*	0.206*	0.018
	30%	132	0.607	0.123	0.166
	12%	133	0.466	0.127	0.148
	4%	135	0.035	0.015	0.868
Latency					
Cord Hg ^{m,l,n,d,h,g,e,f}	95%	124	1.101	0.209	0.053
	30%	126	1.471	0.208	0.060
	12%	127	2.073**	0.285**	0.006
	4%	128	1.002	0.109	0.323
N150					
Amplitude					
Cord PCB ^{l,b,d}	95%	106	-1.349	-0.177	0.091
	30%	107	0.600	0.094	0.362
	12%	107	-0.713	-0.136	0.188
	4%	107	-0.527	-0.139	0.178
Latency					
Cord Pb ^{j,l,n,h,g,d}	95%	127	5.487*	0.238*	0.010
	30%	129	2.991	0.143	0.122
	12%	130	4.504*	0.209*	0.023
	4%	132	6.545**	0.251**	0.007

Unstd β = unstandardized beta coefficient; Std β = standardized beta coefficient.

^a Smoking during pregnancy; ^b Marijuana use during pregnancy; ^c Alcohol consumption during pregnancy; ^d Gender; ^e Cord DHA; ^f Current DHA; ^g Cord Se; ^h Current Se; ⁱ Cord Hg; ^j Current Hg; ^k Cord Pb; ^l Current Pb; ^m Cord PCB; ⁿ Current PCB

p*<.05; *p*<.01

To further study the significant associations shown in Table 6, dose-response relations were examined (Fig. 2). Using the regression-standardized residuals to adjust for confounders, scatterplots relating prenatal exposure to the VEP responses were constructed (Fig.2, left side). In addition, the distributions of the contaminant concentrations were divided into quintiles and examined in relation to the VEP responses using analysis of covariance (ANCOVA) to adjust for confounders (Fig. 2, right side). For the effect of cord Hg on N75 amplitude, post hoc analysis revealed a threshold at 7.8 $\mu\text{g/L}$; there was a significant difference between the children with exposures above and below that threshold ($p < .05$) but not between any of the other adjacent groups (all p 's $> .1$). A threshold also emerged in the analysis of the N75 latency but only at 32.5 $\mu\text{g/L}$; significant differences (p 's $< .05$) were found between the children with cord Hg concentrations above and below that threshold but not between any of the other adjacent groups (all p 's $> .1$). Finally, a threshold at 4.15 $\mu\text{g/dL}$ was observed for cord lead exposure, so that the differences in the N150 latency between the children with exposures above and below that threshold were significant (p 's $< .05$)

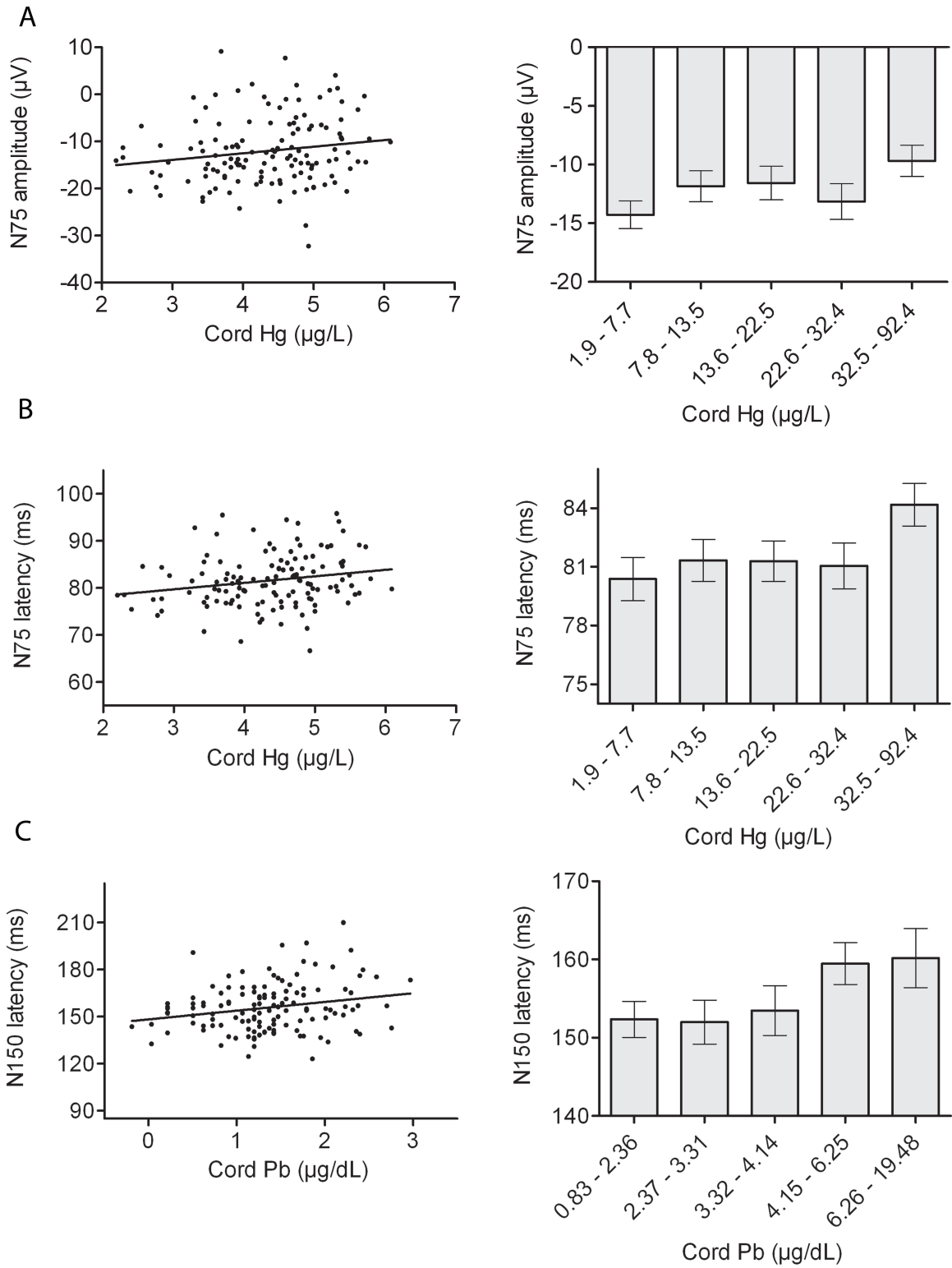


Figure 2. Scatterplots (left side_ and quintile bargraphs (right side) relating heavy metal prenatal exposure to the VEP responses. Natural log-transformed values were used for scatterplots.

4. Discussion

The main objective of this study was to identify neurotoxic effects associated with prenatal and childhood exposures to environmental contaminants in a sample of school age Inuit children. The impact of these exposures on VEPs was assessed by taking into account for potential suppressor effects of nutrients originating from fish consumption and confounding influences of other contaminants and socio-demographic factors. Significant associations were found between two heavy metals and VEP responses after adjustment for control variables.

4.1 Neurotoxicity of prenatal exposure to Hg

Because the placental barrier is lipophilic and, therefore, very vulnerable to Hg, this contaminant easily reaches the foetus (Vahter et al., 2007). In the present study, we found that prenatal Hg exposure was associated with a decrease in the amplitude of the N75 in these 11-year-old children. This association was seen only at 95% of visual contrast. The fact that the effect of prenatal Hg was specific to the highest contrast stimuli and virtually zero at the 4% contrast suggests that this deficit may predominantly involve the parvocellular visual system, which is specialized for high-contrast vision, visual acuity and color vision (Shapley, 1990). In support of this hypothesis, deficits in acuity and color vision have been found in association with Hg exposure in other studies (Cavalleri et al., 1995; Fillion et al.; Lebel et al., 1996; Ventura et al., 2004). Prenatal exposure to Hg was also associated with a delay in the N75 component that was significant at the 12% level of contrast and just short of significance at 30% and 95%.

In a similar VEP study of school-age Inuit children in Greenland, no neurotoxic effect on visual processing was seen in relation to prenatal MeHg exposure (Weihe et al., 2002). However, in that study, only VEP latency was measured and with only one high contrast stimuli (reversal checkerboard). Chen and Hsu (1994) also failed to find VEP deficits associated with environmental contaminant exposure using similar high-contrasted stimuli. Furthermore, although prenatal MeHg exposure was associated with a delay of the N145 component in a Portuguese cohort (Murata et al., 1999b), VEP alterations were not observed in 7-year-old children in the Faroese cohort (Grandjean et al., 1997; Murata et al., 1999a). No alteration of peak latency for any VEPs components was found. In these studies, again, VEPs were elicited using checkerboard stimuli presented only at high level of visual contrast, which might lack sensitivity to detect subtle neurotoxic effects. By manipulating visual contrast levels, our VEP protocol was designed to optimally detect subtle effects. Delay in latency and reduction in amplitude indicate an alteration of visual processing in school-aged Inuit children exposed to environmental contaminants in utero. It is important to mention that these visual brain impairments should be considered subclinical, however, since the visual acuity of these children was within the normal range.

We have previously reported alterations in VEP latency in association with cord Hg exposure in a study of Inuit preschoolers (Saint-Amour et al., 2006). The present study shows that this effect on latency persists at school age. The fact that the deficit found on the N75 amplitude was not observed at 5 years of age using the same protocol (Saint-Amour et al., 2006) is consistent with numerous reports of delayed neurotoxicity for Hg exposure in animals (Spyker, 1975) and humans (Harada, 1995). For example, in a cohort of monkeys that were

exposed daily to low doses of Hg during their first years of life, some deficits were not seen before they reached 13 years of age, such as motor dysfunction (Rice, 1996). In individuals highly intoxicated by MeHg from the ingestion of contaminated fish in Minamata Bay, many self-reported symptoms increased with age, namely 20 to 30 years after the MeHg exposure (Kinjo et al., 1993). Our results are in accordance with the sequential development of visual processes (Goldstein, 2002). Interference at one stage may affect the development of a future stage and, as a consequence, the perturbation on the visual function may not appear until later in life. Because the Hg-related alteration of VEPs found in Inuit children at 5 years of age was associated with latency, not amplitude, the present data are consistent with the notion that Hg neurotoxicity may affect different aspects of visual processing at different time points during child development and indicate the importance of longitudinal studies when studying developmental neurotoxicity associated with environmental contaminants.

4.2 Neurotoxicity of prenatal lead exposure

Lead is known for its ability to substitute for calcium in the body, a mechanism that allows the chemical to easily cross the blood-brain barrier continuously (Bressler and Goldstein, 1991). Consequently, during the prenatal period, the fetus is exposed to lead from current maternal exposure (exogenous source) but also to lead accumulated in the mother's body, in particular in the bones (Chuang et al., 2001), during the previous years or decades (endogenous source). In the present study, cord Pb level was associated with a delay of the N150 latency in school-aged children. To our knowledge, this is the first prospective longitudinal study to link prenatal lead exposure to a long-term deficit in early visual processing in children. In a study by Altmann and collaborators (1998), postnatal lead

exposure was associated with alterations in VEP latency, but the effect of prenatal exposure to lead was not evaluated. Prospective longitudinal studies are essential to differentiate the effects of pre- and postnatal exposure. In the present study, prenatal lead exposure appeared to be more deleterious for visual development than postnatal exposure, even though the mean prenatal exposure (4.6 $\mu\text{g/dL}$) was more than two times lower than the limit suggested by the World Health Organization (10 $\mu\text{g/dL}$) (WHO, 1995). A similar neurotoxic effect of lead exposure was found in a cognitive electrophysiology study in the same cohort of Inuit children, in which prenatal lead exposure was associated with a decreased amplitude and a delayed latency of the P3b component at 5 years of age (Boucher et al., 2009).

4.3 Eye versus cortical origin

Although some studies have identified retinal functional impairment associated with contaminants exposure (Mela et al., 2010; Nagpal and Brodie, 2009; Rothenberg et al., 2002; Ventura et al., 2004), the nature of the effects observed in the present study suggests a cortical origin. Although the N75 component reflects the activity from the retino-thalamic pathway and the primary visual cortex, alteration of the visual pathway between the eye and the cortex would likely have influenced the amplitude of the other components, as well. Similarly, alterations to components of visual information processing that precede the processing in the visual cortex would have affected the latency of all three VEP components, not only the N75 and the N150, as shown in our study. Moreover, the maximal amplitude of the VEPs occurs within a latency range that exceeds the transmission time from the eye to the cortex, which is estimated to ~ 40 ms in humans. This is mainly due to the fact that synchronisation of pyramidal cells through cortical networks is needed to allow VEP recordings from the scalp

(Saint-Amour et al., 2005). Therefore, the observed neurotoxic effect on the N75 amplitude associated with prenatal Hg exposure appears to occur primarily in the brain, most likely in the primary visual cortex, rather than in the eye. Nevertheless, the possibility of retinal functional impairment cannot be completely excluded since an electroretinogram was not recorded.

4.4 Limitations

The VEP responses were recorded for stimuli that covered a field of 24° x 24° of visual angle, which preferentially reflects the foveal and parafoveal representation of the visual field. Because previous studies have shown that acute MeHg intoxication, such as in Minamata disease, is often associated with a loss of peripheral vision (Murata et al., 2007), our findings may have underestimated the effects of this exposure on visual development in these children. In a study with Amazonian adults living near the Tapajos River, Lebel et al. (1998) identified visual field constrictions in participants chronically exposed to low levels of MeHg. In monkeys, long-term chronic exposure to MeHg was similarly associated with a constriction of the visual field; no alteration was found in central vision (Merigan et al., 1983). This visual deficit was mainly attributed to selective damage of cortical areas associated with peripheral vision, i.e., the anterior portion of the calcarine fissure. Because special large equipment is required to test peripheral vision (which typically covers 30° to 90° from the fixation point), such assessment was not feasible in the remote Arctic villages where the present study was performed. Although further studies are clearly needed in these children to assess their peripheral vision, the fact that we found deficits in central visual processing, which is typically less vulnerable to exogenous neurotoxicity, provides evidence of an important effect of chronic exposure to heavy metals on vision processing.

Another factor that might obscure the impact of contaminants on visual responses in this study is the absence of a "control" group, i.e., children from the general population exposed to background levels. Because direct comparison with such a control group is difficult (ethnic differences, etc.), our strategy was to take advantage of the considerable variability in exposure found in this population (see Table 1), which is due mainly to differences in traditional food consumption, to assess the relation between contaminants and visual function. Regarding the significance of the prenatal lead association reported in the present study, comparison with the general Canadian population in terms of lead concentrations is impossible since data is only available for postnatal exposure, which is about 2 to 3 times lower than in Nunavik (Health Canada, 2010). Prenatal exposure to mercury, however, has been documented in the general population allowing the comparison. We found that the threshold effect of prenatal Hg exposure on early VEP amplitude found at $7.8 \mu\text{g/L}$ (Fig. 2) corresponds to the 99th percentile of cord blood concentration in Southern Québec (Rhainds et al., 1999). In other words, approximately 1% of the newborns in the general population are exposed to this level. This finding supports the recommendation in a recent Canadian report recommending a total mercury blood limit of $8 \mu\text{g/L}$ for children, pregnant women, and women of childbearing age (Legrand et al., 2010).

5. Conclusion

In this study, we found subclinical deficits in visual development processing in association with exposure to heavy metals. Prenatal exposure to Hg was associated with a reduction in amplitude as well as a delay in latency for the early N75 component, which likely reflects an

alteration of visual processing in the primary visual cortex. In addition, prenatal exposure to Pb was associated with a delay of the N150 response that likely reflects visual processing in the extrastriate cortex. This long-term impact of prenatal Hg and Pb exposures in school-aged Inuit children supports the notion of delayed and persistent neurotoxicity from intrauterine exposures to heavy metals. Our VEP approach thus appears to provide a valuable tool to assess developmental neurotoxicity and to detect subtle visual anomalies associated with contaminant exposures. Based on these findings, one may suggest that some of the cognitive deficits associated with heavy metals exposure in the literature may be due, in part, to a subtle visual processing deficit. More studies are needed to address this issue in order to better establish the origin (sensory vs. cognitive) of brain impairments associated with developmental exposure to environmental contaminants.

Conflict of Interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgements

We are grateful to the Inuit population from Nunavik for their participation in this study. We also thank the medical and health care professionals from the village Health Centers and nursing stations for their critically important assistance. We gratefully acknowledge the long time support of the Municipal councils of Puvirnituq, Inukjuaq and Kuujuuaq, the Centre de Toxicologie du Québec, the Public Health Department of Nunavik and the Nunavik Nutrition and Health Committee. We thank Renee Sun for her work in the data collection, Line Roi for

participant recruitment, Brenda Tuttle for the maternal interviews, and Jocelyne Gagnon and Neil Dodge for data management.

