

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉVALUATION DE L'IMPACT DE L'EXPOSITION PRÉNATALE AUX
CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX SUR L'INTÉGRITÉ DE L'ACUITÉ
VISUELLE CHEZ LE TRÈS JEUNE ENFANT

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
CLAUDIA POLEVOY

JUIN 2019

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Pour métaphoriser mon parcours doctoral, j'aime bien faire le parallèle avec un événement de course à pied. Afin d'arriver bien préparé à une course, l'athlète doit savoir s'entourer des bonnes personnes, trouver un programme d'entraînement qui lui convient, et accepter d'avoir à traverser quelques défaites pour ultimement parvenir à se surpasser.

Je surnommerai donc mon directeur de recherche, Dave Saint-Amour, « coach Dave ». Alors que je ne connaissais pratiquement rien au milieu de la recherche, tu as pris le temps de me transmettre avec passion tes connaissances. Comme un entraîneur, tu m'as progressivement amené à atteindre des objectifs que je croyais initialement irréalisables. Tout au long de cette course qu'aura été mon doctorat, tu auras été le lapin qui maintient la vitesse des foulées. Tu n'étais jamais bien loin, toujours là pour me garder sur la bonne voie, et toujours disponible afin de répondre à mes mille et une questions et inquiétudes. À un certain moment de la course, je me suis sentie à bout de souffle. En effet, ce parcours qui s'annonçait plutôt plat au départ, s'est révélé à quelques moments accidenté et parsemé de quelques pentes abruptes. Sans jugement, et avec beaucoup de bienveillance, tu m'as laissé le temps de prendre quelques bonnes respirations, afin que je puisse repartir de plus belle.

Heureusement, durant cette période d'essoufflement, j'ai trouvé sur mon chemin des stations de ravitaillement. Mes amis et ma famille, vous aurez été, tout au long de ce parcours, les petits jujubes à la caféine et les gatorade trop sucrés qu'on sert dans les courses ! Merci de m'avoir accompagné comme vous l'avez fait, bien souvent en ne comprenant pas vraiment ce que je faisais de toutes ces heures de travail. Vous avez tous, à votre façon, contribué à ce que je puisse continuer cette course sans abandonner.

Merci mes détaillantes adorées (Audrey-Anne, Judith, Laura, Laurie-Anne, Noémie) et tous les membres du labo. Mention spéciale à Laurie-Anne qui aura été d'un soutien incroyable. Merci à mes amies fidèles (Anne, Ariane, Christelle, Emmanuelle, Genève, Mariana, Valérie et les autres). Merci à toute ma famille (maman, papa, Tati, Steph, Margot, Adrien, et tous les membres des familles Polevoy, Lamarre, Meloche). Je remercie mes parents d'avoir toujours encouragé la poursuite de mes études, et qui ont en quelque sorte normalisé ce parcours qui peut sembler hors normes pour certains. Merci de m'avoir soutenu, tant sur le plan financier, qu'émotif. Un immense merci à mon amoureux Frank qui a mis bien des projets sur la glace le temps que cette longue aventure s'achève, sans jamais que je ressente une quelconque pression. Merci pour tous les petits gestes au quotidien, ainsi que les post-it récompense et les desserts en cette fin de parcours ! Je ne sais pas ce que j'aurais fait sans ton support, sur tous les plans. Maintenant que ce chapitre important se clôt, j'ai hâte de savoir la suite de l'histoire, je t'aime. Merci à notre beau grand chien Austin, qui m'a accompagné durant les longues périodes de rédaction et dans mes sprints de course.

Je tiens également à remercier toutes les familles qui ont participé au projet MIREC, et à toutes les personnes impliquées dans ce projet. Je souhaite aussi remercier Jill, pour son approche pédagogique, légère mais rigoureuse, des statistiques. Un merci spécial à Mathieu Simard, pour toute son aide dans les analyses PEV, mais surtout pour tous les moments passés en bonne compagnie !

Ce dépôt de thèse souligne le premier pas franchi à la ligne d'arrivée. Au final, je n'aurai certainement pas gagné le prix de la course la plus rapide. Je termine toutefois la rédaction de ces quelques lignes avec un sentiment de satisfaction et d'accomplissement. À travers cet ouvrage, j'espère laisser, aussi minime qu'elle soit, une pointe d'avancement dans le domaine de la neurotoxicité développementale. C'est donc avec beaucoup de modestie et d'humilité que je vous présente le fruit de mon travail, bonne lecture !

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	xiii
Liste des symboles et des unités.....	xv
RÉSUMÉ	xvi
ABSTRACT	xviii
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I CONTEXTE THÉORIQUE.....	4
1.1 La neurotoxicité développementale	4
1.2 Vulnérabilité du fœtus et du jeune enfant à l'exposition aux contaminants environnementaux	5
1.3 Contaminants environnementaux d'intérêt.....	8
1.3.1 Les polluants organiques persistants	9
1.3.2 Les métaux lourds	12
1.4 Associations entre l'exposition environnementale prénatale et le neurodéveloppement.....	15
1.4.1 Exposition aiguë.....	16
1.4.2 Exposition chronique élevée.....	17
1.4.3 Exposition commune.....	23
1.5 Effets des contaminants environnementaux sur le système visuel	28
1.5.1 Exposition aux POP et mesures visuelles.....	29
1.5.2 Exposition aux métaux lourds et mesures visuelles.....	31
1.6 L'étude de l'acuité visuelle.....	34

1.6.1	Outils pour évaluer l'acuité visuelle chez le très jeune enfant	36
1.6.2	Comparaison des deux méthodes d'évaluation de l'acuité visuelle.....	42
1.7	Particularités de l'étude MIREC et des travaux en épidémiologie	43
1.8	Problématiques, objectifs et hypothèses de recherche	44
1.8.1	Objectifs et hypothèses de l'article 1	45
1.8.2	Objectifs et hypothèses de l'article 2	47

CHAPITRE II ARTICLE 1 – SIMILARITIES AND DIFFERENCES BETWEEN BEHAVIORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL VISUAL ACUITY THRESHOLDS IN HEALTHY INFANTS DURING THE SECOND HALF OF THE FIRST YEAR OF LIFE.....

2.1	Abstract.....	51
2.2	Introduction.....	52
2.3	Methods and materials.....	56
2.4	Results	61
2.5	Discussion.....	68
2.6	Conclusion	72
2.7	Acknowledgments.....	73
2.8	Compliance with ethical standards.....	73
2.9	References.....	74

CHAPITRE III ARTICLE 2 – PRENATAL EXPOSURE TO LEGACY CONTAMINANTS AND VISUAL ACUITY IN CANADIAN INFANTS: A MATERNAL-INFANT RESEARCH ON ENVIRONMENTAL CHEMICALS STUDY (MIREC-ID).....

3.1	Abstract.....	81
3.2	Introduction.....	82
3.3	Methods	85
3.4	Results	92
3.5	Discussion.....	105
3.6	Conclusion	114
3.7	Declarations and acknowledgments	114
3.8	References.....	116

CHAPITRE IV DISCUSSION GÉNÉRALE	128
4.1 Synthèse et discussion de l'article 1.....	129
4.1.1 Création et adaptation d'un protocole PEV optimal	129
4.1.2 Mesure de l'acuité visuelle électrophysiologique.....	130
4.1.3 Différences entre l'acuité comportementale et électrophysiologique...	131
4.1.4 Accord et association entre les mesures	133
4.1.5 Portée des résultats sur le plan clinique.....	133
4.2 Synthèse et discussion de l'article 2.....	135
4.2.1 POP et acuité visuelle.....	135
4.2.2 Métaux lourds et acuité visuelle	140
4.3 Importance des modérateurs potentiels en neurotoxicité	142
4.3.1 Rôle du sélénium et d'autres nutriments	142
4.3.2 Rôle du sexe de l'enfant	146
4.4 Les effets neurotoxiques latents : l'absence d'association n'est pas garantie au fil du développement	146
4.5 L'étude du système visuel en neurotoxicité développementale.....	148
4.5.1 La sensibilité de la mesure d'acuité visuelle	148
4.5.2 Pertinence des PEV comme outil de détection de neurotoxicité sensorielle	149
4.6 Autres avenues pour étudier la neurotoxicité visuelle.....	150
4.7 Limites de la thèse.....	152
4.8 Portée de la thèse et implication des résultats à plus grande échelle	153
4.9 Perspectives futures.....	156
CONCLUSION	159
ANNEXE A Exemples d'épreuves administrées afin d'évaluer le développement cognitif.....	161
ANNEXE B Normes d'acuité visuelle du TAC en fonction de l'âge	163
ANNEXE C Recommandations afin de réduire l'exposition individuelle aux contaminants environnementaux.....	165
RÉFÉRENCES.....	167

LISTE DES FIGURES

- Figure 1.1 Représentation graphique des potentiels effets délétères des contaminants environnementaux sur le développement du cerveau à différentes étapes développementales (Tohyama, 2016).5
- Figure 1.2 Présentation des étapes du développement cérébral au cours des périodes pré- et postnatales, de la naissance à l'âge de 9 mois (haut), puis entre 1 et 10 ans (bas) (Rice et Barone, 2000).6
- Figure 1.3 Représentation graphique des processus de bioaccumulation et de biomagnification (van der Hoop, 2013).9
- Figure 1.4 Distribution des concentrations de BPC-153 mesurées dans dix études de cohorte ayant examiné l'association entre l'exposition prénatale chronique et le neurodéveloppement. Ce graphique représente la concentration de BPC-153 mesurée dans le sérum maternel (ng/g ajusté selon la concentration lipidique) en fonction des percentiles d'exposition (5^e, 25^e, 50^e, 75^e et 95^e) (Longnecker *et al.*, 2003).18
- Figure 1.5 Composantes principales des PEV transitoires. La latence sur l'abscisse est exprimée en millisecondes, et l'amplitude du signal en ordonnée est mesurée en microvolt. Image adaptée de (Saint-Amour *et al.*, 2006).29
- Figure 1.6 Stimuli visuels représentant des fréquences spatiales. La figure de gauche illustre une fréquence spatiale de 2.5 cycles par degré (cpd), où les bandes sont

larges et facilement perceptibles. À droite, la fréquence spatiale est plus élevée (20 cpd) et est représentée par des bandes plus étroites et plus difficilement perceptibles. Image tirée du site Internet du département d'optométrie de l'Université de Houston (opt.uh.edu).35

Figure 1.7 Positionnement des électrodes lors de l'enregistrement PEV selon les standards de la Société internationale de l'électrophysiologie clinique de la vision (ISCEV). L'électrode active est localisée à Oz (à 10% de la distance entre le nasion et l'inion, au niveau de la ligne médiane du cortex occipital), puis l'électrode de référence est positionnée à Fz (à 30% de la distance entre le nasion et l'inion), avec une mise au sol à AFz (à environ 7 centimètres du nasion, au niveau du front) (Odom *et al.*, 2016).38

Figure 1.8 Réponse électrophysiologique obtenue pour une fréquence spatiale présentée (1 cpd), suite à l'analyse spectrale de Fourier, où une réponse sous forme de sommet émerge à la fréquence d'oscillation (12 Hz). L'amplitude de la réponse de ce sommet est mesurée pour chaque fréquence spatiale, puis moyennée selon le nombre d'essais présentés à l'enfant.39

Figure 1.9 Graphique de l'amplitude (μV^2) en fonction de la fréquence spatiale (cpd), pour un participant âgé de 7.1 mois. Chaque point représente la valeur d'amplitude moyennée des réponses PEV pour chaque fréquence spatiale présentée à l'enfant, tel que représenté à la figure 1.8. Il est possible d'observer l'amplitude des réponses électrophysiologiques qui diminue en fonction de l'augmentation de la valeur des fréquences spatiales (plus les fréquences spatiales sont difficilement perceptibles, plus l'amplitude de la réponse diminue). Selon la méthode d'extrapolation à l'amplitude de 0 μV ou du ratio signal/bruit = 1, les seuils d'acuité visuelle mesurés sont respectivement de 11.39 et 10.10 cpd.40

Figure 2.1 a) Fourier amplitude as a function of spatial frequency for one infant (male, 7.1 months old). The responses show an initial increase in amplitude followed by a coherent decrease in relation to an increase in spatial frequency. The acuity limits were estimated at 11.39 and 10.10 cpd, using the 0- μ V and the SNR of 1 extrapolation methods, respectively. For this particular example, 7 data points were used to fit the regression line, specifically between 2.25 and 9.75 cpd. b) The phase angle is relatively constant up to 7.25 cpd and becomes inconsistent at higher values.....60

Figure 2.2 Distribution of TAC and sVEP VA thresholds (in cpd) as a function of age (in months). Error bars = ± 1 standard error of mean (SEM).62

Figure 2.3 Range of the differences between sVEP and TAC VA thresholds expressed in octave from the whole sample.....63

Figure 2.4 VA thresholds determined from sVEP and TAC (cpd). The solid line represents the best-fit function of the data, $y = 0.25x + 3.30$. The dashed line (equality line) represents the agreement between the two measures. Data points above the equality line represents better TAC than VEP, and data points below represents better VEP than TAC. The wide data distribution exceeding the equality line indicates the inconsistency between measures.....64

Figure 2.5 The Bland-Altman plot shows the difference between the two measures as a function of their average (in cpd). The solid line at 0 value represents perfect agreement, the solid gray line the mean difference value (3.39 cpd) and upper/lower dashed lines, respectively positioned at 10.27 and -3.49 cpd, account for the 95% CI. The lower part of the plot (below the zero solid line) contains data from infants with better TAC than VEP scores and the upper part contains data from infants with better VEP than TAC scores.....65

Figure 2.6 Relationship between score difference (sVEP – TAC in octaves) and (a) subjective acuity (in cpd), (b) objective acuity (in cpd) and (c) age (in months). Relationship between (d) subjective/objective acuity (cpd) and age (in months). In each plot, the regression line corresponds to the best-fit function, (a) $y = -0.29x + 2.66$, (b) $y = 0.17x - 0.43$, (c) $y = 0.13x + 0.09$ and (d) $y = -0.22x + 7.24$ (TAC) and $y = 0.54x + 4.97$ (sVEP)..... 66

Figure 2.7 Score difference (sVEP – TAC in octaves) as a function of subjective acuity (in cpd) in each quartile. The negative values on the y -axis indicate that TAC thresholds are better than VEP thresholds. The bars represent the mean difference score for each quartile; Error bars = ± 1 standard error of mean (SEM). 67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Unités de mesure pour l'acuité visuelle et les principales conversions entre celles-ci, tiré de (Dobson <i>et al.</i> , 1978).....	36
Tableau 3.1 Maternal characteristics.....	93
Tableau 3.2 Infant characteristics.....	94
Tableau 3.3 Descriptive statistics of environmental contaminants and nutrient of interest.....	95
Tableau 3.4 Intercorrelations among log-transformed concentrations of contaminants and selenium.....	96
Tableau 3.5 Linear regression analyses examining the association between contaminants and behavioural acuity scores (TAC).....	97
Tableau 3.6 Supplement material 1; Stratified analysis using infant's sexe (boys and girls) for the TAC model (n = 429)	99
Tableau 3.7 Stratified analysis using selenium concentration (< and $\geq$ 19.80 ng/g) for the TAC model (n = 231).....	101

Tableau 3.8 Supplement material 2; Linear regression analyses examining the associations between contaminants and behavioral acuity scores (TAC), executed excluding 17 outliers (n = 412)	102
Tableau 3.9 Supplement material 3; Linear regression analyses examining the associations between contaminants and behavioral acuity scores (TAC), executed without low birth weight and premature babies (n = 389).....	103
Tableau 3.10 Linear regression analyses examining the associations between contaminants and electrophysiological acuity scores (VEP)	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Abréviations en français

ANOVA	Analyse de variance
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BPC	Biphényles polychlorés
Cpd	Cycles par degré d'angle visuel
Hg	Mercure
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MeHg	Méthylmercure
OP	Insecticides organophosphorés
Pb	Plomb
PBDE	Polybromodiphényléthers
PEV	Potentiels évoqués visuels
POP	Polluants organiques persistants
QI	Quotient intellectuel
Sé	Sélénium
SNC	Système nerveux central
TAC	Cartes d'acuité de Teller
TDA/H	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

Abréviations en anglais

BSID	Bayley Scales of Infant Development
DOHaD	Developmental Origins of Health and Disease
FACT	Functional Acuity Contrast Test

FTII	Fagan Test of Infant Intelligence
ISCEV	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
MIREC	Maternal Infant Research on Environmental Chemicals
MIREC-ID	Maternal Infant Research on Environmental Chemicals – Infant Development
MSCA	McCarthy Scales of Children's Abilities
NBAS	Neonatal Behavioral Assessment Scale
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

β	Béta de régression
Hz	Hertz
k Ω	Kilo-ohm
ms	Milliseconde
ng/g	Nanogramme/gramme
nmol/L	Nanomole/litre
μ g/dL	Microgramme/décilitre
μ g/kg	Microgramme/kilogramme
μ g/L	Microgramme/litre
μ mol/L	Micromole/litre
μ V	Microvolt
Σ	Sommation

RÉSUMÉ

Il est bien connu que l'exposition prénatale aigüe aux contaminants environnementaux peut affecter le neurodéveloppement de l'enfant. Alors que les études épidémiologiques se sont surtout attardées à la sphère cognitive (p. ex., fonctionnement intellectuel, attentionnel, exécutif), très peu ont exploré les potentiels impacts neurotoxiques sur la sphère sensorielle, dont le développement visuel. Plus récemment, des travaux s'intéressent aux effets plus subtils d'une exposition chronique, mais beaucoup plus faible aux contaminants, soit celle à laquelle la population générale est quotidiennement exposée. À ce jour, les associations demeurent équivoques entre cette exposition dite commune et le neurodéveloppement. Il est toutefois fondamental de s'en préoccuper, surtout auprès des sous-groupes les plus susceptibles aux effets neurotoxiques, soit le fœtus et le jeune enfant.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude de cohorte pancanadienne MIREC (« *Maternal Infant Research on Environmental Chemicals* »), qui impliquait environ 2000 femmes enceintes. Un échantillon de 525 dyades mère-enfant a participé à l'étude de suivi lors de laquelle l'acuité visuelle a été évaluée. L'objectif général de cette thèse est de comprendre les similitudes et les différences de deux méthodes d'évaluation de l'acuité visuelle afin de mieux déterminer l'impact neurotoxique des contaminants environnementaux sur la fonction visuelle chez le très jeune enfant.

Le premier volet de cette thèse s'intéresse aux deux méthodes disponibles afin d'évaluer l'acuité visuelle en bas âge, soit la méthode électrophysiologique, à partir des potentiels évoqués visuels (PEV), et la méthode comportementale, à partir des cartes d'acuité de Teller (TAC). Ces deux méthodes sont corrélées auprès de populations adultes et pédiatriques, mais la relation demeure moins connue auprès des jeunes enfants en santé. Auprès d'un groupe d'enfants issus de la cohorte MIREC ($n = 63$) et âgés entre 6 et 10 mois, un protocole PEV par balayage rapide a été créé puis adapté afin d'estimer l'acuité visuelle électrophysiologique. Ces participants ont également effectué le TAC afin d'obtenir un score d'acuité visuelle comportementale. Nos résultats suggèrent que les seuils d'acuité PEV sont plus élevés que ceux recueillis à partir du TAC. L'association et l'accord de mesure entre le TAC et les PEV sont plutôt faibles et l'âge n'est pas associé à la différence d'acuité visuelle entre les deux

méthodes. Par ailleurs, à mesure que l'acuité comportementale augmente, la différence des scores entre les deux méthodes diminue.

La seconde partie de la thèse concerne la neurotoxicité développementale et s'intéresse aux associations entre les deux mesures d'acuité visuelle (TAC et PEV) et l'exposition prénatale commune à deux classes de contaminants environnementaux : les polluants organiques persistants (POPs) dont font partie les biphényles polychlorés (BPC) et les polybromodiphényléthers (PBDE), puis les métaux lourds, incluant le plomb (Pb) et le mercure (Hg). L'échantillon de participants pour les PEV est le même que dans la première étude ($n = 63$), alors que celui pour le TAC est de 429. Les résultats suggèrent l'absence d'association entre l'exposition environnementale et le TAC. Cependant, une association négative est observée entre l'exposition prénatale aux métaux lourds et les PEV. Cette relation apparaît modifiée (renforcée) lors du contrôle statistique du sélénium périnatal.

Cette thèse réitère la pertinence d'évaluer le développement visuel dans le domaine de la neurotoxicité développementale et suggère que les PEV sont sensibles, tant pour détecter la maturation visuelle que la présence d'altérations visuelles sous-cliniques en lien à une exposition même très faible aux contaminants environnementaux.

Mots clés : Acuité visuelle, Polluants organiques persistants, Métaux lourds, Neurotoxicité développementale, Enfants.

ABSTRACT

It is well known that acute prenatal exposure to environmental contaminants can affect children's neurodevelopment. While epidemiological studies have mainly focused on the cognitive outcomes (e.g., intellectual, attentional, executive functioning), very few have explored the potential neurotoxic impacts on the sensory dimensions, including the visual development. More recently, research has focused on the more subtle effects of chronic, but much lower exposure to contaminants, which is representative of the daily exposure in the general population. To date, associations remain equivocal between this so-called "background" exposure and the neurodevelopmental outcomes. However, this is an area of concern, especially when looking at the most susceptible subgroups of the population to neurotoxic effects, the fetus and the infant.

This thesis is part the Canadian MIREC cohort study ("Maternal Infant Research on Environmental Chemicals"), which involved about 2000 pregnant women. A sample of 525 mother-child dyads participated in the follow-up study, in which visual acuity was assessed. The general objective of this thesis is to understand the similarities and differences of two methods of assessment of visual acuity, to better determine the neurotoxic of environmental chemicals on visual function in infants.

The first part of this thesis focuses on the two available methods for assessing visual acuity in infants, specifically the electrophysiological method, using the visual evoked potentials (VEP), and the behavioural method, using the Teller acuity cards (TAC). These methods correlated well among adult and pediatric populations, however, the relationship remains unclear among healthy infants. From a group of infants of the MIREC cohort ($n = 63$), aged between 6 and 10 months, a rapid VEP protocol was created and adapted to estimate electrophysiological visual acuity. These participants also performed the TAC in order to obtain a behavioural visual acuity score. The results suggest that VEP thresholds are higher than those measured with the TAC. The association and agreement between the TAC and the VEP are rather weak, and age is not associated with the difference in visual acuity between the two methods. Moreover, as the behavioural visual acuity increases, the difference in scores between the two methods decreases.

The second part of the thesis is related to the field of developmental neurotoxicity and focuses on the associations between the two measures of visual acuity (TAC and VEP) and background prenatal exposure to two classes of environmental chemicals : persistent organic pollutants (POP), including polychlorinated biphenyls (PCB) and polybrominated diphenyl ethers (PBDE), and heavy metals, including lead (Pb) and mercury (Hg). The sample of participants for the VEP assessment was the same as in the first study ($n = 63$), while it was of 429 for the TAC. The results suggest no association between environmental exposure and the TAC. However, a negative association is observed between prenatal exposure to heavy metals and VEP. This relationship appears to be modified (reinforced) with the statistical control of the perinatal selenium concentrations.

This thesis reiterates the relevance of evaluating visual development in the field of developmental neurotoxicity and suggests that VEP are sensitive, both to detect visual maturation and the presence of subclinical visual alterations related to even very low exposure to environmental contaminants.

Key words : Visual acuity, Persistent organic pollutants, Heavy metals, Developmental neurotoxicity, Infants.

INTRODUCTION

Depuis la fin des années 1970, les recherches abondent dans le domaine de la neurotoxicité développementale. Ce secteur de recherche s'intéresse aux associations entre l'exposition aux contaminants environnementaux et la santé et le neurodéveloppement du jeune enfant. Les premiers travaux ont surtout permis de reconnaître la neurotoxicité de plusieurs contaminants en contexte d'exposition aiguë, notamment lors de certains incidents de contamination. Les chercheurs se sont par la suite penchés sur les impacts d'une exposition plus faible, mais chronique, comme c'est le cas pour certains travailleurs. Plus récemment, des études s'intéressent aux effets plus subtils d'une exposition toujours chronique, mais beaucoup plus faible aux contaminants, souvent même à des niveaux sous les limites imposées par les instances gouvernementales. Il s'agit en fait de l'exposition à laquelle la population générale est quotidiennement exposée, également nommée « exposition commune ». À ce jour, les résultats demeurent équivoques sur les associations entre ce type d'exposition et le neurodéveloppement. Il est toutefois fondamental de s'en préoccuper, surtout auprès des sous-groupes les plus susceptibles aux effets de l'exposition environnementale, soit le fœtus et le jeune enfant.

La grande majorité des études épidémiologiques s'est intéressée aux effets de l'exposition aux contaminants environnementaux en lien au développement cognitif, en évaluant, par exemple, les fonctions intellectuelles, mnésiques, attentionnelles, langagières ou exécutives. Cela dit, très peu de travaux ont exploré les effets dommageables sur les fonctions sensorielles, notamment la vision. Pourtant, la littérature scientifique atteste que le système visuel est particulièrement sensible aux atteintes neurotoxiques et plusieurs travaux témoignent de la pertinence d'évaluer

l'intégrité de la sphère visuelle comme outil de dépistage de la neurotoxicité chez les enfants. Parmi les fonctions visuelles, l'acuité visuelle est essentielle puisqu'elle représente une mesure du fonctionnement visuel général au quotidien qui peut être estimée très tôt au cours du développement. Pour se faire, deux outils sont fréquemment utilisés, soit les cartes d'acuité de Teller (TAC) afin d'estimer l'acuité visuelle comportementale, et les potentiels évoqués visuels (PEV) pour obtenir une mesure de l'acuité visuelle électrophysiologique. Bien que ces méthodes visent à mesurer le même construit, leur association et leur accord de mesure n'est pas clairement établi, et ce, surtout auprès des très jeunes enfants.

Cette thèse doctorale s'inscrit dans le cadre de l'enquête pancanadienne longitudinale MIREC (« *Maternal Infant Research on Environmental Chemicals* »), créée en 2008, dans laquelle ont participé près de 2000 femmes enceintes. Cette étude, initiée par Santé Canada, a pour but de documenter l'exposition commune à différents contaminants environnementaux auprès des femmes enceintes de la population générale canadienne. L'étude de suivi, MIREC-ID (« *- Infant Development* ») permet quant à elle d'examiner les associations entre l'exposition commune et la santé et le développement des enfants nés de cette cohorte. Dans un premier temps, cette thèse s'intéresse aux aspects méthodologiques de la mesure de l'acuité visuelle auprès des très jeunes enfants. Dans un second temps, elle vise à explorer les associations entre les mesures d'acuité visuelle et l'exposition environnementale prénatale commune au Canada.

Le chapitre I aborde les principes généraux de la neurotoxicité développementale ainsi que les caractéristiques uniques qui font en sorte que les très jeunes enfants y sont particulièrement vulnérables. La littérature scientifique qui concerne les quatre contaminants d'intérêt et leurs associations avec le neurodéveloppement de l'enfant y est également présentée, d'abord par rapport à la sphère cognitive, puis en lien à la sphère visuelle. Ce chapitre souligne la pertinence d'étudier l'acuité visuelle dans le

domaine de la neurotoxicité développementale, puis propose les méthodes disponibles afin de mesurer cette fonction chez le très jeune enfant. Enfin, les objectifs et les hypothèses des deux articles inclus dans la thèse y sont détaillés.

Le chapitre II présente l'article 1 (« *Similarities and differences between behavioural and electrophysiological visual acuity thresholds in healthy infants during the second half of the first year of life* »), qui vise à valider un protocole électrophysiologique de mesure de l'acuité visuelle chez le très jeune enfant. L'acuité visuelle comportementale y est également mesurée à partir du TAC. Un second objectif de cet article est de comparer les seuils d'acuité visuelle obtenus par les deux mesures à l'étude, puis de documenter les facteurs explicatifs d'une potentielle disparité entre celles-ci.