This research was supported by the National Institute of Environmental Health and Sciences/U.S. National Institutes of Health (R01 ES07902 to J.L.J.), Indian and Northern Affairs Canada-Northern Contaminants Program (G.M.), the Joseph Young, Sr., grant from the State of Michigan (S.W.J.), the Canadian Institutes of Health Research (D. S-A.), the NSERC, FRSQ and Nasivvik Centre (A.A.E.) and the Nunavik Regional Board of Health and Social Services.

References

- Altmann, L., Sveinsson, K., Kramer, U., Weishoff-Houben, M., Turfeld, M., Winneke, G., Wiegand, H., 1998. Visual functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels. *Neurotoxicol Teratol* 20, 9-17.
- Amin-Zaki, L., Elhassani, S., Majeed, M.A., Clarkson, T.W., Doherty, R.A., Greenwood, M., 1974. Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics* 54, 587-595.
- Arezzo, J.C., Simson, R., Brennan, N.E., 1985. Evoked potentials in the assessment of neurotoxicity in humans. *Neurobehav Toxicol Teratol* 7, 299-304.
- Ayotte, P., Muckle, G., Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Dewailly, E., 2003. Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ Health Perspect* 111, 1253-1258.
- Bellinger, D.C., Stiles, K.M., Needleman, H.L., 1992. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics* 90, 855-861.
- Boucher, O., Bastien, C.H., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Muckle, G., 2010a. Prenatal exposure to methylmercury and PCBs affects distinct stages of information processing: an event-related potential study with Inuit children. *Neurotoxicology* 31, 373-384.
- Boucher, O., Bastien, C.H., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Muckle, G., 2010b. Behavioural correlates of the P3b event-related potential in school-age children
- Boucher, O., Muckle, G., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, S.W., Jacobson, J.L., Bastien, C.H., 2009. The relation of lead neurotoxicity to the event-related potential P3b component in Inuit children from arctic Quebec. *Neurotoxicology* 30, 1070-1077.
- Bressler, J.P., Goldstein, G.W., 1991. Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol* 41, 479-484.
- Cavalleri, A., Belotti, L., Gobba, F., Luzzana, G., Rosa, P., Seghizzi, P., 1995. Colour vision loss in workers exposed to elemental mercury vapour. *Toxicol Lett* 77, 351-356.
- Chang, L.W., 1977. Neurotoxic effects of mercury--a review. *Environ Res* 14, 329-373.
- Chen, Y.C., Guo, Y.L., Hsu, C.C., Rogan, W.J., 1992. Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA* 268, 3213-3218.

Chen, Y.J., Hsu, C.C., 1994. Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children: a neuropsychological and neurophysiological study. *Dev Med Child Neurol* 36, 312-320.

Chiodo, L.M., Jacobson, S.W., Jacobson, J.L., 2004. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol* 26, 359-371.

Chuang, H.Y., Schwartz, J., Gonzales-Cossio, T., Lugo, M.C., Palazuelos, E., Aro, A., Hu, H., Hernandez-Avila, M., 2001. Interrelations of lead levels in bone, venous blood, and umbilical cord blood with exogenous lead exposure through maternal plasma lead in peripartum women. *Environ Health Perspect* 109, 527-532.

Darvill, T., Lonky, E., Reihman, J., Stewart, P., Pagano, J., 2000. Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology* 21, 1029-1038.

Davidson, P.W., Jean Sloane, R., Myers, G.J., Hansen, O.N., Huang, L.S., Georger, L.A., Cox, C., Thurston, S.W., Shamlaye, C.F., Clarkson, T.W., 2008. Association between prenatal exposure to methylmercury and visuospatial ability at 10.7 years in the seychelles child development study. *Neurotoxicology* 29, 453-459.

Davidson, P.W., Myers, G.J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloane-Reeves, J., Cernichiari, E., Needham, L., Choi, A., Wang, Y., Berlin, M., Clarkson, T.W., 1998. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* 280, 701-707.

Daw, N., 2009. The foundations of development and deprivation in the visual system *J Physiol* 15, 2769-2773.

Debes, F., Budtz-Jorgensen, E., Weihe, P., White, R.F., Grandjean, P., 2006. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 28, 536-547.

Despres, C., Beuter, A., Richer, F., Poitras, K., Veilleux, A., Ayotte, P., Dewailly, E., Saint-Amour, D., Muckle, G., 2005. Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicol Teratol* 27, 245-257.

Fillion, M., Lemire, M., Philibert, A., Frenette, B., Weiler, H.A., Deguire, J.R., Guimaraes, J.R., Larribe, F., Barbosa, F., Mergler, D., Visual acuity in fish consumers of the Brazilian Amazon: risks and benefits from local diet. *Public Health Nutr*, 1-9.

Goldstein, E.B., 2002. *Sensation and Perception*. Pittsburgh, pp. 684.

Grandjean, P., Landrigan, P.J., 2006. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 368, 2167-2178.

Grandjean, P., Weihe, P., White, R.F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sorensen, N., Dahl, R., Jorgensen, P.J., 1997. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 19, 417-428.

Grandjean, P., White, R.F., Sullivan, K., Debes, F., Murata, K., Otto, D.A., Weihe, P., 2001. Impact of contrast sensitivity performance on visually presented neurobehavioral tests in mercury-exposed children. *Neurotoxicol Teratol* 23, 141-146.

Greenland, S., Rothman, K., 1998. Introduction to stratified analysis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Harada, M., 1995. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol* 25, 1-24.

Health Canada, 2010. Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada.

Innis, S.M., 2008. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res* 1237, 35-43.

Jacobson, J.L., 2001. Contending with contradictory data in a risk assessment context: the case of methylmercury. *Neurotoxicology* 22, 667-675.

Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., 1996. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 335, 783-789.

Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., Dewailly, E., 2008. Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J Pediatr* 152, 356-364.

Jacobson, S.W., Fein, G.G., Jacobson, J.L., Schwartz, P.M., Dowler, J.K., 1985. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev* 56, 853-860.

Jacques, C., Levy, E., Muckle, G., Jacobson, S.W., Bastien, C., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, J.L., Saint-Amour, D., 2011. Long-term effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on visual function in school-age children. *J Pediatr* 158, 73-80, 80 e71.

Julvez, J., Debes, F., Weihe, P., Choi, A., Grandjean, P., 2010. Sensitivity of continuous performance test (CPT) at age 14years to developmental methylmercury exposure. *Neurotoxicol Teratol* 32, 627-632.

Kinjo, Y., Higashi, H., Nakano, A., Sakamoto, M., Sakai, R., 1993. Profile of subjective complaints and activities of daily living among current patients with Minamata disease after 3 decades. *Environ Res* 63, 241-251.

Korogi, Y., Takahashi, M., Hirai, T., Ikushima, I., Kitajima, M., Sugahara, T., Shigematsu, Y., Okajima, T., Mukuno, K., 1997. Representation of the visual field in the striate cortex: comparison of MR findings with visual field deficits in organic mercury poisoning (Minamata disease). *AJNR Am J Neuroradiol* 18, 1127-1130.

Korogi, Y., Takahashi, M., Sumi, M., Hirai, T., Okuda, T., Shinzato, J., Okajima, T., 1994. MR imaging of minamata disease: qualitative and quantitative analysis. *Radiat Med* 12, 249-253.

Lanphear, B.P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D.C., Canfield, R.L., Dietrich, K.N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S.J., Needleman, H.L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J., Roberts, R., 2005. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 113, 894-899.

Lebel, J., Mergler, D., Branches, F., Lucotte, M., Amorim, M., Larribe, F., Dolbec, J., 1998. Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian Basin. *Environ Res* 79, 20-32.

Lebel, J., Mergler, D., Lucotte, M., Amorim, M., Dolbec, J., Miranda, D., Arantes, G., Rheault, I., Pichet, P., 1996. Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury. *Neurotoxicology* 17, 157-167.

Legrand, M., Feeley, M., Tikhonov, C., Schoen, D., Li-Muller, A., 2010. Methylmercury blood guidance values for Canada. *Can J Public Health* 101, 28-31.

Lidsky, T.I., Schneider, J.S., 2006. Adverse effects of childhood lead poisoning: the clinical neuropsychological perspective. *Environ Res* 100, 284-293.

Maldonado, G., Greenland, S., 1993. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 138, 923-936.

Matsumoto, H., Koya, G., Takeuchi, T., 1965. Fetal Minamata disease. A neuropathological study of two cases of intrauterine intoxication by a methyl mercury compound. *J Neuropathol Exp Neurol* 24, 563-574.

Mela, M., Cambier, S., Mesmer-Dudons, N., Legeay, A., Grotzner, S.R., de Oliveira Ribeiro, C.A., Ventura, D.F., Massabuau, J.C., 2010. Methylmercury localization in Danio rerio retina after trophic and subchronic exposure: a basis for neurotoxicology. *Neurotoxicology* 31, 448-453.

Merigan, W.H., Maurissen, J.P., Weiss, B., Eskin, T., Lapham, L.W., 1983. Neurotoxic actions of methylmercury on the primate visual system. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5, 649-658.

Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E.E., Jacobson, S.W., Jacobson, J.L., 2001. Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 109, 1291-1299.

Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., 1998. Prenatal exposure of Canadian children to polychlorinated biphenyls and mercury. *Can J Public Health* 89 Suppl 1, S20-25, 22-27.

Murata, K., Grandjean, P., Dakeishi, M., 2007. Neurophysiological evidence of methylmercury neurotoxicity. *Am J Ind Med* 50, 765-771.

Murata, K., Weihe, P., Araki, S., Budtz-Jorgensen, E., Grandjean, P., 1999a. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 21, 471-472.

Murata, K., Weihe, P., Renzoni, A., Debes, F., Vasconcelos, R., Zino, F., Araki, S., Jorgensen, P.J., White, R.F., Grandjean, P., 1999b. Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 21, 343-348.

Myers, G.J., Thurston, S.W., Pearson, A.T., Davidson, P.W., Cox, C., Shamlaye, C.F., Cernichiari, E., Clarkson, T.W., 2009. Postnatal exposure to methyl mercury from fish consumption: a review and new data from the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology* 30, 338-349.

Nagpal, A.G., Brodie, S.E., 2009. Supranormal electroretinogram in a 10-year-old girl with lead toxicity. *Doc Ophthalmol* 118, 163-166.

Needleman, H.L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C., Barrett, P., 1979. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 300, 689-695.

Odom, J.V., Bach, M., Barber, C., Brigell, M., Marmor, M.F., Tormene, A.P., Holder, G.E., Vaegan, 2004. Visual evoked potentials standard (2004). *Doc Ophthalmol* 108, 115-123.

Okamura, R., Eto, K., Takeuchi, T., Ito, R., 1974. [Pathology of the occipital white matter of Minamata disease (2), especially the passing route of the internal sagittal stratum in prolonged and chronic cases]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 78, 1045-1058.

Otto, D.A., 1987. The assessment of neurotoxicity in children. Electrophysiological methods. *Monogr Am Assoc Ment Defic*, 139-158.

Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Begin, G., Desrosiers, C., Despres, C., Saint-Amour, D., Poitras, K., 2010. The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology* 31, 17-25.

- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, S.W., Jacobson, J.L., 2007. The relation of low-level prenatal lead exposure to behavioral indicators of attention in Inuit infants in Arctic Quebec. *Neurotoxicol Teratol* 29, 527-537.
- Rhainds, M., Levallois, P., Dewailly, E., Ayotte, P., 1999. Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Arch Environ Health* 54, 40-47.
- Rice, D.C., 1996. Evidence for delayed neurotoxicity produced by methylmercury. *Neurotoxicology* 17, 583-596.
- Rice, D.C., 1998. Issues in developmental neurotoxicology: interpretation and implications of the data. *Can J Public Health* 89 Suppl 1, S31-36, S34-40.
- Rice, D.C., Gilbert, S.G., 1982. Early chronic low-level methylmercury poisoning in monkeys impairs spatial vision. *Science* 216, 759-761.
- Rice, D.C., Gilbert, S.G., 1990. Effects of developmental exposure to methyl mercury on spatial and temporal visual function in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 102, 151-163.
- Rothenberg, S.J., Schnaas, L., Salgado-Valladares, M., Casanueva, E., Geller, A.M., Hudnell, H.K., Fox, D.A., 2002. Increased ERG a- and b-wave amplitudes in 7- to 10-year-old children resulting from prenatal lead exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43, 2036-2044.
- Saint-Amour, D., Roy, M.S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, E., Despres, C., Gingras, S., Muckle, G., 2006. Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology* 27, 567-578.
- Saint-Amour, D., Saron, C.D., Schroeder, C.E., Foxe, J.J., 2005. Can whole brain nerve conduction velocity be derived from surface-recorded visual evoked potentials? A re-examination of Reed, Vernon, and Johnson (2004). *Neuropsychologia* 43, 1838-1844.
- Shapley, R., 1990. Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. *Annu Rev Psychol* 41, 635-658.
- Spyker, J.M., 1975. Assessing the impact of low level chemicals on development: behavioral and latent effects. *Fed Proc* 34, 1835-1844.
- Stewart, P.W., Lonky, E., Reihman, J., Pagano, J., Gump, B.B., Darvill, T., 2008. The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environ Health Perspect* 116, 1416-1422.
- Study Group of Minamata Disease, 1968. Congenital (or Fetal) Minamata Disease. In *Minamata disease*, 93-118.

Surkan, P.J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D.B., McKinlay, S., Bellinger, D.C., 2007. Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology* 28, 1170-1177.

Takeuchi, T., 1969. [Pathology of Minamata disease, with special reference to its pathogenesis]. *Shinkei Kenkyu No Shimpo* 13, 95-106.

Tchounwou, P.B., Ayensu, W.K., Ninashvili, N., Sutton, D., 2003. Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol* 18, 149-175.

Ulbrich, B., Stahlmann, R., 2004. Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol* 78, 252-268.

Vahter, M., Akesson, A., Liden, C., Ceccatelli, S., Berglund, M., 2007. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res* 104, 85-95.

Ventura, D.F., Costa, M.T., Costa, M.F., Berezovsky, A., Salomao, S.R., Simoes, A.L., Lago, M., Pereira, L.H., Faria, M.A., De Souza, J.M., Silveira, L.C., 2004. Multifocal and full-field electroretinogram changes associated with color-vision loss in mercury vapor exposure. *Vis Neurosci* 21, 421-429.

Weihe, P., Hansen, J.C., Murata, K., Debes, F., Jorgensen, P., Steuerwald, U., White, R.F., Grandjean, P., 2002. Neurobehavioral performance of Inuit children with increased prenatal exposure to methylmercury. *Int J Circumpolar Health* 61, 41-49.

WHO, W.H.O., 1995. Environmental health criteria 165. Inorganic lead. Geneva: International Program on Chemical Safety.

Chapitre 3 : Discussion et conclusion

Le but général de la présente thèse était d'étudier la neurotoxicité du Pb, du MeHg et des BPCs en lien avec le développement des enfants lors d'une exposition chronique à de faibles concentrations. Cette thèse s'inscrit dans un programme de recherche longitudinale réalisé auprès d'enfants inuits du Nunavik, suivis de la période prénatale à l'adolescence. Dans cette région arctique du Québec, la principale source d'exposition aux trois CE d'intérêt provient de l'alimentation issue de la chasse et de la pêche. Ainsi, la variation considérable dans l'adoption de l'alimentation traditionnelle au sein de la communauté représentait une opportunité pour étudier la relation entre différents niveaux d'exposition chronique aux CE et le développement cognitif et sensoriel des enfants. Cette thèse présentait ainsi un double objectif. Dans un premier temps, nous souhaitions élaborer une tâche psychophysique qui permettrait d'étudier la relation entre les CE et les fonctions attentionnelles dont l'attention visuospatiale, une nouvelle dimension inexplorée dans le contexte de neurotoxicité. Pour ce faire, nous avons modifié la tâche de Posner en la rendant notamment plus ludique pour les enfants et en y ajoutant une composante permettant d'étudier la capacité d'inhibition et l'impulsivité. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au développement cérébral visuel des enfants en lien avec leur exposition aux CE. Nous avons ainsi développé un protocole en électrophysiologie composé d'un réseau de fréquences spatiales verticales à renversement de phases présenté à quatre niveaux de contrastes visuels. Les PEVs ont ensuite été enregistrés auprès d'enfants inuits d'âge scolaire (âge moyen = 10.9 ans) exposés chroniquement aux CE à différents niveaux. Cette deuxième étude avait entre autres objectifs d'évaluer la présence d'atteintes dans le traitement cérébral précoce de l'information visuelle.