Le chapitre III présente l'article 2 (« *Prenatal Exposure to Legacy Contaminants and Visual Acuity in Canadian Infants : A Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals Study (MIREC-ID)* »), qui examine la relation entre l'exposition prénatale commune aux contaminants environnementaux et la fonction d'acuité visuelle chez le très jeune enfant au Canada. Les contaminants examinés proviennent de deux grandes classes, soit les métaux lourds, dont font partie le plomb (Pb) et le mercure (Hg), puis les polluants organiques persistants (POP), dont font partie les biphényles polychlorés (BPC) et les polybromodiphényléthers (PBDE). Les deux méthodes de mesure de l'acuité visuelle, telles que présentées par l'article 1, sont reprises dans ce second article, et sont associées à l'exposition environnementale.

Enfin, le chapitre IV présente une discussion concernant les principaux résultats, certains points pertinents non inclus aux articles présentés, les limites des deux études, leur impact et portée, ainsi qu'une ouverture concernant les perspectives futures dans le domaine de la neurotoxicité développementale.

CHAPITRE I

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1 La neurotoxicité développementale

Cette thèse s'intéresse spécifiquement à la neurotoxicité associée à la période d'exposition prénatale, qui se résume comme « *une altération dans le comportement, la neurohistologie, la neurochimie, la neurophysiologie et/ou une dysmorphologie du système nerveux central, qui se produit auprès de la progéniture comme un résultat de l'exposition aux agents chimiques de la mère durant la grossesse* » (Andersen et al., 2000). Les études qui s'intéressent aux effets de l'exposition prénatale sur le neurodéveloppement de l'enfant utilisent généralement une méthodologie très similaire qu'il convient d'emblée de présenter. D'abord, des femmes enceintes sont recrutées selon des critères spécifiques, puis elles sont suivies tout au long de leur grossesse. Afin de documenter l'exposition prénatale aux contaminants environnementaux, des échantillons biologiques (p. ex., dans le sang, l'urine, les cheveux) sont récoltés à différentes étapes de la grossesse et/ou à l'accouchement (p. ex., dans le sang de cordon, dans le lait maternel). Lorsque l'enfant naît, un suivi postnatal est entamé et différents tests, mesures et/ou épreuves sont administrés selon la question d'étude. Suite à l'obtention de scores aux épreuves, les analyses examinent les associations avec l'exposition environnementale, soit de façon dichotomique (p. ex., enfants exposés vs. non exposés), ordonnée (p. ex., en tertiles d'exposition) ou de façon continue (p. ex., le groupe en entier), le tout en contrôlant les variables de confusion potentielles.

1.2 Vulnérabilité du fœtus et du jeune enfant à l'exposition aux contaminants environnementaux

Selon le concept de fenêtre critique développementale, il est bien connu qu'une insulte toxique, même à faible dose, peut causer davantage de dommages persistants et potentiellement irréversibles si elle survient durant une phase de développement exponentiel, en comparaison à une exposition qui surviendrait en dehors d'une telle période (Grandjean et Landrigan, 2014; Rice et Barone, 2000; Selevan *et al.*, 2000). Plusieurs études ont effectivement confirmé la présence d'altérations développementales chez le nouveau-né ou le jeune enfant exposé prénatalement à diverses substances, telles que les contaminants, les agents pharmacologiques ou les virus, alors que les mères exposées directement étaient quant à elles asymptomatiques (Ribeiro *et al.*, 2017; Rodier *et al.*, 1997). Les effets délétères que peuvent avoir les contaminants environnementaux sur le développement cérébral à différentes étapes cruciales sont résumés graphiquement à la figure 1.1, tirée de (Tohyama, 2016).

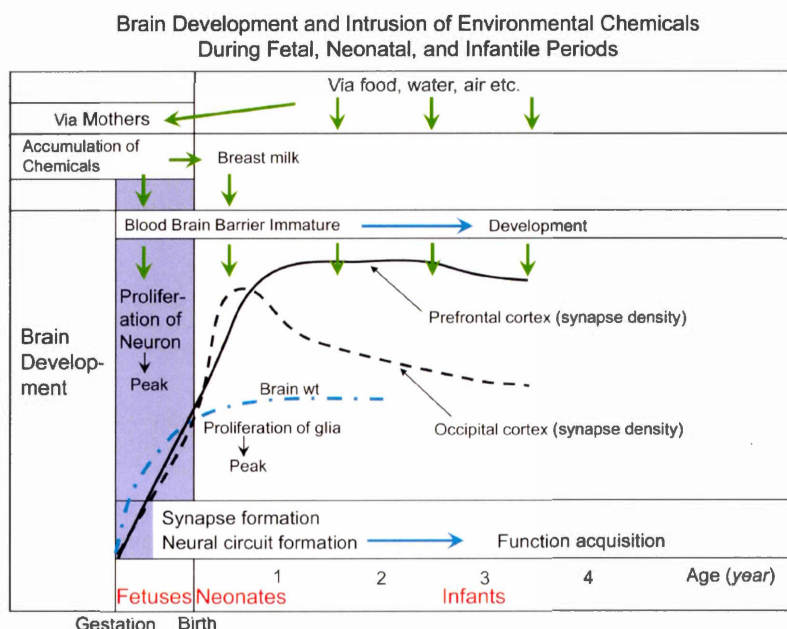


Figure 1.1 Représentation graphique des potentiels effets délétères des contaminants environnementaux sur le développement du cerveau à différentes étapes développementales (Tohyama, 2016).

Au cours de la période prénatale, plusieurs contaminants peuvent atteindre le système nerveux fœtal par le transfert placentaire (Amaya *et al.*, 2013; Andersen *et al.*, 2000; Caserta *et al.*, 2013). Les molécules lipophiles, par exemple les BPC, présentent même une certaine affinité avec les cellules qui composent la barrière placentaire, ce qui facilite leur entrée (Giaginis *et al.*, 2012). Le fœtus est d'autant plus vulnérable au cours du premier trimestre de grossesse puisque la circulation placentaire mère-enfant n'est pas complétée (Giaginis *et al.*, 2012). À partir du troisième trimestre, l'épaisseur de la membrane diminue pour augmenter la perméabilité des éléments essentiels, ce qui par le fait même facilite l'entrée des contaminants (Cross, 2006). Cette introduction d'agents toxiques par le placenta est susceptible d'interférer avec l'un des systèmes de transport mère-enfant des plus importants, soit la fonction endocrinienne, dont font partie les hormones thyroïdiennes (Osman *et al.*, 2000). Celles-ci sont critiques au développement neurologique jusqu'à l'âge d'environ 2 ans (Porterfield, 1994). Elles sont aussi responsables de l'orchestration des différents processus neuronaux sous-jacents à la formation du cerveau, tel qu'illustré à la figure 1.2 (Rice et Barone, 2000).

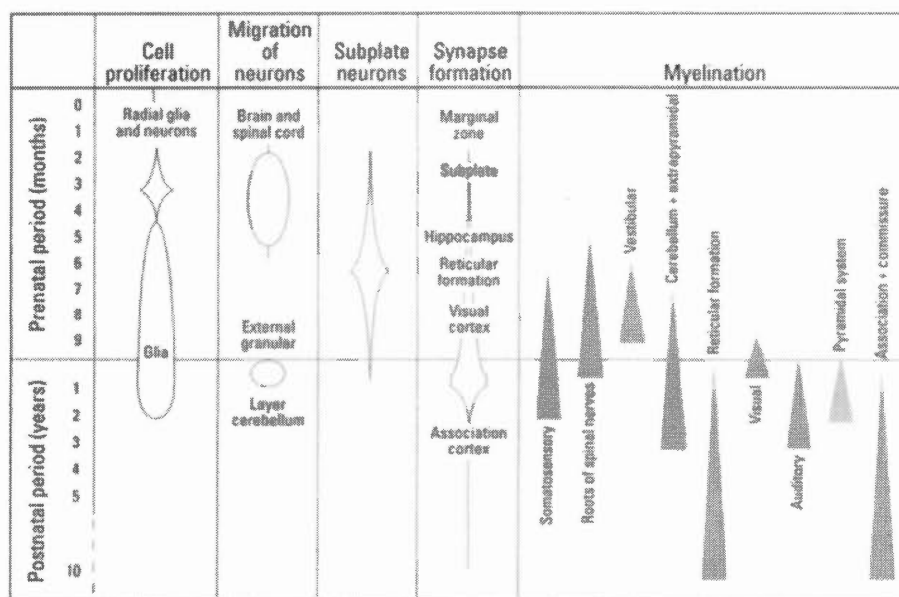


Figure 1.2 Présentation des étapes du développement cérébral au cours des périodes pré- et postnatales, de la naissance à l'âge de 9 mois (haut), puis entre 1 et 10 ans (bas) (Rice et Barone, 2000).

Les perturbateurs endocriniens, comme les BPC et les PBDE, représentent une classe de contaminants environnementaux structurellement et chimiquement similaires aux hormones thyroïdiennes. Ils sont ainsi en mesure d'entraver l'homéostasie thyroïdienne, en mimant ou en bloquant les hormones et/ou les transporteurs (Luo *et al.*, 2017). La barrière hémato-encéphalique (BHE), soit l'interface entre le sang, le liquide céphalo-rachidien et le cerveau, est la principale défense du système nerveux central (SNC). Malgré qu'il s'agisse d'une barrière structurellement beaucoup plus complexe et restrictive que le placenta (Goasdoue *et al.*, 2017), elle laisse tout de même passer plusieurs contaminants entre la période gestationnelle et périnatale. Contrairement aux hypothèses véhiculées à travers la littérature, les plus récentes études suggèrent que la BHE serait tout à fait mature et fonctionnelle dès la naissance, et que plusieurs mécanismes de protection (p. ex., jonctions serrées, transporteurs) seraient en place dès la période gestationnelle (Ek *et al.*, 2012; Goasdoue *et al.*, 2017; Johansson *et al.*, 2008). En ce sens, l'entrée des substances indésirables au cerveau ne se produit pas en raison d'une BHE poreuse et immature, mais plutôt en fonction du transport des nutriments et des éléments essentiels, dont la demande est augmentée en période fœtale (Schmitt *et al.*, 2017). Enfin, durant la grossesse, certains facteurs physiologiques maternels, tels que l'augmentation du poids corporel ou du volume sanguin, modifient la toxicocinétique des contaminants, ce qui contribue également à augmenter l'exposition fœtale (Fisher *et al.*, 2016; Thomas *et al.*, 2015; Verner *et al.*, 2013).

Après la naissance, le nouveau-né est surtout exposé aux contaminants par l'allaitement (Berlin et van den Anker, 2013). Bien que les substances lipophiles soient davantage détectées dans le lait maternel, les métaux lourds sont également transférés à l'enfant par cette voie. L'exposition lactationnelle est caractérisée par un transfert rapide et important de contaminants, ce qui explique que les concentrations mesurées chez le nouveau-né sont souvent plus importantes que celles de la mère (Lehmann *et al.*, 2014). Par exemple, il est estimé que 12 à 14 % de l'absorption de BPC durant les 25 premières

années de vie se produirait au cours des 6 premiers mois d'allaitement (Miller *et al.*, 2002).

Durant la période postnatale, il est bien connu que les très jeunes enfants présentent plusieurs facteurs de susceptibilité qui sont complexes et interreliés (Selevan *et al.*, 2000). D'abord, par unité de poids corporel, les enfants détiennent généralement des concentrations de contaminants plus élevées que celles recensées chez l'adulte (Lidsky et Schneider, 2003; Marti-Cid *et al.*, 2007). Sur le plan physiologique, ceci s'explique par un métabolisme plus rapide, ainsi que par la présence de plus grandes quantités d'inhalation d'air au repos et de consommation de nourriture et d'eau. Les enfants ont de plus des défenses métaboliques et enzymatiques réduites, ainsi que des taux de détoxification inférieurs, en raison de l'immaturité de plusieurs systèmes biologiques (gastro-intestinal, rénal, hépatique) (Grandjean et Landrigan, 2006; Heyer et Meredith, 2017; Perlroth et Castelo Branco, 2017; Wigle *et al.*, 2008). Enfin, les jeunes enfants manifestent certains comportements, qui bien que tout à fait normaux et inévitables, les exposent davantage aux contaminants retrouvés dans les poussières au sol ou sur les objets. Parmi ceux-ci, relevons le fait de porter fréquemment les mains ou les objets à la bouche, ou encore de jouer et ramper au sol (Miller *et al.*, 2002).

1.3 Contaminants environnementaux d'intérêt

Les contaminants environnementaux sont des substances toxiques répandues dans l'environnement par l'activité humaine, industrielle et par différents cycles naturels. La présente thèse s'intéresse à deux grandes classes de contaminants: les polluants organiques persistants (POP) dont font partie les biphényles polychlorés (BPC) et les polybromodiphényléthers (PBDE), et les métaux lourds dont font partie le mercure (Hg) et le plomb (Pb).

1.3.1 Les polluants organiques persistants

Les POP représentent une classe de composés toxiques qui persistent dans l'environnement en raison de leur résistance au transport, à la dégradation naturelle et au métabolisme. Ce sont des substances lipophiles qui ont une longue demi-vie, variant spécifiquement de 5 à 20 ans pour les BPC (Ritter et al., 2011), puis de quelques jours à 12 ans pour les PBDE (Geyer et al., 2004). Ces caractéristiques font en sorte que les POPs s'accumulent dans différents compartiments biologiques des espèces, tels que les tissus adipeux, les lipides ou le lait maternel (Grimm et al., 2014), puis augmentent exponentiellement et d'une espèce à l'autre à travers la chaîne alimentaire. Ces phénomènes traduisent respectivement les processus de bioaccumulation et de biomagnification, tels qu'illustrés à la figure 1.3. L'humain qui se trouve au niveau trophique supérieur est donc le plus fortement exposé aux POPs.

Bioaccumulation

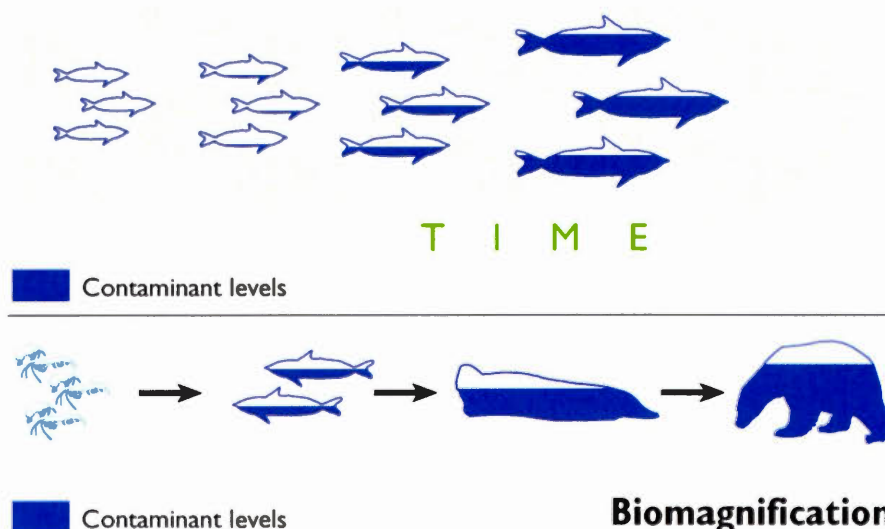


Figure 1.3 Représentation graphique des processus de bioaccumulation et de biomagnification (van der Hoop, 2013).

Les BPC et les PBDE sont des agents chimiques synthétiques qui font partie de la liste des perturbateurs endocriniens (Gore et al., 2015). Ce sont aussi des substances

considérées cancérigènes probables (Lauby-Secretan et al., 2013). Dans cette thèse, l'exposition prénatale aux BPC et aux PBDE est mesurée dans le sang maternel au cours de la grossesse ainsi que dans le sang de cordon ombilical à la naissance, et les échantillons sont ajustés en fonction des concentrations lipidiques.

1.3.1.1 Biphényles polychlorés (BPC)

Les BPC ont été créés et produits dans les années 1920. Ils ont surtout été utilisés pour leurs propriétés chimiques et physiques avantageuses (p. ex., stable chimiquement, non explosif, isolant, insoluble dans l'eau). Ils ont été utiles dans les domaines industriel et commercial, notamment pour les matériaux de calfeutrage, les agents réfrigérateurs, les transformateurs, les lubrifiants et les adhésifs (Santé Canada, 2006). Les BPC se présentent sous 209 formes ou « congénères » variant selon le nombre d'atomes de carbone et de chlore. Les congénères les plus fréquemment détectés dans la population générale des pays industrialisés sont les BPC-138, -153 et -180 (Ben Hassine *et al.*, 2014; Crinnion, 2011; Rawn *et al.*, 2012). Des incidents de contamination ont permis de prouver la neurotoxicité de cette substance, laquelle a éventuellement été bannie en 1977 en Amérique du Nord (Santé Canada, 2006), puis internationalement en 2001 (Porta et Zumeta, 2002). À travers le temps, ceci a mené à une baisse des concentrations dans les échantillons biologiques humains (Ulbrich et Stahlmann, 2004), bien que légère en raison de la persistance environnementale de cette substance. Rappelons que le fœtus et le jeune enfant sont particulièrement vulnérables aux effets de ce contaminant puisqu'ils y sont directement et fortement exposés, d'abord par le transfert placentaire, puis via l'allaitement et l'alimentation (Koopman-Esseboom *et al.*, 1996; Patandin *et al.*, 1997). D'ailleurs, la voie de l'alimentation (p. ex., lait, viande, gras animal, fromage, poisson) est responsable de près de 90 % de l'exposition humaine, alors que l'exposition par l'eau et l'air est plus négligeable (Liem *et al.*, 2000). Selon Santé Canada et l'Institut de santé publique du Québec (INSPQ), les niveaux sanguins

tolérables de BPC sont inférieurs à 20 µg/L pour les adultes et 5 µg/L pour les enfants, les femmes enceintes ou celles qui allaitent (Dewailly, 1998; INSPQ, 2006).

1.3.1.2 Polybromodiphényléthers (PBDE)

Les PBDE sont surtout connus pour leurs propriétés anticomcombustibles avantageuses (de Wit, 2002; Vrijheid *et al.*, 2016). Ils ont été utilisés en grande quantité au cours des années 1970 et 1980 en tant que retardateurs de flammes, dans une multitude de produits de consommation, tels que les meubles rembourrés, les textiles, les vêtements et le matériel électronique (p. ex., télévision, ordinateur) (Frederiksen *et al.*, 2009). Les PBDE sont des composés très similaires aux BPC sur le plan chimique et structurel. Ils se présentent également sous 209 congénères, dont les plus prédominants dans les échantillons biologiques humains sont les PBDE-47, -99, -100 et -153 (Bradman *et al.*, 2012; Malliari et Kalantzi, 2017). La littérature scientifique au sujet des PBDE, bien que plus limitée comparativement à celle qui concerne les BPC, suggère qu'ils puissent être des agents neurotoxiques développementaux (Costa et Giordano, 2007). De façon similaire aux BPC, l'alimentation est l'une des principales routes d'exposition à ce contaminant (Malliari et Kalantzi, 2017). Toutefois puisque les PBDE sont des additifs semi-volatiles, ils se libèrent aisément des matériaux et migrent vers l'air ambiant et les surfaces (Besis et Samara, 2012; Linares *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2017b). En raison de leurs comportements et activités développementales, les enfants représentent le sous-groupe de la population le plus fortement exposé aux PBDE, et chez qui les voies d'absorption de la poussière (inhalation, ingestion, contact cutané) sont responsables de près de 90 % de l'exposition totale (Frederiksen *et al.*, 2009). Les concentrations de PBDE varient selon un profil géographique particulier. Ainsi, les niveaux mesurés aux États-Unis, et surtout dans l'État de la Californie, sont plus élevés que ceux recensés en Europe ou en Asie, principalement en raison des différents standards et normes anti-feu (Hites, 2004; Zota *et al.*, 2008). Les concentrations de PBDE ont généralement augmenté dans les échantillons biologiques jusque dans les années 1990, pour ensuite

se stabiliser, puis graduellement diminuer depuis les années 2000 (Fromme *et al.*, 2016), de façon cohérente avec les traités et restrictions internationaux entourant ce contaminant (Costa *et al.*, 2008). Depuis 2012, le gouvernement canadien interdit la production, l'importation et la vente de PBDE (Gouvernement du Canada, 2016b). Au meilleur de nos connaissances, Santé Canada ne propose aucune ligne directrice concernant une dose tolérable quotidienne chez l'humain.

1.3.2 Les métaux lourds

Le mercure (Hg) et le plomb (Pb) sont des métaux lourds omniprésents dans l'environnement, de façon naturelle (p. ex., dans la croûte terrestre, les sols, les roches), mais surtout en raison de l'activité industrielle (source anthropique). Le Pb et le Hg sont des contaminants dits « classiques »; ils sont étudiés depuis très longtemps et leur neurotoxicité est bien reconnue, tant à doses élevées que faibles (Grandjean et Landrigan, 2006; Jakubowski, 2011). Comparativement aux POP, les métaux lourds ont une demi-vie plus courte dans le plasma sanguin, soit d'environ 20 à 40 jours pour le Pb, puis de 44 à 88 jours pour le Hg (Rebelo et Caldas, 2016). Le Pb est considéré carcinogène probable (CIRC, 2017), alors que moins d'éléments de preuve sont disponibles pour le Hg. Dans le cadre de cette thèse, les métaux lourds sont mesurés dans le sang maternel durant la grossesse, et dans le sang de cordon ombilical à la naissance.

1.3.2.1 Le mercure (Hg)

Sous sa forme élémentaire, le Hg est utilisé dans la fabrication d'amalgames dentaires (plombages), d'ampoules et de thermomètres. Le Hg de source anthropique est surtout utilisé comme conducteur dans différents procédés industriels, tels que l'activité métallurgique, l'extraction minière, la production de ciment et la fonte de métaux (Bjorklund *et al.*, 2017). Une grande partie de la libération de Hg dans l'environnement est attribuable aux processus d'incinération et d'élimination des déchets ou produits

qui contiennent cette substance (Gouvernement du Canada, 2017). En milieu naturel, le Hg se transforme en méthylmercure (MeHg), une composante organique fortement toxique, stable, lipophile et résistante à la dégradation naturelle. Ce processus de méthylation s'effectue généralement à partir de bactéries et microorganismes présents dans les sédiments aquatiques (lac, rivière, mer) (Davidson *et al.*, 1998), lesquels sont par la suite ingérés par les différentes espèces, et contribuent ainsi à la bioamplification de ce contaminant à travers la chaîne alimentaire. Le MeHg compose plus de 80 % de la totalité de la quantité de Hg mesurée dans le sang¹ (National Research Council, 2000b). La population générale est surtout exposée au Hg par l'alimentation, particulièrement par la consommation de fruits de mer, de poissons ou de mammifères marins (Mergler *et al.*, 2007), mais également par l'inhalation ou le contact cutané puisque le Hg se retrouve aussi dans l'eau, l'air et le sol (Kim *et al.*, 2016). Parmi les facteurs aggravant la vulnérabilité du fœtus et du jeune enfant, relevons que ce contaminant s'accumule dans le cordon ombilical et dans le cerveau, où les concentrations peuvent être respectivement jusqu'à 2 fois, puis 5 fois plus élevées que dans la circulation sanguine maternelle (Castoldi *et al.*, 2008; Razzaghi *et al.*, 2014; Stern et Smith, 2003). Santé Canada propose une valeur sanguine de 8 µg/L à titre de « guide provisoire » pour les populations les plus à risque, telles que les jeunes enfants, les femmes enceintes ou celles en âge de procréer (Gouvernement du Canada, 2017). Par contre, aucune dose quotidienne tolérable n'est pas clairement établie. Aux États-Unis, l'Agence de protection environnementale (EPA) suggère quant à elle de restreindre l'apport quotidien de Hg à 0.1 µg/kg/jour (ce qui correspond à une dose de

¹ Pour des fins d'uniformisation du texte, le terme « Hg » sera utilisé dans cette thèse pour décrire l'ensemble des formes de mercure, à l'exception d'une spécification particulière.

référence de 5.8 µg/L dans le sang de cordon), puis recommande un niveau de Hg sanguin < 5 µg/L (EPA, 1997; Rice, 2004).

1.3.2.2 Le plomb (Pb)

Le Pb est un métal toxique qui a été utilisé il y a très longtemps, notamment dans la confection de peinture, d'essence et de tuyaux. Dans les années 1970, le Pb a surtout été utilisé pour ses propriétés moléculaires avantageuses : grande malléabilité, résistance à la corrosion, faible point de fusion, etc. (WHO, 2018). Actuellement, le Pb est employé dans les domaines commercial et industriel, par exemple dans certaines pièces automobiles, appareils électroniques, articles de chasse et pêche, etc. On le retrouve également dans toutes sortes de produits de consommation, tels que les cosmétiques et les jouets pour enfants (Gouvernement du Canada, 2016c). Le Pb a été utilisé dans le branchement des tuyaux des réseaux d'aqueducs, ce qui constitue encore à ce jour une source d'exposition pour certains citoyens (Levallois *et al.*, 2014). Hormis via l'eau potable, la population générale est surtout exposée à ce contaminant par l'alimentation, l'ingestion, l'inhalation et le contact cutané avec des poussières domestiques (Gouvernement du Canada, 2013). Par sa capacité à se substituer au calcium, le Pb s'accumule dans les os maternels tout au long de la vie (Chuang *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2014), puis se libère dans la circulation sanguine maternelle-fœtale durant la grossesse en réponse à la demande augmentée de ce minéral (Tellez-Rojo *et al.*, 2004). Cette mobilisation du Pb à partir des os contribue significativement aux concentrations prénatales et constitue la principale source du Pb retrouvé dans le lait maternel, s'ajoutant aux facteurs d'exposition exogène mentionnés ici haut (Gulson *et al.*, 2003; Gulson *et al.*, 1999). De plus, le Pb accède aisément au SNC par l'entremise des canaux calciques sur les membranes cellulaires des barrières placentaire et hémato-encéphalique (Gardella, 2001). Une fois au cerveau, il peut s'y stocker pour une durée d'environ 2 ans (Lidsky et Schneider, 2003). La dose de référence pour le Pb ne cesse d'être révisée à la baisse aux États-Unis, passant de 60 µg/dL dans les années 1960, à

5 µg/dL depuis 2012 (CDC, 2016; Lidsky et Schneider, 2003). De plus en plus d'études identifient des effets néfastes à des concentrations aussi faibles que 1 à 3 µg/dL (Chiodo *et al.*, 2004; Joo *et al.*, 2018; Sioen *et al.*, 2013; Surkan *et al.*, 2007). Par conséquent, il est actuellement recommandé qu'aucun seuil ne puisse être explicitement jugé sécuritaire (CDC, 2012; WHO, 2018). Malgré ce constat, le Canada détient la même valeur de référence depuis 1994, soit de 10 µg/dL (Gouvernement du Canada, 2010).

1.4 Associations entre l'exposition environnementale prénatale et le neurodéveloppement

La présente thèse s'intéresse au développement de l'enfant, en relation avec l'exposition environnementale prénatale. En effet, il est généralement établi que celle-ci est plus dommageable que l'exposition postnatale, notamment en raison des facteurs de vulnérabilité augmentée et des périodes critiques développementales. La revue de la littérature présente trois types d'expositions, soit aigüe, chronique élevée et commune², en fonction des principales atteintes neurodéveloppementales associées. Les associations entre les contaminants et le développement cognitif, lequel représente une sphère de recherche surinvestie dans le domaine de l'épidémiologie, sont d'abord abordées. L'annexe A présente les épreuves les plus fréquemment utilisées afin d'évaluer le volet cognitif auprès des enfants. Le domaine sensoriel et plus spécifiquement le développement visuel, représente une sphère de recherche sous-étudiée, voire négligée, et sera abordé dans un second temps.

² Dans cette thèse, les types d'exposition aigüe, chronique et commune réfèrent respectivement à des niveaux de concentrations qui sont très au-dessus, au-dessus et comparables à ceux retrouvés dans la population générale.

1.4.1 Exposition aigüe

La toxicité de plusieurs contaminants environnementaux a été reconnue suite à des expositions accidentelles à des doses très élevées, communément appelées expositions aigües. Les premières études qui concernent les conséquences d'une telle exposition aux BPC sur le développement de l'enfant ont été menées suite à deux incidents de contamination accidentelle survenus au Japon (« Yusho ») et à Taïwan (« Yu-Cheng ») dans les années 1960 et 1970. Les enfants nés de mères ayant consommé de l'huile de riz contaminée ont manifesté de graves conséquences, notamment des retards développementaux tant de nature physique que cognitive ou comportementale (Guo *et al.*, 2004; Rogan *et al.*, 1988; Yu *et al.*, 1994), et ce, parfois de façon persistante tout au long de l'enfance et de l'adolescence (Chen *et al.*, 1992; Lai *et al.*, 2001). Selon la littérature disponible, il n'existerait pas de tel incident de contamination pour les PBDE ni de cas d'intoxication aigüe, du moins chez l'humain. Les PBDE sont majoritairement étudiés en lien à l'exposition commune retrouvée dans la population générale et seront donc discutés uniquement dans cette section. Tout de même, les données disponibles provenant des modèles animaux suggèrent qu'une exposition aigüe aux PBDE pourrait être associée à des effets neurotoxiques à long terme sur les habiletés mnésiques, attentionnelles, ainsi que sur les capacités d'apprentissage (Branchi *et al.*, 2003; Eriksson *et al.*, 2001; Viberg *et al.*, 2007; Viberg *et al.*, 2006).

En ce qui a trait aux métaux lourds, les premières observations systématiques de neurotoxicité sont issues de cas d'intoxication au Hg survenus entre les années 1950 et 1970 dans la baie de Minamata au Japon (Harada, 1978, 1995), ainsi qu'en Irak (Amin-Zaki *et al.*, 1974; Amin-Zaki *et al.*, 1981). Au Japon, l'exposition s'est produite via la consommation régulière de poisson contaminé par le Hg libéré d'une usine chimique. Alors que les mères ayant consommé du poisson contaminé ne présentaient aucun ou très peu de symptômes, les enfants exposés prénatalement manifestaient quant à eux une symptomatologie sévère regroupée sous la nomination de « Maladie de

Minamata » : paralysie cérébrale, retards développementaux et intellectuels, déficits sensoriels, atypies psychomotrices, troubles psychologiques, etc. (Harada, 1995). Certains dommages ont même persisté plus de trente ans suivant l'arrêt de l'exposition (Ninomiya *et al.*, 2005). Pour le Pb, seuls certains cas isolés d'intoxication congénitale ont été rapportés dans la littérature, lesquels sont également associés à de graves symptômes neurologiques et certains retards développementaux chez le nouveau-né (Ghafour *et al.*, 1984). Beaucoup plus d'études sont disponibles quant à l'exposition postnatale au Pb. Plusieurs cas d'intoxication au Pb auprès d'enfants ont permis d'identifier divers dommages physiologiques et neurologiques, incluant la présence d'encéphalopathie, d'irritabilité, d'anorexie, d'ataxie et de problèmes cognitifs (Haeffliger *et al.*, 2009; Matte *et al.*, 1989; Suplido et Ong, 2000).

1.4.2 Exposition chronique élevée

Suite aux premiers cas d'intoxication aux contaminants environnementaux, plusieurs travaux se sont penchés sur l'association entre le neurodéveloppement et l'exposition chronique relativement élevée. Celle-ci fait référence à des doses beaucoup plus faibles que celles recensées lors des incidents de contamination, mais qui demeurent plus élevées que celles retrouvées dans la population générale. Ce type d'exposition prénatale concerne notamment les femmes enceintes des populations côtières, exposées par leur grande consommation de poissons et/ou de mammifères aquatiques contaminés, ainsi que les femmes qui résident ou travaillent à proximité d'un lieu contaminé durant leur grossesse. Les effets de l'exposition prénatale chronique de chaque contaminant classique (BPC, Hg et Pb) sur le développement neurocognitif sont présentés ici-bas. Rappelons que les PBDE seront uniquement discutés dans la section concernant l'exposition commune.

1.4.2.1 Exposition chronique aux BPC et développement cognitif

L'exposition chronique aux BPC est surtout examinée à partir d'études de cohortes longitudinales menées auprès de populations côtières (i.e., qui résident à proximité de d'un lac, d'une rivière ou la mer) dont la source de BPC provient d'une alimentation riche en poissons et mammifères aquatiques. Les cohortes les plus connues, mais également les plus robustes sur le plan méthodologique sont abordées ici, soit celles des Grands Lacs (Lac Michigan, Oswego New York), du Nunavik et des îles Féroé. Ces deux dernières sont par ailleurs caractérisées par la présence d'une co-exposition environnementale (BPC et Hg) en raison de facteurs géographiques, traditionnels et nutritionnels. Deux cohortes ont également été étudiées en raison de leur proximité résidentielle à des lieux contaminés aux BPC, aux États-Unis (New Bedford) et en Slovaquie. La figure 1.4 tirée de Longnecker et coll. (2003) présente graphiquement les concentrations prénatales de BPC de certaines cohortes discutées ici-bas.

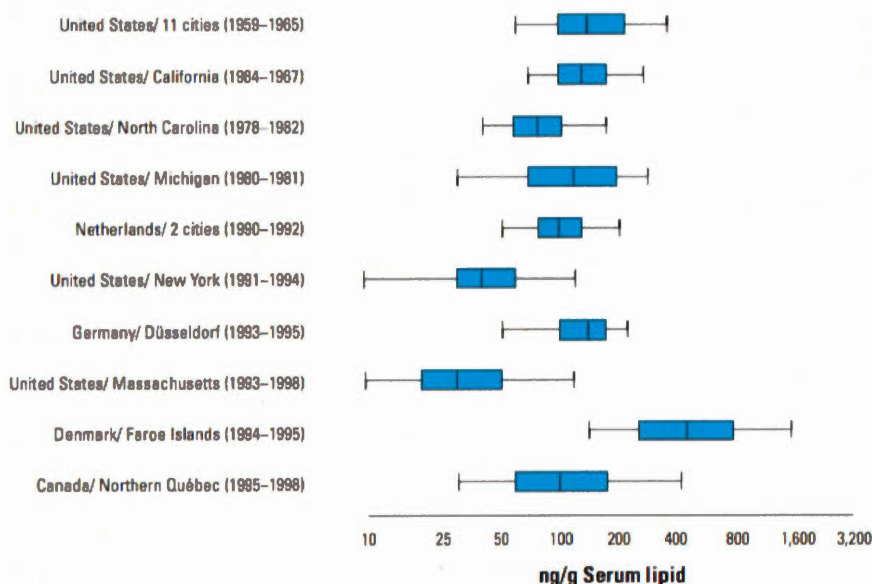


Figure 1.4 Distribution des concentrations de BPC-153 mesurées dans dix études de cohorte ayant examiné l'association entre l'exposition prénatale chronique et le neurodéveloppement. Ce graphique représente la concentration de BPC-153 mesurée dans le sérum maternel (ng/g ajusté selon la concentration lipidique) en fonction des percentiles d'exposition (5^e, 25^e, 50^e, 75^e et 95^e) (Longnecker *et al.*, 2003).

Globalement, la littérature scientifique qui concerne l'exposition prénatale chronique à des concentrations relativement élevées de BPC tend à montrer de façon somme toute assez claire et consistante la présence d'altérations développementales précoces. Auprès des nouveau-nés les plus fortement exposés aux BPC durant la vie fœtale, des scores neurologiques et cognitifs plus faibles sont relevés aux échelles du « *Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)* » et au « *Fagan Test of Infant Intelligence (FTII)* », dans la majorité des cohortes étudiées (Boucher *et al.*, 2014; Darvill *et al.*, 2000; Jacobson *et al.*, 1984; Jacobson *et al.*, 1985; Lonky *et al.*, 1996; Sagiv *et al.*, 2008; Stewart *et al.*, 2000). Ces faiblesses précoces semblent persister et même se cristalliser au fil du développement. Par exemple, à l'âge préscolaire, des faiblesses sont recensées à différentes échelles développementales, telles que le « *Bayley Scales of Infant Development (BSID)* » ou le « *McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA)* » (Park *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2009; Stewart *et al.*, 2003b). Quelques années plus tard, à l'âge scolaire, plusieurs études attestent d'une réduction des scores aux échelles de fonctionnement intellectuel (QI). Par exemple, dans les cohortes des Grands Lacs (Michigan et Oswego), l'exposition prénatale est négativement associée aux échelles globale et verbale du « *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)* ». Une baisse estimée de 3 à 6 points est observée sur ces échelles, auprès des enfants les plus exposés, comparativement à leurs pairs moins exposés (Jacobson et Jacobson, 1996; Stewart *et al.*, 2008). Plusieurs faiblesses cognitives plus circonscrites sont également mises en évidence, notamment sur le plan des capacités attentionnelles et exécutives (Ethier *et al.*, 2015; Grandjean *et al.*, 2001a; Jacobson et Jacobson, 1996, 2003; Jacobson *et al.*, 1992; Sagiv *et al.*, 2012; Sagiv *et al.*, 2010; Stewart *et al.*, 2003a; Stewart *et al.*, 2005), et sur le plan de la mémoire de travail (Grandjean *et al.*, 2001a; Jacobson et Jacobson, 1996, 2003; Jacobson *et al.*, 1990). Dans la cohorte du lac Michigan, on remarque, en lien avec ces faiblesses cognitives, des retards scolaires en compréhension de lecture (Jacobson et Jacobson, 1996). Alors que les fonctions attentionnelles, exécutives et verbales apparaissent particulièrement vulnérables aux BPC, les processus visuospatiaux et perceptuels semblent quant à eux continuellement

préservés (Despres *et al.*, 2005; Grandjean *et al.*, 2001a; Jacobson et Jacobson, 1996, 2003; Jacobson *et al.*, 1990; Jacobson *et al.*, 1992; Stewart *et al.*, 2003a; Stewart *et al.*, 2005).

1.4.2.2 Exposition chronique au Hg et développement cognitif

Les deux cohortes prospectives majeures des îles Féroé et des Seychelles, ainsi que celles d'Oswego et du Nunavik, ont examiné le lien entre l'exposition prénatale chronique au Hg et le développement cognitif. Comparativement aux effets cognitifs documentés en lien à l'exposition prénatale aux BPC, ceux associés au Hg apparaissent plus incohérents. Alors que certaines études proposent des effets délétères sur le développement cognitif, de façon semblable à ceux recensés pour les BPC, d'autres montrent plutôt l'absence ou l'inconsistance de résultats. Par exemple, au cours de la première année de vie, l'exposition prénatale au Hg est associée à une réduction du score neurologique néonatal dans la cohorte des îles Féroé (Steuerwald *et al.*, 2000). Par contre, aucune association claire n'est relevée quant à la performance cognitive précoce au FTII dans la cohorte d'Oswego (Darvill *et al.*, 2000). À l'âge préscolaire, les associations observées ne semblent pas plus robustes. Bien que des associations négatives entre le Hg dans les cheveux maternels et la performance au « *McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA)* » soient détectées à l'âge de 3 ans, elles ne sont plus présentes à 4 ½ ans (Stewart *et al.*, 2003b). À l'âge scolaire, les résultats qui proviennent des cohortes des îles Féroé et du Nunavik suggèrent des effets délétères sur la cognition, et ce, en tenant compte de plusieurs variables de confusion (Grandjean *et al.*, 2012; Jacobson *et al.*, 2015). Au Nunavik, l'exposition prénatale au Hg est associée à un QI plus faible (Jacobson *et al.*, 2015). Précisément, une exposition prénatale $\geq 7.5 \mu\text{g/L}$ est 4 fois plus susceptible d'être associée à un QI inférieur à 80, soit le seuil clinique limite (Jacobson *et al.*, 2015). Aux îles Féroé, des déficits cognitifs qui touchent plusieurs sphères sont identifiés, incluant l'attention visuelle, la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire verbale et le

vocabulaire expressif (Grandjean *et al.*, 1997). Une réévaluation à 14 ans suggère la persistance des déficits cognitifs, notamment pour les sphères attentionnelle et verbale (Debes *et al.*, 2006; Julvez *et al.*, 2010). D'ailleurs, les capacités attentionnelles et exécutives semblent également sensibles à l'effet du Hg prénatal au Nunavik, tel qu'observé par des altérations des mécanismes attentionnels précoces et la présence de symptômes typiquement retrouvés dans le TDAH (Boucher *et al.*, 2010; Boucher *et al.*, 2012b), en l'absence toutefois de déficit sur le plan de l'inhibition cognitive et comportementale (Boucher *et al.*, 2012a; Plusquellec *et al.*, 2010). Enfin, la cohorte des Seychelles souligne plutôt une absence récurrente d'associations entre l'exposition prénatale au Hg et les évaluations cognitives effectuées au cours de la période périnatale (Davidson *et al.*, 1995; Myers *et al.*, 1995), préscolaire et scolaire (Davidson *et al.*, 2008; Davidson *et al.*, 1998; Myers *et al.*, 2003; Myers *et al.*, 1997), ainsi qu'à l'âge adulte (Davidson *et al.*, 2011; van Wijngaarden *et al.*, 2017; van Wijngaarden *et al.*, 2013).

1.4.2.3 Exposition chronique au Pb et développement cognitif

Bien que la présente thèse s'intéresse principalement à l'exposition prénatale, il convient pour le Pb d'aborder brièvement la période postnatale. En effet, la littérature scientifique établit un consensus très clair quant à l'association négative entre l'exposition postnatale au Pb et le QI à l'âge scolaire (Baghurst *et al.*, 1992; Bellinger *et al.*, 1992; Canfield *et al.*, 2003; Chiodo *et al.*, 2004; Dietrich *et al.*, 1993b; Lanphear *et al.*, 2000; Wasserman *et al.*, 2000). En regroupant les données de 7 cohortes longitudinales à travers le monde ($n = 1333$ enfants suivis de la naissance à l'âge scolaire), une étude confirme la relation inverse entre les concentrations de Pb sanguin de $< 7.5 \mu\text{g/dL}$ et le QI (Lanphear *et al.*, 2005). Dans l'ensemble, une diminution d'environ 7 points de QI est associée à une augmentation de 2.4 à $30 \mu\text{g/dL}$. Cette étude, ainsi que plusieurs autres (Budtz-Jorgensen *et al.*, 2013; Canfield *et al.*, 2003; Rothenberg et Rothenberg, 2005; Schnaas *et al.*, 2006) observent en plus une relation

non linéaire entre le Pb et le QI, où la magnitude du déclin de ce dernier serait plus importante à des niveaux de concentration plus faibles. Enfin, l'exposition postnatale au Pb est également associée à des altérations des habiletés visuomotrices et visuospatiales (Baghurst *et al.*, 1995; Chiodo *et al.*, 2004; Dietrich *et al.*, 1993a), attentionnelles (Froehlich *et al.*, 2009; Hong *et al.*, 2015; Plusquellec *et al.*, 2010), ainsi qu'à la présence de comportements perturbateurs, extériorisés et délinquants (Burns *et al.*, 1999; Chiodo *et al.*, 2004; Joo *et al.*, 2018; Needleman *et al.*, 1996).

En ce qui a trait à l'exposition prénatale chronique au Pb, les résultats sont plutôt inconsistants à travers les différentes cohortes étudiées, que ce soit aux États-Unis (Cincinnati, Boston, Oswego), au Mexique (Mexico City), en Australie (Port Pirie, Sydney), en Yougoslavie ou au Nunavik. D'abord, les cohortes de Boston (Bellinger *et al.*, 1986; Bellinger *et al.*, 1987; Bellinger *et al.*, 1984), de Cincinnati (Dietrich *et al.*, 1987) et de Mexico City (Hu *et al.*, 2006) attestent de plus faibles scores à l'échelle mentale du BSID (entre 3 et 7 points) chez les enfants les plus fortement exposés au Pb au cours de la vie fœtale. Par ailleurs, d'autres études, notamment celles menées en Australie (Sydney) et en Yougoslavie, ne confirment pas ce résultat et suggèrent plutôt que le Pb prénatal n'altère pas le développement cognitif précoce (Cooney *et al.*, 1989a; Wasserman *et al.*, 1992). À l'âge scolaire, des baisses significatives du QI en relation avec le Pb prénatal sont mesurées dans les cohortes de Mexico City (Schnaas *et al.*, 2006) et du Nunavik (Jacobson *et al.*, 2015). D'ailleurs, dans cette dernière cohorte, l'échelle de mémoire de travail apparaît la plus affectée dans la mesure globale de QI. Plusieurs indices pointent en plus vers une association entre le Pb prénatal et une symptomatologie similaire à celle retrouvée dans le TDAH : plus de comportements hyperactifs (Plusquellec *et al.*, 2010; Plusquellec *et al.*, 2007), de réponses impulsives (Ethier *et al.*, 2015), et d'altérations quant au recrutement des ressources attentionnelles (Boucher *et al.*, 2009b).

1.4.3 Exposition commune

L'exposition commune représente les niveaux de concentration tels que mesurés dans les échantillons biologiques provenant de la population générale. La cohorte canadienne mère-enfant « MIREC » discutée dans cette thèse représente ce type d'exposition très faible. Puisque celle-ci est étudiée depuis beaucoup moins longtemps que l'exposition chronique plus élevée, soit environ depuis le milieu des années 1980 (Jorissen, 2007), il est plus complexe de proposer un consensus clair quant aux atteintes répertoriées. Différentes études se sont penché sur ce type d'exposition à travers le monde, où des différences régionales sont présentes.

1.4.3.1 Exposition commune aux BPC et développement cognitif

Les cohortes de Caroline du Nord, d'Allemagne et des Pays-Bas ont été les premières à s'intéresser aux associations entre les taux communs de BPC et le neurodéveloppement de l'enfant. Plusieurs autres cohortes ont depuis été mises sur pied dans le même but, notamment une seconde aux Pays-Bas, ainsi qu'aux États-Unis, en Espagne et au Japon. Certaines études montrent un affaiblissement des scores neurologiques chez les nouveau-nés les plus exposés aux BPC prénataux (Huisman *et al.*, 1995; Rogan *et al.*, 1986), alors que d'autres n'observent pas une telle association (Berghuis *et al.*, 2014; Engel *et al.*, 2007). Quant au développement cognitif au cours des deux premières années de vie, la majorité des études indique l'absence d'une association claire entre l'exposition commune et les scores à l'échelle mentale du BSID (Daniels *et al.*, 2003; Forns *et al.*, 2012a; Gladen *et al.*, 1988; Koopman-Esseboom *et al.*, 1996; Nakajima *et al.*, 2006). Plusieurs auteurs révèlent par ailleurs un effet néfaste du contaminant sur les mesures cognitives à l'âge scolaire (Forns *et al.*, 2012b; Ikeno *et al.*, 2018; Patandin *et al.*, 1999; Tatsuta *et al.*, 2014; Vreugdenhil *et al.*, 2002), bien que ceci ne soit pas toujours confirmé (Gladen et Rogan, 1991; Gray *et al.*, 2005). Malgré ces résultats plutôt équivoques, l'exposition prénatale commune aux BPC semble, tout comme l'exposition chronique plus élevée, affecter les mécanismes

attentionnels et exécutifs. D'abord, des latences réduites de la composante cognitive P300 (à partir d'un paradigme « *oddball* » auditif) ont été identifiées chez des enfants de 9 ans, suggérant un délai du traitement de l'information et des processus précoces attentionnels (Vreugdenhil *et al.*, 2004b). Ceci avait d'ailleurs été détecté chez des enfants fortement exposés aux BPC (Chen et Hsu, 1994). Des altérations subtiles bien que mesurables sont aussi relevées aux tâches attentionnelles (Neugebauer *et al.*, 2015) et exécutives (Vreugdenhil *et al.*, 2004a), bien qu'encore ici, d'autres études n'observent pas cette association (Caspersen *et al.*, 2016; Roze *et al.*, 2009).

1.4.3.2 Exposition commune aux PBDE et développement cognitif

Les associations entre les PBDE et le développement cognitif ont été étudiées presque exclusivement dans la population générale, soit en lien à l'exposition commune. En raison de la plus forte exposition aux PBDE aux États-Unis (voir section 1.3), plusieurs cohortes ont été initiées dans ce pays et il convient de les présenter brièvement. La cohorte « CHAMACOS » de Californie est composée de dyades mère-enfant, majoritairement d'origine mexicaine et résidant dans une communauté agricole. L'exposition prénatale aux PBDE, bien que commune, est légèrement plus élevée que la moyenne recensée aux États-Unis (concentration moyenne entre 2.4 et 15.5 ng/g selon le congénère) et elle coexiste avec la présence de pesticides (Sagiv *et al.*, 2015). La cohorte « HOME » de Cincinnati est quant à elle représentative des niveaux de PBDE retrouvés auprès de la population générale américaine (Sjodin *et al.*, 2008), voire même un peu plus faible (Woodruff *et al.*, 2011). Enfin, la cohorte « WTC » à New York est issue d'enfants nés des mères vivant à proximité du « *World Trade Center* » lors des attentats terroristes du 11 septembre 2001. Malgré les possibles conséquences sur la santé et l'environnement suite à cet événement (p. ex., fumées, déchets aériens, poussières), les concentrations mesurées auprès des participantes sont équivalentes à celles généralement retrouvées aux États-Unis (valeur médiane entre 1.4 et 11.2 ng/g selon le congénère) (Herbstman *et al.*, 2010). D'un autre côté, les cohortes européennes

(p. ex., Espagne, Pays-Bas) présentent des concentrations plus faibles que celles recensées aux États-Unis (p. ex., variant entre 0.2 et 2.1 ng/g), de façon similaire à la cohorte MIREC étudiée dans cette thèse.

La très grande majorité des études épidémiologiques a associé l'exposition prénatale commune aux PBDE à des scores cognitifs plus faibles, particulièrement aux mesures de QI. Une telle faiblesse est systématiquement relevée dans les cohortes « CHAMACOS », « HOME » et « WTC », entre l'âge de 4 et 8 ans (Chen *et al.*, 2014; Eskenazi *et al.*, 2013; Herbstman *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2017a). Une récente méta-analyse qui regroupe principalement des études américaines estime que l'augmentation de 10 fois l'exposition prénatale de PBDE est associée à une diminution d'environ 4 points à l'échelle globale de QI (Lam *et al.*, 2017). Certaines études de cohorte, notamment celles menées en Espagne et aux Pays-Bas, avec des concentrations médianes plus faibles que celles recensées aux États-Unis, ne révèlent quant à elle aucune association avec le QI (Gascon *et al.*, 2011; Roze *et al.*, 2009). De façon similaire à l'exposition chronique aux BPC, l'exposition prénatale commune aux PBDE apparaît négativement associée aux habiletés langagières à l'âge préscolaire et scolaire (p. ex., développement langagier, décodage et compréhension de lecture) (Ding *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2017a). De plus en plus d'études suggèrent également un lien entre l'exposition prénatale commune aux PBDE et une symptomatologie similaire à celle typiquement retrouvée dans le TDAH (Lam *et al.*, 2017). À partir de différentes épreuves neuropsychologiques administrées à l'âge scolaire, plus d'erreurs attentionnelles (p. ex., faible attention soutenue, erreur d'omission) et exécutives (p. ex., erreurs persévératives et impulsives) sont effectivement recensées à travers les études de cohorte (Eskenazi *et al.*, 2013; Roze *et al.*, 2009; Sagiv *et al.*, 2015; Vuong *et al.*, 2018; Vuong *et al.*, 2016). Ces résultats sont corroborés sur le plan comportemental par des scores plus élevés aux échelles d'évaluation du TDAH et des comportements externalisés (Chen *et al.*, 2014; Eskenazi *et al.*, 2013; Hoffman *et al.*, 2012; Sagiv *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2017a), bien que certaines altérations ne

semblent pas persister au fil du développement (Adgent *et al.*, 2014; Cowell *et al.*, 2015).

1.4.3.3 Exposition commune au Hg et développement cognitif

Beaucoup moins d'études ont évalué les effets du Hg à plus faible dose et les résultats sont conséquemment plus ambigus. Les associations présentées semblent varier selon divers facteurs, tels que l'âge ou le sexe de l'enfant. Par exemple, en Chine, une concentration prénatale relativement faible de Hg (moyenne dans le sang de cordon de 5.6 µg/L) est négativement associée à des scores neurologiques néonataux plus faibles, toutefois seulement chez les garçons (Gao *et al.*, 2007). Concernant la sphère cognitive, une cohorte polonaise atteste de résultats variables au fil du développement. Dans cette étude, l'exposition prénatale commune au Hg est marginalement associée à l'échelle mentale du BSID à 12 mois, mais elle ne l'est plus à 24 ni à 36 mois (Jedrychowski *et al.*, 2006). Malgré une exposition prénatale relativement faible (moyenne dans le cordon ombilical = 4.4 µg/L), la cohorte « WTC » identifie des associations négatives avec le développement cognitif à 36 mois à partir du BSID, et à 48 mois à partir du « *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)* ». Spécifiquement, pour une augmentation de 10 fois la concentration de Hg, une diminution d'environ 4 points est estimée à l'échelle globale de QI (Lederman *et al.*, 2008). Des effets délétères sur les plans langagier et communicationnel sont aussi recensés auprès des participants d'une cohorte norvégienne à l'âge de 3 ans, toutefois uniquement auprès du groupe le plus exposé au Hg (90^e rang centile) (Vejrups *et al.*, 2016), et ce, sans effet persistant à l'âge de 5 ans (Vejrups *et al.*, 2018). Par ailleurs, d'autres études ne révèlent aucune association claire entre une exposition très faible au Hg et le développement cognitif à l'âge préscolaire (Hu *et al.*, 2016) et scolaire (Julvez *et al.*, 2013; Oken *et al.*, 2016).

1.4.3.4 Exposition commune au Pb et développement cognitif

De multiples études de cohorte se sont intéressées au lien entre l'exposition commune prénatale au Pb et le neurodéveloppement en raison de la valeur de référence qui est continuellement révisée à la baisse. En ce qui concerne le développement cognitif précoce, des associations négatives sont identifiées entre les concentrations prénatales communes de Pb et les scores neurologiques néonataux (Liu *et al.*, 2014), et ceux de mémoire de reconnaissance (Geng *et al.*, 2014; Jedrychowski *et al.*, 2008). Plusieurs études menées à travers le monde (p. ex., États-Unis, Arabie Saoudite, Corée du Sud) présentent une association négative entre ce type d'exposition et l'échelle mentale du BSID entre 3 et 36 mois (Al-Saleh *et al.*, 2009; Bellinger *et al.*, 1986; Bellinger *et al.*, 1987; Jedrychowski *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2013; Shen *et al.*, 1998). Ces études estiment une différence globale de 4 à 8 points entre les groupes plus et moins exposés (Bellinger *et al.*, 1986; Bellinger *et al.*, 1987; Shen *et al.*, 1998). Les relations semblent plus mitigées à l'âge préscolaire, alors que dans plusieurs cohortes, une très faible exposition prénatale au Pb n'est pas associée aux scores cognitifs du K-ABC (Tatsuta *et al.*, 2014) ni à ceux du MSCA (Cooney *et al.*, 1989a, 1989b; Forns *et al.*, 2014) ou du WPPSI (Taylor *et al.*, 2017). Par contre, dans la cohorte canadienne MIREC, qui constitue l'échantillon de participants pour cette thèse, une association négative entre l'exposition prénatale très faible au Pb (valeur médiane de 0.79 µg/dL dans le sang de cordon) et le QI de performance du WPPSI est observée, mais uniquement chez les garçons (Desrochers-Couture *et al.*, 2018). Enfin, concernant les sphères attentionnelle et exécutive, certaines études montrent la présence plus marquée de difficultés comportementales à l'âge scolaire (p. ex., hyperactivité, comportements extériorisés) en association avec l'exposition commune au Pb (Joo *et al.*, 2018; Sioen *et al.*, 2013), mais ce résultat n'est pas toujours corroboré (Forns *et al.*, 2014).