1. Résultats obtenus à la tâche de Posner adaptée

La première expérience s'est intéressée aux capacités d'orientation, d'engagement et de désengagement de l'attention visuelle dans l'espace en lien avec les CE. En plus de ces aspects attentionnels novateurs dans le domaine de la neurotoxicité, le protocole expérimental visait également à étudier les fonctions attentionnelles plus classiques. La tâche de Posner fut ainsi adaptée afin de répondre aux objectifs de l'étude. Le point de fixation central a été remplacé par un visage souriant dont le mouvement des yeux constituait l'indice visuel indiquant le lieu d'apparition de la cible. Le recours à un indice central (endogène) plutôt que périphérique (exogène) visait à étudier la capacité des participants à orienter et à engager leur attention visuospatiale de façon consciente et volontaire. En effet, dans ce contexte, le participant utilise l'information issue de l'indice pour orienter volontairement son attention vers le lieu d'apparition présumée de la cible afin d'améliorer sa performance de détection. Par ailleurs, en plus des cibles (damiers horizontaux), des distracteurs (damiers verticaux) ont été ajoutés à la tâche afin d'effectuer une évaluation plus complète de l'attention, incluant la capacité d'inhibition et l'impulsivité. Le participant devait ainsi appuyer le plus rapidement possible sur la barre d'espacement lors de l'apparition d'une cible et inhiber toutes réponses en présence d'un distracteur.

1.1 Validité du paradigme et présence de processus descendants

Tout d'abord, les analyses effectuées sur les temps de réaction indiquent une différence significative entre les conditions valide et invalide. L'obtention de cette différence était fondamentale et soutient la validité de notre paradigme pour évaluer l'attention visuospatiale et examiner les processus descendants dans le cerveau. Dans la tâche de Posner, le participant

utilise l'information issue de l'indice visuel pour contrôler, orienter et engager son attention dans l'espace afin de détecter la cible et répondre plus rapidement. Dans notre paradigme adapté, les temps de réaction sont en effet plus courts en condition valide, comme en témoigne l'effet de validité. Celui-ci suggère l'intervention de processus descendants, où les fonctions de plus haut niveau influenceraient le traitement sensoriel, dans ce cas-ci plus spécifiquement le traitement visuel. Selon des études en imagerie, l'état d'alerte amorcé par un indice visuel dans les régions fronto-pariétales modulerait, par des processus descendants, l'activité neuronale des aires du traitement visuel (Coull et al., 2001; Thiel, et al., 2004). Ces processus préparent ainsi le cerveau à l'apparition de la cible et facilitent sa détection en condition valide. Or, en condition invalide, le participant ne peut plus bénéficier des processus descendants puisque l'indice l'a amené à engager son attention dans une localisation différente de celle de la cible. Le temps de réaction est ainsi supérieur puisque le participant doit désengager son attention de l'endroit où la cible était attendue afin de déplacer le focus et réengager l'attention à l'emplacement réel de celle-ci. Un effet de validité significatif a été retrouvé dans notre étude, sans relation avec le niveau d'exposition des enfants.

1.2 Déficiences attentionnelles associées aux CE

Notre version adaptée de la tâche de Posner s'est révélée sensible pour mettre en relation des atteintes attentionnelles avec deux des trois CE à l'étude. En effet, après avoir contrôlé l'influence de plusieurs variables confondantes, les analyses de régressions ont permis d'identifier des déficiences sur plusieurs dimensions attentionnelles en lien avec l'exposition au Pb et aux BPCs. L'exposition prénatale à ces deux CE a été significativement associée avec plus d'erreurs de commission (fausse alarme), dans le cas du Pb, et plus d'erreurs d'omission,

dans le cas des BPCs. Quant à l'exposition postnatale, seule celle au Pb fut significativement associée à une atteinte attentionnelle, soit une diminution de la vitesse de réaction. Ces résultats suggèrent que le Pb et les BPCs sont associés à des problèmes d'inattention et d'impulsivité chez les enfants qui y sont exposés chroniquement. En effet, les erreurs d'omission et un plus grand temps de réaction traduisent généralement des difficultés d'inattention tandis que les erreurs de commission sont fréquentes en présence d'un problème d'impulsivité. Chacun de ces résultats sera abordé en détails dans les sections qui suivent.

1.2.1 Exposition prénatale aux BPCs et difficultés attentionnelles

La relation entre l'exposition prénatale aux BPCs et la présence de difficultés d'inattention trouvées dans notre étude a également été rapportée dans la littérature. Selon deux études américaines, les enfants d'âge scolaire exposés aux BPCs durant la grossesse effectueraient plus d'erreurs d'omission, tel qu'observé dans différentes tâches attentionnelles, soit un CPT et une tâche de barrage (J. L. Jacobson, et al., 2003; Sagiv, Thurston, Bellinger, Altshul, et al., 2012). De plus, la relation entre l'exposition prénatale aux BPCs et l'inattention semble se manifester très tôt dans le développement. En effet, deux études, dont une réalisée au Nunavik, ont mis en lien une diminution de l'état d'alerte ainsi que des comportements d'inattention chez le nourrisson (< 1 an) avec l'exposition aux BPCs durant la grossesse (Sagiv, et al., 2008; Verner, et al., 2010).

Alors qu'une étude réalisée auprès d'enfants de l'Oswego identifie plutôt une augmentation du nombre d'erreurs de commission en lien avec l'exposition prénatale aux BPCs (P. Stewart, et al., 2003; P. Stewart, et al., 2005), une étude effectuée au Michigan suggère que ce

contaminant serait associé avec à la fois un plus haut taux d'omission et de commission (J. L. Jacobson, et al., 2003). Ainsi, dans la littérature, l'exposition aux BPCs durant la grossesse a été associée avec soit de l'inattention (erreurs d'omission), soit de l'impulsivité (erreurs de commission) ou les deux. Or, des caractéristiques propres aux tests employés pourraient expliquer, du moins en partie, les différences identifiées entre les études. Par exemple, la proportion de cibles présentées par rapport aux distracteurs est susceptible d'influencer le niveau d'effort attentionnel déployé et d'introduire certains biais de réponses (Silverstein, et al., 2004). En effet, si la proportion de cibles est très supérieure à celle de distracteurs, les participants pourraient prioriser la vitesse au détriment de l'exactitude. Ils pourraient également adopter un biais de réponse qui leur assurerait une bonne détection des cibles, mais qui entrainerait un plus haut taux d'erreurs de commission (i.e. en appuyant systématiquement sans prendre le temps d'évaluer s'il s'agit bien d'une cible). La variation dans la proportion cibles-distracteurs d'une étude à une autre peut donc influencer la probabilité de trouver davantage d'erreurs d'inattention ou d'impulsivité en lien avec les contaminants. Notre tâche adaptée de Posner comporte un grand taux de distracteurs (65 % des essais). Cette fréquence a été sélectionnée afin de s'assurer que les participants maintiennent un haut niveau de vigilance et d'efforts attentionnels. Cette proportion cibles-distracteurs ne semble toutefois pas avoir introduit de biais de réponses dans notre tâche puisque des indicateurs à la fois d'inattention et d'impulsivité ont pu être identifiés en relation avec les contaminants.

1.2.2 Exposition pré et postnatale au Pb et difficultés attentionnelles

L'association entre l'exposition prénatale au Pb et le nombre d'erreurs de commission, reflète la présence d'impulsivité chez les enfants les plus exposés. Ce résultat concorde avec une des

hypothèses que nous avons formulées en nous basant sur une étude antérieure réalisée au Nunavik où des manifestations d'hyperactivité chez des nourrissons de moins d'un an avaient été mises en lien avec l'exposition au Pb durant la grossesse (Plusquellec, et al., 2007). Ce résultat peut toutefois paraître surprenant puisque l'impulsivité est généralement associée avec l'exposition postnatale au Pb dans la littérature. Or, l'exposition durant la grossesse est moins couramment étudiée puisque les études longitudinales initiées à la naissance sont plutôt rares et les principales sources d'exposition au Pb sont souvent considérées de nature postnatale chez l'enfant, principalement via la poussière (Lanphear et al., 2002). Or, la consommation par la femme enceinte de gibier contaminé par des munitions de Pb représente une problématique particulière au Nunavik. D'autre part, la consommation de tabac durant la grossesse atteint un taux alarmant au sein de la communauté inuite (100 % de l'échantillon de notre première étude) et représente une autre source d'exposition prénatale importante. L'exposition chronique au Pb durant la grossesse est ainsi préoccupante chez les enfants inuits et nécessite d'être considérée.

Des études antérieures réalisées au Nunavik ont identifié une relation entre l'exposition au Pb à 5 et 11 ans et des manifestations d'impulsivité (Boucher, Burden, et al., 2012; Plusquellec, et al., 2010). Or, ces résultats n'excluent pas la possibilité que l'exposition prénatale ait contribué aux déficits identifiés plus tard dans l'enfance. La neurotoxicité pré et postnatale pourrait en effet interagir ensemble. En ce sens, les résultats obtenus avec notre tâche adaptée suggèrent que l'exposition prénatale au Pb contribue aux difficultés d'inhibition chez l'enfant et soulignent l'importance de déployer des efforts pour prévenir toute forme d'exposition dès la grossesse. Cette relation entre le Pb et l'impulsivité est d'un grand intérêt puisqu'elle

soutient le lien trouvé dans plusieurs études entre le Pb et le TDAH (Boucher, Jacobson, et al., 2012; Braun, et al., 2006; Ha, et al., 2009; S. Kim, et al., 2013; Y. Kim, et al., 2010; Nicolescu, et al., 2010; Nigg, et al., 2008) et potentiellement aussi un risque accru de délinquance juvénile (Needleman, et al., 2002; Needleman, et al., 1996).

Notre tâche adaptée de Posner a également permis de faire ressortir un lien entre l'exposition postnatale au Pb et l'inattention grâce à l'analyse des temps de réaction. La diminution de la vitesse de réponse moyenne des participants les plus exposés peut en effet s'interpréter par de l'inattention et un manque de vigilance. Une étude antérieure réalisée au Nunavik a également identifié une relation entre l'exposition courante au Pb chez de jeunes Inuits et des observations comportementales d'inattention (Plusquellec, et al., 2010). Un traitement de l'information ralenti en lien avec l'exposition chronique à de faibles concentrations de Pb durant le développement postnatal des enfants a également été retrouvé dans d'autres études visant à évaluer l'attention, avec un CPT ou une tâche de recherche visuelle (Chiodo, et al., 2007; Surkan, et al., 2007). Il importe toutefois de souligner l'existence d'une variable de confusion qui devrait systématiquement être contrôlée dans les études impliquant une réponse manuelle, soit les aptitudes motrices. Celles-ci sont d'autant plus importantes à contrôler considérant que des atteintes motrices en lien avec l'exposition au Pb ont été rapportées dans certaines études (Counter et al., 1998; Mason et al., 2014; Needleman et al., 1990). Or, dans notre étude, la possibilité d'un déficit moteur contribuant aux résultats n'a pas été évaluée et ne peut être complètement exclue. Une tâche d'habiletés motrices sera ainsi ajoutée à notre protocole pour les études futures.

Ainsi, notre étude suggère que l'exposition prénatale au Pb est associée à de l'impulsivité alors que celle postnatale serait plutôt reliée à de l'inattention. Ces résultats peuvent sembler a priori contradictoires, mais ils sont toutefois appuyés par de nombreuses études citées précédemment. De plus, puisque le développement neuronal s'étend de la période embryonnaire à l'adolescence, il est possible qu'un contaminant perturbe différentes régions du cerveau en formation, et donc qu'il affecte différents mécanismes cérébraux, selon la période de contamination. L'empreinte neurotoxique du Pb serait ainsi influencée par le moment d'exposition.

1.2.3 Le mercure est-il réellement sans relation avec les fonctions attentionnelles?

Dans la présente étude, aucune association entre les fonctions attentionnelles et le Hg n'a été identifiée.. Ce résultat contraste avec plusieurs études ayant trouvé une relation entre le MeHg et des problèmes d'attention chez des enfants issus de populations côtières. L'exposition à ce contaminant durant le développement a entre autres été mise en lien avec un empan attentionnel réduit, une diminution de la vitesse de réaction dans une tâche de performance continue et des manifestations comportementales associées au TDAH (Boucher, Jacobson, et al., 2012; Debes, et al., 2006; Grandjean, et al., 1997; Julvez, et al., 2010; Sagiv, Thurston, Bellinger, Amarasiriwardena, et al., 2012). Toutefois, conformément à nos résultats, d'autres études n'ont pas trouvé de relation entre l'exposition au Hg et les fonctions attentionnelles (Boucher, Burden, et al., 2012; S. Kim, et al., 2013; Nicolescu, et al., 2010).

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de cette inconsistance. Dans notre étude, la petite taille de l'échantillon n'a pas permis de procéder à des analyses d'interactions. Or, celles-ci

pourraient être une piste d'explications. L'impact neurotoxique du Hg pourrait par exemple se produire seulement en présence d'un (ou plusieurs) autre contaminant. Un tel phénomène a d'ailleurs été identifié chez les enfants inuits du Nunavik (Boucher, Burden, et al., 2012). Alors que l'exposition prénatale au Hg semblait a priori ne pas être associée aux performances attentionnelles dans une tâche de type go/no-go, des analyses d'interactions ont révélé que le Hg pouvait amplifier la relation entre l'exposition prénatale au Pb et les difficultés attentionnelles. Ainsi, dans notre étude, il est possible que l'exposition au Hg contribue également aux difficultés qui ont été mises en lien avec le Pb, soit une vitesse de réaction réduite et davantage d'erreurs de commission.

La variation des résultats à travers les études pourrait également être en partie attribuable aux difficultés à séparer les effets neurotoxiques du MeHg et les effets bénéfiques des nutriments également contenus dans l'alimentation marine. Plusieurs études soutiennent en effet une influence positive des oméga-3 sur le développement et la santé en général (Cartier & D., 2014; Jacques et al., 2011; McNamara et al., 2006). Or, il semble qu'il y ait à la fois des bénéfices et des risques à consommer du poisson et autres mammifères issus de la pêche. Une étude récente a d'ailleurs mis de l'avant ce double effet, en démontrant d'une part une relation entre l'exposition prénatale au MeHg et des manifestations comportementales associées au TDAH, et d'autre part un effet protecteur de la consommation de poissons durant la grossesse sur ces mêmes manifestations (Sagiv, Thurston, Bellinger, Amarasiriwardena, et al., 2012). Ces deux résultats qui peuvent sembler de prime abord contradictoires démontrent bien les difficultés à élaborer des recommandations alimentaires fiables quant à la consommation sécuritaire de poissons. Au stade des connaissances actuelles, il est recommandé de

sélectionner judicieusement les espèces à consommer. Sachant que les contaminants se retrouvent en plus grandes concentrations dans les espèces prédatrices à cause de la bioaccumulation, le consommateur a intérêt à choisir par exemple des espèces de plus petites tailles qui se trouvent au tout début de la chaîne alimentaire. Ce choix lui permettra de bénéficier des effets positifs des oméga-3 et des autres nutriments contenus dans le poisson, en limitant les risques associés aux contaminants.

D'autres études sur la neurotoxicité du Hg s'avèrent essentielles dans le futur afin de mieux cibler les circonstances dans lesquelles ce contaminant représente un risque pour le développement, dont celui des capacités attentionnelles.