1.5 Effets des contaminants environnementaux sur le système visuel

En traversant la très riche et variée littérature concernant le neurodéveloppement et les contaminants environnementaux, il est étonnant de constater que si peu d'études se sont penché sur l'étude de la fonction visuelle. Pourtant, lors des premiers incidents d'intoxication, les symptômes visuels ont figuré en tête de liste en termes de fréquence et de gravité. La revue de la littérature ici-bas a pour but de présenter plus globalement les atteintes visuelles recensées en lien à l'exposition aux quatre contaminants d'intérêt, en faisant référence aux différents types d'exposition, tant chez les enfants que chez les adultes.

Il convient d'abord de présenter brièvement les méthodes utilisées afin de mesurer la modalité visuelle. Celles-ci se divisent généralement en trois grandes catégories, soit les méthodes psychophysique, électrophysiologique et comportementale. Les méthodes d'évaluation de l'acuité visuelle chez le très jeune enfant, telles qu'utilisées dans les articles de cette thèse, seront ultérieurement présentées de façon plus détaillée (section 1.6.1). D'abord, la méthode psychophysique vise l'étude de la perception visuelle du sujet en lien à la modification des paramètres physiques des stimuli présentés, ceci dans le but de déterminer un seuil. Par exemple, le test du « *Functional Acuity Contrast Test (FACT)* » utilise cette méthode afin de déterminer la sensibilité au contraste, soit le niveau de contraste minimum nécessaire afin de discriminer un stimulus. En l'absence d'une littérature exhaustive concernant l'acuité visuelle et les contaminants, la sensibilité au contraste peut être informative, puisqu'elle est directement associée à l'acuité visuelle (Chen *et al.*, 1990). Par exemple, une meilleure mesure d'acuité visuelle peut être obtenue sous présentation des stimuli à un niveau de contraste plus élevé (Almoqbel *et al.*, 2008). La méthode électrophysiologique comprend les potentiels évoqués visuels (PEV), qui estiment l'intégrité des voies visuelles (c.-à-d., rétine, nerf optique, voies optiques, cortex occipital) à partir de petites électrodes non invasives positionnées sur le scalp. À partir d'un protocole de PEV

transitoires, il est possible de mesurer trois composantes principales (N75, P100 et N150), telles qu'illustrées à la figure 1.5. Ces composantes peuvent être caractérisées selon leur amplitude (force ou intensité du signal; en μV) et leur latence (vitesse ou temps de traitement de l'information; en ms). Enfin, la méthode comportementale fait appel au même principe que la méthode psychophysique pour l'obtention d'un seuil perceptif, cependant la réponse est de nature comportementale (p. ex., tourner la tête, pointer) plutôt que verbale.

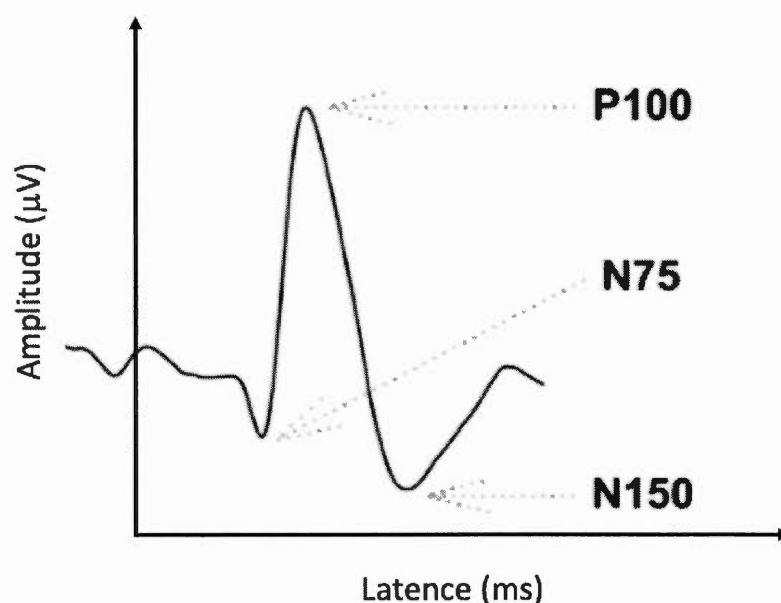


Figure 1.5 Composantes principales des PEV transitoires. La latence sur l'abscisse est exprimée en millisecondes, et l'amplitude du signal en ordonnée est mesurée en microvolt. Image adaptée de Saint-Amour *et al.* (2006).

1.5.1 Exposition aux POP et mesures visuelles

Aucune étude n'a spécifiquement évalué l'acuité visuelle en fonction de l'exposition pré- ou postnatale aux POP étudiés dans cette thèse (BPC et PBDE). De plus, tel que mentionné précédemment, aucune étude n'a exploré la relation entre l'exposition aux

PBDE et la vision chez l'humain. Brièvement, les modèles animaux suggèrent que l'exposition pré- et/ou postnatale aiguë aux PBDE est associée à des altérations morphologiques développementales de la rétine, pouvant mener à des manifestations comportementales : mouvements saccadiques hyperactifs, altération de la perception visuelle et de la locomotion (Chen *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2015). Pour ce qui est des BPC, l'exposition prénatale aiguë lors de l'incident d'intoxication « Yu cheng » n'est pas associée à des altérations des composantes PEV auprès d'un groupe d'enfants âgés entre 7 et 12 ans (Chen et Hsu, 1994). Certains symptômes visuels, tels qu'une altération de la discrimination des couleurs et une constriction du champ visuel, sont toutefois recensés auprès d'adultes sujets à l'exposition aux BPC en milieu de travail, c'est-à-dire l'exposition postnatale chronique et relativement élevée (Kilburn, 2000).

Certaines des études de cohortes prospectives discutées plus haut ont également évalué les potentiels impacts de l'exposition aux BPC sur le système visuel. Par exemple, alors que l'exposition prénatale aux BPC chez les enfants inuit d'âge préscolaire n'est pas associée à une altération des composantes PEV, l'exposition postnatale est liée à un délai de latence des composantes P100 et N150, puis à une diminution de l'amplitude des composantes (Saint-Amour *et al.*, 2006). Ces associations ne sont cependant plus observées à l'âge de 11 ans chez ces mêmes enfants (Ethier *et al.*, 2012). Ces résultats sont cohérents avec ceux recensés auprès des enfants de la cohorte des îles Féroé, chez qui aucune anormalité de latence n'est observée, et ce, malgré des concentrations prénatales de BPC près de deux fois plus élevées que celles mesurées dans la cohorte inuite (Grandjean *et al.*, 2001a; Murata *et al.*, 1999a). Parmi ces études, certaines ont également évalué la sensibilité au contraste par la méthode psychophysique (FACT). Les études de la cohorte des îles Féroé rapportent continuellement l'absence de corrélation avec les concentrations de BPC et la mesure de sensibilité au contraste chez les enfants à l'âge de 7 ans (Dahl *et al.*, 1996; Grandjean *et al.*, 2001a; Grandjean *et al.*, 2001b). Enfin, selon la littérature disponible, une seule étude a évalué l'intégrité

visuelle à partir des PEV en relation à des taux communs d'exposition en Italie. Les résultats font état d'un léger délai de la latence P100 à l'âge de 12 mois, en association avec les concentrations périnatales de BPC et d'autres POP (DDT, DDE) dans le colostrum (Riva et al., 2004).

1.5.2 Exposition aux métaux lourds et mesures visuelles

En raison de la grande proportion de symptômes visuels rapportés lors des incidents de contamination au Hg, un pan beaucoup plus important de la littérature est consacré à l'étude des métaux lourds en association à la sphère visuelle. En effet, à la suite d'une exposition postnatale aigüe au Hg, les patients atteints la maladie de Minamata ont présenté plusieurs symptômes visuels (constriction du champ visuel, faible vision de nuit, faible sensibilité au contraste, cécité bilatérale) (Harada, 1995; Mukono *et al.*, 1981), des altérations des réponses PEV (Imai *et al.*, 1991), ainsi que des atteintes anatomiques (atrophie du cortex visuel, lésions des régions sensorielles, dont la fissure calcarine) (Eto, 1997; Korogi *et al.*, 1997; Murata *et al.*, 2007). Auprès des patients atteints de cette maladie et présentant des lésions au cortex occipital (visuel), des altérations des réponses PEV et des scores réduits de sensibilité au contraste ont été identifiés, toutefois en présence d'une acuité visuelle préservée (Mukuno *et al.*, 1981). Des symptômes similaires ont été recensés lors de l'intoxication au Hg en Irak (p. ex., perte de vision périphérique, vision trouble, cécité) (Bakir *et al.*, 1973), alors que la réversibilité des atteintes s'est montrée limitée chez les enfants exposés prénatalement (Amin-zaki *et al.*, 1978; Amin-Zaki *et al.*, 1979). L'exposition postnatale aigüe au Pb est également associée à plusieurs symptômes visuels, dont l'amblyopie, les cataractes, la paralysie oculomotrice, etc. (Otto et Fox, 1993).

L'exposition professionnelle aux métaux lourds a été largement étudiée auprès de travailleurs exposés au Hg ou au Pb en raison du lieu et de la nature de leur travail. L'exposition professionnelle au Hg est associée à des anomalies physiologiques de l'œil (Barboni *et al.*, 2008; Barboni *et al.*, 2009; Ekinici *et al.*, 2014), des altérations des

réponses PEV (Urban *et al.*, 1999), ainsi que des scores réduits aux tâches d'acuité visuelle (Ekinici *et al.*, 2014), de sensibilité au contraste (Barboni *et al.*, 2009; Canto-Pereira *et al.*, 2005; Ventura *et al.*, 2005), mais surtout de discrimination des couleurs (Barboni *et al.*, 2009; Ekinici *et al.*, 2014; Feitosa-Santana *et al.*, 2007; Rodrigues *et al.*, 2007; Urban *et al.*, 2003; Ventura *et al.*, 2005). Mentionnons également qu'auprès de villageois d'Amazonie brésilienne exposés de façon chronique au Hg, des symptômes visuels, tels que des déficits de discrimination des couleurs, une constriction du champ visuel et une perte de sensibilité au contraste sont aussi identifiés (Fillion *et al.*, 2013; Lebel *et al.*, 1998; Lebel *et al.*, 1996). L'exposition professionnelle au Pb est quant à elle associée à des altérations globales de la vision centrale et des scotomes (Cavalleri *et al.*, 1982), des anormalités physiologiques de l'œil (Mulak *et al.*, 2008), ainsi que des altérations des réponses PEV (Araki *et al.*, 1994; Murata *et al.*, 1993).

Ce type d'exposition chronique a également été investigué auprès de populations d'enfants exposées pré- et/ou postnatalement aux métaux lourds. Par exemple, un délai significatif de la latence de la composante N145 est rapporté chez des enfants portugais exposés au Hg via l'alimentation marine maternelle (Murata *et al.*, 1999b). Au Nunavik, l'exposition pré- et postnatale au Hg est associée à des altérations de latence et d'amplitude des composantes N75 et P100 à 5, puis à 11 ans (Ethier *et al.*, 2012; Saint-Amour *et al.*, 2006). Toutefois, une cohorte similaire au Groenland ne montre quant à elle aucune altération des réponses PEV en lien à l'exposition courante de Hg (Weihe *et al.*, 2002). Les résultats initiaux de la cohorte des îles Féroé suggèrent des réponses PEV préservées à l'âge scolaire (Grandjean *et al.*, 1997; Murata *et al.*, 1999a). Toutefois, une association négative émerge entre le Hg prénatal et la latence N145 lorsque les facteurs nutritionnels sont contrôlés par le modèle statistique (Yorifuji *et al.*, 2013). Toujours dans cette cohorte, l'acuité visuelle (charte de Snellen) et la sensibilité au contraste (FACT) ont toutes deux été évaluées à titre de covariables. Les auteurs ne rapportent aucune altération de ces fonctions ni de corrélation entre les mesures visuelles et l'exposition prénatale au Hg (Dahl *et al.*, 1996; Grandjean *et al.*,

1997; Grandjean *et al.*, 2001b). De façon similaire, la cohorte des Seychelles ne montre aucun effet délétère du Hg prénatal sur la sensibilité au contraste psychophysique à l'âge adulte (van Wijngaarden *et al.*, 2013). Enfin, la sphère visuelle en lien à l'exposition chronique au Pb a été beaucoup moins étudiée, comparativement au Hg. Quant au Pb prénatal, il est associé à un délai de la latence N150 chez des Inuits âgés de 11 ans (Ethier *et al.*, 2012). Pour ce qui est du Pb postnatal, des altérations de la morphologie, de la latence et de l'amplitude des composantes PEV sont identifiées chez des enfants fortement exposés (Otto *et al.*, 1985; Pojda-Wilczek *et al.*, 2005). Le Pb postnatal est aussi associé à une diminution significative de la sensibilité au contraste psychophysique, mais pas de l'acuité visuelle, auprès d'enfants tchèques d'âge scolaire (Hudnell *et al.*, 1996).

Enfin, très peu d'études sont disponibles sur l'exposition commune aux métaux lourds en association à la fonction visuelle. Dans la population générale allemande, des mesures visuelles (sensibilité au contraste et PEV) ont été étudiées chez des enfants de 5-6 ans, en lien aux taux communs postnataux de Pb et Hg. Les résultats montrent des associations significatives entre le Pb et un délai de certaines latences, ainsi qu'entre le Hg et une réduction de la sensibilité au contraste (Altmann *et al.*, 1998; Altmann *et al.*, 1997). L'acuité visuelle n'a été considérée qu'en tant que covariable, et n'a pas été associée aux mesures d'exposition. Par contre, une autre étude menée auprès de la même cohorte montre que le Pb sanguin est marginalement corrélé à l'acuité visuelle (Walkowiak *et al.*, 1998). Selon la littérature disponible, une seule étude de cohorte a directement examiné l'acuité visuelle comportementale (cartes d'acuité de Teller) en relation aux taux communs de Pb en Chine (Silver *et al.*, 2016). Auprès de nouveau-nés âgés de 6 semaines, une relation inverse entre les concentrations prénatales de Pb et les scores d'acuité visuelle est observée, allant jusqu'à une réduction de 9 % du score d'acuité entre le premier et le troisième tertile d'exposition (Silver *et al.*, 2016).

Afin de conclure les sections 1.4 et 1.5 qui énumèrent les associations entre l'exposition prénatale aux contaminants environnementaux et les mesures cognitives et visuelles, il convient de remettre les résultats en perspective. En effet, cette littérature scientifique doit être considérée et interprétée avec prudence. Les résultats présentés ici haut ne représentent qu'un échantillon des études disponibles sur le sujet, lesquelles ont été sélectionnées en priorité selon leurs qualités méthodologiques. Cela dit, chaque étude détient des limites spécifiques, puis il demeure ardu à l'heure actuelle de parler d'un lien causal entre l'exposition et les déficits recensés, d'où l'importance de cette thèse.

1.6 L'étude de l'acuité visuelle

Tel que mentionné précédemment, très peu d'études ont examiné la relation entre l'acuité visuelle et les contaminants environnementaux. Il est important de s'intéresser au développement de cette fonction visuelle, puisqu'elle est essentielle à la maturation d'autres fonctions, que ce soit sur le plan visuel, cognitif, socioaffectif ou moteur. De plus, puisque des atteintes sensorielles subtiles peuvent avoir un impact important et à long terme sur le développement de la cognition et des apprentissages (Otto et Fox, 1993), il importe d'évaluer l'intégrité de la sphère visuelle préalablement au fonctionnement cognitif plus global. L'évaluation de l'acuité visuelle en bas âge permet de déterminer rapidement et efficacement l'intégrité du développement visuel global, ce qui explique pourquoi il s'agit de la fonction visuelle la plus fréquemment évaluée en milieu clinique et de la recherche (Almoqbel *et al.*, 2008). L'acuité visuelle se définit de façon très générale comme la capacité à résoudre, percevoir ou traiter un détail fin (Pirchio *et al.*, 1978). Dans cette thèse, l'acuité visuelle de résolution est étudiée, soit la capacité du sujet à discriminer les détails fins parmi un patron répétitif formé par un réseau de fréquences spatiales. Celles-ci sont représentées par des bandes parallèles verticales qui varient en luminance (noir/blanc ou clair/foncé). Une paire de bandes représentent un cycle, où la largeur de celui-ci est exprimée en degré d'angle visuel. Conséquemment, l'acuité visuelle de résolution se mesure en nombre de cycles

par degré d'angle visuel (cpd) (van Hof-van Duin, 1989). La figure 1.6 montre qu'une plus petite fréquence spatiale (2.5 cpd) est associée à des bandes plus larges, qui sont plus facilement perceptibles. Par ailleurs, une fréquence spatiale plus élevée (20 cpd) est associée à un nombre plus important de bandes, lesquelles sont plus étroites, et plus difficilement discriminables.

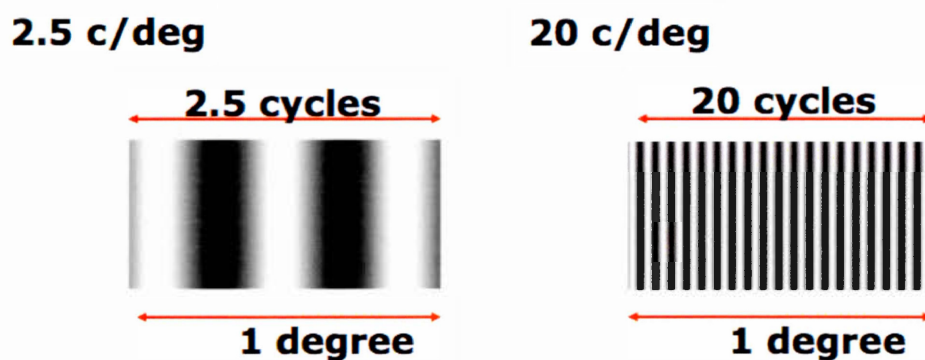
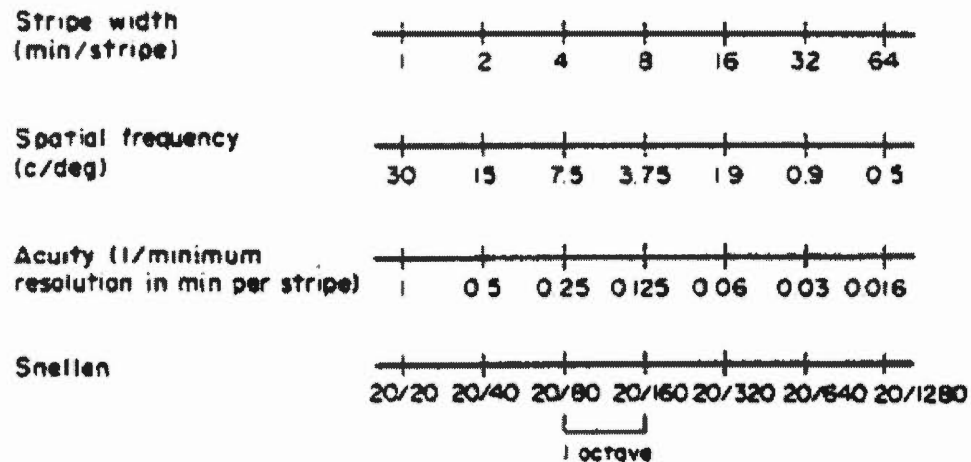


Figure 1.6 Stimuli visuels représentant des fréquences spatiales. La figure de gauche illustre une fréquence spatiale de 2.5 cycles par degré (cpd), où les bandes sont larges et facilement perceptibles. À droite, la fréquence spatiale est plus élevée (20 cpd) et est représentée par des bandes plus étroites et plus difficilement perceptibles. Image tirée du site Internet du département d'optométrie de l'Université de Houston (opt.uh.edu).

Outre le nombre en cpd, l'acuité visuelle peut également être mesurée selon d'autres unités qui sont présentées dans le Tableau 1.1.

Tableau 1.1 Unités de mesure pour l'acuité visuelle et les principales conversions entre celles-ci, tiré de (Dobson *et al.*, 1978).



1.6.1 Outils pour évaluer l'acuité visuelle chez le très jeune enfant

Auprès des jeunes sujets non verbaux, certains moyens doivent être pris afin de détourner l'évaluation verbale classique de l'acuité visuelle (p. ex., charte de Snellen). Deux méthodes sont généralement utilisées auprès du très jeune enfant, soit les potentiels évoqués visuels (PEV) et les cartes d'acuité de Teller (TAC). Ces deux méthodes, qui représentent respectivement les mesures d'acuité visuelle électrophysiologique et comportementale, sont employées dans cette thèse.

1.6.1.1 Potentiels évoqués visuels (PEV)

L'activité enregistrée par les PEV représente la sommation de potentiels post-synaptiques (excitateurs et inhibiteurs) d'un groupe de neurones synchrones, en réponse à un stimulus visuel donné (Odom *et al.*, 2010). Les réponses recueillies représentent donc l'intégrité des informations visuelles qui transigent par l'œil, la rétine,

les voies optiques et visuelles (Norcia et Tyler, 1985b). Les PEV peuvent être effectués très tôt dans le développement et de façon indépendante de la participation volontaire du sujet : aucune réponse verbale ni comportementale n'est requise. Cet outil est relativement rapide et facile à administrer et à interpréter, puis il détient une excellente résolution temporelle, ce qui en fait une méthode tout à fait appropriée pour l'évaluation du fonctionnement visuel auprès de la population des jeunes enfants (Araki *et al.*, 1994; Otto, 1987; Otto et Hudnell, 1993). La sensibilité et la pertinence d'utiliser l'électrophysiologie visuelle est bien démontrée, tant pour la détection précoce et le diagnostic de pathologies affectant les voies visuelles (p. ex., neurofibromatose, sclérose en plaques, amblyopie, atrophie du nerf optique) (Brecelj, 2014), que pour la détection d'effets neurotoxiques subtils (Altmann *et al.*, 1998; Ethier *et al.*, 2012; Handal *et al.*, 2008; Murata *et al.*, 1999b; Saint-Amour *et al.*, 2006; Silver *et al.*, 2018).

Tel que discuté antérieurement, les réponses obtenues à partir d'un paradigme de PEV transitoires peuvent être étudiées selon la latence et l'amplitude. Pour mesurer l'acuité visuelle, la méthode de PEV stationnaires (« *steady-states* ») par balayage (« *sweep* ») a été créée par Regan (1977), afin de récolter plusieurs enregistrements en très peu de temps, ce qui est primordial auprès des très jeunes enfants. Ce paradigme implique que les stimuli visuels sont présentés à une fréquence temporelle plus élevée (i.e. > 4 Hz), ce qui fait en sorte que le système visuel ne parvient pas à revenir à un état de repos entre chaque présentation. La réponse cérébrale atteint donc un état stable ou stationnaire qui est identique à la fréquence temporelle de la présentation (Bach et Meigen, 1999). Puisque l'amplitude demeure constante à travers le temps et que la réponse PEV récoltée est stable et cyclique, celle-ci peut être analysée dans le domaine fréquentiel (Regan, 1977). Le protocole de PEV stationnaires par balayage rapide exécuté dans cette thèse a été créé selon la méthode décrite par Norcia et Tyler (1985b), puis adapté à la population concernée (cf. section 4.1.1). Afin de récolter les enregistrements, l'enfant doit simplement regarder les stimuli visuels présentés à l'écran d'ordinateur, alors que l'activité électrophysiologique est simultanément

enregistrée à partir d'une petite électrode active située sur le scalp au niveau du cortex occipital (Oz) (Figure 1.7).

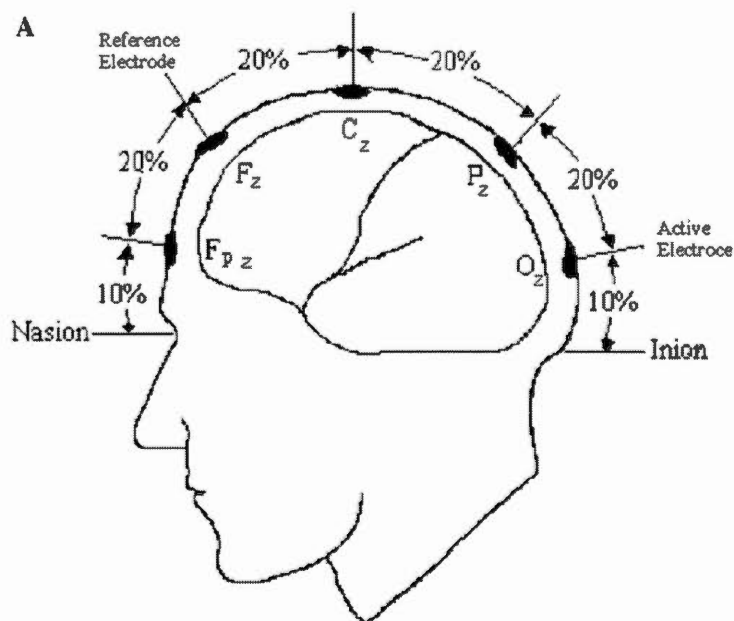


Figure 1.7 Positionnement des électrodes lors de l'enregistrement PEV selon les standards de la Société internationale de l'électrophysiologie clinique de la vision (ISCEV). L'électrode active est localisée à Oz (à 10% de la distance entre le nasion et l'inion, au niveau de la ligne médiane du cortex occipital), puis l'électrode de référence est positionnée à Fz (à 30% de la distance entre le nasion et l'inion), avec une mise au sol à AFz (à environ 7 centimètres du nasion, au niveau du front) (Odom *et al.*, 2016).

Dans le cadre de l'estimation de l'acuité visuelle, les stimuli sont constitués de réseaux de fréquences spatiales verticales. Celles-ci sont présentées de façon régulière et répétitive, des valeurs plus élevées aux plus faibles (13.5, 12.25, 11.0, 9.75, 8.5, 7.25, 6.0, 4.75, 3.5, 2.25 à 1.0 cpd), et à une fréquence temporelle de 6 Hz (ou 12 renversements par seconde). Ce protocole est répété environ cinq fois, selon la collaboration de l'enfant. Une analyse spectrale de type Fourier permet ensuite d'examiner les réponses PEV dans le domaine fréquentiel, où un sommet de réponse émerge à la fréquence de stimulation (12 Hz) (Figure 1.8). L'amplitude de chaque sommet est donc calculée. Un sommet de plus grande amplitude représente une réponse

PEV plus forte, ce qui est attendu pour les fréquences spatiales plus larges, et donc plus facilement perceptibles. Les réponses d'amplitude sont par la suite moyennées afin d'obtenir une réponse fiable (Odom *et al.*, 2010).

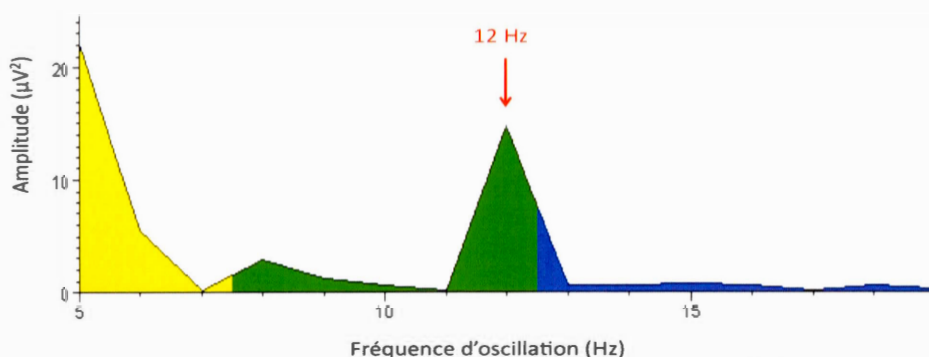


Figure 1.8 Réponse électrophysiologique obtenue pour une fréquence spatiale présentée (1 cpd), suite à l'analyse spectrale de Fourier, où une réponse sous forme de sommet émerge à la fréquence d'oscillation (12 Hz). L'amplitude de la réponse de ce sommet est mesurée pour chaque fréquence spatiale, puis moyennée selon le nombre d'essais présentés à l'enfant.

Le seuil d'acuité visuelle est estimé par la méthode d'extrapolation linéaire, qui peut se faire à l'amplitude de 0 μV (Norcia et Tyler, 1985a, 1985b) ou à l'intersection où le ratio signal/bruit = 1 (Zemon *et al.*, 1997). Dans les deux cas, il s'agit de tracer une droite de régression à partir de deux points spécifiques : le premier zéro et le dernier sommet de réponse. Le premier zéro représente le premier point pour lequel la fréquence spatiale présentée ne produit pas de réponse PEV, ou en d'autres mots, lorsque l'amplitude de la réponse ne se distingue pas du bruit électrophysiologique de base. Le dernier sommet de réponse est le dernier point avant le premier zéro. Il s'agit donc de la fréquence spatiale qui produit une réponse maximale d'amplitude PEV, et qui se distingue significativement du bruit environnant. Selon les deux méthodes d'extrapolation linéaire de l'acuité visuelle, l'endroit où cette droite de régression croise l'abscisse (à 0 μV), ou l'endroit où le ratio signal/bruit = 1, représente le seuil

estimé d'acuité visuelle électrophysiologique. Chaque technique d'extrapolation est présentée à la figure 1.9.

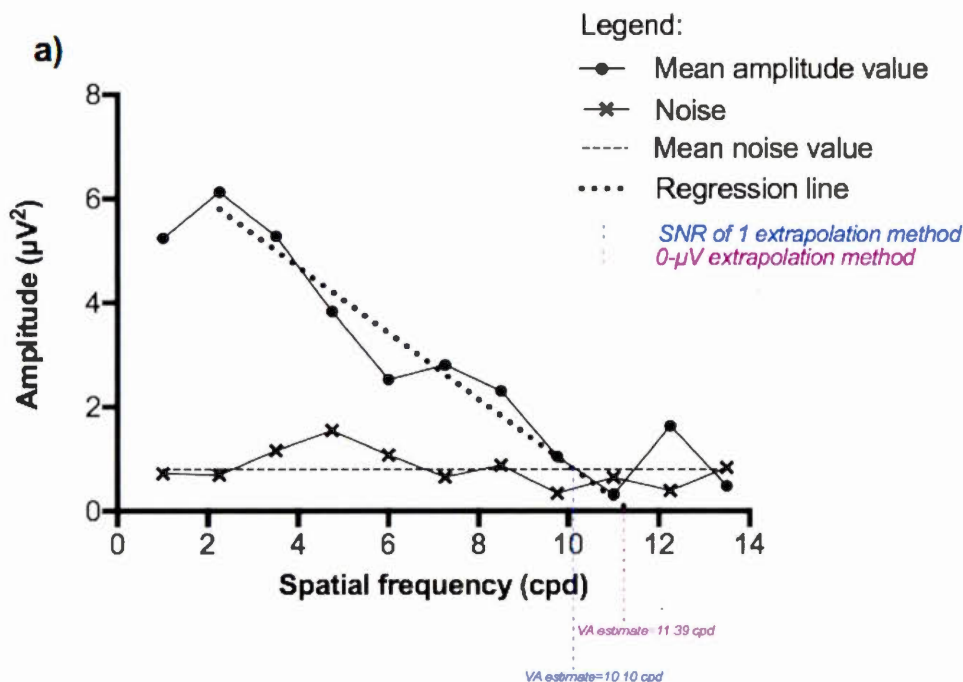


Figure 1.9 Graphique de l'amplitude (μV^2) en fonction de la fréquence spatiale (cpd), pour un participant âgé de 7.1 mois. Chaque point représente la valeur d'amplitude moyennée des réponses PEV pour chaque fréquence spatiale présentée à l'enfant, tel que représenté à la figure 1.8. Il est possible d'observer l'amplitude des réponses électrophysiologiques qui diminue en fonction de l'augmentation de la valeur des fréquences spatiales (plus les fréquences spatiales sont difficilement perceptibles, plus l'amplitude de la réponse diminue). Selon la méthode d'extrapolation à l'amplitude de 0 μV ou du ratio signal/bruit = 1, les seuils d'acuité visuelle mesurés sont respectivement de 11.39 et 10.10 cpd.

1.6.1.2 La méthode comportementale (TAC)

Les cartes d'acuité de Teller (TAC) sont également utilisées dans cette thèse, afin d'estimer l'acuité visuelle comportementale. Ce test a été sélectionné pour sa capacité à détecter le développement de l'acuité visuelle auprès de la population préverbale (Dobson et Teller, 1978; Salomao et Ventura, 1995b) et à déceler une anomalie de cette fonction en lien à l'exposition prénatale à un agent toxique (Carter *et al.*, 2005; Handal

et al., 2008; Silver *et al.*, 2016). Sur le plan méthodologique, le TAC présente de nombreux avantages : administration du test rapide et efficace, matériel peu coûteux qui peut être facilement déplacé, test connu et utilisé internationalement (Dobson *et al.*, 1978; Hall *et al.*, 2000). De plus, l'analyse et l'interprétation des résultats du TAC se font relativement simplement puisque des normes sont fournies en fonction de l'âge. D'ailleurs, le niveau développemental des enfants évalués dans le cadre de la thèse (entre 4 et 9 mois) est particulièrement adapté afin de bien répondre aux demandes du TAC. Les sujets sont fortement engagés et intéressés sur le plan visuel, ils offrent généralement une bonne collaboration, présentent de bonnes périodes d'éveil, etc. (Braddick et Atkinson, 2011b).

La tâche du TAC est basée sur le principe du regard préférentiel, une réponse comportementale automatique, contrôlée par une boucle sous-corticale oculomotrice présente dès l'âge d'environ 3 mois (Aslin et Salapatek, 1975). Cette réponse se présente chez l'enfant par un intérêt visuel préférentiel et automatique envers des stimuli comportant un maximum de contraste et de contour, comparativement à des stimuli homogènes et uniformes, lorsque ces deux derniers sont présentés simultanément (Dobson et Teller, 1978; Fantz, 1958a). Le TAC est constitué de 17 cartes laminées munies d'une ouverture centrale d'environ 4 mm de diamètre. Les cartes de stimuli sont munies sur la moitié de leur superficie d'un carré représentant des réseaux de fréquences spatiales verticales noires et blanches, spécifiquement de: 0.32, 0.43, 0.64, 0.86, 1.3, 1.6, 2.4, 3.2, 4.8, 6.5, 9.8, 13.0, 19.0, 26.0 et 38.0 cycles/cm, puis un carré gris uniforme est présenté sur le côté opposé. Le principe du regard préférentiel sous-tend donc que l'enfant oriente automatiquement son regard vers le côté du carton qui contient le stimulus attrayant (c.-à-d., les réseaux de fréquences spatiales), plutôt que vers le côté grisâtre homogène. Avant l'arrivée du participant, un sous-ensemble de cartes est sélectionné en fonction de l'âge du sujet. Par exemple, entre l'âge de 6 et 18 mois, la carte de départ est celle qui présente une fréquence spatiale de 1.3 cycle/cm. Les cartes sont disposées à l'envers dans une pile. La carte de

départ est située au-dessus, alors que les autres cartes sont disposées hiérarchiquement selon le niveau de difficulté. Chaque carte est présentée à 2 ou 3 reprises à l'enfant, en alternant l'orientation de 180 degrés, afin que le stimulus varie entre les côtés droit/gauche et que l'enfant ne puisse développer un comportement d'habituation, c.-à-d., tourner systématiquement la tête du côté où le stimulus apparaît constamment. L'expérimentateur doit alors juger rapidement, par l'entremise de l'ouverture située au milieu du carton, si l'enfant démontre une réponse préférentielle envers le stimulus ou non. Si l'enfant ne distingue pas le côté qui présente le stimulus de celui qui présente le fond gris homogène, il est attendu qu'aucun comportement clair ne soit émis. Si tel est le cas, on considère que l'enfant n'a pas vu, perçu ou traité cette fréquence spatiale. Ainsi, la carte qui représente la fréquence spatiale la plus élevée pour laquelle l'enfant a produit une réaction comportementale claire représente le seuil d'acuité visuelle comportementale. La valeur d'acuité obtenue en cycles/centimètre est par la suite transférée en cpd selon une charte offerte par le test, puis un graphique permet de déterminer si le sujet se trouve dans les normes pour son groupe d'âge (annexe B). Il est à noter qu'afin de bien normer les scores d'acuité visuelle obtenus par les enfants nés prématurément (< 37 semaines de gestation), l'âge corrigé doit être utilisé, c'est-à-dire la soustraction du nombre de semaines de prématurité (40 semaines - l'âge gestationnel en semaines) à l'âge chronologique (âge au temps de l'évaluation).

1.6.2 Comparaison des deux méthodes d'évaluation de l'acuité visuelle

Les deux méthodes d'évaluation présentées (PEV et TAC) visent à mesurer le même construit et conséquemment, elles sont souvent comparées ou interchangées. Chez les adultes, ainsi que chez les enfants qui présentent une pathologie oculaire, les seuils d'acuité visuelle obtenus par les méthodes comportementales ou psychophysiques (p. ex., charte de Snellen, TAC) sont généralement similaires et corrélés à ceux mesurés à partir de la méthode électrophysiologique (Friendly *et al.*, 1986; Gottlob *et al.*, 1990; Jenkins *et al.*, 1985; Katsumi *et al.*, 1996b; Katsumi *et al.*, 1997; Mackie et McCulloch,

1995; Mackie *et al.*, 1998; Ohn *et al.*, 1991; Watson *et al.*, 2009). Toutefois, la relation est beaucoup plus équivoque en bas âge et peu d'études ont été menées auprès des enfants sains, comparativement à la population pédiatrique. Il est généralement attendu que les seuils obtenus par la méthode des PEV soient plus élevés que ceux mesurés à partir de la méthode comportementale. Bien qu'il n'existe aucun consensus dans la littérature scientifique, ceci semble s'expliquer par des différences méthodologiques entre les deux méthodes, telles que la nature et la localisation des stimuli, le type de réponses enregistrées, les régions corticales sollicitées, les analyses de seuils, etc.

De façon générale, les études électrophysiologiques rapportent une acuité de 0.5 à 3 cpd chez le nourrisson (Costa *et al.*, 2018; Pirchio *et al.*, 1978), qui augmente de 9 à 14 cpd autour de l'âge de 5 à 7 mois (Costa *et al.*, 2018; Hamer *et al.*, 1989), pour atteindre des niveaux matures de 30 cpd vers l'âge de 2 à 6 ans selon les études (Atkinson *et al.*, 1981; Costa *et al.*, 2018; Mayer et Dobson, 1982; Norcia *et al.*, 1990). Pour la méthode comportementale, les seuils d'acuité suivent une tendance à partir de laquelle l'âge en mois correspond approximativement au nombre de cpd. Ainsi, l'acuité estimée chez le nouveau-né est d'environ 1 cpd (Vital-Durand, 1986), et augmente de 3 à 6.5 cpd entre l'âge de 4 et 6 mois (Dobson et Teller, 1978; Gwiazda et al., 1980; van Hof-van Duin, 1989; Vital-Durand, 1986), jusqu'à atteindre le seuil mature de 30 cpd vers 3 à 5 ans (Boothe et al., 1985).

1.7 Particularités de l'étude MIREC et des travaux en épidémiologie

Afin de déterminer les associations entre l'exposition et une mesure d'intérêt en épidémiologie, il convient de construire des modèles statistiques pertinents et sensibles afin d'associer les expositions environnementales, mesurées et analysées en laboratoire selon les règles de l'art, à des mesures neurodéveloppementales objectives, le tout à partir d'un échantillon de bonne taille. La cohorte MIREC et les études de cette thèse répondent à ces critères. Pour bien rendre compte de la relation entre l'exposition et la

mesure étudiée, et pour s'assurer qu'une association ne provient pas d'un autre facteur, plusieurs variables doivent être contrôlées dans les modèles statistiques. Une force importante de la présente thèse réside dans la disponibilité et l'accès à un nombre impressionnant de variables de confusion potentielles. Celles-ci sont très variées, bien détaillées et couvrent un large intervalle temporel. En effet, les mères participantes ont été recrutées dès leur première visite prénatale, puis des questionnaires et des entrevues pour documenter leurs profils sociodémographique, médical, nutritionnel, etc. ont été complétés à chaque trimestre, et suite à la naissance. Ceci offre la possibilité d'examiner les variables pertinentes à notre modèle statistique et à notre question d'étude, puis de contrôler d'autres facteurs qui seraient enclins à modifier ou modérer la relation. Les modèles de régression multivariés sont tout à fait adaptés à ce genre de mandat. Les échantillons pour la mesure des contaminants ont également été pris à plusieurs moments dans divers compartiments biologiques réputés pour être de bons biomarqueurs de l'exposition prénatale : dans le sang maternel durant le premier et le troisième trimestre, et dans le sang de cordon ombilical à la naissance. De plus, certains nutriments ont été mesurés dans le lait maternel. Ces biomarqueurs permettent d'autant plus d'augmenter la précision quant à l'interprétation du lien entre l'exposition prénatale et les conséquences neurodéveloppementales.

1.8 Problématiques, objectifs et hypothèses de recherche

Cette thèse est réalisée dans le cadre d'une vaste étude pancanadienne de cohorte nommée MIREC (« *Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals* »), laquelle vise à documenter les taux d'exposition communs à des contaminants environnementaux dans la population générale en lien avec la santé et le développement de l'enfant. À travers le volet d'étude de la modalité sensorielle de l'étude MIREC, cette thèse a pour objectif principal d'explorer les associations entre l'exposition prénatale commune à deux classes de contaminants environnementaux, soit les POP (BPC et PBDE) et les métaux lourds (Hg et Pb), et l'acuité visuelle chez

le jeune enfant. Les deux articles inclus dans cette thèse doctorale sont motivés par quatre facteurs : 1) la priorité de s'attarder aux effets de l'exposition prénatale aux contaminants environnementaux chez le jeune enfant; 2) la nécessité d'examiner l'association entre l'exposition commune telle que retrouvée dans la population générale canadienne et les altérations développementales; 3) l'importance d'étudier le système visuel et son développement, un domaine négligé par rapport aux dimensions cognitives dans les études en neurotoxicité développementale et 4) l'utilité de comprendre les similitudes et les différences entre les méthodes d'évaluation de l'acuité visuelle afin de pouvoir éventuellement mieux les utiliser comme potentiels marqueurs de neurotoxicité visuelle.

1.8.1 Objectifs et hypothèses de l'article 1

L'objectif principal du premier article vise à étudier les méthodes d'évaluation de l'acuité visuelle chez le très jeune enfant (TAC et PEV) afin de mieux connaître les similitudes et les différences entre celles-ci, ainsi que les caractéristiques possiblement associées (p. ex., âge, niveau d'acuité visuelle comportementale). Il est effectivement primordial de bien connaître les mesures et les outils utilisés en neurotoxicité ainsi que ce qu'ils impliquent sur le volet clinique, avant même de les associer aux mesures d'exposition; ce qui est effectué dans le second article. Plus précisément, les sous-objectifs de l'article 1 sont :

- Créer et valider un protocole électrophysiologique (PEV) rapide, efficace et adapté à la population des enfants de moins d'un an.
- Évaluer la différence mesurée entre les deux méthodes d'extrapolation du seuil d'acuité PEV, soit à l'amplitude de 0 μ V et au ratio signal/bruit = 1.
 - Nous posons l'hypothèse que la technique d'extrapolation à l'amplitude de 0 μ V surestime l'acuité visuelle.

- Mesurer l'acuité visuelle à partir des méthodes électrophysiologique (PEV) et comportementale (TAC) auprès des enfants³ et évaluer si les seuils correspondent à ceux retrouvés dans la littérature.
 - Pour le TAC, les seuils mesurés devraient être comparables à ceux proposés par les normes offertes par le test, en fonction de l'âge.
 - Pour les PEV, puisque nous nous inspirons de la méthode proposée par Norcia et Tyler (Norcia et Tyler, 1985b), les seuils devraient être comparables à ceux mesurés par ces auteurs.
 - Les seuils PEV devraient être plus élevés que ceux mesurés par la technique comportementale.
- Observer si les deux méthodes sont en mesure de capter le développement de l'acuité.
 - Nous supposons que les deux mesures seront positivement corrélées à l'âge des enfants.
- Comparer les estimés et la variance des deux méthodes.
 - Puisque les deux méthodes évaluent le même construit, nous nous attendons à observer un bon degré d'accord de mesure entre les seuils électrophysiologiques et comportementaux.
- Mieux comprendre les facteurs potentiellement explicatifs des différences et similarités des deux méthodes.
 - Nous estimons que l'âge et/ou la maturation puissent être des facteurs prédictifs de l'accord de mesure de l'acuité mesurée par le TAC et les PEV, où plus l'âge/la maturation augmente, plus les scores des deux mesures se rapprochent.

³ Il est à noter que le protocole PEV a été effectué uniquement sur le site principal de recherche (CHU Sainte-Justine; n = 72) alors que le protocole comportemental TAC a été mené à différents sites canadiens de l'étude MIREC (n = 435).

- À titre exploratoire, nous émettons l'hypothèse que l'acuité comportementale puisse être prédictive de la différence entre les deux mesures, tel qu'objectivé auprès de populations pédiatriques et adultes.

1.8.2 Objectifs et hypothèses de l'article 2

Une fois les mesures d'évaluation de l'acuité visuelle chez le très jeune enfant étudiées et bien caractérisées, il est possible de les associer aux mesures d'exposition prénatale afin d'investiguer leur association. Dans l'article 2, les deux mesures d'acuité visuelle (TAC et PEV) sont associées aux deux classes de contaminants environnementaux (POP et métaux lourds). Les sous-objectifs spécifiques de l'étude 2 sont :

- Évaluer l'association entre l'exposition prénatale à deux grandes classes de contaminants environnementaux et l'acuité visuelle, telle que mesurée dans l'article 1 par deux méthodes standards (TAC, PEV).
 - Nous supposons que l'exposition à la classe des métaux lourds, même à des taux communs, puisse être négativement associée à l'acuité visuelle chez le très jeune enfant canadien.
 - Moins de preuves scientifiques pointent vers une association entre les POP et la vision. Une altération de l'acuité en lien avec ce type de contaminant est donc moins probable.
 - En raison de la très faible exposition de notre échantillon, nous n'excluons pas non plus la possibilité d'une absence d'association entre les variables.
- Étudier la nature de la relation entre l'exposition environnementale et la fonction d'acuité visuelle en fonction de deux analyses statistiques (continue ou par groupes).
 - Une association négative entre l'exposition et l'acuité visuelle devrait être mesurable dans le groupe d'exposition plus élevé, soit > médiane pour les PEV, et au troisième tertile pour le TAC.
 - D'un autre côté, l'analyse continue des contaminants permet une statistique sur une plus grande taille d'échantillon. Il est donc possible que la puissance plus

élevée de ce type d'analyse soit plus révélatrice en termes d'association exposition/acuité visuelle.

- Étudier le potentiel rôle modérateur qu'exercent certaines variables (le sélénium et le sexe de l'enfant) sur la neurotoxicité.
 - Nous supposons que le contrôle statistique du sélénium puisse révéler une association négative entre le Hg et l'acuité visuelle.
 - Tel que montré dans plusieurs études épidémiologiques, il est possible que les garçons ou les filles soient spécifiquement plus vulnérables à l'action toxique de certains contaminants.
- Déterminer si l'une ou l'autre des méthodes de mesure de l'acuité visuelle est plus sensible à la détection d'altérations neurotoxiques subtiles.
 - Puisque les PEV transitoires se sont montrés efficaces dans la détection de déficits neurotoxiques sous-cliniques, nous supposons qu'il en sera de même pour les PEV stationnaires par balayage rapide.
 - De plus, puisque la méthode comportementale nécessite une réaction visuomotrice (mouvement des yeux et/ou de la tête) de la part de l'enfant, il est possible que cela affecte la mesure de l'acuité visuelle, la rendant ainsi moins sensible.

CHAPITRE II

ARTICLE 1 – SIMILARITIES AND DIFFERENCES BETWEEN BEHAVIORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL VISUAL ACUITY THRESHOLDS IN HEALTHY INFANTS DURING THE SECOND HALF OF THE FIRST YEAR OF LIFE.

Article publié dans la revue *Documenta Ophthalmologica* (Volume 134, Issue 2, pp.
99-110, 2017).

Similarities and differences between behavioral and electrophysiological visual acuity thresholds in healthy infants during the second half of the first year of life

Claudia Polevoy^{1,2}, Gina Muckle^{3,4}, Jean R. Séguin^{1,5}, Emmanuel Ouellet⁴, & Dave Saint-Amour^{1,2,6}

¹Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada; ²Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada; ³School of Psychology, Université Laval, Québec, Canada; ⁴Quebec CHU-Université Laval Research Center, Quebec, Canada; ⁵Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Canada; ⁶Department of Ophthalmology, Université de Montréal, Montréal, Canada.

* For correspondence or reprint request, please contact: Dave Saint-Amour, Ph.D., Université du Québec à Montréal, Department of Psychology, C.P.8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, Qc, Canada, H3C 2P8, Telephone: 514-987-3000 ext. 7698, E-mail: saint-amour.dave@uqam.ca, Fax: 514-345-4801

Référence : Polevoy, C., Muckle, G., Seguin, J. R., Ouellet, E. et Saint-Amour, D. (2017). Similarities and differences between behavioral and electrophysiological visual acuity thresholds in healthy infants during the second half of the first year of life. *Doc Ophthalmol*, 134(2), 99-110. doi: 10.1007/s10633-017-9576-z.

2.1 Abstract

Purpose: Behavioural and electrophysiological methods for visual acuity estimation typically correlate well in children and adult populations, but this relationship remains unclear in infants, particularly during the second half of the first year of life. It has been suggested that the agreement between both methods mostly relies on age and/or subjective acuity factors. The present study aimed at comparing acuity thresholds obtained with both approaches in a sample of healthy infants in a relatively narrow age range, that is 6 to 10 months old. **Methods:** Acuity thresholds were assessed in 61 healthy infants aged between 6 and 10 months using the Teller acuity cards (TAC) and sweep visual evoked potentials (sVEP). The TAC stimuli (stationary vertical gratings displayed on laminated cards) ranged from 0.31 to 38 cycle per degree (cpd). The TAC acuity threshold was estimated according to the highest spatial frequency scored by the experimenter as seen by the infant. The sVEP stimuli (high-contrast vertical gratings counter-phased at 12 reversals/s) ranged from 13.5 to 1 cpd. sVEP were recorded at Oz and acuity threshold was estimated using regression linear fitting. **Results:** Considering the entire sample sVEP acuity thresholds (8.97 ± 2.52 cpd) were significantly better than TAC scores (5.58 ± 2.95 cpd), although the difference was within 1 octave for 64% of the infants. Neither Pearson nor intra-class correlations between the two methods were significant (0.18 and 0.03, respectively). While age at assessment was not related to any dependent variable (TAC, sVEP, sVEP-TAC difference score), subjective (behavioral) acuity was found to underlie the difference between the two methods. The difference between sVEP and TAC scores decreased as a function of subjective acuity and, at the highest subjective acuity level (> 10 cpd), TAC acuity slightly exceeded sVEP acuity. **Conclusions:** The superiority of sVEP acuity often reported in the literature was evident in our infant sample when subjective acuity (TAC) was low or moderate, but not when it was high (> 10 cpd). The relationship between the two estimation methods was not dependent on age, but on subjective acuity.

Keywords: Visual acuity; Teller Acuity Cards; Sweep visual evoked potentials; Infant

2.2 Introduction

Maturation of visual acuity (VA) occurs early and rapidly during infancy. Unlike adults, infants cannot explicitly respond to stimuli, making assessment in preverbal or non-responsive infants challenging. Two common techniques are widely used and considered effective for assessing VA in infants and young children. The first one is a behavioral/psychophysical method based on the preferential looking (PL) paradigm and is used to estimate “subjective” VA. The second one is an electrophysiological method that records visually evoked brain responses and is used to estimate “objective” VA.

The PL paradigm is based on the infant preference to look at a stimulus over an area of the same mean luminance as the stimulus when both are presented simultaneously (Dobson et Teller, 1978; Fantz, 1958b). Behavioral VA is defined as the finest grating that elicits a visual preference. A commonly used tool is the Teller acuity cards (TAC) test (Dobson, 1994; McDonald *et al.*, 1985). To obtain an acuity threshold, the infant must demonstrate behaviorally that she/he sees the stimulus (e.g., by turning the eyes toward the stimulus), which is then judged as perceived or not by the experimenter. The rapidity of test administration and the ease of analyzing, interpreting and comparing the results with standardized norms are the main advantages of the TAC test (Courage et Adams, 1990; Salomao et Ventura, 1995a). Furthermore, this test is recognized internationally as a reliable and effective assessment tool (Hall *et al.*, 2000), and has been widely used to assess subjective VA development (Salomao et Ventura, 1995a; Teller *et al.*, 1986a). However, the estimated thresholds of acuity can be altered by non-visual factors, such as eye control, visuo-motor integration immaturity, fatigue and distraction. In other words, the lack of behavioral response to a given acuity card

or even to few subsequently administered cards cannot be unequivocally interpreted as an inability of the infant to detect the stripes.

The visual evoked potential (VEP) technique measures neural activity of the visual pathways from the retina to the visual cortex in response to a stimulus. Specifically, the sweep VEP paradigm (sVEP) (Regan, 1973, 1980; Tyler *et al.*, 1979) was designed to assess acuity thresholds rapidly and objectively in young infants. Phase reversed gratings are presented at temporal frequencies greater than 4 Hz so that a ‘steady-state’ periodic signal is elicited and a wide range of spatial frequencies is “swept” sequentially upward or downward. VA threshold is typically estimated from an extrapolation based on the peak of the sVEP amplitude spatial frequency function to zero amplitude (Norcia et Tyler, 1985a). The main advantages of this technique compared to other VEP methods are its speed (each spatial frequency is presented briefly) and the necessity for only minimal cooperation and attention. sVEP is preferred for the assessment of VA in infants as well as in patients who are not able to keep visual attention, fixate the stimulus or report their perception verbally (e.g., those with cerebral palsy, cerebral visual impairment) (Costa *et al.*, 2004b; Costa et Ventura, 2012; Good, 2001).

Even though there are no standards for sVEP acuity thresholds, compared to TAC, data from typically developing infants are available in the literature (Almoqbel *et al.*, 2008; Norcia et Tyler, 1985b). The obtained acuity threshold is considered to be objective, (i.e., independent from an active response of the infant and a decision of the observer based on that response), in contrast to the TAC test. In fact, the VEP is known to primarily indicate the visual pathway response, with a minor implication of higher brain areas (e.g., associative or motor areas) (Riddell *et al.*, 1997). It can perhaps be argued that the electrical signal of the sVEP reflects the integrity of the visual pathway and activity of the occipital cortex, but not necessarily visual perception (Atkinson et Braddick, 2013; Mackie et McCulloch, 1995). Moreover, there are some practical

limitations of the sVEP technique, such as the requirement of relatively high cost equipment, the placement of electrodes, and the necessity of substantial expertise on signal processing in order to compute the acuity. Because of the lack of standard protocol set by the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), investigators use different VEP extrapolation techniques, which can potentially yield variability in data across studies. For example, according to Norcia & Tyler (Norcia et al., 1985b), the first zero corresponds to the intercept of the regression line to the x -axis, where the amplitude is actually 0 μ V. Other authors (Zemon *et al.*, 1997) consider that the use of 0- μ V intercept might stretch the regression line, leading to a superior acuity and instead use a signal-to-noise ratio (SNR) of 1 to estimate the VA threshold.