1.2.4 L'attention visuospatiale : Comment expliquer l'absence de relation avec les contaminants?

L'hypothèse principale de notre première étude était que l'exposition aux CE serait négativement associée aux capacités d'attention visuospatiale des enfants inuits. Bien qu'aucune étude ne s'était encore intéressée à cette composante attentionnelle, certaines recherches avaient identifié des relations entre certains contaminants et d'autres fonctions visuospatiales, dont le raisonnement, la discrimination, la reproduction et la mémoire (Chevrier, et al., 2009; Forns, Torrent, Garcia-Esteban, Grellier, et al., 2012; Grandjean, Budtz-Jorgensen, et al., 1999; Grandjean, White, et al., 1999). Or, notre étude n'a pas permis de mettre en relation les CE et l'attention visuospatiale. Ce résultat doit toutefois être interprété avec prudence. En effet, il importe de considérer les limites associées à la petite taille de notre échantillon. Ainsi, un simple problème de puissance statistique pourrait

expliquer pourquoi les composantes propres à l'attention visuospatiale (i.e. engagement, désengagement et orientation de l'attention dans l'espace) n'ont pas pu être mises en relation avec les CE. Cette absence de relation est en effet étonnante considérant la vaste littérature sur les associations entre les contaminants et l'attention en général, d'autant plus que l'attention visuospatiale implique un grand réseau neuronal et plusieurs sous-systèmes attentionnels (Fan, et al., 2005). Par exemple, comment se fait-il que l'inattention et l'impulsivité associées aux CE dans notre étude ne se répercutent pas dans la capacité d'engagement et de désengagement de l'attention visuospatiale. Un plus grand effet de validité, reflétant un déficit dans le contrôle des ressources attentionnelles (K. N. Johnson, et al., 2012; Perez-Edgar, et al., 2005; Perez-Edgar, et al., 2006), était attendu chez les enfants les plus exposés aux CE. Nous maintenons l'hypothèse qu'une seconde étude avec notre tâche adaptée de Posner et un plus grand échantillon pourrait mettre en lumière une relation entre les CE et l'attention visuospatiale. Après calcul, en se basant sur les données actuelles et selon le contaminant étudié, un échantillon entre 50 et 115 participants permettrait d'avoir un pouvoir statistique suffisant (80%) pour vérifier cette hypothèse. En augmentant la taille de l'échantillon, il sera également possible d'approfondir les analyses en examinant notamment les temps de réaction aux conditions valide et invalide séparément. L'ajout d'une condition neutre, sans indice visuel, dans notre tâche permettrait aussi de mieux isoler l'engagement, le désengagement et l'orientation de l'attention dans l'espace et d'examiner chacun de ces processus en lien avec les CE. Quoi qu'il en soit, les associations avec le Pb et les BPCs identifiées dans la présente étude, et ce malgré la petite taille de l'échantillon, suggèrent que ces contaminants sont reliés à des difficultés attentionnelles chez les enfants exposés.

2. Résultats obtenus en électrophysiologie visuelle

Suite à l'obtention des résultats de la première étude, nous désirions, dans la seconde expérience, examiner l'intégrité du traitement visuel cérébral précoce. Puisque le traitement sensoriel précède le traitement cognitif et qu'il est également impliqué dans des processus descendants, une atteinte à ce niveau pourrait être susceptible d'affecter les processus attentionnels. Nous avons donc développé un protocole électrophysiologique adapté à une population pédiatrique et doté d'une grande sensibilité afin de permettre d'identifier d'éventuelles altérations du traitement de l'information visuelle liées à l'exposition aux CE. Tout d'abord, la procédure d'enregistrement a été adaptée à des jeunes participants en interrompant celle-ci lorsque la stimulation n'était plus centrée sur la pupille, selon un examinateur présent auprès de l'enfant tout au long de la tâche. Nous avons également opté pour un protocole binoculaire afin de faciliter la fixation et l'attention de l'enfant. Tout manque de collaboration a été noté et les données de deux participants ont ainsi été retirées. L'ensemble de ces mesures visait à assurer la qualité et la fiabilité de nos données. Pour ce qui est de la stimulation, celle-ci était composée d'un réseau de fréquences spatiales verticales à renversement de phases présenté à quatre niveaux de contraste visuel (95, 30, 12 et 4 %). Différents niveaux de contraste ont été présentés afin d'éviter de potentiels effets plafonds associés à des stimuli supra-seuils. En d'autres mots, une stimulation à trop haut contraste aurait pu rendre l'information visuelle trop facile à traiter et ainsi réduire la sensibilité du protocole à détecter des atteintes. Pour cette raison, un réseau de fréquences spatiales à quatre niveaux de contrastes a été employé plutôt que le damier achromatique à haut contraste typiquement recommandé par l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) (Odom, et al., 2004; Odom et al., 2010). Ainsi, pendant qu'il était demandé à

l'enfant de simplement regarder un point de fixation à l'écran, des électrodes disposées sur le cuir chevelu au cortex visuel enregistraient les PEVs associés au traitement cérébral précoce de la stimulation visuelle, pour chaque niveau de contraste.

2.1 Validité de notre protocole PEVs et atteintes associées aux CE

L'analyse de l'activité électroencéphalographique du cortex visuel a permis d'extraire trois composantes PEVs induites par notre stimulation : la N75 (déflexion négative autour de 75 ms), la P100 (déflexion positive autour de 100 ms) et la N150 (déflexion négative autour de 150 ms). Ces trois composantes ont pu être identifiées avec les quatre niveaux de contrastes visuels employés et démontrent la validité de notre stimulation. Typiquement, à plus haut contraste visuel, l'amplitude des composantes se trouvait accentuée et la latence réduite. Cet effet était particulièrement marqué pour la P100, ce qui n'est pas surprenant puisque cette composante est reconnue pour être influencée par les paramètres de la stimulation (Odom, et al., 2004).

Les données PEVs qui ont été extraites du signal électrophysiologique ont ensuite été étudiées en lien avec l'exposition aux CE classiques. Bien que l'acuité visuelle de tous les participants ait été jugée normale, des atteintes visuelles sous-cliniques ont pu être identifiées avec les PEVs. Après avoir contrôlé l'impact des principales variables confondantes, l'exposition prénatale au Hg a été associée à une diminution de l'amplitude de la N75 à haut contraste (95 %) et à une latence retardée à presque tous les niveaux de contrastes (mais significative seulement à 12 %). L'exposition prénatale au Pb a quant à elle été associée avec un délai significatif dans la latence de la N150 à la plupart des niveaux de contraste. Ces résultats

soutiennent l'hypothèse initialement formulée selon laquelle des altérations d'amplitudes et de latences seraient retrouvées chez les enfants les plus exposés, reflétant ainsi des atteintes des voies visuelles.

Il n'est pas étonnant que deux contaminants distincts soit associés à des composantes différentes, soit la N75 pour le Hg et la N150 pour le Pb. En fait, chaque composante représente une étape dans le traitement cortical de l'information visuelle et implique différentes aires du cerveau. Ainsi, la neurotoxicité d'un contaminant pourrait être spécifique à certaines régions cérébrales et affecter une étape de traitement en particulier. D'ailleurs, le Pb et le Hg présentent des mécanismes d'action distincts. Rappelons que le MeHg est lipophile et se lie aux transporteurs d'acides aminés alors que le Pb accède au cerveau en substituant le calcium. Une fois introduits dans le cerveau, le MeHg serait associé à un stress oxydatif et une altération des activités du Na^+/K^+ -ATPase tandis que le Pb aurait un effet sur les neurones cholinergiques, notamment dans le cortex visuel, selon des études réalisées chez l'animal (Costa et al., 1983; Huang et al., 2011). Ces deux CE ont donc des mécanismes neuropathologiques distincts et pourraient également présenter des affinités avec des aires différentes du cerveau.

Par ailleurs, sur les trois composantes PEVs à l'étude, deux ont été associés aux contaminants alors que la P100 s'est révélée intacte. Or, comme mentionné précédemment, la P100 varie selon les paramètres de la stimulation, mais il s'agit d'une composante qui présente généralement peu de variations d'un participant à l'autre (Odom, et al., 2004). En contexte d'intoxication, une latence prolongée de la composante P100 avait été trouvée chez les

patients atteints de la maladie de Minamata (Imai, et al., 1991). Toutefois, en contexte d'exposition chronique à plus faibles doses, les composantes N75 et N150 apparaissent être de meilleurs marqueurs de neurotoxicité selon notre étude.

Par ailleurs, plusieurs hypothèses peuvent être soulevées afin d'expliquer pourquoi certains contaminants affectent la latence et/ou l'amplitude des PEVs. La latence représente la vitesse à laquelle les neurones répondent à une stimulation. Elle repose principalement sur l'intégrité de la matière blanche pour assurer une bonne conduction du signal nerveux, dans le cas présent de la rétine au cortex visuel. Ainsi, une latence retardée peut découler d'une atteinte de la matière blanche. C'est notamment le cas chez les personnes souffrant de la sclérose en plaques. Chez ces patients, les PEVs ont été proposés comme outil diagnostique pour prédire ou identifier la maladie (Chirapapaisan et al., 2015). Dans la littérature, certains CE ont été mis en lien avec des atteintes au niveau des cellules gliales du cerveau. En effet, l'exposition au Hg inorganique a été associée à des atteintes de la matière blanche dans quelques études de cas. Par exemple, des lésions hyperintenses ont été observées dans la matière blanche sous-corticale chez une jeune fille de quatre ans exposée chroniquement au Hg contenu dans une crème pour blanchir la peau (Benz et al., 2011). L'imagerie par résonance magnétique a également permis d'observer des indicateurs de démyélinisation chez des travailleurs intoxiqués au Pb dans une usine de batteries (Rao et al., 2014). Ainsi, les latences retardées dans notre étude pourraient être reliées à une atteinte de la matière blanche associée à l'exposition au Hg et au Pb. Quelques études chez l'animal suggèrent également une telle relation avec les BPCs (Miller et al., 2010; Sharlin et al., 2006), mais ce contaminant n'a pas été associé aux latences des PEVs dans notre étude.

Outre une influence sur la matière blanche, les CE pourraient également interagir avec le fonctionnement des neurotransmetteurs et entraîner des délais dans l'activation des neurones. Des études chez l'animal mettent notamment en évidence une perturbation du système gabaergique, notamment dans le cortex visuel, en lien avec l'exposition au MeHg (Basu et al., 2010; O'Kusky, 1985). Les CE pourraient également affecter le système glutamatergique. Dans une étude réalisée chez des nouveau-nés, la concentration dans le sang de cordon de certains contaminants, dont les BPCs, fut associée négativement avec le taux de glutamate, un important neurotransmetteur dans le cerveau (Palou-Serra et al., 2014). De plus, l'analyse placentaire suggère que le Hg inhiberait le transport du glutamate dans le placenta, ce qui peut avoir des répercussions importantes sur la santé et le développement du fœtus. Ainsi, un dysfonctionnement au niveau des neurotransmetteurs en lien avec les CE est susceptible d'affecter la communication dans le cerveau et pourrait par conséquent engendrer des délais dans les latences de potentiels évoqués, tout comme des lésions dans la matière blanche.

L'amplitude provient quant à elle de la synchronisation des neurones pyramidaux ensemble en réponse à une stimulation, visuelle dans le cas présent. Une amplitude réduite peut provenir d'une plus faible densité neuronale, mais également d'une mauvaise communication dans le cerveau. Par exemple, lorsque l'influx nerveux prend plus de temps à être acheminé, la latence sera retardée mais la synchronisation des neurones peut également être affectée. Ainsi, des altérations de latence et/ou d'amplitude sont susceptibles d'être identifiées lorsque la matière blanche ou les neurotransmetteurs sont perturbés. L'effet des CE sur ceux-ci demeure à élucider.

2.1.1 L'exposition prénatale au Hg et la N75

L'association identifiée entre l'exposition prénatale au Hg et les PEVs apparaît spécifique à la N75, composante qui reflète le traitement précoce au niveau du cortex visuel primaire (Di Russo et al., 2002). De plus, cette relation avec l'amplitude se révèle exclusive à la stimulation à haut contraste. Cette particularité suggère que l'atteinte dans le traitement cérébral impliquerait le système visuel parvocellulaire. Plusieurs études tendent en effet à démontrer que le système visuel se divise en deux sous-systèmes : la voie magnocellulaire et la voie parvocellulaire (Shapley, 1990). La voie parvocellulaire est considérée spécialisée dans la vision des couleurs, l'acuité et la vision à haut contraste et pourrait être atteinte par la neurotoxicité du Hg. Plusieurs études réalisées auprès d'adultes exposés chroniquement au Hg, dans le cadre de leur travail ou via leur alimentation, suggèrent une atteinte de la voie parvocellulaire en identifiant des déficits dans la vision des couleurs et l'acuité (Cavalleri, et al., 1995; Fillion et al., 2011; Lebel et al., 1996; Urban, et al., 2003; Ventura et al., 2004). Or, notre étude est l'une des premières à observer chez l'enfant une telle atteinte parvocellulaire en lien avec l'exposition prénatale au Hg. Soulignons toutefois que la relation entre les fonctions parvocellulaires et le Hg n'exclut pas la possibilité que le système magnocellulaire soit également associé à ce contaminant.

Par ailleurs, l'association entre l'exposition prénatale au Hg et l'amplitude de la N75 semble indiquer la présence de neurotoxicité différée puisque cette relation n'était pas observée dans cette même cohorte d'enfants inuits à l'âge préscolaire (5 ans). Le concept de neurotoxicité différée réfère aux conséquences délétères que peut avoir un agent toxique, sur l'humain ou l'animal, plusieurs années après son exposition (D. Rice et al., 2000). Ce phénomène a

d'ailleurs été rapporté suite à la catastrophe de Minamata où des adultes intoxiqués au Hg présentaient une augmentation de leurs symptômes avec le temps, jusqu'à 30 ans après l'évènement (Kinjo et al., 1993). Toutefois, dans cette dernière étude, le vieillissement neuronal pourrait avoir interagi et contribué à la neurotoxicité différée. Or, dans notre étude, celle-ci se manifeste plutôt dans un cadre développemental. Considérant que les processus visuels se développent de façon séquentielle, une perturbation à une étape peut affecter des étapes subséquentes du développement sans être immédiatement apparente. La neurotoxicité peut ainsi se révéler beaucoup plus tard durant l'ontogenèse. Dans la présente étude, l'association entre l'exposition prénatale au Hg et l'amplitude de la N75 est identifiée seulement 11 ans plus tard. Le caractère longitudinal de notre étude lui confère ainsi une sensibilité à la neurotoxicité différée qui aurait autrement passé inaperçue.

L'exposition au Hg durant la grossesse a également été mise en lien avec un délai dans le traitement cérébral précoce de l'information visuelle, avec une latence retardée de la N75 chez les participants les plus exposés. Bien qu'une relation significative fut retrouvée uniquement à 12 %, l'association entre le Hg et la latence ne semble pas spécifique à un niveau de contraste, comme c'est le cas pour l'amplitude, puisqu'une même association était retrouvée à plus hauts contrastes, mais juste sous le seuil de significativité. Ce résultat est en continuité avec ce qui avait été trouvé chez ces enfants à l'âge préscolaire. Des altérations dans la latence des composantes avaient en effet été identifiées en lien avec l'exposition pré et postnatale au Hg. Ceci suggère que les perturbations dans le traitement visuel précoce qui fut associées au Hg semblent persister dans le temps et être encore présentes à l'âge scolaire. Dans notre étude, ainsi que dans celle réalisée à 5 ans, la variation du contraste visuel a permis d'augmenter la

sensibilité de notre protocole de PEVs et de détecter des relations plus subtiles liées au Hg. Plusieurs études ayant employé uniquement un haut niveau de contraste n'ont d'ailleurs pas trouvé de telles altérations en lien avec ce contaminant (Y. J. Chen et al., 1994; Weihe et al., 2002).

2.1.2 L'exposition prénatale au Pb et la N150

L'exposition au Pb durant la grossesse a été associée à une latence retardée de la N150, à la plupart des niveaux de contrastes visuels. Ce résultat, spécifique à la N150, indique une altération dans le traitement au niveau du cortex visuel extrastrié (Di Russo, et al., 2002). À ce jour, il s'agit de la première étude longitudinale à relier l'exposition prénatale au Pb avec un déficit à long terme dans le traitement visuel précoce chez l'enfant. L'exposition au Pb n'ayant pas été analysée lors de l'étude réalisée à 5 ans, il nous est impossible de déterminer si cette relation était déjà présent à l'âge préscolaire ou s'il s'agit d'un second exemple de neurotoxicité différée. Dans une autre étude de PEVs réalisée en Allemagne auprès d'enfant d'âge préscolaire, des altérations de latence avaient pu être identifiées, mais en lien avec l'exposition postnatale (Altmann, et al., 1998). Cependant, dans cette étude, l'exposition prénatale au Pb n'avait pas été évaluée. Or, des études prospectives longitudinales, telles que celles constituant la présente thèse, sont essentielles pour différencier les effets de l'exposition pré et postnatale. Dans notre étude, l'exposition prénatale apparait plus délétère sur le développement visuel.