Although the correlation between the two techniques for estimating acuity is generally high in children and adults (Katsumi *et al.*, 1996a; Ohn *et al.*, 1991), it remains unclear in infants. Moreover, in infants, the acuity threshold obtained from sVEP is generally better than that obtained with TAC. This difference has been linked to methodological, subjective acuity and/or developmental factors. For instance, the PL procedure uses stationary stimuli whereas the sVEP method uses phase alternating gratings (Sokol *et al.*, 1988). Interestingly, image defocusing using $> +1.5$ D lenses drastically decreases subjective (Snellen) acuity but not objective (sVEP) acuity thresholds, suggesting that motion detection and luminosity change could evoke brain responses in the absence of grating detection (Katsumi *et al.*, 1996b). In fact, the level of subjective acuity (measured behaviorally by eye chart or PL) could also play a role in the lack of total agreement between sVEP and TAC found by some investigators (Prager *et al.*, 1999; Watson *et al.*, 2009). The general finding is that when subjective acuity is relatively high (good vision), sVEP acuity and subjective acuity are very similar, but when it is low (bad vision), sVEP acuity tends to be better than subjective acuity. This was found in adult and pediatric populations (Arai *et al.*, 1997; Good, 2001; Gottlob *et al.*, 1990; Katsumi *et al.*, 1997; Watson *et al.*, 2009; Westall *et al.*, 2000), although these samples

included patients with heterogeneous etiologies, making it difficult to compare the results with those from healthy children. In accordance with these findings, the immature (low) VA in infants also impacts the acuity measurements. First, the development of acuity during the first year of life is associated with unstable or more variable subjective and objective threshold measurements, as reported by Riddell *et al.* (Riddell *et al.*, 1997) and Sokol *et al.* (Sokol *et al.*, 1992b). Second, the threshold difference between the two methods decreases with increasing age, stabilizing by about 6-8 months, and converging to similar values around 12-24 months of age (Riddell *et al.*, 1997; Sokol *et al.*, 1992b). Several explicatory hypotheses have been proposed to account for this age-related difference, such as different rates of development in different cortical areas (first the primary visual cortex linked to objective acuity, and then the motor and/or associative areas linked to subjective acuity) (Riddell *et al.*, 1997) (see Table 1 in Almoqbel *et al.* 2008 (Almoqbel *et al.*, 2008) for a summary of studies on VA development).

While visual maturation continues until 4 to 6 years of age (Arai *et al.*, 1994; Katsumi *et al.*, 1997; Westall *et al.*, 2000), it might be asked what the relationship is between objective and subjective visual acuity thresholds right after the drastic and exponential postnatal development of the visual system that occurs during the first 6 months of life. Interestingly, little attention by previous studies has been paid to the second half of the first year of life, possibly due to difficulty in testing as age increase (e.g., more locomotion and less cooperation) and the major interest in the period of exponential development (the first six months of life). Therefore, it remains unclear how the two VA assessment methods compare during this period.

While the first exponential growth of VA function occurring in the first 6 months might reflect mostly physiological factors (e.g., maturation of photoreceptors, visual pathways, etc.), the subsequent period is likely to show maturation of higher level, such as which is cortical functions (Maurer et Lewis, 2001). This research question is also

particularly relevant in clinical settings since VA is commonly tested in infants with both techniques, although the TAC is more commonly used. It is also important to know the relationship between the two methods to ultimately be able to predict the score of one method from the other, which can be particularly helpful in some cases. For instance, TAC data might not be possible to collect properly in infants or children with particular neurodevelopmental disorders, so that sVEP is the only option. The aim of this study was thus to compare VA thresholds obtained using both subjective (TAC) and objective (sVEP) methods in a sample of infants with no sign of ocular and/or neurologic impairments, at a period of development in which grating acuity is starting to stabilize but is still increasing, i.e., during the second half of the first year of life.

2.3 Methods and materials

Participants

Seventy-two infants were enrolled in the present study. To be included in the study, infants had to be aged between 6 and 12 months, born healthy (without birth defect or neurological dysfunction), without obvious observable ocular abnormality (e.g., congenital cataract, retinoblastoma, etc.), as screened by the red reflex examination test and with normal weight for gestational age. Only infants born full term or moderately to late preterm (i.e., > 32 weeks of gestation) were included. In our sample, four participants (6.5%) were born between 34.2 and 36.6 weeks of gestation and therefore their corrected age, which is obtained by subtracting the number of weeks of prematurity from chronological age at testing time, was considered.

Seventy infants (97.2%) successfully completed the TAC, and sVEP data were acquired for 62 (86.1%) of them. The final sample includes 61 infants (84.7%) (32 males, 29 females) aged between 6.0 and 9.8 months ($M = 7.41$, $SD = 0.93$), for whom both TAC and sVEP were available. Both tests were administrated on the same day at

the Mother and Child Sainte-Justine University Hospital Center. The TAC test was always administrated before the sVEP for practical reasons, accounting for the finding that sVEP was not conducted in all infants due to tiredness and lack of cooperation. There was no significant difference in age distribution between males and females. Of note, the measures obtained in the premature infants did not differ significantly from full-term infants, which is in agreement with previous studies (Riddell *et al.*, 1997). The study was approved by the Health Canada Research Ethics Board and the CHU Sainte-Justine ethics committee and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from the parents of all infants tested after explanation of the nature and possible consequences of the study.

Teller acuity card procedure

Trained research nurses administrated the Teller Acuity Card™ II test to estimate behavioral acuity under binocular viewing. Test duration varied from five to ten minutes. The stimulus set included laminated cards (25.5 x 55.5 cm), containing on one-side vertical black-and-white square wave gratings (12 x 12 cm) with a contrast of approximately 60-70%. Gratings ranged from low (1.3 cpd) to high (38 cpd) spatial frequencies, that is from wide to narrow stripes, varying in approximately 0.5-octave steps (where 1 octave is a halving or doubling of spatial frequency). Each infant was seated on their parent's lap at a distance of 55 cm from the stimulus cards. The cards were presented starting with a low spatial frequency grating (wide stripes) and going progressively to higher spatial frequencies (narrower stripes). The side (left or right) of the grating was arranged in pseudo-random order before testing began and was varied by flipping the card by 180°. The experimenter, masked to the side on which the grating was presented, looked through a small peephole and judged the location (left or right) of the grating based on the child's looking behavior. For each card, if after a 180-degree rotation the experimenter was still unsure about the child's response, the card was presented several additional times (approximately three or four rotations) until a clear

judgement was made, as recommended in the TAC test manual. This was done for each card either until the observer judged that the infant had made a clear mistake in the grating location twice in a row or until the behavior became unclear and could not be scored. The highest spatial frequency (narrowest stripes) scored by the experimenter as seen was considered to be the VA threshold.

Sweep visual evoked potential procedure

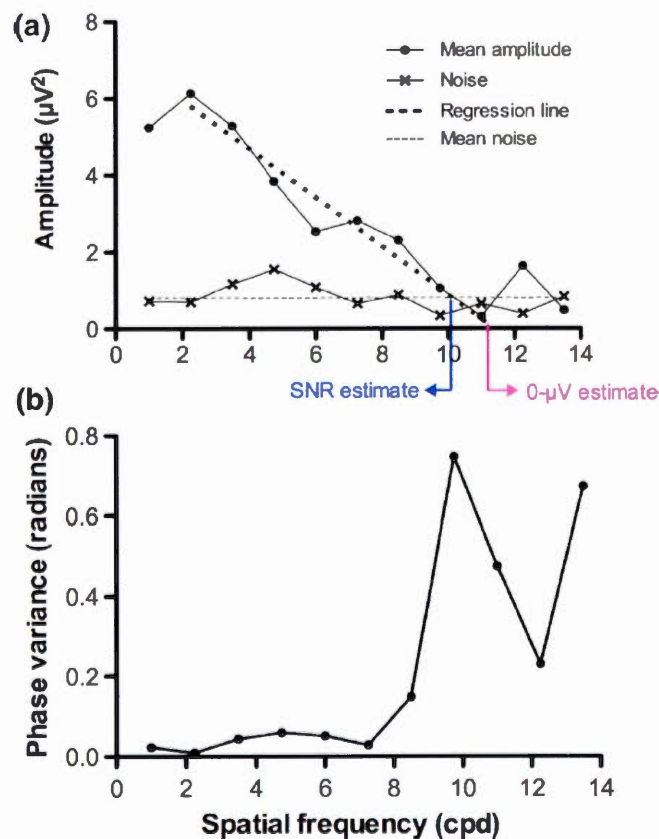
A protocol based on the method described by Norcia and Tyler (Norcia et Tyler, 1985b) was used. Infants were seated on their parent's lap at a distance of 85 cm from the stimuli, which were generated using Presentation® software and presented on a CRT monitor (Hewlett Packard, 1280x1024 pixels, 75 Hz). The stimuli consisted of vertical sinusoidal gratings (contrast 80%; luminance 50 cd/m²) ranging in spatial frequency in 11 logarithmic steps. The gratings were presented from high (13.5 cpd) to low (1.0 cpd) spatial frequency; that is, from narrow stripes to wide stripes (13.5, 12.25, 11.0, 9.75, 8.5, 7.25, 6.0, 4.75, 3.5, 2.25 and 1.0 cpd). The stimuli were swept at 12 reversals/s, with each spatial frequency displayed and recorded in 1-second segments, resulting in a total sweep length of 11 seconds. Sweeps were repeated ≈ 5 times (from 2 to 6), depending of the infant's cooperation and attention. The gaze of the infant was maintained on the screen using attractive and colorful visual stimuli between trials. When visual disengagement occurred, attention was drawn to the screen using a small noisy rattle. Moreover, when the experimenter seated next to the child judged that the infant gaze was not fixed on the screen, recording was interrupted using a wireless computer mouse and an animal sound was simultaneously emitted from a speaker situated on the top of the stimulus screen.

EEG data was acquired using the V-AMP system (Brain Products, Inc., Munich, Germany) by Ag/AgCl electrodes and recorded at a sampling rate of 1000 Hz with a band pass filter of 0.1 to 100 Hz. In concordance with the ISCEV standard (Odom *et*

al., 2016), the EEG was recorded from an active electrode placed at the occipital cortex (Oz), referenced at Fz and grounded at AFz (forehead). Electrode impedance was always kept between 5 and under 10 k Ω . The sVEP signals were analyzed using Analyzer® software. Semi-automatic detections were done to reject muscular and ocular (blinks) artefacts. A segment was discarded if 50% or more contained artefacts. sVEP segments were then averaged and the amplitude of the second harmonic as well as the phase of the responses were extracted using a Discrete Fourier Transform (DFT) over a 1000 ms recording epoch. The software calculated mean amplitude value for each spatial frequency and estimated background noise level using the magnitude of frequency components that neighbored the driven frequency component, i.e., 11 and 13Hz.

sVEP VA threshold was estimated using linear extrapolation of the amplitude as a function of spatial frequency recorded at 12 Hz. VA extrapolations were calculated using Matlab® program (MathWorks, Inc.). Briefly, a regression line was fitted to the data using “the peak amplitude” (the last data point where the spatial frequency presented elicited a maximum amplitude response that differed from the background noise) and “the first zero” (the first data point where the spatial frequency presented did not elicit a VEP response). In the present study, two different extrapolation methods were used. First, the one described by Norcia & Tyler (Norcia et Tyler, 1985b), where the first zero corresponds to the intercept of the regression line to the x -axis, where the amplitude is actually 0- μ V. Since this method is known to possibly stretch the regression line, and therefore possibly overestimate acuity threshold, a second method was used where the threshold intercept was calculated at a signal-to-noise ratio (SNR) of 1, i.e., when the noise was equivalent to the signal (Zemon *et al.*, 1997). To assess VA thresholds, some basic criteria regarding SNR and phase consistency were verified for both extrapolation methods: (1) The SNR of the peak amplitude had to be 3 or greater to minimize false signal alarm rates (Norcia et Tyler, 1985b); (2) If multiple

peaks amplitude occurred, the one nearest the highest spatial frequency was selected; (3) The SNR of the first zero had to be 1 or less, since, by definition, a $\text{SNR} < 1$ indicates that the sVEP response is not significantly different from the background EEG noise (Greenstein *et al.*, 1998); (4) The phase of the response within the range of spatial frequencies used for the VA estimate had to be either constant or gradually lagging behind the stimulus as spatial frequency increased (Almoqbel *et al.*, 2008). Our sVEP



extrapolation technique is presented in Figure 2.1 for a typical participant.

Figure 2.1 a) Fourier amplitude as a function of spatial frequency for one infant (male, 7.1 months old). The responses show an initial increase in amplitude followed by a coherent decrease in relation to an increase in spatial frequency. The acuity limits were estimated at 11.39 and 10.10 cpd, using the 0- μV and the SNR of 1 extrapolation methods, respectively. For this particular example, 7 data points were used to fit the

regression line, specifically between 2.25 and 9.75 cpd. b) The phase angle is relatively constant up to 7.25 cpd and becomes inconsistent at higher values.

Statistical analysis

Acuity thresholds of the two measures (TAC and VEP) were expressed in cpd, where higher cpd value means better acuity. The differences between those two VA measures were expressed in octaves (1 octave is a halving or doubling of spatial frequency), where higher values correspond to greater differences, and where positive and negative values correspond, in comparison to TAC, to higher and lower VEP, respectively. For statistical analyses, a log-2 transformation was applied to the TAC data to achieve normal distribution, so that all the data were normally distributed (asymmetry and kurtosis values were between -1 and +1). Comparisons between electrophysiological and behavioural VA thresholds were made with paired *t*-tests and ANOVAs. Pearson and intra-class correlation coefficients were calculated to determine the relationship and the agreement between the two methods. All statistical analyses were done using SPSS v22 (IBM Corp. in Armonk, NY) with a significance threshold of $p = 0.05$.

2.4 Results

TAC scores for all subjects ($M=5.58$; $SD=2.95$, range from 1.60 to 19 cpd) were within the ± 90 -99% CI of the norms reported in the literature (Courage et Adams, 1990; Leone *et al.*, 2014; McDonald *et al.*, 1986; Salomao et Ventura, 1995a). Acuity thresholds values obtained using the two sVEP extrapolation methods, 0- μ V amplitude (Norcia et Tyler, 1985b) and SNR of 1 (Zemon *et al.*, 1997), were highly correlated ($r = 0.976$, $p < 0.001$). However, a paired *t*-test revealed that VA estimates using the 0- μ V method were slightly but significantly better ($M=10.04$; $SD=2.92$; range from 3.67 to 17 cpd) than estimates using SNR of 1 ($M=8.97$; $SD=2.52$; range from 3.2 to 13.95 cpd); $t_{(60)} = -11.66$, $p < 0.001$. Since the latter approach better corresponds to the notion of threshold

(perceptual limit), the sVEP scores derived using the SNR of 1 method were used in the subsequent analyses. Distribution of TAC and sVEP data as a function of age is shown in Figure 2.2.

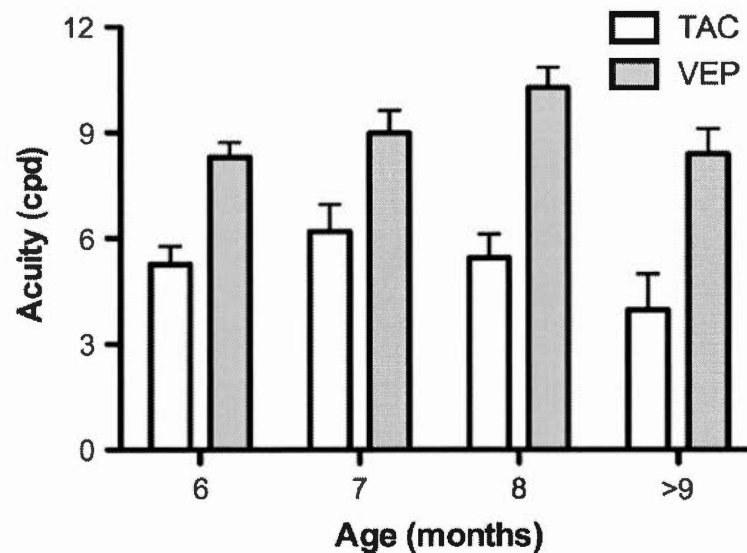


Figure 2.2 Distribution of TAC and sVEP VA thresholds (in cpd) as a function of age (in months). Error bars = ± 1 standard error of mean (SEM).

Relationship and agreement between TAC and sVEP thresholds

For the sample as a whole, sVEP scores ($M=8.97$; $SD=2.52$ cpd) were significantly better than TAC scores ($M=5.58$; $SD=2.95$ cpd), $t_{(60)} = -7.70$, $p < 0.001$. sVEP score was actually better than TAC score for 49 infants (80.3%). The remaining 12 infants (19.7%) showed better TAC score than sVEP score. The mean difference between the two measures (sVEP minus TAC, measured in cpd) was 1.05 octave ($SD=1.25$, range -0.50

to 5.26 octaves). Figure 2.3 presents the distribution of the sVEP-TAC differences in octave units.

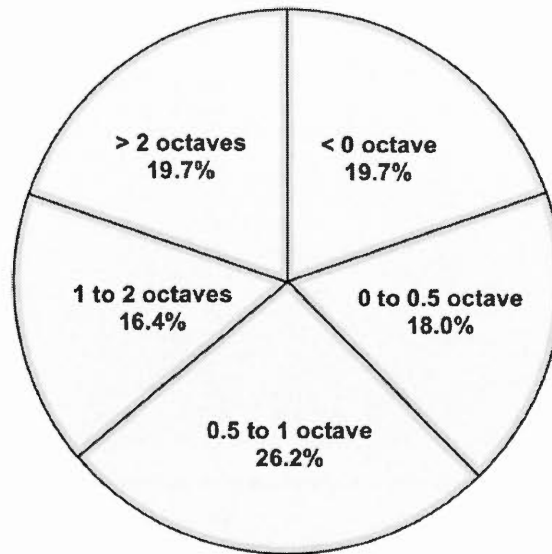


Figure 2.3 Range of the differences between sVEP and TAC VA thresholds expressed in octave from the whole sample.

The two measures agreed within 1 octave (from -0.50 to 0.96 octave) in 39 infants (64%). Among the 12 infants (20%) with a difference of > 2 octaves, 4 showed a large difference, ranging from 3.41 to 5.26 octaves. These differences were not due to sVEP scores (> 7.05 cpd) but to atypically low TAC scores which ranged from 1.60 to 2.40, i.e., to the 5th and 10th percentiles of the TAC data distribution, respectively.

Figure 2.4 shows the relationship between sVEP and TAC threshold acuities.

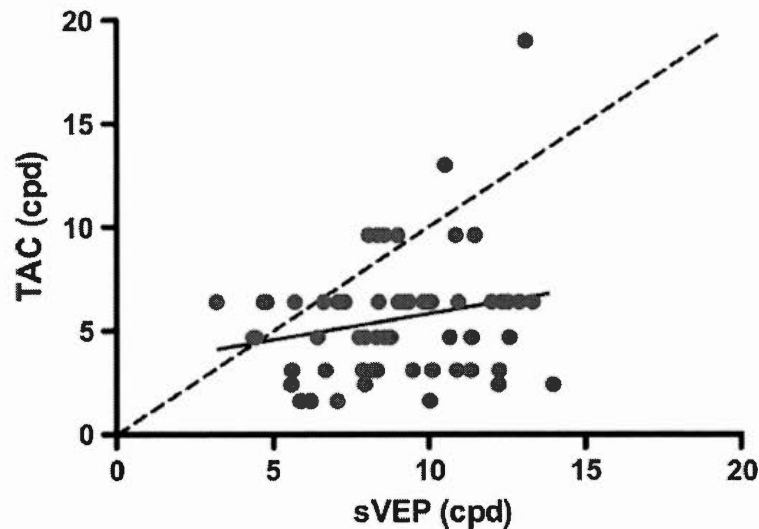


Figure 2.4 VA thresholds determined from sVEP and TAC (cpd). The solid line represents the best-fit function of the data, $y = 0.25x + 3.30$. The dashed line (equality line) represents the agreement between the two measures. Data points above the equality line represents better TAC than VEP, and data points below represents better VEP than TAC. The wide data distribution exceeding the equality line indicates the inconsistency between measures.

No significant correlation was found ($r_p = 0.18$, $p = 0.18$). Of note, there was an overrepresentation of the 6.5 cpd score at the TAC (1/3 of the infants), which reduced data variability and may have affected the power of correlation analyses. The data points that fall on the line of equality (slope = 1) represent participants for whom the values of the two measures are identical. All points below the line of equality represented the participants for whom sVEP scores were better than TAC (80.3%).

Because Pearson correlation does not necessarily reflect data agreement, the intra-class correlation coefficient (ICC) was also calculated (Shrout et Fleiss, 1979). No significant ICC between the two measurements of acuity was found ($r_i = 0.03$, $p = 0.22$). The agreement and systematic error between the two measures is qualitatively illustrated in Figure 2.5 using the Bland-Altman plot (Altman et Bland, 1983; Bland et

Altman, 1986). The difference between the two measures is plotted against the mean acuity score of the two measures. The mean difference was 3.39 cpd in favor of sVEP thresholds. Data distribution close to the 0 line indicates that only very few infants had perfect agreement (no difference) between the methods. Most of the data points lie within the upper and lower 95% CI, except for two participants.

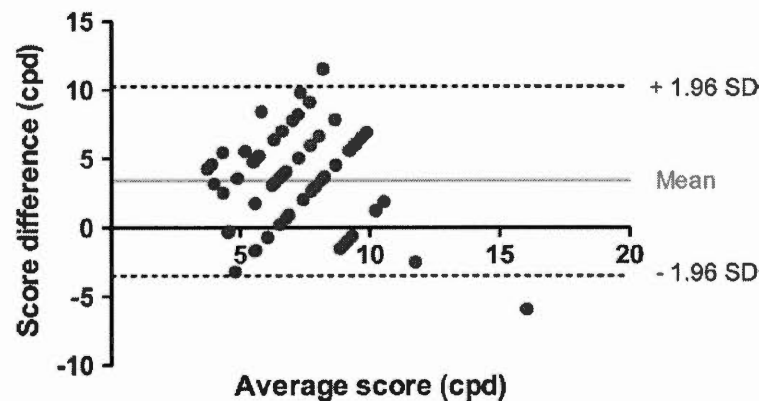


Figure 2.5 The Bland-Altman plot shows the difference between the two measures as a function of their average (in cpd). The solid line at 0 value represents perfect agreement, the solid gray line the mean difference value (3.39 cpd) and upper/lower dashed lines, respectively positioned at 10.27 and -3.49 cpd, account for the 95% CI. The lower part of the plot (below the zero solid line) contains data from infants with better TAC than VEP scores and the upper part contains data from infants with better VEP than TAC scores.

Potential influence of age and subjective acuity

We found a significant relationship between the differences of the two assessment methods and the TAC scores ($r = -0.75$, $p < 0.001$), and the sVEP scores ($r = 0.37$, $p = 0.003$). As such, when TAC score was good, the difference between methods was small, and when sVEP score was good, the difference between methods was large (Figure 2.6a and 2.6b). Although the age range in our sample was quite limited ($M = 7.41$, $SD = 0.93$, range from 6.0 to 9.8 months), we examined whether age was related to the acuity measures. The TAC (behavioral VA estimates) were not significantly correlated

with age ($r = -0.05$, $p = 0.69$) (Figure 2.6d). However, statistical trends (i.e., p values ≤ 0.1) was observed for the correlation between sVEP VA estimates and age ($r = 0.20$, $p = 0.1$), as well as the correlation between the VA estimate difference (sVEP score – TAC score, in octave) and age ($r = 0.22$, $p = 0.09$) (Figure 2.6d and 2.6c, respectively).

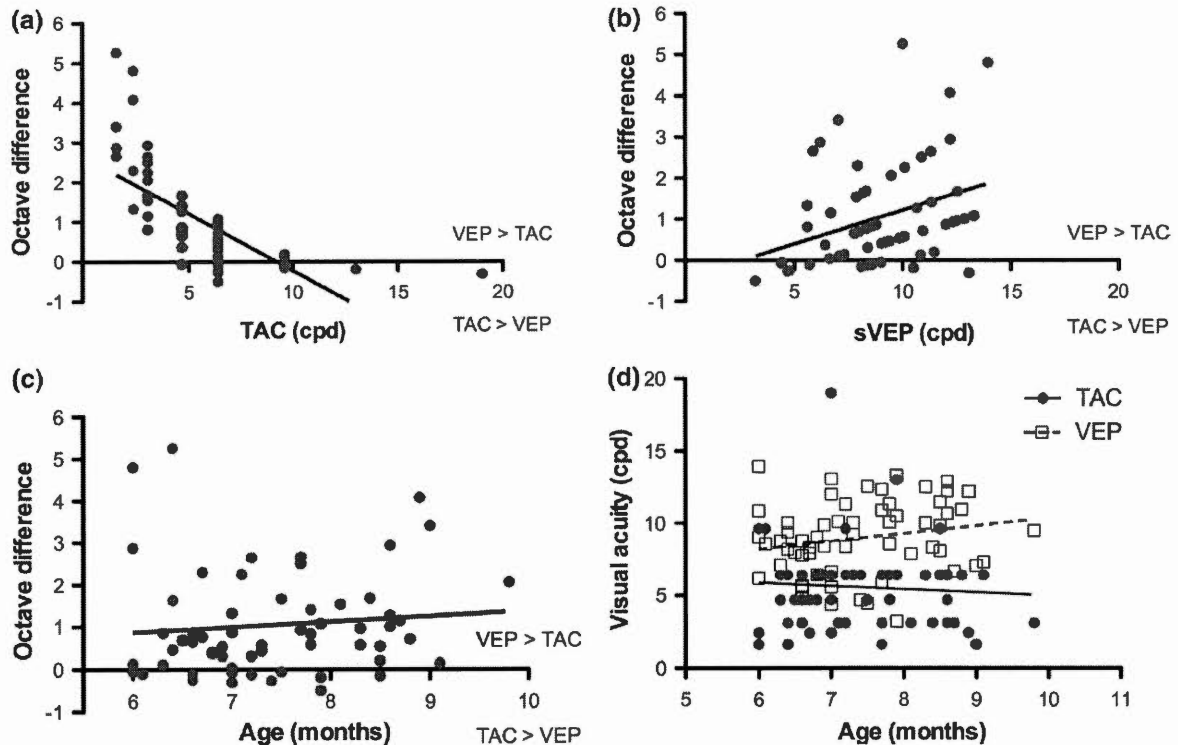


Figure 2.6 Relationship between score difference (sVEP – TAC in octaves) and (a) subjective acuity (in cpd), (b) objective acuity (in cpd) and (c) age (in months). Relationship between (d) subjective/objective acuity (cpd) and age (in months). In each plot, the regression line corresponds to the best-fit function, (a) $y = -0.29x + 2.66$, (b) $y = 0.17x - 0.43$, (c) $y = 0.13x + 0.09$ and (d) $y = -0.22x + 7.24$ (TAC) and $y = 0.54x + 4.97$ (sVEP).

To better understand the correlation between the acuity score difference (sVEP–TAC) and subjective acuity (TAC), the data distribution of the latter was divided into quartiles in order to run a one-way ANOVA (Figure 2.7).