2.1.3 Hypothèse d'une réversibilité de la relation avec les BPCs identifiée à 5 ans

Dans l'introduction de cette thèse, nous avons formulé l'hypothèse que des altérations dans le traitement visuel étaient attendues spécifiquement en lien avec les métaux lourds. Celle-ci était basée sur le fait qu'une plus vaste littérature soutient la présence de relations entre le Hg et le Pb et les fonctions visuelles, alors que très peu d'études rapportent une association avec les BPCs. Dans le même sens que nos résultats, une étude de PEVs réalisée chez des bébés de 12 mois n'a pas permis d'identifier des altérations en lien avec la concentration de BPCs dans le lait maternel (Riva et al., 2004). Toutefois, il importe de souligner le fait que des altérations d'amplitudes et de latences avaient été retrouvées en lien avec l'exposition aux BPCs dans notre cohorte d'enfants inuits à l'âge préscolaire. Or, comment expliquer que cette relation identifiée à 5 ans ne soit plus présente à 11 ans? Cette question nous amène à soulever l'hypothèse d'une réversibilité de la neurotoxicité des BPCs sur le traitement visuel. Il est par exemple possible que les effets bénéfiques des omégas-3 aient protégé le système visuel en développement contre l'influence des BPCs et aient ainsi contribué à la réversibilité des atteintes auparavant identifiées. Nous ne pouvons toutefois pas exclure une seconde hypothèse qui consiste en la présence de plasticité ou de compensation neuronale du système visuel en développement. Ce mécanisme cérébral compensatoire pourrait avoir permis d'atténuer ou de masquer les atteintes associées aux BPCs, sans toutefois signifier que ce contaminant soit sans influence (D. Rice, et al., 2000).

3. Apport des deux études au domaine de la neurotoxicité

3.1 Résultats en faveur d'une vulnérabilité accrue durant la période gestationnelle

Le principal objectif commun de nos deux études longitudinales était d'étudier la période d'exposition, pré ou postnatale, qui semble être la plus délétère sur le fonctionnement du cerveau des enfants en lien avec chaque CE d'intérêt. La période gestationnelle étant particulièrement importante dans le développement cérébral, il était attendu que l'exposition prénatale serait davantage associée à des altérations attentionnelles et visuelles que l'exposition postnatale .

L'ensemble de nos résultats, à l'exception d'une relation entre l'exposition postnatale au Pb et la vitesse de réaction, suggère en effet une vulnérabilité du cerveau durant la période prénatale. Les enfants les plus exposés au Pb et aux BPCs durant la grossesse ont commis un plus grand nombre d'erreurs à notre tâche attentionnelle dans la première étude. Par ailleurs, notre étude de PEVs a également permis d'identifier une relation à long terme entre l'exposition prénatale au Pb et au Hg et le traitement visuel cérébral précoce. L'exposition postnatale à ces CE, à un âge où le système visuel a atteint sa maturité, est quant à elle apparue sans influence sur ce traitement. Le cerveau en développement pourrait ainsi être plus susceptible d'être affecté par les CE en comparaison avec un cerveau plus mature. Le nombre d'études longitudinales initiées durant la période gestationnelle est limité. Ainsi, nos recherches permettent de soutenir l'hypothèse d'une vulnérabilité accrue du cerveau durant la période prénatale.

À ce jour, l'existence d'une fenêtre critique au sein même du développement prénatal demeure inconnue. Chez l'humain, quelques études ont tenté de documenter l'exposition aux CE, notamment les BPCs, à travers les différents trimestres en analysant la nourriture consommée par la mère avant et pendant la grossesse à l'aide d'un questionnaire (Chan-Hon-Tong, et al., 2013). Or, ce protocole, en plus d'être laborieux, est beaucoup moins précis que les biomarqueurs. Ce ne sont en effet pas tous les contaminants ingérés par la mère qui atteignent le fœtus et un questionnaire ne permet pas de contrôler pour les contaminants qui se libèrent dans l'organisme de la femme enceinte après avoir été emmagasinés pendant plusieurs années. Par ailleurs, dans le cas des BPCs, puisqu'il s'agit d'un contaminant persistant, l'exposition du fœtus provient principalement des BPCs emmagasinés par la mère durant sa vie. Ainsi, les niveaux d'exposition prénatale varieraient peu durant la grossesse. Le moment du prélèvement sanguin ne serait ainsi pas critique selon une étude ayant trouvé une forte corrélation entre les concentrations sanguines de BPCs chez la mère à travers les différents trimestres (Longnecker et al., 1999). Or, même lorsque l'exposition varie peu au cours de la grossesse, il demeure possible que le cerveau du fœtus soit plus sensible à un stade de développement en particulier. Des études chez l'animal, où le moment d'exposition peut être contrôlé, apparaît être une avenue intéressante pour étudier la vulnérabilité à différents moments de la gestation et évaluer la présence de fenêtres critiques. Quoiqu'il en soit, il est recommandé, comme pour la consommation d'alcool, de restreindre au maximum l'exposition aux CE à tout moment de la grossesse. La femme en âge de procréer est également encouragée à limiter son exposition considérant que certains contaminants s'emmagasinent à long terme dans l'organisme et peuvent contribuer à l'exposition du fœtus lors de la grossesse.

3.2 Validité des seuils fixés par les organismes de santé et réflexion critique

Plusieurs organismes de santé publique à travers le monde élaborent des directives et proposent des seuils d'exposition aux différents contaminants à des niveaux jugés sécuritaires pour l'humain. Par exemple, les recommandations qui sont émises par Santé Canada sont généralement en accord avec celles des organismes des autres pays, tels que le *World Health Organization* des Nations Unies ou le *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis. Pour déterminer les seuils d'exposition, ces organismes se basent sur des données empiriques issues de la littérature, bien que le processus soit souvent bien en arrière des avancées scientifiques. Ainsi, les seuils peuvent varier dans le temps en fonction des études qui ont été réalisées. C'est notamment le cas pour le Pb dont le seuil fut réduit à maintes reprises au cours du dernier siècle (Lanphear, et al., 2005). Avant 1970, le Pb était jugé toxique à 60 µg/dL, ce qui correspond aujourd'hui à un niveau d'exposition aigüe désigné par le terme saturnisme. Le seuil a ensuite été abaissé à 40 µg/dL en 1971, 30 µg/dL en 1978, 25 µg/dL en 1985 et 10 µg/dL en 1991. Depuis, le nombre d'études suggérant des effets neurotoxiques du Pb à des niveaux d'exposition inférieurs à 10 µg/dL s'est multiplié. Dans notre premier article, le Pb à faibles doses a été associé à un plus haut taux d'erreurs de commission pour l'exposition prénatale (moyenne de notre échantillon = 5.4 µg/dL) et à un ralentissement de la vitesse de réaction pour l'exposition postnatale (moyenne de notre échantillon = 3.0 µg/dL). Une augmentation des temps de réaction a également été identifiée dans d'autres études attentionnelles en lien avec des concentrations de Pb inférieures à 10 µg/dL, voire à 5 µg/dL (Chiodo, et al., 2007; Surkan, et al., 2007). Plusieurs études réalisées auprès d'enfants ont d'ailleurs établi un lien entre différentes dysfonctions attentionnelles et

des niveaux de Pb inférieurs à 5 ug/dL (Braun, et al., 2006; Chiodo, et al., 2004; S. Kim, et al., 2013; Nigg, et al., 2008).

Dans notre seconde étude, la grande taille de notre échantillon nous a permis de diviser la distribution des concentrations des contaminants en quintiles et d'en examiner la relation avec les PEVs. Les analyses doses-réponses ont ainsi permis d'identifier un seuil à 4.15 µg/dL pour l'effet de l'exposition prénatale au Pb sur la N150. En d'autres mots, une différence significative de latence pour la N150 était identifiée chez les enfants exposés à des niveaux inférieurs et supérieurs à ce seuil. Ce résultat indique que le traitement cérébral précoce de l'information visuelle est affecté par le Pb à de très faibles concentrations. Récemment, le seuil fixé pour le Pb a été à nouveau abaissé par les organismes de santé publique à 5 µg/dL (CDC, 2014). Or, à la lumière de nos résultats ainsi que de ceux de la littérature, aucun seuil proposé jusqu'à aujourd'hui ne semble adéquat pour assurer une protection contre l'influence neurotoxique d'une exposition chronique au Pb sur les fonctions attentionnelles et visuelles.

L'exemple du Pb illustre bien le défi des organismes de santé publique dans la détermination de seuils sécuritaires. Les recommandations étant élaborées sur la base d'une accumulation de données empiriques, elles dépendent ainsi largement des budgets déployés dans la recherche sur la neurotoxicité et impliquent de longs délais de temps, particulièrement pour les études longitudinales. Suivant cette séquence temporelle, les seuils sont fixés a posteriori, soit après que des communautés entières aient été exposées à des niveaux qui se révèlent finalement neurotoxiques. Il importe, en tant que société, d'amorcer une réflexion critique quant à notre façon de gérer la santé environnementale. Cette dernière est intrinsèquement liée à notre mode

de production et de consommation. À ce jour, peu de tests sont effectués pour évaluer l'innocuité des produits de consommation avant leur mise en marché. Prenons l'exemple du bisphénol A (BPA), un produit chimique employé dans le plastique et servant notamment à fabriquer des biberons et bouteilles d'eau. Alors qu'il est synthétisé depuis le début du 20^e siècle, ce n'est qu'un siècle plus tard que le Canada commence à se préoccuper de ses potentiels effets néfastes sur l'humain avec son « Plan de gestion des produits chimiques ». Actuellement, un code de bonnes pratiques a été proposé à l'industrie par Santé Canada afin de réduire le taux de BPA dans le revêtement intérieur des conserves de lait pour enfant, mais autrement son utilisation demeure non réglementée. Nous demeurons ainsi tous exposés chroniquement au BPA dans notre environnement alors que plusieurs études ont identifié de possibles effets toxiques principalement sur la reproduction, mais aussi sur certains processus cérébraux, comme en témoigne une récente revue de la littérature (Srivastava et al., 2015). Il faudra encore probablement plusieurs études et plusieurs années avant que des réglementations restrictives soient élaborées et appliquées dans l'industrie, comme ce fut le cas pour l'utilisation du Pb dans la peinture. Cette fois, l'industrie a saisi la préoccupation du public à l'égard de ce contaminant pour en faire un argument de vente en ajoutant la mention « sans BPA ». Or, la formule du composé a simplement été légèrement modifiée et le BPA a été remplacé par ses cousins, les bisphénols F et S. Encore une fois, ces composés n'ont pas fait l'objet d'études préalables sur leur innocuité avant leur mise en marché. Quelques études commencent à démontrer que le BPF et le BPS ne sont pas de bonnes alternatives au BPA et pourraient se révéler tout aussi toxiques pour l'humain (Eladak et al., 2015). Or, ce jeu du chat et de la souris entre l'industrie et les organismes de santé se poursuivra jusqu'à ce qu'une réglementation impose une évaluation de l'innocuité des produits avant que ceux-ci soient

disponibles sur le marché. À l'échelle nationale, une telle réglementation serait toutefois difficilement applicable considérant le taux d'importation grandissant. Les pays doivent ainsi s'unir et travailler de concert afin d'entreprendre des mesures en santé environnementale à l'échelle internationale.

3.3 Agir en tant qu'individu sur son propre niveau d'exposition

En tant qu'individu, il est également possible d'entreprendre certaines actions afin de réduire son propre niveau d'exposition aux CE et celui de sa famille. Comme mentionné précédemment, faire des choix éclairés quant à la sélection des aliments issus de la pêche constitue une recommandation importante en vue de limiter son exposition au MeHg et aux BPCs tout en bénéficiant des effets positifs des nutriments contenus dans l'alimentation marine. Le consommateur préférera ainsi les plus petits poissons, tels que le saumon, la truite et la sardine, comparativement aux plus gros prédateurs tels que le thon, le requin et l'espadon. De plus, selon une étude confiée à l'Unité de recherche en santé publique du Centre hospitalier de l'Université Laval (Blanchet et al., 2005), le poisson d'élevage offrirait un apport nutritionnel similaire aux espèces sauvages, avec un apport en omégas-3 équivalent ou supérieur, mais présenterait des taux de contaminants généralement inférieurs. Ainsi, sur la base de cette étude, il est recommandé de prioriser la consommation de poissons d'élevage.

Quant à l'exposition au Pb, puisqu'elle provient de sources variées, plusieurs mesures peuvent être entreprises pour en limiter l'ampleur. Tout d'abord, une alimentation riche en calcium ou la prise de suppléments sont recommandées. En effet, il a été démontré que des suppléments de calcium chez la femme enceinte avaient le potentiel de réduire la libération dans

l'organisme de Pb, précédemment emmagasiné dans la matière osseuse, en protégeant les os contre la déminéralisation qui est courante durant la grossesse (M. A. Johnson, 2001). D'autre part, chez l'enfant, des carences en calcium, mais aussi en fer, en zinc et en protéines ont été mises en lien avec un risque accru associé au Pb (Lidsky, et al., 2003). Ainsi, une alimentation saine et équilibrée pourrait permettre de réduire l'absorption du Pb dans leur organisme. Le Pb étant également présent dans la poussière, une exposition limitée à celle-ci, particulièrement chez le jeune enfant qui se déplace au sol et porte tout à sa bouche, est conseillée. Il importe également de s'assurer que les enfants ne soient pas en contact avec des piles : en les entreposant convenablement, en s'assurant que les boîtiers à piles de leurs jouets soient bien scellés et en les recyclant dans l'un des 2 000 points de dépôts du programme « appel à recycler » au Québec. Certains enfants peuvent également être tentés de consommer des écailles de peinture. Une attention particulière devrait donc être portée à l'état des murs dans les maisons plus anciennes ainsi qu'à la provenance des jouets afin de s'assurer que la peinture soit exempte de Pb. Les parents peuvent ainsi prioriser l'achat de jouets locaux ou fabriqués dans des pays ayant une réglementation sur l'utilisation du Pb dans la peinture. Les gens résidant dans une plus vieille demeure peuvent également vérifier la tuyauterie afin de s'assurer que l'eau potable ne circule pas dans des tuyaux en Pb. Si tel est le cas, un changement du système de canalisation ou la consommation d'eau embouteillée devraient être envisagés afin d'éviter de consommer de l'eau contaminée. Dans un contexte de chasse, l'utilisation de balles de Pb est à proscrire puisque celles-ci contaminent le gibier. Les grenailles contenant d'autres alliages constituent un meilleur choix. Un projet de subvention gouvernementale devrait d'ailleurs être considéré au Nunavik afin d'éviter que le coût plus

élevé des grenailles sans Pb soit un enjeu pour la santé des Inuits. Finalement, un environnement sans fumée primaire et secondaire est à prioriser en tout temps.

Ces recommandations s'appliquent à tous, mais elles sont d'autant plus pertinentes pour la femme enceinte et les enfants puisque le cerveau en développement semble présenter une vulnérabilité accrue. Considérant l'absence de traitement une fois la personne contaminée et la longue demi-vie, particulièrement du Pb et des BPCs, il importe d'axer sur la prévention afin de réduire toutes formes d'expositions aux CE. La liste de recommandations dressée précédemment n'est évidemment pas exhaustive, mais elle propose certaines avenues pour limiter sa propre exposition aux CE et celle de sa famille.

4. Limites des deux études

Il importe de souligner les difficultés rencontrées ainsi que les points à améliorer dans les deux études afin de bien comprendre les limites relatives aux résultats obtenus. Toute d'abord, l'absence de groupe contrôle dans les deux études ne permettent pas de tirer des conclusions de l'ordre de la causalité. L'exposition aux CE et des atteintes attentionnelles et visuelles ont pu être mises en relation, mais l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'identifier formellement des déficits causés par les contaminants. Or, plusieurs particularités propres à la communauté inuite rendent difficile la comparaison avec un groupe contrôle, notamment en raison des différences culturelles. Or, puisque l'adhérence à l'alimentation traditionnelle (versus nord-américaine) varie grandement d'une famille inuite à une autre, les niveaux d'exposition des enfants aux contaminants se sont révélés très variables au sein même de cette

population. Cette variabilité représentait ainsi une opportunité pour mettre en relation les contaminants avec diverses mesures de performance.

Bien que les analyses effectuées ne permettent pas d'identifier formellement des déficits, elles indiquent les fonctions potentiellement plus sensibles à l'exposition aux contaminants. Par ailleurs, tout comme il a été observé pour le quotient intellectuel, des effets sous-cliniques des contaminants sur l'attention, même sans déficit, peuvent se traduire par des répercussions sociétales importantes dans les milieux de la santé, scolaire, judiciaire et économique. Les relations identifiées entre les CE et le développement visuel et attentionnel soutiennent l'importance de mettre en place un plan d'action pour diminuer l'exposition des enfants inuits.

4.1 Limites spécifiques à la première étude

L'étude avec le paradigme de Posner se voulant préliminaire, seul un sous-échantillon d'enfants inuits a été recruté dans la cohorte du Nunavik. La petite taille de l'échantillon limite ainsi considérablement le pouvoir statistique et le nombre d'analyses pouvant être effectuées. Une autre limite importante est l'absence d'une condition neutre (sans indice visuel) qui est généralement incluse dans les tâches Posner. Cette condition neutre a été volontairement exclue de notre tâche afin de diminuer le temps d'expérimentation. L'objectif sous-jacent était de minimiser l'effet de fatigue et de maximiser la qualité des données. L'absence de condition neutre limite toutefois l'interprétation des résultats. En effet, cette condition est essentielle pour bien distinguer l'engagement attentionnel (le temps de réaction en condition neutre moins le temps de réaction en condition valide) et le désengagement attentionnel (le temps de réaction en condition invalide moins le temps de réaction en condition neutre). Bien qu'un

plus long temps d'engagement dans une localisation spatiale indiquée soit souvent associé à un désengagement retardé (Langley, et al., 2011), certaines études dans la littérature suggèrent que les deux processus peuvent parfois être dissociés. Posner (1984) rapporte d'ailleurs le cas d'un patient avec une atteinte cérébrale dans la région pariétale qui présentait un plus long temps de réaction dans la condition invalide sans manifester de retard dans l'engagement de son attention dans la condition valide. Une telle atteinte spécifique au désengagement de l'attention peut seulement être identifiée en présence d'une condition neutre. Ainsi, les données récoltées dans notre étude ne permettent pas une telle interprétation.

De plus, l'évaluation de l'attention à partir de temps de réponses représente une autre limite à cette étude. Le temps de réaction est certes influencé par l'attention accordée à une information sensorielle, mais également par la vitesse de la réponse motrice. Or, plusieurs études ont identifié un lien entre les CE et des atteintes motrices (Dietrich, et al., 1993; Gladen, et al., 1988; Harada, 1995; Huisman, et al., 1995; Wasserman, et al., 2000). Dans les prochaines études utilisant le paradigme de Posner, il sera important d'ajouter d'une tâche motrice afin de pouvoir déterminer si la diminution du temps de réaction est attribuable à des difficultés attentionnelles et/ou motrices.

Finalement, nous ne pouvons pas exclure la possibilité qu'un faible potentiel intellectuel ait contribué aux résultats obtenus à la tâche attentionnelle. Au Nunavik, l'évaluation du fonctionnement intellectuel des enfants de façon standardisée, avec un *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC), constitue un défi en raison d'enjeux culturels, principalement la barrière de la langue. L'enseignement au primaire se fait en inuktitut pendant les trois

premières années, puis chaque élève doit choisir de poursuivre sa scolarité en français ou en anglais pour la suite du primaire et pour le secondaire (Daveluy, 2008). Ainsi, tous les enfants inuits évoluent en contexte de bilinguisme, voire de multilinguisme puisqu'il n'est pas rare que des enfants d'une même famille soient scolarisés dans une langue différente (ex. un en français et un en anglais). Ainsi, bien que normé auprès de jeunes québécois, l'indice de compréhension verbale (une des quatre composantes du WISC) s'avère peu adapté pour étudier le fonctionnement verbal des enfants du nord du Québec puisque leur réalité linguistique est bien différente de ceux du sud. De plus, l'évaluation du fonctionnement verbal doit idéalement se faire dans la langue maternelle de l'enfant, sans quoi les résultats sont à risque de sous-estimer le réel potentiel verbal. Or, dans une étude récente réalisée au Nunavik (J. Jacobson, et al., 2015), la quatrième édition du WISC a été adaptée pour estimer le QI des enfants inuits d'âge scolaire (N= 282). Les résultats des participants ont ensuite été mis en lien avec leur exposition aux contaminants. L'exposition prénatale a été associée à un plus faible QI pour le MeHg et le Pb, mais pas pour les BPCs. Or, dans notre étude sur l'attention, le QI des participants est disponible, mais la taille de l'échantillon ne permet pas de procéder à des analyses très avancées. Les analyses descriptives suggèrent toutefois que le potentiel intellectuel varie grandement d'un participant à l'autre et se situe pour la plupart sous la moyenne (N = 27, $x = 88.4$, $ET = 10.5$, étendue = 70-108). Il est donc possible qu'un faible QI ait contribué aux résultats observés à la tâche de Posner. Les analyses corrélationnelles n'indiquent toutefois pas de relation significative entre le QI estimé et les mesures de performances attentionnelles (omission, $r = -0.33$, $p = 0.09$; commission, $r = -0.13$, $p = 0.51$; temps de réaction, $r = -0.12$, $p = 0.56$). Il se peut donc que les CE soient associés de façon parallèle à la fois au fonctionnement intellectuel et attentionnel puisque leur toxicité est

susceptible d'affecter tout le cerveau. Des analyses approfondies auprès d'un plus grand échantillon de participants et en contrôlant l'influence des variables confondantes s'avèrent donc essentielles pour étudier l'influence possible du QI dans la relation identifiée entre les CE et l'attention. Le QI pourrait par exemple constituer une variable médiatrice ou modératrice dans cette relation.

4.2 Limites spécifiques à la deuxième étude

Il importe de souligner que les altérations visuelles associées au Hg dans la deuxième étude pourraient avoir été sous-estimées en raison de la nature de notre protocole. Les réponses PEVs ont été enregistrées pour une stimulation couvrant un champ de 24° x 24° d'angle visuel, ce qui reflète préférentiellement la représentation fovéale et parafovéale du champ visuel. Ainsi, notre stimulation a permis d'étudier l'intégrité du traitement au niveau du champ visuel central alors que plusieurs études ont plutôt trouvé une atteinte périphérique en lien avec une exposition aiguë (Amin-zaki, et al., 1978; Bakir, et al., 1973; Harada, 1995; Murata et al., 2007) et chronique au Hg (Lebel et al., 1998; Merigan, et al., 1983). Une constriction du champ visuel et une vision tunnel ont en effet été associées à ce contaminant. Une étude réalisée chez des singes adultes intoxiqués au MeHg a d'ailleurs permis d'identifier des dommages corticaux dans la région calcarine antérieure qui correspond à l'aire de projection du champ visuel périphérique (Merigan, et al., 1983). Dans notre étude, la vision périphérique n'a pas pu être étudiée puisque l'équipement nécessaire présente un trop grand volume pour être transporté au Nunavik. L'identification d'une atteinte dans le traitement visuel central, alors que celui-ci est généralement moins sensible à la neurotoxicité, suggère une association

importante entre l'exposition chronique aux métaux lourds et le traitement visuel chez les enfants inuits.

Les composantes PEVs reflètent l'activité du cortex visuel, mais également celle de la voie rétino-thalamique. Ainsi, une atteinte entre la rétine et le cortex est également susceptible d'affecter les PEVs. Des dysfonctions rétiniennes ont d'ailleurs précédemment été mises en lien avec l'exposition aux contaminants (Mela et al., 2010; Nagpal et al., 2009; Rothenberg et al., 2002; Ventura, et al., 2004). Toutefois, la relation spécifique du Hg avec la N75 et celle du Pb avec la N150 suggèrent qu'il s'agit d'une atteinte corticale. En effet, une atteinte entre l'œil et le cortex aurait davantage été susceptible d'affecter l'ensemble des composantes plutôt qu'une seule. L'ajout d'un enregistrement électrorétinogramme (ERG) dans les études futures permettra de vérifier cette hypothèse.

5. Conclusion et perspectives futures

Cette thèse avait pour objectif général d'étudier la neurotoxicité développementale des CE classiques sur les fonctions attentionnelles et visuelles des enfants de la communauté inuite à partir de deux approches expérimentales, soit la psychophysique et l'électrophysiologie. Dans la première étude, nous avons modifié la tâche de Posner afin que celle-ci soit adaptée à une population pédiatrique et qu'elle permette d'évaluer non seulement l'attention, mais également l'inhibition. Notre protocole s'est révélé sensible aux altérations attentionnelles et a permis de mettre en lien l'exposition au Pb et aux BPCs durant le développement avec des mesures d'inattention et d'impulsivité. Cette étude n'a toutefois pas permis de soutenir notre hypothèse de l'existence d'une relation entre les CE et l'attention visuospatiale. Un plus grand

échantillon et certaines modifications à la tâche pourraient, selon nous, permettre de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. Dans la seconde étude, nous avons élaboré un protocole de PEVs, adapté à une population pédiatrique, qui s'est également révélé sensible aux atteintes sous-cliniques associées aux CE. Des latences retardées pour la N75 et la N150 ont été mises en lien avec l'exposition prénatale au Hg et au Pb, respectivement. Cette étude suggère également la présence de neurotoxicité différée du Hg sur l'amplitude de la N75 et une réversibilité probable des atteintes associées aux BPCs identifiées chez cette même cohorte à l'âge préscolaire (Saint-Amour, et al., 2006). Les composantes N75 et N150 apparaissent ainsi être de bons marqueurs de neurotoxicité, particulièrement pour identifier des atteintes sous-cliniques dans le traitement cérébral précoce de l'information visuelle. Ainsi, les deux études qui composent cette thèse suggèrent une neurotoxicité différentielle propre à chaque contaminant, mais une vulnérabilité potentiellement accrue durant la période gestationnelle. L'exposition aux CE est une préoccupation actuelle non seulement pour la communauté inuite, mais aussi pour l'ensemble de la population, également exposée de façon chronique aux contaminants dans l'environnement. À la lumière des relations trouvées dans cette thèse entre les CE classiques et différents déficits, quelques recommandations ont été formulées pour permettre à chacun de limiter sa propre exposition ainsi que celle de sa famille

Cette thèse a permis d'étudier des aspects de la neurotoxicité qui avaient été jusque là peu ou inexplorés, soit les relations entre les CE et l'attention visuospatiale ainsi que le traitement cérébral visuel précoce. Davantage d'études s'avèrent évidemment nécessaires pour parvenir à une meilleure compréhension sur ses aspects. Or, une tierce sphère s'est avérée complètement ignorée, soit celle de la motivation. Une question s'impose : Quel est l'impact des CE sur

celle-ci? Tout comme les atteintes sensorielles en lien avec les CE, la motivation a également le potentiel d'affecter le fonctionnement cognitif. Nous avons vu dans l'introduction de cette thèse que l'attention est contrôlée à la fois par des facteurs exogènes (automatiques) et endogènes (volontaires). Ainsi, les intentions d'un individu, qui sont intrinsèquement liées à sa motivation, peuvent influencer son attention. Or, les difficultés attentionnelles précédemment identifiées en lien avec les CE pourraient être en partie expliquées par une atteinte motivationnelle. Il serait intéressant de vérifier cette hypothèse en comparant les performances des participants à deux tâches de Posner, une où l'indice visuospatial serait présenté au centre de l'écran (situation endogène) et l'autre où l'indice serait présenté en périphérie (situation exogène). Ultiment, les résultats pourraient être par la suite étudiés en relation avec l'exposition aux CE afin d'examiner les associations entre ceux-ci et la motivation.

Références pour les chapitres d'introduction et de discussion

- Abb, M., Breuer, J. V., Zeitz, C., & Lorenz, W. (2010). Analysis of pesticides and PCBs in waste wood and house dust. *Chemosphere*, *81*(4), 488-493.
- Allen, J. R., McWey, P. J., & Suomi, S. J. (1974). Pathobiological and behavioral effects of lead intoxication in the infant rhesus monkey. *Environ Health Perspect*, *7*, 239-246.
- Altmann, L., Sveinsson, K., Kramer, U., Weishoff-Houben, M., Turfeld, M., Winneke, G., et al. (1998). Visual functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels. *Neurotoxicol Teratol*, *20*(1), 9-17.
- Amin-Zaki, L., Elhassani, S., Majeed, M. A., Clarkson, T. W., Doherty, R. A., & Greenwood, M. (1974). Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics*, *54*(5), 587-595.
- Amin-zaki, L., Majeed, M. A., Clarkson, T. W., & Greenwood, M. R. (1978). Methylmercury poisoning in Iraqi children: clinical observations over two years. *Br Med J*, *1*(6113), 613-616.
- Atkinson, J., Hood, B., Wattam-Bell, J., & Braddick, O. (1992). Changes in infants' ability to switch visual attention in the first three months of life. *Perception*, *21*(5), 643-653.
- Avery, D., & Watson, R. T. (2009). Regulation of lead-based ammunition around the world. . In R. T. Watson, M. Fuller, M. Pokras, and W. G. Hunt (Eds.). *Ingestion of Lead from Spent Ammunition: Implications for Wildlife and Humans. The Peregrine Fund, Boise, Idaho, USA. DOI 10.4080/ilsa.2009.0115.*
- Ayotte, P., Muckle, G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., & Dewailly, E. (2003). Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ Health Perspect*, *111*(9), 1253-1258.
- Bakir, F., Damluji, S. F., Amin-Zaki, L., Murtadha, M., Khalidi, A., al-Rawi, N. Y., et al. (1973). Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, *181*(96), 230-241.
- Barkley, R. A. (1991). The ecological validity of laboratory and analogue assessment methods of ADHD symptoms. *J Abnorm Child Psychol*, *19*(2), 149-178.
- Basu, N., Scheuhammer, A. M., Rouvinen-Watt, K., Evans, R. D., Trudeau, V. L., & Chan, L. H. (2010). In vitro and whole animal evidence that methylmercury disrupts GABAergic systems in discrete brain regions in captive mink. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, *151*(3), 379-385.
- Bellinger, D. C., Stiles, K. M., & Needleman, H. L. (1992). Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics*, *90*(6), 855-861.
- Benz, M. R., Lee, S. H., Kellner, L., Dohlemann, C., & Berweck, S. (2011). Hyperintense lesions in brain MRI after exposure to a mercuric chloride-containing skin whitening cream. [Case Reports]. *Eur J Pediatr*, *170*(6), 747-750.
- Bitto, A., Pizzino, G., Irrera, N., Galfo, F., & Squadrito, F. (2014). Epigenetic modifications due to heavy metals exposure in children living in polluted areas. *Curr Genomics*, *15*(6), 464-468.
- Blanchet, C., Lucas, M., & Dewailly, E. (2005). *Analyses des acides gras oméga-3 et des contaminants environnementaux dans les salmonidés.*: Unité de recherche en santé publique, Centre de recherche du CHUL (CHUQ) et Institut national de santé publique du Québec, Sainte-Foy.

- Bouchard, M., Laforest, F., Vandelac, L., Bellinger, D., & Mergler, D. (2007). Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environ Health Perspect*, *115*(1), 122-127.
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O., & Weisskopf, M. G. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, *125*(6), e1270-1277.
- Boucher, O., Bastien, C. H., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, J. L., et al. (2010). Prenatal exposure to methylmercury and PCBs affects distinct stages of information processing: an event-related potential study with Inuit children. *Neurotoxicology*, *31*(4), 373-384.
- Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, E., et al. (2012). Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in Inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environ Health Perspect*, *120*(4), 608-615.
- Boucher, O., Jacobson, S. W., Plusquellec, P., Dewailly, E., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., et al. (2012). Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect*, *120*(10), 1456-1461.
- Braun, J. M., Froehlich, T. E., Daniels, J. L., Dietrich, K. N., Hornung, R., Auinger, P., et al. (2008). Association of environmental toxicants and conduct disorder in U.S. children: NHANES 2001-2004. *Environ Health Perspect*, *116*(7), 956-962.
- Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., & Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect*, *114*(12), 1904-1909.
- Bressler, J. P., & Goldstein, G. W. (1991). Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol*, *41*(4), 479-484.
- Broadbent, D. E. (1958). Perception and communication. *New York: Oxford University Press*.
- Cartier, C., & D., S.-A. (2014). Prenatal omega-3 fatty acids intake and visual function. . In P. V (Ed.), *Nutrition, diet, the eye and vision*. (pp. 253–261): Elsevier.
- Cartier, C., Muckle, G., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Dewailly, E., Ayotte, P., et al. (2014). Prenatal and 5-year p,p'-DDE exposures are associated with altered sensory processing in school-aged children in Nunavik: a visual evoked potential study. [Research Support, N.I.H., Extramural
Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurotoxicology*, *44*, 8-16.
- Castoldi, A. F., Johansson, C., Onishchenko, N., Coccini, T., Roda, E., Vahter, M., et al. (2008). Human developmental neurotoxicity of methylmercury: impact of variables and risk modifiers. *Regul Toxicol Pharmacol*, *51*(2), 201-214.
- Cavalleri, A., Belotti, L., Gobba, F., Luzzana, G., Rosa, P., & Seghizzi, P. (1995). Colour vision loss in workers exposed to elemental mercury vapour. *Toxicol Lett*, *77*(1-3), 351-356.
- Cavalleri, A., Trimarchi, F., Gelmi, C., Baruffini, A., Minoia, C., Biscaldi, G., et al. (1982). Effects of lead on the visual system of occupationally exposed subjects. *Scand J Work Environ Health*, *8 Suppl 1*, 148-151.
- CDC, C. f. D. C. a. P. (2014). CDC Response to Advisory Committee on 26 Childhood Lead Poisoning Prevention Recommendations in Low Level Lead Exposure Harms 27 Children:A Renewed Call for Primary Prevention. .