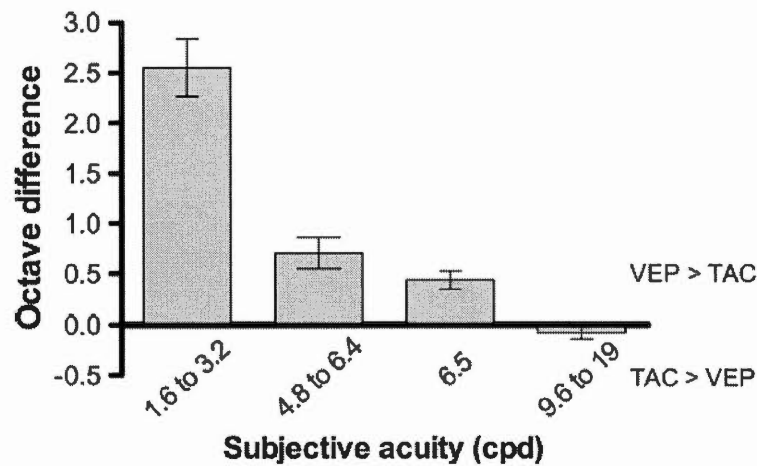


Figure 2.7 Score difference (sVEP – TAC in octaves) as a function of subjective acuity (in cpd) in each quartile. The negative values on the y -axis indicate that TAC thresholds are better than VEP thresholds. The bars represent the mean difference score for each quartile; Error bars = ± 1 standard error of mean (SEM).

Four groups were thus created based on the level of subjective acuity: (1) 1.6 to 3.2 cpd ($n=18$), (2) 4.8 to 6.4 cpd ($n=13$), (3) 6.5 cpd ($n=22$) and (4) 9.6 to 19 cpd ($n=8$). A significant main effect was found, $F(3, 57) = 27.56$, $p < 0.001$. Post-hoc pairwise comparisons using the Tukey correction indicated that all quartiles were significantly different, except between quartile 2 and quartile 3. The two methods yielded similar acuity values (that is, negligible differences) when TAC scores became > 6.5 cpd. In fact, TAC and sVEP scores were significantly correlated in the fourth quartile only ($r = 0.73$, $p = 0.04$). A Wilcoxon Signed-Ranks Test indicated that TAC scores ($M = 11.20$, $SD = 3.37$ cpd) in the fourth-quartile group were significantly better than sVEP scores ($M = 9.99$, $SD = 1.77$ cpd) ($Z = -2.52$, $p = 0.01$). This pattern (TAC $>$ VEP) was true for 6 out of 8 subjects. Of note, the mean age of the 9.6-19 cpd group ($M=7.2$, $SD=1.1$ months) was not significantly different than the mean age of any other group ($ps > 0.05$).

2.5 Discussion

All TAC thresholds measured in the present study were within the norms found in the literature and comparable to those from other studies (Courage et Adams, 1990; Hall *et al.*, 2000; Leone *et al.*, 2014). However, because the TAC test provides categorical scores, 1/3 of the infants had a visual acuity threshold of 6.5 cpd at the TAC test. This bias, which was not related to age, might have affected the variability of the data and thus the power of the correlational analyses (see Figure 2.4). The sVEP thresholds, on the other hand, were slightly lower than those found in the literature. Indeed, Prager *et al.* (Prager *et al.*, 1999) reported an sVEP threshold mean of 10.39 cpd in 8-month-old infants, whereas other studies found sVEP thresholds up to 20 cpd by the end of the first year of life (Hamer *et al.*, 1989; Norcia et Tyler, 1985b; Norcia *et al.*, 1990). For example, Norcia & Tyler (Norcia et Tyler, 1985a) used the 0- μ V amplitude method of extrapolation and found an increase from 4.5 to 22 cpd from age 1 to 13 months. When using the SNR of 1 for threshold extrapolation, however, Zemon *et al.* (Zemon *et al.*, 1997) found that half of their subjects were below the 95% confidence limits computed by the Norcia and Tyler. In the present study, we found a mean difference of 1.07 cpd in acuity scores between the two VEP extrapolation methods (0- μ V vs. SNR of 1). In agreement with Zemon *et al.* (Zemon *et al.*, 1997), this suggests that the 0- μ V extrapolation approach might overestimate VA. Another factor that could explain our lower sVEP acuity results is the fact that we always used the mean response of the sweeps, whereas the best sweep among trials, i.e., the one that was associated with the best acuity, is another procedure commonly used (Norcia et Tyler, 1985a; Orel-Bixler *et al.*, 1989; Prager *et al.*, 1999). Finally, the TAC test was always performed before the sVEP test for practical reasons, therefore infants might have been more susceptible to fatigue or inattention while doing sVEP.

Other differences between TAC and VEP testing procedures can be underlined. First, the test distance was not exactly the same (55 cm for TAC and 85 cm for VEP). However, we believe that VA estimates (in cpd, i.e., regardless of the test distance) obtained from both methods can be compared even if different distances were used since infants at this age (6-10 months) are capable of accommodation. Even in very young infants, varying viewing distance from 30 to 150 cm has been found not to affect acuity estimates in 1- to 2- months-old (Salapatek *et al.*, 1976). Second, the stimuli were not identical between TAC and sVEP assessments. In fact, most of VEP studies use sine-wave gratings to assess visual acuity, which confers several advantages, including a better control in terms of spatial frequency (they do not include the additional harmonic frequencies present in square waves due to the sharp edges). Campbell and Robson (Campbell et Robson, 1968) reported higher contrast sensitivity (about 0.25 increase) when testing with square-waves in comparison to sine-waves. The increase in sensitivity, regardless of spatial frequency, may seem significant, but represents actually only 0.1 log unit increase, which is within response variability commonly observed. On the other hand, the TAC is only commercialized with square-wave gratings. One major potential bias related to square-wave stimuli is that the sharp edges might be used as a detection clue, increasing the subjective VA threshold. However, this bias is probably negligible in infants since the TAC VA scores are systematically lower than VEP acuity.

As demonstrated by numerous previous studies conducted with infants (Dobson, 1994; Hamer *et al.*, 1989; Riddell *et al.*, 1997; Sokol *et al.*, 1992b), we found that the sVEP acuity was in general better than the TAC acuity. Several explicatory hypotheses have been proposed to account for this difference, such as variation in the maturation rates of the implicated cerebral areas (i.e., primary visual cortex vs. motor or associative cortices) and methodological factors relative to the subjective test (e.g., staircase vs. classical procedure, printed vs. computer-displayed stimulus presentation, stationary vs. temporal stimulation) or to the objective test (e.g., limitation of the monitors to

produce high contrast for high spatial frequency gratings, temporal factors, luminance display, logarithmic vs. linear presentation of the spatial frequencies, threshold criterion across techniques and studies) (Arai *et al.*, 1997; Katsumi *et al.*, 1996b; Orel-Bixler *et al.*, 1989; Prager *et al.*, 1999; Riddell *et al.*, 1997; Sokol *et al.*, 1988; Westall *et al.*, 2000; Yadav *et al.*, 2009). In our study, although the correlation between TAC and sVEP VA thresholds was very weak, there was a strong agreement between the two methods within 1 octave for almost 2/3 of the infants (see Figure 2.3). The absence of correlation between TAC and sVEP scores, which was also reported by other studies (Arai *et al.*, 1997; Prager *et al.*, 1999; Ridder, 2004), suggests that different aspects of vision are being measured by each technique. Furthermore, the Bland-Altman plot showed that one visual acuity threshold does not necessarily predict the other. The estimated mean difference found in the present study in favor of sVEP thresholds is in accordance with Prager *et al.* (Prager *et al.*, 1999) who reported in normal infants a mean difference between sVEP and TAC thresholds (sVEP minus TAC scores) of 0.8 and -0.2 octave at 4 and 8 months, respectively, and with Sokol *et al.* (Sokol *et al.*, 1988) who found 2 octave difference at the age of 2 months and a 0.5 octave difference at 12 months (see Figure 3 in Sokol *et al.*).

VA function increases rapidly during the first year of life, with development in the first six months being exponential, after which the rate of improvement levels off by 12-14 months of age (Riddell *et al.*, 1997; Sokol *et al.*, 1992b), although it is not until later in childhood that acuity is as good as that of adults (Ellemberg *et al.*, 1999). It has been reported that age during infancy can contribute to the sVEP and TAC difference in such a way that greater differences are observed with younger infants while such pattern is no longer present at 12-14 months of age (Riddell *et al.*, 1997; Sokol *et al.*, 1992b). Such an age effect was not detected in our study sample. This result might be due to the fact that the age of the participants was close to the development period where the VA threshold difference tends to stabilize (after 12 months) and/or the age range (6 to 10 months) was too short. In support of the latter hypothesis, no significant correlation

was found between age and acuity, either from TAC or sVEP (Figure 2.6), although the slope of the latter showed a trend toward increasing as a function of age. This result suggests that sVEP might be more sensitive to track visual maturation during the first year of life. In agreement with this notion, it has been shown that the improvement of sVEP acuity is drastic and linear during the first postnatal months but stabilizes quickly after the first year of life (Riddell *et al.*, 1997). By contrast, TAC acuity is lower in young infants but improves exponentially during the first 6 months, followed by a slower but consistent phase of improvement, reaching adult level at around 4 to 6 years (Leone *et al.*, 2014). One possible reason for the different rate of improvement between the two acuity measures might be that the TAC, by contrast to sVEP, requires some processes such as sensory-motor integration that are still immature during the first months of life (Leone *et al.*, 2014; Sokol *et al.*, 1992b). The convergence of the two measures of acuity around 12 months of age might reflect the maturation of all of those factors limiting visual acuity, both functional (e.g., maturation of sensory-motor integration, attention, orientation capacity) and structural (maturation of the fovea and the visual pathway, myelination of the optic nerve, increase density and agglomeration of the cones) (Leone *et al.*, 2014; Sokol *et al.*, 1992b; Yuodelis et Hendrickson, 1986).

Many authors have shown that when acuity reach high value (good vision), electrophysiological VA is better than subjective VA, and when acuity is low or decreased (lower vision), subjective VA is better than electrophysiological VA (Arai *et al.*, 1997; Katsumi *et al.*, 1997; Ridder, 2004; Ridder *et al.*, 1998; Ridder et Rouse, 2007; Watson *et al.*, 2009). In the present study, we showed that the higher the subjective acuity, the lower the difference between sVEP and TAC thresholds, even becoming insignificant at around 10 cpd (Figure 2.7). This result in healthy infants agrees with previous studies conducted in visually-impaired children, patients and healthy adults (Katsumi *et al.*, 1996b; Orel-Bixler *et al.*, 1989; Ridder *et al.*, 1998; Ridder et Rouse, 2007). For example, Arai *et al.* (Arai *et al.*, 1997) found in adult patients with various ocular pathologies that as Snellen scores increased, the difference

between sVEP and subjective VA measures decreased and reversed when Snellen VA was better than 20/60 (10 cpd).

Our finding suggests that the differences and similarities between sVEP and TAC acuity estimates in relation to subjective acuity is not restricted to visually impaired individuals or adults, but is also present in healthy individuals as early as the first year of life. Therefore, although it is not clear why, relative to TAC, sVEP tends to be better in individuals with subjective acuity lower than 10 cpd, and to be lower it in those with a subjective acuity higher than 10 cpd (Arai *et al.*, 1997), it seems that this effect occurs in individuals with or without ocular or neurological diseases and, as suggested by our data and by the work of Orel-Bixler (Orel-Bixler *et al.*, 1989), is not dependent on age, which in our sample is during the second half of the first year of life.

2.6 Conclusion

We showed that sVEP were generally better than TAC thresholds, until the subjective acuity reached a spatial resolution of 10 cpd, at which point the two methods provide similar results. To our knowledge, even though some limitations are present in this study, it is the first to show such a pattern in healthy infants, previously reported only among adult or children populations. The weak correlation between the two VA assessment methods in infants suggests that they may not reflect the same neural processing and, therefore, should not be used interchangeably. The two methods are thus complementary, providing different information about visual acuity function. Given its major advantages (easier, quicker, etc.), subjective VA assessment is often performed first in clinical settings. Our results suggest that if unclear results are observed and/or when a pathology is suspected (e.g., amblyopia, optic nerve disorder), VEP should be prioritized given their methodological advantages (finer scale compared to TAC, independent from sensory-motor capacities, etc.).

2.7 Acknowledgments

The authors thank all families for their participation in this study and Mathieu Simard for his very helpful assistance in data collection and analysis. This research was funded by Health Canada. C. Polevoy was supported by the Canadian Institute of Health Research (CIHR) Doctoral Research Award.

2.8 Compliance with ethical standards

Funding

Health Canada provided financial support in the form of research funding. The sponsor had no role in the design or conduct of this research.

Conflict of interest

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements) or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Ethical approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and

with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standard.

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

2.9 References

- Almoqbel, F., Leat, S. J. et Irving, E. (2008a). The technique, validity and clinical use of the sweep VEP. *Ophthalm. Physiol. Opt.* , 28, 393-403.
- Altman, D. G. et Bland, J. M. (1983). Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. . *The Statistician*, 32, 307-317.
- Arai, M., Katsumi, O., Paranhos, F. R., Lopes De Faria, J. M. et Hirose, T. (1997, Jul). Comparison of Snellen acuity and objective assessment using the spatial frequency sweep PVER. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235(7), 442-447.
- Atkinson, J. et Braddick, O. (2013). Inferences about infant's visual brain mechanisms . *Vis Neurosci.* , 30(5-6), 185-195.
- Bland, J. M. et Altman, D. G. (1986, Feb 8). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476), 307-310.
- Campbell, F. W. et Robson, J. G. (1968). Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. . *Journal of Physiology* 197, 551-566.
- Costa, M. F., Salomao, S. R. et Berezovsky, A. (2004). Relationship between vision and motor impairment in children with spastic cerebral palsy: new evidence from electrophysiology. . *Behav Brain Res*, 149, 145-150.
- Costa, M. F. et Ventura, D. F. (2012). Visual impairment in children with spastic cerebral palsy measured by psychophysical and electrophysiological grating acuity tests. . *Dev Neurorehabil.* , 15(6), 414-424.

- Courage, M. L. et Adams, R. J. (1990). Visual Acuity Assessment from Birth to Three Years Using the Acuity Card Procedure: Cross-Sectional and Longitudinal Samples. *Optom Vis Sci*, 67(9), 713-718.
- Dobson, V. (1994). *Visual acuity testing by preferential looking techniques*. . St-Louis: Mosby.
- Dobson, V. et Teller, D. Y. (1978). Visual acuity in human infants: a review and comparison of behavioral and electrophysiological studies. *Vision Res*, 18(11), 1469-1483. doi: 0042-6989(78)90001-9 [pii]
- Ellemberg, D., Lewis, T. L., Liu, C. H. et Maurer, D. (1999, Jul). Development of spatial and temporal vision during childhood. *Vision Res*, 39(14), 2325-2333. doi: S0042698998002806 [pii]
- Fantz, R. L. (1958b). Pattern vision in young infants. . *Psychological Record*, 8, 43-47.
- Good, W. V. (2001). Development of a quantitative method to measure vision in children with chronic cortical visual impairment. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 99, 253-269.
- Gottlob, I., Fendick, M. G., Guo, S., Zubcov, A. A., Odom, J. V. et Reinecke, R. D. (1990, Jan-Feb). Visual acuity measurements by swept spatial frequency visual-evoked-cortical potentials (VECPs): clinical application in children with various visual disorders. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 27(1), 40-47.
- Greenstein, V. C., Seliger, S., Zemon, V. et Ritch, R. (1998). Visual evoked potential assessment of the effects of glaucoma on visual subsystems. . *Vision Res*, 38(12), 1901-1911.
- Hall, H. L., Courage, M. L. et Adams, R. J. (2000). The predictive utility of the Teller acuity cards for assessing visual outcome in children with preterm birth and associated perinatal risks. . *Vision Res*, 40, 2067-2076.
- Hamer, R. D., Norcia, A. M., Tyler, C. W. et Hsu-Winges, C. (1989). The development of monocular and binocular VEP acuity. *Vision Res*, 29(4), 397-408.
- Katsumi, O., Arai, M., Wajima, R., Denno, S. et Hirose, T. (1996a). Spatial frequency sweep pattern reversal VER acuity vs Snellen visual acuity: effect of optical defocus. . *Vision Res*, 36, 903-909.

- Katsumi, O., Arai, M., Wajima, R., Denno, S. et Hirose, T. (1996b). Spatial Frequency Sweep Pattern Reversal VER Acuity vs Snellen Visual Acuity: Effect of Optical Defocus. *Vision Res*, 36(6), 903-909.
- Katsumi, O., Denno, S., Arai, M., De Lopes Faria, J. et Hirose, T. (1997). Comparison of preferential looking acuity and pattern reversal visual evoked response acuity in pediatric patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol*, 235, 684-690.
- Leone, J. F., Mitchell, P., Kifley, A. et Rose, K. A. (2014, Nov). Normative visual acuity in infants and preschool-aged children in Sydney. *Acta Ophthalmol*, 92(7), e521-529. doi: 10.1111/aos.12366
- Mackie, R. T. et McCulloch, D. L. (1995, Mar). Assessment of visual acuity in multiply handicapped children. *Br J Ophthalmol*, 79(3), 290-296.
- Maurer, D. et Lewis, T. L. (2001). Visual acuity: the role of visual input in inducing postnatal change. *Clinical Neuroscience Research* 1, 239-247.
- McDonald, M., Ankrum, C., Preston, K., Sebris, S. L. et Dobson, V. (1986, Mar). Monocular and binocular acuity estimation in 18- to 36-month-olds: acuity card results. *Am J Optom Physiol Opt*, 63(3), 181-186.
- McDonald, M., Dobson, V., Sebris, L., Baitch, L., Varner, D. et Teller, D. Y. (1985). The Acuity Card Procedure: A Rapid Test of Infant Acuity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 26, 1158-1162.
- Norcia, A. M. et Tyler, C. W. (1985a, Nov). Infant VEP acuity measurements: analysis of individual differences and measurement error. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 61(5), 359-369.
- Norcia, A. M. et Tyler, C. W. (1985b). Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res*, 25(10), 1399-1408.
- Norcia, A. M., Tyler, C. W. et Hamer, R. D. (1990). Development of contrast sensitivity in the human infant. *Vision Res*, 30(10), 1475-1486. doi: 0042-6989(90)90028-J [pii]
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D., Mizota, A. et Tormene, A. P. (2016). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol*, 133, 1-9.

- Ohn, Y.-H., Katsumi, O., Matsui, Y., Tetsuka, H. et Hirose, T. (1991). Snellen visual acuity versus pattern reversal visual evoked response acuity in clinical applications. . *Ophthalmic Res*, 26, 240-252.
- Orel-Bixler, D., Haegerstrom-Portnoy, G. et Hall, A. (1989). Visual Assessment of the Multiply Handicapped Patient. *Optom Vis Sci*, 66(8), 530-536.
- Prager, T. C., Zou, Y. L., Jensen, C. L., Fraley, J. K., Anderson, R. E. et Heird, W. C. (1999, Oct). Evaluation of methods for assessing visual function of infants. *J AAPOS*, 3(5), 275-282. doi: S1091853199000269 [pii]
- Regan, D. (1973). Rapid objective refraction using evoked brain potentials. . *Invest Ophthalmol*, 12, 669-679.
- Regan, D. (1980). Speedy evoked potential method for assessing vision in normal and amblyopic eyes: pros and cons. *Vision Res*, 20, 265-269.
- Riddell, P. M., Ladenheim, B., Mast, J., Catalano, T., Nobile, R. et Hainline, L. (1997, Sep). Comparison of measures of visual acuity in infants: Teller acuity cards and sweep visual evoked potentials. *Optom Vis Sci*, 74(9), 702-707.
- Ridder, W. H., 3rd. (2004, Nov). Methods of visual acuity determination with the spatial frequency sweep visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, 109(3), 239-247.
- Ridder, W. H., 3rd, McCulloch, D. et Herbert, A. M. (1998, Dec). Stimulus duration, neural adaptation, and sweep visual evoked potential acuity estimates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39(13), 2759-2768.
- Ridder, W. H., 3rd et Rouse, M. W. (2007). Predicting potential acuities in amblyopes. . *Doc Ophthalmol*, 114, 135-145.
- Salapatek, P., Bechtold, A. G. et Bushnell, E. W. (1976). Infant visual acuity as a function of viewing distance. . *Child Dev.*, 47(3), 860-863.
- Salomao, S. R. et Ventura, D. F. (1995). Large Sample Population Age Norms for Visual Acuities Obtained With Vistech-Teller Acuity Cards. *Invest Ophthalmol*, 36(3), 657-670.
- Shrout, P. E. et Fleiss, J. L. (1979). Intraclass Correlations: Uses in Assessing Rater Reliability. *Psychological Bulletin*, 86(2), 420-428.

- Sokol, S., Moskowitz, A. et McCormack, G. (1992). Infant VEP and Preferential Looking Acuity Measured with Phase Alternating Gratings. . *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 33(11), 3156-3161.
- Sokol, S., Moskowitz, A., McCormack, G. et Augliere, R. (1988). Infant grating acuity is temporally tuned. *Vision Res*, 28(12), 1357-1366.
- Teller, D. Y., McDonald, M., Preston, K., Sebris, L. et Dobson, V. (1986). Assessment of visual acuity in infants and children: The acuity card procedure. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 28, 779-789.
- Tyler, C. W., Apkarian, P., Levi, D. et Nakayama, K. (1979). Rapid assessment of visual function: an electric sweep technique for the pattern evoked potential. . *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18, 703-713.
- Watson, T., Orel-Bixler, D. et Haegerstrom-Portnoy, G. (2009, Jun). VEP vernier, VEP grating, and behavioral grating acuity in patients with cortical visual impairment. *Optom Vis Sci*, 86(6), 774-780. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181a59d2a
- Westall, C. A., Ainsworth, J. R. et Buncic, J. R. (2000, Oct). Which ocular and neurologic conditions cause disparate results in visual acuity scores recorded with visually evoked potential and teller acuity cards? *J AAPOS*, 4(5), 295-301. doi: S1091-8531(00)62380-7 [pii] 10.1067/mpa.2000.107898 [doi]
- Yadav, N. K., Almoqbel, F., Head, L., Irving, E. L. et Leat, S. J. (2009, Oct). Threshold determination in sweep VEP and the effects of criterion. *Doc Ophthalmol*, 119(2), 109-121. doi: 10.1007/s10633-009-9177-6
- Yuodelis, C. et Hendrickson, A. (1986). A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. . *Vision Res*, 26(6), 847-855.
- Zemon, V., Hartmann, E. E., Gordon, J. et Prunte-Glowazki, A. (1997, Sep). An electrophysiological technique for assessment of the development of spatial vision. *Optom Vis Sci*, 74(9), 708-716.

CHAPITRE III

ARTICLE 2 – PRENATAL EXPOSURE TO LEGACY CONTAMINANTS AND VISUAL ACUITY IN CANADIAN INFANTS: A MATERNAL-INFANT RESEARCH ON ENVIRONMENTAL CHEMICALS STUDY (MIREC-ID)

Article soumis à la revue *Environmental Health*

Prenatal Exposure to Legacy Contaminants and Visual Acuity in Canadian Infants: A Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals Study (MIREC-ID)

Polevoy, C. ^{a, b}, Arbuckle, T.E. ^d, Oulhote, Y. ^e, Lanphear, B.P. ^f, Cockell, K.A. ^g, Muckle G. ^h Saint-Amour, D.* ^{a, b, c}

^a Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada; ^b Département de psychologie Université du Québec à Montréal, Montréal, Qc, Canada; ^c Département d'ophtalmologie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada; ^d Population Studies Division, Environmental Health Science and Research Bureau, Health Canada, Ottawa, ON, Canada; ^e Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public health and health Sciences, University of Massachusetts at Amherst, MA, USA; ^f BC Children's Hospital, Simon Fraser University, Burnaby, Canada; ^g Nutrition Research Division, Food Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada, Ottawa, ON, Canada; ^hÉcole de psychologie, Université Laval and Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, Qc, Canada.

Running Head: **Environmental contaminants and visual acuity in infants**

*Corresponding author

Dave Saint-Amour

Université du Québec à Montréal

Department of Psychology

C.P.8888, Succ. Centre-Ville

Montréal, Qc, Canada

H3C 2P8

E-mail: saint-amour.dave@uqam.ca

3.1 Abstract

Background: Prenatal exposure to environmental contaminants can have deleterious effects on child development. While the psychomotor, cognitive and behavioural outcomes have been fully investigated in relation to chronic exposure, the association with visual functions remains unclear. The present study's aim was to assess the associations of prenatal exposure to legacy persistent organic pollutants and heavy metals with visual acuity in Canadian infants. The potential protective effects of selenium against Hg toxicity were also examined. **Methods:** Participants (mean corrected age = 6.6 months) were part of the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) study. Concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs), polybrominated diphenyl ethers (PBDE), lead and mercury were measured in maternal blood during pregnancy, as well as in the cord blood. The Teller acuity card test (TAC) (n = 429) and the visual evoked potentials in a sub-group (n = 63) were respectively used to estimate behavioural and electrophysiological visual acuity. Multivariable linear regression models were used to investigate the relationship between exposure to each contaminant and visual acuity measures, while controlling for potential confounders. Breastmilk selenium was taken into account in the mercury exposure analyses. **Results:** We observed no significant association between exposure to any contaminants and TAC, although PBDE were marginally associated with TAC. Analyses revealed a negative trend (p values < 0.1) between cord blood heavy metals and electrophysiological visual acuity, whereas PCB and PBDE showed no association. When adding breastmilk selenium concentration to the mercury models, this association became statistically significant for cord concentrations ($\beta = -3.41$, 95% CI = -5.96,-0.86), but also for blood levels at 1st and 3rd trimesters of pregnancy ($\beta = -3.29$, 95% CI = -5.69,-0.88). **Conclusions:** Our results suggest that subtle, but detectable alterations of infant electrophysiological visual acuity can be identified in a population exposed to very low mercury concentrations; selenium modifies this negative

association. Compared to behavioural visual acuity testing, electrophysiological assessment may be more sensitive in detecting visual neurotoxicity in relation with prenatal exposure to mercury.

Keywords: Visual acuity, Infants, Heavy metals, Persistent organic pollutants, Background levels, MIREC study.

3.2 Introduction

The impact of prenatal exposure to legacy environmental contaminants (ECs) in humans, such as polychlorinated biphenyls (PCBs) or methylmercury, have been widely investigated. Fetuses and young children are recognized as the most vulnerable population to the effects of contaminant exposure because they have increased absorption rates relative to body weight, and their immature body systems are not yet prepared to effectively metabolize, detoxify and excrete toxicants (Heyer et Meredith, 2017). Most chemicals can reach the fetus through transplacental transfer (Andersen *et al.*, 2000), while breastfeeding also constitutes a significant exposure source in infants, especially for persistent lipophilic compounds (Grandjean et Landrigan, 2006). Exposure to some ECs is known to interfere with gene expression and development of the central nervous system, possibly leading to potential neurodevelopmental effects later in life (Silveira *et al.*, 2007).

Heavy metal exposure is ubiquitous in human populations. Although lead (Pb) was banned from many commercial products in the 1970s (e.g., gasoline, paint, canned food), which substantially decreased the blood lead levels in the general population, exposure still occurs through dust inhalation, food and water ingestion (Tsoi *et al.*, 2016). Mercury (Hg), converted into its organic and most toxic form, methylmercury, accumulates and biomagnifies in the food chain. The main source of methylmercury exposure is from consumption of contaminated fish, but also from air and water for

inorganic Hg because of human activities (Gouvernement du Canada, 2004). Prenatal exposure to Hg following poisoning incidents have been linked to severe and various neurological impairments (Harada, 1995), and a large number of studies have subsequently shown alterations of cognitive functions, including attention, language, motor and intellectual performance, in children exposed to chronic lower levels of Pb or Hg (Grandjean *et al.*, 1997; Jacobson *et al.*, 2015; Shah-Kulkarni *et al.*, 2016). Despite an accumulating body of evidence that demonstrated that acute and long-term exposure to heavy metals clearly alters the integrity of the visual system (e.g., colour discrimination, contrast sensitivity, visual field constriction) (Altmann *et al.*, 1998; Fillion *et al.*, 2013; Harada, 1995), few studies have assessed the impact of chronic lower level exposure on visual function. Of those, studies conducted among fish-eating populations in the Faroe Islands, Madeira (Portugal) or Northern Québec (Nunavik) have shown that in school-aged children prenatal exposure to elevated levels of Pb or Hg were associated with visual alterations, as measured using visual evoked potentials (VEPs), (Ethier *et al.*, 2012; Murata *et al.*, 1999b; Saint-Amour *et al.*, 2006; Yorifuji *et al.*, 2013).