- Centers for Disease Control Prevention. (2013, Nov 22). Childhood lead exposure associated with the use of kajal, an eye cosmetic from Afghanistan - Albuquerque, New Mexico, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, pp. 917-919. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257200>
- Chan-Hon-Tong, A., Charles, M. A., Forhan, A., Heude, B., & Sirot, V. (2013). Exposure to food contaminants during pregnancy. *Sci Total Environ*, 458-460, 27-35.
- Chen, M. Y., Wong, W. W., Chung, S. W., Tran, C. H., Chan, B. T., Ho, Y. Y., et al. (2014). Quantitative risk-benefit analysis of fish consumption for women of child-bearing age in Hong Kong. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 31(1), 48-53.
- Chen, Y. C., Guo, Y. L., Hsu, C. C., & Rogan, W. J. (1992). Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA*, 268(22), 3213-3218.
- Chen, Y. J., & Hsu, C. C. (1994). Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children: a neuropsychological and neurophysiological study. *Dev Med Child Neurol*, 36(4), 312-320.
- Chevrier, C., Sullivan, K., White, R. F., Comtois, C., Cordier, S., & Grandjean, P. (2009). Qualitative assessment of visuospatial errors in mercury-exposed Amazonian children. *Neurotoxicology*, 30(1), 37-46.
- Chiodo, L. M., Covington, C., Sokol, R. J., Hannigan, J. H., Jannise, J., Ager, J., et al. (2007). Blood lead levels and specific attention effects in young children. *Neurotoxicol Teratol*, 29(5), 538-546.
- Chiodo, L. M., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*, 26(3), 359-371.
- Chirapapaisan, N., Laotaweerungsawat, S., Chuenkongkaew, W., Samsen, P., Ruangvaravate, N., Thuangtong, A., et al. (2015). Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol*, 130(1), 25-30.
- Clarkson, T. W. (1993). Mercury: major issues in environmental health. [Review]. *Environ Health Perspect*, 100, 31-38.
- Connor, C. E., Egeth, H. E., & Yantis, S. (2004). Visual attention: bottom-up versus top-down. *Curr Biol*, 14(19), R850-852.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 3(3), 201-215.
- Costa, L. G., & Fox, D. A. (1983). A selective decrease of cholinergic muscarinic receptors in the visual cortex of adult rats following developmental lead exposure. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Brain Res*, 276(2), 259-266.
- Coull, J. T., Nobre, A. C., & Frith, C. D. (2001). The noradrenergic alpha2 agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Cereb Cortex*, 11(1), 73-84.
- Counter, S. A., Buchanan, L. H., Rosas, H. D., & Ortega, F. (1998). Neurocognitive effects of chronic lead intoxication in Andean children. [Comparative Study]. *J Neurol Sci*, 160(1), 47-53.
- Couture, A. (2010). *Portrait actuel de l'exposition au plomb dans le Nunavik : évaluation des déterminants potentiels de la plombémie résiduelle*. Université Laval.

- Dallaire, R., Dewailly, E., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., et al. (2014). Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood. *Environ Res*, *134C*, 17-23.
- Daveluy, M. (2008). *Le français et la scolarisation des Inuit du Nunavik (Canada)*. Unpublished manuscript, Presses de l'Université d'Ottawa.
- Davidson, P. W., Myers, G. J., Cox, C., Wilding, G. E., Shamlaye, C. F., Huang, L. S., et al. (2006). Methylmercury and neurodevelopment: longitudinal analysis of the Seychelles child development cohort. *Neurotoxicol Teratol*, *28*(5), 529-535.
- Daw, N. (2009). The foundations of development and deprivation in the visual system. *J Physiol*, *15*(587(Pt 12)), 2769-2773.
- Debes, F., Budtz-Jorgensen, E., Weihe, P., White, R. F., & Grandjean, P. (2006). Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol*, *28*(5), 536-547.
- Dewailly, E., Ayotte, P., Laliberte, C., Weber, J. P., Gingras, S., & Nantel, A. J. (1996). Polychlorinated biphenyl (PCB) and dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) concentrations in the breast milk of women in Quebec. *Am J Public Health*, *86*(9), 1241-1246.
- Di Russo, F., Martinez, A., Sereno, M. I., Pitzalis, S., & Hillyard, S. A. (2002). Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum Brain Mapp*, *15*(2), 95-111.
- Dietrich, K. N., Berger, O. G., & Succop, P. A. (1993). Lead exposure and the motor developmental status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective Study. *Pediatrics*, *91*(2), 301-307.
- Dodangi, N., Habibi Ashtiani, N., & Valadbeigi, B. (2014). Prevalence of DSM-IV TR Psychiatric Disorders in Children and Adolescents of Paveh, a Western City of Iran. *Iran Red Crescent Med J*, *16*(7), e16743.
- Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., Guerquin, M., N'Tumba-Byn, T., Pozzi-Gaudin, S., et al. (2015). A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. [Review]. *Fertil Steril*, *103*(1), 11-21.
- Epstein, J. N., Erkanli, A., Conners, C. K., Klaric, J., Costello, J. E., & Angold, A. (2003). Relations between Continuous Performance Test performance measures and ADHD behaviors. *J Abnorm Child Psychol*, *31*(5), 543-554.
- Ethier, A. A., Muckle, G., Bastien, C., Dewailly, E., Ayotte, P., Arfken, C., et al. (2012). Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: a prospective electrophysiological study in school-aged children. *Neurotoxicology*, *33*(5), 1075-1085.
- Ettinger, A. S., Hu, H., & Hernandez-Avila, M. (2007). Dietary calcium supplementation to lower blood lead levels in pregnancy and lactation. *J Nutr Biochem*, *18*(3), 172-178.
- Eubig, P. A., Aguiar, A., & Schantz, S. L. (2010). Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect*, *118*(12), 1654-1667.
- Evans, M. S., Lockhart, W. L., Doetzel, L., Low, G., Muir, D., Kidd, K., et al. (2005). Elevated mercury concentrations in fish in lakes in the Mackenzie River Basin: the role of physical, chemical, and biological factors. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Sci Total Environ*, *351-352*, 479-500.
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage*, *26*(2), 471-479.

- Faroon, O., Jones, D., & de Rosa, C. (2000). Effects of polychlorinated biphenyls on the nervous system. *Toxicol Ind Health, 16*(7-8), 305-333.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Lynskey, M. T. (1993). Early dentine lead levels and subsequent cognitive and behavioural development. *J Child Psychol Psychiatry, 34*(2), 215-227.
- Fillion, M., Lemire, M., Philibert, A., Frenette, B., Weiler, H. A., Deguire, J. R., et al. (2011). Visual acuity in fish consumers of the Brazilian Amazon: risks and benefits from local diet. *Public Health Nutr, 1*-9.
- Forns, J., Torrent, M., Garcia-Esteban, R., Caceres, A., Pilar Gomila, M., Martinez, D., et al. (2012). Longitudinal association between early life socio-environmental factors and attention function at the age 11 years. *Environ Res, 117*, 54-59.
- Forns, J., Torrent, M., Garcia-Esteban, R., Grellier, J., Gascon, M., Julvez, J., et al. (2012). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and child neuropsychological development in 4-year-olds: an analysis per congener and specific cognitive domain. *Sci Total Environ, 432*, 338-343.
- Gladen, B. C., Rogan, W. J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., & Tully, M. (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr, 113*(6), 991-995.
- Grandjean, P., Budtz-Jorgensen, E., White, R. F., Jorgensen, P. J., Weihe, P., Debes, F., et al. (1999). Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *Am J Epidemiol, 150*(3), 301-305.
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., et al. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol, 19*(6), 417-428.
- Grandjean, P., White, R. F., Nielsen, A., Cleary, D., & de Oliveira Santos, E. C. (1999). Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environ Health Perspect, 107*(7), 587-591.
- Gray, K. A., Klebanoff, M. A., Brock, J. W., Zhou, H., Darden, R., Needham, L., et al. (2005). In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children. *Am J Epidemiol, 162*(1), 17-26.
- Gulson, B. L., Mizon, K. J., Korsch, M. J., Palmer, J. M., & Donnelly, J. B. (2003). Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation--a summary of long-term research. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Sci Total Environ, 303*(1-2), 79-104.
- Ha, M., Kwon, H. J., Lim, M. H., Jee, Y. K., Hong, Y. C., Leem, J. H., et al. (2009). Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology, 30*(1), 31-36.
- Haefliger, P. (2009). Mass Lead Intoxication from Informal Used Lead-Acid Battery Recycling in Dakar, Senegal. *Environmental Health Perspectives, 117*.
- Harada, M. (1976). Intrauterine poisoning: clinical and epidemiological studies of the problem. *Bull Inst Constitutional Med, 25*, 1-60.
- Harada, M. (1995). Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol, 25*(1), 1-24.

- Hollingshead, A. (2011). Four Factor Index of Social Status. *Yale Journal of Sociology*, 8, 21-51.
- Holmes, P., James, K. A., & Levy, L. S. (2009). Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? *Sci Total Environ*, 408(2), 171-182.
- Hong, Y., Chunhong, Z., & Xiaoxiong, Z. (2009). Investigation of pollution characteristics of polychlorinated biphenyls in the typical drinking water sources in Jiangsu Province, China. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Environ Monit Assess*, 158(1-4), 573-579.
- Huang, C. F., Liu, S. H., Hsu, C. J., & Lin-Shiau, S. Y. (2011). Neurotoxicological effects of low-dose methylmercury and mercuric chloride in developing offspring mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Toxicol Lett*, 201(3), 196-204.
- Hudnell, H. K., Skalik, I., Otto, D., House, D., Subrt, P., & Sram, R. (1996). Visual contrast sensitivity deficits in Bohemian children. *Neurotoxicology*, 17(3-4), 615-628.
- Huisman, M., Koopman-Elseboom, C., Lanting, C. I., van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., Fidler, V., et al. (1995). Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev*, 43(2), 165-176.
- Imai, H., Inayoshi, S., & Okajima, T. (1991). Visual evoked potentials in Minamata disease. *Jpn J EEG EMG*, 19, 353-363.
- Jacobson, J., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., & Jacobson, S. W. (2015). Relation of Prenatal Methylmercury Exposure from Environmental Sources to Childhood IQ. *Environ Health Perspect*.
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*, 335(11), 783-789.
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr*, 143(6), 780-788.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J Pediatr*, 152(3), 356-364.
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., & Jacobson, S. W. (in press). Relation of prenatal exposure to methylmercury from environmental sources to childhood IQ. *Environmental Health Perspectives*.
- Jacques, C., Levy, E., Muckle, G., Jacobson, S. W., Bastien, C., Dewailly, E., et al. (2011). Long-term effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on visual function in school-age children. *J Pediatr*, 158(1), 73-80, 80 e71.
- Jedrychowski, W., Jankowski, J., Flak, E., Skarupa, A., Mroz, E., Sochacka-Tatara, E., et al. (2006). Effects of prenatal exposure to mercury on cognitive and psychomotor function in one-year-old infants: epidemiologic cohort study in Poland. *Ann Epidemiol*, 16(6), 439-447.
- Jensen, A. A. (1983). Chemical contaminants in human milk. *Residue Rev*, 89, 1-128.
- Johnson, K. A., Kelly, S. P., Bellgrove, M. A., Barry, E., Cox, M., Gill, M., et al. (2007). Response variability in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for neuropsychological heterogeneity. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropsychologia*, 45(4), 630-638.
- Johnson, K. N., Conture, E. G., & Walden, T. A. (2012). Efficacy of attention regulation in preschool-age children who stutter: a preliminary investigation. *J Commun Disord*, 45(4), 263-278.

- Johnson, M. A. (2001). High calcium intake blunts pregnancy-induced increases in maternal blood lead. [Review]. *Nutr Rev*, 59(5), 152-156.
- Julvez, J., Debes, F., Weihe, P., Choi, A., & Grandjean, P. (2010). Sensitivity of continuous performance test (CPT) at age 14 years to developmental methylmercury exposure. *Neurotoxicol Teratol*, 32(6), 627-632.
- Julvez, J., Smith, G. D., Golding, J., Ring, S., Pourcain, B. S., Gonzalez, J. R., et al. (2013). Prenatal methylmercury exposure and genetic predisposition to cognitive deficit at age 8 years. *Epidemiology*, 24(5), 643-650.
- Kadziela-Olech, H., & Piotrowska-Jastrzebska, J. (2005). The duration of breastfeeding and attention deficit hyperactivity disorder. *Rocz Akad Med Bialymst*, 50, 302-306.
- Kim, S., Arora, M., Fernandez, C., Landero, J., Caruso, J., & Chen, A. (2013). Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Environ Res*, 126, 105-110.
- Kim, Y., Cho, S. C., Kim, B. N., Hong, Y. C., Shin, M. S., Yoo, H. J., et al. (2010). Association between blood lead levels (<5 mug/dL) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in school-aged Korean children. *Sci Total Environ*, 408(23), 5737-5743.
- Kinjo, Y., Higashi, H., Nakano, A., Sakamoto, M., & Sakai, R. (1993). Profile of subjective complaints and activities of daily living among current patients with Minamata disease after 3 decades. *Environ Res*, 63(2), 241-251.
- Korogi, Y., Takahashi, M., Hirai, T., Ikushima, I., Kitajima, M., Sugahara, T., et al. (1997). Representation of the visual field in the striate cortex: comparison of MR findings with visual field deficits in organic mercury poisoning (Minamata disease). *AJNR Am J Neuroradiol*, 18(6), 1127-1130.
- Korogi, Y., Takahashi, M., Sumi, M., Hirai, T., Okuda, T., Shinzato, J., et al. (1994). MR imaging of minamata disease: qualitative and quantitative analysis. *Radiat Med*, 12(5), 249-253.
- Lai, T. J., Guo, Y. L., Guo, N. W., & Hsu, C. C. (2001). Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children: a longitudinal study in Taiwan. *Br J Psychiatry Suppl*, 40, s49-52.
- Langley, L. K., Friesen, C. K., Saville, A. L., & Ciernia, A. T. (2011). Timing of reflexive visuospatial orienting in young, young-old, and old-old adults. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Atten Percept Psychophys*, 73(5), 1546-1561.
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Ho, M., Howard, C. R., Eberly, S., & Knauf, K. (2002). Environmental lead exposure during early childhood. *J Pediatr*, 140(1), 40-47.
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., et al. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*, 113(7), 894-899.
- Lebel, J., Mergler, D., Branches, F., Lucotte, M., Amorim, M., Larribe, F., et al. (1998). Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian Basin. *Environ Res*, 79(1), 20-32.
- Lebel, J., Mergler, D., Lucotte, M., Amorim, M., Dolbec, J., Miranda, D., et al. (1996). Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury. *Neurotoxicology*, 17(1), 157-167.

- Lemire, M., Kwan, M., Laouan-Sidi, A. E., Muckle, G., Pirkle, C., Ayotte, P., et al. (2014). Local country food sources of methylmercury, selenium and omega-3 fatty acids in Nunavik, Northern Quebec. *Sci Total Environ*.
- Levallois, P., St-Laurent, J., Gauvin, D., Courteau, M., Prevost, M., Campagna, C., et al. (2014). The impact of drinking water, indoor dust and paint on blood lead levels of children aged 1-5 years in Montreal (Quebec, Canada). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 24(2), 185-191.
- Levesque, B., Duchesne, J. F., Garipey, C., Rhainds, M., Dumas, P., Scheuhammer, A. M., et al. (2003). Monitoring of umbilical cord blood lead levels and sources assessment among the Inuit. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Occup Environ Med*, 60(9), 693-695.
- Lidsky, T. I., & Schneider, J. S. (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 126(Pt 1), 5-19.
- Lidsky, T. I., & Schneider, J. S. (2006). Adverse effects of childhood lead poisoning: the clinical neuropsychological perspective. *Environ Res*, 100(2), 284-293.
- Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: a strong connection. *Psychol Aging*, 9(3), 339-355.
- Longnecker, M. P., Klebanoff, M. A., Gladen, B. C., & Berendes, H. W. (1999). Serial levels of serum organochlorines during pregnancy and postpartum. *Arch Environ Health*, 54(2), 110-114.
- Losier, B. J., McGrath, P. J., & Klein, R. M. (1996). Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry*, 37(8), 971-987.
- Love, T. M., Thurston, S. W., & Davidson, P. W. (2014). Finding vulnerable subpopulations in the Seychelles Child Development Study: effect modification with latent groups. *Stat Methods Med Res*.
- Macaluso, E., & Doricchi, F. (2013). Attention and predictions: control of spatial attention beyond the endogenous-exogenous dichotomy. [Review]. *Front Hum Neurosci*, 7, 685.
- Malisch, R., & Kotz, A. (2014). Dioxins and PCBs in feed and food--review from European perspective. [Review]. *Sci Total Environ*, 491-492, 2-10.
- Marsh, D. O., Myers, G. J., Clarkson, T. W., Amin-Zaki, L., Tikriti, S., & Majeed, M. A. (1980). Fetal methylmercury poisoning: clinical and toxicological data on 29 cases. *Ann Neurol*, 7(4), 348-353.
- Mason, L. H., Harp, J. P., & Han, D. Y. (2014). Pb neurotoxicity: neuropsychological effects of lead toxicity. [Review]. *Biomed Res Int*, 2014, 840547.
- Mateo, R., Rodriguez-de la Cruz, M., Vidal, D., Reglero, M., & Camarero, P. (2007). Transfer of lead from shot pellets to game meat during cooking. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Sci Total Environ*, 372(2-3), 480-485.
- McNamara, R. K., & Carlson, S. E. (2006). Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75(4-5), 329-349.
- Mela, M., Cambier, S., Mesmer-Dudons, N., Legeay, A., Grotzner, S. R., de Oliveira Ribeiro, C. A., et al. (2010). Methylmercury localization in Danio rerio retina after trophic and subchronic exposure: a basis for neurotoxicology. *Neurotoxicology*, 31(5), 448-453.
- Merigan, W. H. (1979). Effects of toxicants on visual systems. *Neurobehav Toxicol*, 1 Suppl 1, 15-22.

- Merigan, W. H., Maurissen, J. P., Weiss, B., Eskin, T., & Lapham, L. W. (1983). Neurotoxic actions of methylmercury on the primate visual system. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 5(6), 649-658.
- Miller, V. M., Kahnke, T., Neu, N., Sanchez-Morrissey, S. R., Brosch, K., Kelsey, K., et al. (2010). Developmental PCB exposure induces hypothyroxinemia and sex-specific effects on cerebellum glial protein levels in rats. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Int J Dev Neurosci*, 28(7), 553-560.
- Mimouni-Bloch, A., Kachevanskaya, A., Mimouni, F. B., Shuper, A., Raveh, E., & Linder, N. (2013). Breastfeeding may protect from developing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Breastfeed Med*, 8(4), 363-367.
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001a). Determinants of polychlorinated biphenyls and methylmercury exposure in inuit women of childbearing age. *Environ Health Perspect*, 109(9), 957-963.
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001b). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect*, 109(12), 1291-1299.
- Muckle, G., Dewailly, E., & Ayotte, P. (1998). Prenatal exposure of Canadian children to polychlorinated biphenyls and mercury. *Can J Public Health*, 89 Suppl 1, S20-25, 22-27.
- Muckle, G., Laflamme, D., Gagnon, J., Boucher, O., Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (2011). Alcohol, smoking, and drug use among Inuit women of childbearing age during pregnancy and the risk to children. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(6), 1081-1091.
- Murata, K., Grandjean, P., & Dakeishi, M. (2007). Neurophysiological evidence of methylmercury neurotoxicity. *Am J Ind Med*, 50(10), 765-771.
- Nagpal, A. G., & Brodie, S. E. (2009). Supranormal electroretinogram in a 10-year-old girl with lead toxicity. *Doc Ophthalmol*, 118(2), 163-166.
- Needleman, H. L., McFarland, C., Ness, R. B., Fienberg, S. E., & Tobin, M. J. (2002). Bone lead levels in adjudicated delinquents. A case control study. *Neurotoxicol Teratol*, 24(6), 711-717.
- Needleman, H. L., Riess, J. A., Tobin, M. J., Biesecker, G. E., & Greenhouse, J. B. (1996). Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA*, 275(5), 363-369.
- Needleman, H. L., Schell, A., Bellinger, D., Leviton, A., & Allred, E. N. (1990). The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *N Engl J Med*, 322(2), 83-88.
- Niculescu, R., Petcu, C., Cordeanu, A., Fabritius, K., Schlumpf, M., Krebs, R., et al. (2010). Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res*, 110(5), 476-483.
- Nigg, J. T., Knottnerus, G. M., Martel, M. M., Nikolas, M., Cavanagh, K., Karmaus, W., et al. (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry*, 63(3), 325-331.
- NRC. (2000). *Toxicological effects of methylmercury*. Washington: The national academies press.
- O'Kusky, J. (1985). Synaptic degeneration in rat visual cortex after neonatal administration of methylmercury. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Exp Neurol*, 89(1), 32-47.

- Odom, J. V., Bach, M., Barber, C., Brigell, M., Marmor, M. F., Tormene, A. P., et al. (2004). Visual evoked potentials standard (2004). *Doc Ophthalmol*, 108(2), 115-123.
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Tormene, A. P., et al. (2010). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*, 120(1), 111-119.
- Otto, D. A. (1987). The assessment of neurotoxicity in children. Electrophysiological methods. *Monogr Am Assoc Ment Defic*(8), 139-158.
- Otto, D. A., & Fox, D. A. (1993). Auditory and visual dysfunction following lead exposure. *Neurotoxicology*, 14(2-3), 191-207.
- Palmer, P. M., Wilson, L. R., Casey, A. C., & Wagner, R. E. (2011). Occurrence of PCBs in raw and finished drinking water at seven public water systems along the Hudson River. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Environ Monit Assess*, 175(1-4), 487-499.
- Palou-Serra, A., Murcia, M., Lopez-Espinosa, M. J., Grimalt, J. O., Rodriguez-Farre, E., Ballester, F., et al. (2014). Influence of prenatal exposure to environmental pollutants on human cord blood levels of glutamate. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurotoxicology*, 40, 102-110.
- Perchet, C., & Garcia-Larrea, L. (2000). Visuospatial attention and motor reaction in children: an electrophysiological study of the "Posner" paradigm. *Psychophysiology*, 37(2), 231-241.
- Perchet, C., Revol, O., Fournier, P., Mauguier, F., & Garcia-Larrea, L. (2001). Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: an ERP study using the Posner paradigm. *Biol Psychiatry*, 50(1), 44-57.
- Perez-Edgar, K., & Fox, N. A. (2005). Temperament and anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 14(4), 681-706, viii.
- Perez-Edgar, K., Fox, N. A., Cohn, J. F., & Kovacs, M. (2006). Behavioral and electrophysiological markers of selective attention in children of parents with a history of depression. *Biol Psychiatry*, 60(10), 1131-1138.
- Perou, R., Bitsko, R., Blumberg, S., & al. (2013). Centers for Disease Control and Prevention. Mental health surveillance among children—United States, 2005-2011. *MMWR Surveill Summ*, 62(suppl 2):1035.
- Plude, D. J., & Hoyer, W. J. (1986). Age and the selectivity of visual information processing. *Psychol Aging*, 1(1), 4-10.
- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Begin, G., Desrosiers, C., et al. (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, 31(1), 17-25.
- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2007). The relation of low-level prenatal lead exposure to behavioral indicators of attention in Inuit infants in Arctic Quebec. *Neurotoxicol Teratol*, 29(5), 527-537.
- Posner, M., Inhoff, A. W., Friedrich, F. J., & Cohen, A. (1987). Isolating attentional systems: A cognitive-anatomical analysis. *Psychobiology*, 15(2), 107-121.
- Posner, M. I., & Cohen, Y. (1984). Components of Visual Orienting. . *Attention and Performance.*, 32, 531-556.
- Posner, M. I., Snyder, C. R., & Davidson, B. J. (1980). Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol*, 109(2), 160-174.
- Posner, M. I., Walker, J. A., Friedrich, F. J., & Rafal, R. D. (1984). Effects of parietal injury on covert orienting of attention. [Research Support, Non-U.S. Gov't

- Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Neurosci*, 4(7), 1863-1874.
- Rabinowitz, M. B. (1991). Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect*, 91, 33-37.
- Rabinowitz, M. B., Wetherill, G. W., & Kopple, J. D. (1976). Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *J Clin Invest*, 58(2), 260-270.
- Rafal, R. D., & Posner, M. I. (1987). Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84(20), 7349-7353.
- Rao, J. V., Vengamma, B., Naveen, T., & Naveen, V. (2014). Lead encephalopathy in adults. *J Neurosci Rural Pract*, 5(2), 161-163.
- Rhainds, M., Levallois, P., Dewailly, E., & Ayotte, P. (1999). Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Arch Environ Health*, 54(1), 40-47.
- Riccio, C. A., Reynolds, C. R., & Lowe, P. (2001). *Clinical applications of continuous performance tests: Measuring attention and impulsive responding in children and adults*: John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Rice. (1998). Issues in developmental neurotoxicology: interpretation and implications of the data. *Can J Public Health*, 89 Suppl 1, S31-36, S34-40.
- Rice, D., & Barone, S., Jr. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3, 511-533.
- Rice, D. C., & Gilbert, S. G. (1982). Early chronic low-level methylmercury poisoning in monkeys impairs spatial vision. *Science*, 216(4547), 759-761.
- Rice, D. C., & Gilbert, S. G. (1990). Effects of developmental exposure to methyl mercury on spatial and temporal visual function in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*, 102(1), 151-163.
- Ritter, R., Scheringer, M., MacLeod, M., Moeckel, C., Jones, K. C., & Hungerbuhler, K. (2011). Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Environ Health Perspect*, 119(2), 225-231.
- Riva, E., Grandi, F., Massetto, N., Radaelli, G., Giovannini, M., Zetterstrom, R., et al. (2004). Polychlorinated biphenyls in colostrum milk and visual function at 12 months of life. *Acta Paediatr*, 93(8), 1103-1107.
- Rothenberg, S. J., Schnaas, L., Salgado-Valladares, M., Casanueva, E., Geller, A. M., Hudnell, H. K., et al. (2002). Increased ERG a- and b-wave amplitudes in 7- to 10-year-old children resulting from prenatal lead exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43(6), 2036-2044.
- Roy, A., Bellinger, D., Hu, H., Schwartz, J., Ettinger, A. S., Wright, R. O., et al. (2009). Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environ Health Perspect*, 117(10), 1607-1611.
- Safe, S. H. (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol*, 24(2), 87-149.
- Sagiv, S. K., Nugent, J. K., Brazelton, T. B., Choi, A. L., Tolbert, P. E., Altshul, L. M., et al. (2008). Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using

- the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect*, 116(5), 666-673.
- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2012). Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. *Environ Health Perspect*, 120(6), 904-909.
- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Amarasiriwardena, C., & Korrick, S. A. (2012). Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166(12), 1123-1131.
- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Tolbert, P. E., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2010). Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol*, 171(5), 593-601.
- Saint-Amour, D., Roy, M. S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, E., Despres, C., et al. (2006). Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology*, 27(4), 567-578.
- SantéCanada. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/index-fra.php>.
- Shapley, R. (1990). Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. *Annu Rev Psychol*, 41, 635-658.
- Sharlin, D. S., Bansal, R., & Zoeller, R. T. (2006). Polychlorinated biphenyls exert selective effects on cellular composition of white matter in a manner inconsistent with thyroid hormone insufficiency. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Endocrinology*, 147(2), 846-858.
- Silverstein, M. L., Weinstein, M., & Turnbull, A. (2004). Nonpatient CPT performance varying target frequency and interstimulus interval on five response measures. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Arch Clin Neuropsychol*, 19(8), 1017-1025.
- Srivastava, S., Gupta, P., Chandolia, A., & Alam, I. (2015). Bisphenol A: a threat to human health? *J Environ Health*, 77(6), 20-26.
- Stewart, P., Fitzgerald, S., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., et al. (2003). Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environ Health Perspect*, 111(13), 1670-1677.
- Stewart, P., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., & Pagano, J. (2005). Response inhibition at 8 and 9 1/2 years of age in children prenatally exposed to PCBs. *Neurotoxicol Teratol*, 27(6), 771-780.
- Stewart, P. W., Lonky, E., Reihman, J., Pagano, J., Gump, B. B., & Darvill, T. (2008). The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environ Health Perspect*, 116(10), 1416-1422.
- Strain, J. J., Davidson, P. W., Bonham, M. P., Duffy, E. M., Stokes-Riner, A., Thurston, S. W., et al. (2008). Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology*, 29(5), 776-782.
- Study Group of Minamata Disease. (1968). Congenital (or Fetal) Minamata Disease. *In Minamata disease*, 93-118.

- Surkan, P. J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., McKinlay, S., & Bellinger, D. C. (2007). Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology*, 28(6), 1170-1177.
- Takahata, N., Hayashi, H., Watanabe, S., & Anso, T. (1970). Accumulation of mercury in the brains of two autopsy cases with chronic inorganic mercury poisoning. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*, 24(1), 59-69.
- Tchounwou, P. B., Ayensu, W. K., Ninashvili, N., & Sutton, D. (2003). Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol*, 18(3), 149-175.
- Thevenon, F., de Alencastro, L. F., Loizeau, J. L., Adatte, T., Grandjean, D., Wildi, W., et al. (2013). A high-resolution historical sediment record of nutrients, trace elements and organochlorines (DDT and PCB) deposition in a drinking water reservoir (Lake Bret, Switzerland) points at local and regional pollutant sources. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Chemosphere*, 90(9), 2444-2452.
- Thiel, C. M., Zilles, K., & Fink, G. R. (2004). Cerebral correlates of alerting, orienting and reorienting of visuospatial attention: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 21(1), 318-328.
- Tong, S., Baghurst, P., McMichael, A., Sawyer, M., & Mudge, J. (1996). Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port Pirie cohort study. *BMJ*, 312(7046), 1569-1575.
- Treisman, A. M. (1969). Strategies and models of selective attention. [Review]. *Psychol Rev*, 76(3), 282-299.
- Ulbrich, B., & Stahlmann, R. (2004). Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol*, 78(5), 252-268.
- Urban, P., Gobba, F., Nerudova, J., Lukas, E., Cabelkova, Z., & Cikrt, M. (2003). Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor. *Neurotoxicology*, 24(4-5), 711-716.
- Vahter, M., Akesson, A., Lind, B., Bjors, U., Schutz, A., & Berglund, M. (2000). Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Environ Res*, 84(2), 186-194.
- Van Wijngaarden, E., Thurston, S. W., Myers, G. J., Strain, J. J., Weiss, B., Zarcone, T., et al. (2013). Prenatal methyl mercury exposure in relation to neurodevelopment and behavior at 19 years of age in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicol Teratol*, 39, 19-25.
- Ventura, D. F., Costa, M. T., Costa, M. F., Berezovsky, A., Salomao, S. R., Simoes, A. L., et al. (2004). Multifocal and full-field electroretinogram changes associated with color-vision loss in mercury vapor exposure. *Vis Neurosci*, 21(3), 421-429.
- Verner, M. A., Plusquellec, P., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., Jacobson, S. W., et al. (2010). Alteration of infant attention and activity by polychlorinated biphenyls: unravelling critical windows of susceptibility using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Neurotoxicology*, 31(5), 424-431.
- Walkowiak, J., Altmann, L., Kramer, U., Sveinsson, K., Turfeld, M., Weishoff-Houben, M., et al. (1998). Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotoxicol Teratol*, 20(5), 511-521.

- Wasserman, G. A., Musabegovic, A., Liu, X., Kline, J., Factor-Litvak, P., & Graziano, J. H. (2000). Lead exposure and motor functioning in 4(1/2)-year-old children: the Yugoslavia prospective study. *J Pediatr*, 137(4), 555-561.
- Weihe, P., Hansen, J. C., Murata, K., Debes, F., Jorgensen, P., Steuerwald, U., et al. (2002). Neurobehavioral performance of Inuit children with increased prenatal exposure to methylmercury. *Int J Circumpolar Health*, 61(1), 41-49.
- White, R. F., Diamond, R., Proctor, S., Morey, C., & Hu, H. (1993). Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Br J Ind Med*, 50(7), 613-622.
- WHO. (1995). Environmental criteria 165. Inorganic lead. *Geneva: International Program on Chemical Safety; 1995*.
- World Health Organization. (1990). *International Programme on chemical Safety*. Genève: World Health Organization.
- Xu, W., Wang, X., & Cai, Z. (2013). Analytical chemistry of the persistent organic pollutants identified in the Stockholm Convention: A review. *Anal Chim Acta*, 790, 1-13.