Among the persistent organic pollutants (POPs), polychlorinated biphenyls (PCBs) are one of the most studied organochlorine compounds in relation to human neurotoxicity. PCBs were commercialized in early 1930s and primarily used in the industrial and commercial fields (e.g., caulking compounds, lubricants, transformers, adhesives), until their production was banned in the United States and in Canada by the end of the 1970s (Gouvernement du Canada, 2006). Although their concentrations have tended to decrease over time (Ulbrich et Stahlmann, 2004), they are still measurable in biological samples of the general population. Structurally and chemically, polybrominated diphenyl ethers (PBDE) are similar to PCB. PBDE were mainly used as flame retardants in electronic and various other consumer products (e.g., home appliances, computers, furniture); however, manufacturing with PBDE was stopped in 2008 in Canada (Gouvernement du Canada, 2016a). The general population is exposed to

PBDEs via diet, but most significantly through house dust, so that young children are 3 to 9-fold more exposed than adults (Toms *et al.*, 2009). High doses of prenatal PCBs following poisoning incidents have been linked to severe developmental impairments, either neurological, sensorial or motor (Rogan *et al.*, 1988), while the effects of this type of exposure are not documented for PBDEs. Chronic lower levels of PCBs and PBDEs have also been associated with alterations in various cognitive functions (e.g., global intellectual functioning, attention and executive functions, memory) (Ethier *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2017a). Regarding visual functions, chronic prenatal exposure to PCBs has been linked to VEP alterations in children (Saint-Amour *et al.*, 2006). No information on the effects of PBDEs on visual functions is available in the literature.

As noted above, while cognitive outcomes have been investigated in relation to prenatal exposure to environmental chemicals, associations with visual development have been understudied. Although some alterations of visual processing have been reported, few studies have specifically examined visual functions, such as visual acuity, and even less among low-level exposed populations. To our knowledge, only two studies have examined the effects of prenatal background exposure to ECs (i.e., Pb, organic solvents and organophosphate insecticide) and visual acuity during development, showing subtle but measurable deleterious effects (Silver *et al.*, 2016; Silver *et al.*, 2018). Given the potentially asymptomatic nature of the visual alterations in the general population, visual acuity testing is entirely appropriate since it is an objective, effective and unbiased. It also offers advantageous methodological factors, supporting its use as a potential marker of developmental effects among infants: no verbal responses are needed, it is easy to administer, score, analyze and interpret, and standardized norms based on age are available (Courage et Adams, 1990). Given that visual acuity development begins during the prenatal period and matures until school age, it offers a large window of vulnerability to the effect of toxic insults.

Selenium is an essential nutrient known for its neuroprotective properties. Experimental animal models suggest that selenium might attenuate or modulate Hg neurotoxicity (Watanabe *et al.*, 1999). Evidence from human studies are more equivocal, where some found Selenium (Se) to be beneficial against Hg neurotoxicity (Fillion *et al.*, 2013), whereas others did not (Choi *et al.*, 2008). Despite these inconsistent results, it is important to control for selenium as a potential confounder or effect modifier when investigating Hg since it may mask potential neurotoxic effects of Hg. The goal of the present study was thus twofold. The primary aim was to assess the associations between prenatal low-level exposure to two classes of ECs, i.e., POPs (PCBs and PBDEs) and heavy metals (Hg and Pb), and visual acuity development both behaviourally and electrophysiologically in infants. The secondary aim was to assess the potential influence of selenium on the associations between Hg exposure and the visual outcomes.

3.3 Methods

Study setting and population

The participants were recruited as part of the *Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals* (MIREC), which was a national-level multisite biomonitoring program across Canada. Additional information about the MIREC cohort is detailed elsewhere (Arbuckle *et al.*, 2013). Briefly, a cohort of 2001 pregnant women was recruited from prenatal clinics during their first trimester (6 to < 14 weeks) during a 4-year enrolment period (2008-2011). Of those, 525 mother-infant pairs participated in a follow-up infant development study (MIREC-ID), which aimed to assess the role of prenatal exposure to ECs on infant health around 6 months of age, including visual acuity. Criteria for inclusion in the MIREC-ID study included birth as singleton, at ≥ 28 weeks of gestation, and without major congenital birth defects or neurological disorders. For the present study, out of the 525 mother-infant pairs, ninety

infants (17.1%) did not complete the visual assessment (e.g., lack of time or cooperation from the participant), and 6 (1.4%) were not included in the study because of suspected ocular abnormality (e.g., congenital cataracts, retinoblastoma) as screened by the red reflex test (Eventov-Friedman *et al.*, 2010), leaving a final sample of 429 mother-infant pairs. Considering that prenatal exposure to ECs might possibly be related to prematurity (Ribas-Fito *et al.*, 2002) and/or low birth weight (Chen Zee *et al.*, 2013), analyses were conducted among the sample as a whole. Sensitivity analyses were also conducted to examine the potential influence of premature and/or low birth weight infants (see below *Statistical Analysis*). Age at testing time was adjusted to gestational age for premature babies by subtracting the number of weeks of prematurity from chronological age at testing time (corrected age).

The MIREC and MIREC-ID studies were reviewed and approved by the ethics committees at Health Canada and recruitment sites. Parents consented prior to participation and were provided with information on the design and objectives of the study. All tests and measures were non-invasive and conducted by trained research nurses or research professionals.

Data collection

Biospecimen collection and chemical analyses.

Prenatal POPs concentrations (PCBs and PBDEs) were measured during the first trimester (6-13 weeks) in the maternal blood plasma and at birth in the cord blood plasma (Fisher *et al.*, 2016). However, POPs cord blood concentrations were excluded from analysis because 70.4-79.6% and 78.4-79.3% of the values were below the limit of detection (LOD), respectively for PCBs and PBDEs congeners. Maternal blood was collected in 10 mL K2 EDTA tubes; plasma was transferred into 2.5 mL pre-cleaned glass vials (Supelco®) and stored at -20°C. POPs concentrations were measured using

Agilent 6890 Network or 7890A gas chromatograph coupled to an Agilent 5973 Network or 5975C mass spectrometer (Agilent Technologies; Mississauga, Ontario, Canada). Among all POPs congeners available in the MIREC study, the sum of congeners -118, -138, -153 and -180 (Σ PCBs) was used as an indicator of PCB exposure, and the sum of congeners -47, -99 and -153 (Σ PBDEs) for PBDE exposure. This summation metric has been used for PCBs and PBDEs in epidemiological studies (Shy *et al.*, 2011; Vreugdenhil *et al.*, 2004a), considering that these congeners are highly correlated, generally found in higher levels in human blood samples and therefore, detectable in most participants. Total serum lipid concentrations were also measured in plasma. Total cholesterol (TC), free cholesterol (FC), triglycerides (TG) and phospholipids (PL) levels were measured in the samples by enzymatic methods combined with colorimetry (in g/L) at the laboratory of Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL; Québec, QC, Canada) and were used to calculate the total lipid level as $1.677*(TC-FC) + FC + TG + PL$ (Patterson *et al.*, 1991).

Lead and mercury were measured in maternal whole blood collected during the first (6-13 weeks) and third (32-34 weeks) trimester visits and in cord blood at delivery (Arbuckle *et al.*, 2016). Samples were analyzed by sample dilution followed by inductively coupled plasma mass spectrometry (PerkinElmer ELAN ICP-MS DRC II) analysis [ICP-MS DRC-II; Elan Perkin Elmer]. For analysis, prenatal exposure to heavy metals was estimated from two measures: 1) the cord whole blood concentrations, and 2) the average of maternal whole blood concentrations taken during the first and third trimesters, which are highly correlated ($r_s = > 0.70$, $ps < 0.001$) (see Table 4). This average measure of both exposure time points was obtained for 94.2% of the mothers, whereas for the remaining 5.8%, only one trimester was used because the other one was missing (4.9% and 1.0% had only 1st or 3rd trimester data, respectively). Cord blood measures were obtained for 100% of the participants. All maternal and cord blood chemical analysis were carried out at the Laboratoire de Toxicologie, Institut

National de Santé Publique du Québec (INSPQ) (Québec, QC, Canada), accredited by the Standards Council of Canada under ISO 17025 and CAN-P-43.

Selenium was measured in breast milk, which has been shown to be strongly correlated with selenium concentrations in cord blood and in maternal plasma during gestation (Levander *et al.*, 1987; Schramel *et al.*, 1988). Milk samples were expressed by the participants over multiple days between the 2nd and 10th weeks post-delivery. The milk was collected in 16 oz wide mouth amber I-CHEM® glass jars with fluoropolymer resin-liner polypropylene closure (Thermo Fisher Scientific, Rockwood, TN, USA) and 16 oz wide mouth TraceClean® clear plastic polyethylene jars (VWR International, Radnor, PA, USA). Milk samples were retained in the participant's refrigerators for up to three days, or if collected over longer periods were stored in their freezers (~4°C) at home until sample collection was complete. Samples were shipped frozen to Quebec Region Food Laboratory of Health Canada, an ISO 17025 accredited program, and analyzed for selenium concentration. After microwave digestion in a mixture of nitric and perchloric acids, samples were analyzed on an Agilent 7500c ICP-MS with Micromist nebulizer. Quality assurance was provided through contemporaneous analysis of standard materials including NIST 1549 (Non-fat Milk Powder). The limit of detection by this method was 0.004 µg/g for 1g sample.

Potential confounders

Based on prior knowledge and the literature, the following maternal variables, obtained from medical records and questionnaires administered during each trimester and at delivery, were examined as potential confounders: age, education (less than undergraduate university degree vs. undergraduate university degree or more), ethnicity (white/Caucasian vs. other), marital status (married or with some partner >1 year vs. other), household income (<\$10 000-50 000, 50 001-100 000, >100 000), birth country (foreign vs. Canada), pre-pregnancy BMI (<25, 25-29.9, ≥30 kg/m²), parity (0,

1, ≥ 2), smoking status during pregnancy (never, former or quit during 1st trimester vs. current or quit during the 3rd trimester), alcohol consumption during pregnancy (yes vs. no), and total lipids level. Total lipids in maternal blood plasma were treated as covariate in our POPs models to control for their bioaccumulative properties (Phillips *et al.*, 1989). Infant variables included: gestational age at delivery, sex (male vs. female), weight and length at testing time, corrected age at testing, breastfeeding duration (< 3 , $3-6$, ≥ 6 months) and head circumference.

Visual acuity assessments

Teller Acuity Cards

The Teller Acuity CardsTM (TAC) are recognized internationally as a rapid, reliable and effective assessment tool to assess subjective (behavioural) visual acuity development in infants (Hall *et al.*, 2000; Teller *et al.*, 1986b). The TAC was administered at various Canadian sites of the MIREC study for a total of 429 valid data. Of note, 17 subjects (3.96 %) showed extreme low scores based on the 99% confidence interval test norms. The TAC test is based on an automatic behaviour response called preferential looking, which is a preference to look at a stimulus versus a plain area when both are presented at the same time (Fantz, 1958a). The TAC uses laminated cards (25.5 x 55.5 cm), containing on one side the stimulus (a 12 x 12 cm square wave grating, with a contrast of 60-70%) and a gray area on the other side. The visual acuity score is expressed in cycles per degree of visual angle (cpd), where a higher value indicates better visual acuity. Trained research nurses, masked to the exposure concentrations, administered the TAC for the duration of approximately 10 minutes, under binocular viewing conditions. Each infant was seated on their parent's lap at 55 cm from the cards, which were presented progressively, from wide to narrower gratings (from 1.3 to 38 cpd). Visual acuity was estimated as the finest or thinnest stimulus that elicited a visual preference (expressed behaviourally by the infant), as judged by the experimenter

looking through a small peephole in the middle of the card. A more detailed description of the TAC procedure is offered elsewhere (Polevoy *et al.*, 2017).

Visual evoked potentials (VEP)

In addition to the TAC test, a subsample of infants ($n=72$), only at the Montreal site of the MIREC study (CHU Sainte-Justine), also completed an “electrophysiological” VA assessment using the sweep VEP paradigm (Tyler *et al.*, 1979). Nine participants (12.5%) were excluded because of incomplete VEP data due to tiredness or lack of cooperation, leaving a final sample of 63 participants. Infants were seated on their parent’s lap at 85 cm from the stimuli presented on a computer CRT monitor, while electrophysiological activity was recorded at the occipital cortex (Oz) using Ag/AgCl active electrodes. Stimuli were generated by Presentation software® and consisted of vertical sinusoidal gratings with a spatial frequency ranging from 1.0 to 13.5 cpd, with 80% contrast. Stimuli were swept at 12 reversals/s, with each grating displayed and recorded in 1-s segments. The protocol was repeated approximately 5 times depending on the infant’s cooperation. EEG data was acquired using the V-Amp system (Brain Products, Inc., Munich, Germany) and VEP signals were recorded and analyzed using Analyzer® software. The software calculated the mean amplitude value for each grating and estimated background noise levels using neighboured frequencies. The MATLAB® program (MathWorks, Inc.), was used to estimate visual acuity thresholds by applying linear extrapolation of the amplitude as a function of the spatial frequency. A more detailed procedure and characteristics of the extrapolation method can be found elsewhere (Polevoy *et al.*, 2017).

Statistical Analysis

The distributions and frequencies of all variables and covariates of interest were first examined for normality. To satisfy these assumptions, a log-10 transformation was

applied to all exposure data ($\sum$ PCBs, $\sum$ PBDEs, Hg and Pb). Moreover, a square root transformation was applied to the TAC scores, whereas VEP scores were normally distributed. After transformations, all data were normally distributed (skewedness values between ± 2). A semi-parametric left-censored method was applied to model the concentrations below the LOD for our ECs of interest. Specifically, we used a regression on order statistics method (Helsel, 2004), which performs regression on data greater than the LOD, assuming log normal percentiles to predict concentrations $\leq$ LOD. This procedure has been shown to be robust under the log-normal distribution (Shumway *et al.*, 2002).

Separate linear regression analyses were conducted to investigate the associations between each contaminant ($\sum$ PCBs, $\sum$ PBDEs, Hg and Pb) and visual outcomes (TAC and VEP) as categorical or continuous variables. Using the first approach, EC exposures were divided categorically based on the sample size of the outcome, which is into two groups for VEP scores ($\leq$ median and $>$ median, or “low” and “high” exposure level), and into three groups for TAC scores (0-33rd, 33-66th, 66-100th percentile ranks or “low”, “moderate” and “high” exposure). In both cases, the lowest exposure group was treated as the reference group. We next generated a multiple linear regression model on the continuous data (i.e., exposure was treated continuously) to specifically test linearity and improve statistical power to our models.

Covariates were selected based on theoretical *a priori* (e.g., infants corrected age, sex) and statistical associations. All potential variables associated with both prenatal concentrations (independent variables) and the visual outcomes (dependent variables) at $p \leq 0.2$ were considered as potential confounding factors and included in the final regression model (i.e., breastfeeding duration, maternal education, maternal birth country, maternal alcohol consumption during pregnancy, infant corrected age at testing time and infant sex). One variable was retained as a risk factor (i.e., smoking status during pregnancy) due to its association at $p \leq 0.2$ only with the visual outcomes

and was included in the final set of covariates. As mentioned above, maternal total lipids were added as covariate in all POP models.

Two sensitivity analyses were performed; 1) by excluding the 17 participants with outlier scores on the TAC, and 2) by excluding low birth weight and/or premature babies. These analyses were conducted only on the TAC model due to the too small sample size for VEP. Moreover, additional analyses were carried to investigate the potential influence of selenium on Hg models; 1) by adding selenium as a covariate to the Hg regression models, for both TAC and VEP models and 2) by using a stratified analysis based on selenium concentration, only for the TAC model.

All statistical analyses were performed using SPSS version 23 (IBM Corp.). The censoring method used to impute data with exposure <LOD was executed from the package NADA (*Nondetects and Data Analysis for Environmental Data*) of the R libraries. A 5% significance level was considered for significance for the association between ECs and visual outcomes.

3.4 Results

Descriptive statistics

Maternal characteristics are shown in **Table 3.1**. Average maternal age at enrollment was 31.87 years, and women were mostly born in Canada (86.7%) and well-educated. The majority did not smoke (94.4%) or drank (83.7%) during pregnancy.

Tableau 3.1 Maternal characteristics

<i>Variable</i>	Frequency n (%)
Age (years)	429 (100)
Mean (SD)	31.87 (4.73)
Total lipids (grams/liter)	424 (98.8)
Missing	5 (1.2)
Mean (SD)	6.19 (1.37)
Education	
Less than undergraduate university degree	144 (33.6)
Undergraduate university degree or more	283 (66.0)
Missing	2 (0.5)
Ethnicity	
White/Caucasian	380 (88.6)
Other	49 (11.4)
Marital status	
Married or with some partner for 1 year or more	408 (95.1)
Other	21 (4.9)
Household income (\$ CAD)	
< \$10 000 - 50 000	73 (17.0)
50 001 - 100 000	200 (46.6)
> 100 000	145 (33.8)
Missing	11 (2.6)
Birth country	
Foreign	57 (13.3)
Canada	372 (86.7)
Pre-pregnancy BMI (kilograms/meter³)	
< 25	235 (54.8)
25 - 29.9	92 (21.4)
≥ 30	69 (16.1)
Missing	33 (7.7)
Parity	
0	201 (46.9)
1	163 (38.0)
≥ 2	65 (15.2)
Smoking status (1st and 3rd trimester)	
Never, former or quit during 1st trimester	405 (94.4)
Current or quit during 3rd trimester	24 (5.6)
Alcohol consumption prior to pregnancy	
Yes	62 (14.5)
No	359 (83.7)
Missing	8 (1.9)

SD, standard deviation; BMI, Body Mass Index.

Infant characteristics are shown in **Table 3.2**. In our sample, fourteen (3.3%) babies were born moderately to late preterm (33 to < 37 weeks of gestation). Sixteen (3.7%) had a low birth weight (< 2500 g), of which seven were both premature and low birth weight. Infants were about 6 months of age (mean corrected age = 6.63) at testing time and were mostly still breastfed (72.7%). Female and male infants were approximately equally represented.

Tableau 3.2 Infant characteristics

<i>Variable</i>	Frequency n (%)	Mean (SD)	Median	IQR	Range min.-max.
Gestational age (weeks)	429 (100)	39.56 (1.41)	39.7	1.70	33.40 - 42.00
Corrected age at 6-month visit (months)	429 (100)	6.62 (0.9)	6.41	1.04	4.13 - 9.77
Weight at birth (grams)	427 (99.5)	3492.08 (511.6)	3473	680	1765 - 5070
Missing	2 (0.5)				
Length at birth (cm)	393 (91.6)	51.30 (2.56)	51.2	3.0	41.0 - 59.0
Missing	36 (8.4)				
Head circumference at 6-month visit (cm)	428 (99.8)	43.99 (1.49)	43.95	2.09	40.05 - 48.70
Missing	1 (0.2)				
Gender					
Male	223 (52.0)				
Female	206 (48.0)				
Breastfeeding duration (months)					
< 3	60 (14.0)				
3 to < 6	50 (11.7)				
≥ 6	312 (72.7)				
Missing	7 (1.6)				
TAC visual acuity score (cpd)	429 (100)	5.66 (2.97)	6.40	3.30	0.65 - 19.0
VEP visual acuity score (cpd)	63 (14.5)	8.98 (2.50)	8.89	3.60	3.20 - 13.95

IQR, interquartile range; SD, standard deviation; cm, centimeters; cpd, cycle per degree of visual angle; TAC, Teller acuity cards; VEP, Visual evoked potentials.

Table 3.2 also shows the mean visual acuity scores, i.e., 5.66 and 8.98 cpd for TAC and VEP respectively, where a higher cpd value indicates better visual acuity. These results are in the normal range for this age interval (i.e., between 4.1 and 9.8 months), and higher VEP compared to TAC scores are to be expected (Polevoy *et al.*, 2017). Infants who only did TAC testing ($M = 5.91$; $SD = 2.85$ cpd) and those who did both

TAC and VEP testing ($M = 5.56$; $SD = 2.93$ cpd), did not differ on TAC scores ($t_{(410)} = 0.87$, $p = 0.38$). Descriptive statistics for environmental contaminants of interest are presented in **Table 3.3**.

Tableau 3.3 Descriptive statistics of environmental contaminants and nutrient of interest

Contaminants <i>POPs</i>	Time of exposure	LOD, units	Missing value (%)	Detectable (%)	< LOD (%)	After imputation	Range min., max.	Mean (SD)	GM
PCB-118	1 st trim.	< 0.01 µg/L	4 (0.9)	313 (73.0)	112 (26.1)	425	0.0019, 0.13	0.018 (0.017)	0.014
PCB-138	1 st trim.	< 0.01 µg/L	4 (0.9)	394 (1.8)	31 (7.2)	425	0.0034, 0.43	0.035 (0.039)	0.026
PCB-153	1 st trim.	< 0.01 µg/L	4 (0.9)	416 (97.0)	9 (2.1)	425	0.0047, 0.93	0.062 (0.077)	0.045
PCB-180	1 st trim.	< 0.01 µg/L	4 (0.9)	400 (93.2)	25 (5.8)	425	0.0025, 1.10	0.046 (0.075)	0.030
ΣPCBs	1 st trim.		4 (0.9)	425 (99.1)	N/A	425	0.0237, 2.49	0.161 (0.197)	0.118
PBDE-47	1 st trim.	< 0.03 µg/L	10 (2.3)	273 (63.6)	146 (34.0)	419	0.0013, 4.00	0.095 (0.284)	0.041
PBDE-99	1 st trim.	< 0.02 µg/L	11 (2.6)	81 (18.9)	337 (78.6)	418	0.000029, 0.93	0.017 (0.060)	0.004 ^a
PBDE-153	1 st trim.	< 0.02 µg/L	10 (2.3)	182 (42.4)	237 (55.2)	419	0.000071, 2.90	0.060 (0.200)	0.013 ^a
ΣPBDEs	1 st trim.		11 (2.6)	418 (97.4)	N/A	418	0.0029, 7.83	0.171 (0.506)	0.075
Heavy Metals									
Lead (Pb)	1 st trim.	< 0.005 µmol/L	6 (1.4)	423 (98.6)	N/A	N/A	0.0080, 0.12	0.033 (0.018)	0.029
	3 rd trim.	< 0.005 µmol/L	22 (5.1)	405 (94.4)	2 (0.5)	407	0.0052, 0.14	0.032 (0.020)	0.027
	1 st /3 rd	< 0.005 µmol/L	2 (0.5)	427 (99.5)	N/A	427	0.0080, 0.11	0.033 (0.018)	0.029
	Cord	< 0.01 µmol/L	83 (19.3)	333 (77.6)	13 (3.0)	346	0.0086, 0.25	0.042 (0.024)	0.037
Mercury (Hg)	1 st trim.	< 0.6 nmol/L	6 (1.4)	385 (89.7)	38 (8.9)	423	0.2262, 39.00	4.273 (4.340)	2.834
	3 rd trim.	< 0.6 nmol/L	22 (5.1)	362 (84.4)	45 (10.5)	407	0.1501, 62.00	3.425 (4.208)	2.300
	1 st /3 rd	< 0.6 nmol/L	2 (0.5)	427 (99.5)	N/A	427	0.2371, 32.45	3.869 (3.736)	2.714
	Cord	< 2.0 nmol/L	83 (19.3)	288 (67.1)	58 (13.5)	346	0.2781, 44.00	5.263 (5.704)	3.451
Nutrient									
Selenium (Se)	Breastmilk	N/A, ng/g	176 (41.0)	253 (59.0)	N/A	N/A	10.80, 36.40	20.016 (4.501)	19.517

POPs, Persistent organic pollutants; GM, geometric mean; IC, confidence intervals; LOD, limit of detection; trim., trimester; 1st/3rd = mean of 1st and 3rd trimester; SD, standard deviation; SE, standard error of mean; N/A, not applicable or measurable.

^a Because of the high proportion of data <LOD (i.e., > 50%), arithmetic vs. geometric mean should be considered.

Blood samples taken during the 1st trimester of pregnancy showed that most of the women had detectable concentrations of PCBs, with congener 153 being, as expected, the most frequently detected (97.0% of the sample). PBDEs were detected less frequently for the same period (ranging from 18.9 to 63.6% depending on the congener). Heavy metals were highly detectable in all biological measures, cord blood showing higher mean values compared to mean 1st/3rd trimesters. In our sample, most of the women had detectable heavy metals in their blood (> 84%), which is highly representative of the whole MIREC cohort. Pb exposures throughout the whole

pregnancy were almost identical to the whole study sample (Arbuckle *et al.*, 2016), whereas Hg levels were slightly lower in our subsample. Independent *t*-tests (results not shown) revealed no significant difference in ECs concentrations between the subsample of participants in the present study ($n = 429$), and those who participated in the MIREC-ID study but for whom no visual outcome was available ($n = 96$). Intercorrelations between contaminants of interest and selenium, as well as between different time points of exposure, are presented in **Table 3.4**. Correlations between contaminants are in the low to moderate range (r 's < 0.38), whereas correlations between 1st and 3rd trimester exposure for heavy metals are high (r 's > 0.71).

Tableau 3.4 Intercorrelations among log-transformed concentrations of contaminants and selenium

	ΣPCBs	ΣPBDEs	Pb 1 st trim.	Pb 3 rd trim.	Pb 1 st /3 rd trim.	Pb cord	Hg 1 st trim.	Hg 3 rd trim.	Hg 1 st /3 rd trim.	Hg cord	Se
ΣPCBs											
ΣPBDEs	0.06										
Pb 1 st trim.	0.37**	0.01									
Pb 3 rd trim.	0.36**	0.05	0.76**								
Pb 1 st /3 rd trim.	0.38**	0.03	0.94**	0.93**							
Pb cord	0.33**	0.04	0.51**	0.57**	0.58**						
Hg 1 st trim.	0.33**	-0.02	0.30**	0.29**	0.31**	0.25**					
Hg 3 rd trim.	0.32**	-0.05	0.29**	0.29**	0.31**	0.22**	0.72**				
Hg 1 st /3 rd trim.	0.36**	-0.04	0.32**	0.31**	0.33**	0.25**	0.94**	0.91**			
Hg cord	0.34**	-0.06	0.24**	0.23**	0.25**	0.23**	0.69**	0.82**	0.79**		
Se	-0.03	0.02	0.05	0.10	0.07	0.17*	0.05	0.10	0.08	0.06	

† $p < 0.10$; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$ trim. = trimester.

Associations between ECs and behavioural visual acuity (TAC)

Table 3.5 show unadjusted and adjusted Beta coefficients for both types of analysis (categorically and continuously), for TAC visual acuity scores, for all contaminants of interest. Linear regression models using concentrations categorized in tertiles and in continuous log values revealed no association with ΣPCBs, before or after adjustment for covariates (all p -values > 0.05). Results were similar for ΣPBDEs, except for a

marginal positive association in the third/highest exposure tertile (unstandardized β for a 10-fold increase = 0.14, 95% CI = -0.01, 0.29, $p = 0.08$). As seen in **Table 3.5**, no statistically significant associations between heavy metals and TAC were found for both exposure time points (mean of 1st/3rd trimesters or cord blood), for either type of regression analysis (categorical or continuous).

Tableau 3.5 Linear regression analyses examining the association between contaminants and behavioural acuity scores (TAC)

Exposure		β unadjusted (95% CI)	β adjusted (95% CI)	n
ΣPCBs ^a (µg/L)	Tertile 1 (0.02 to 0.08)	Reference group	Reference group	133
	Tertile 2 (0.09 to 0.14)	0.009 (-0.139, 0.157)	0.040 (-0.114, 0.194)	138
	Tertile 3 (0.15 to 2.49)	0.023 (-0.125, 0.170)	0.008 (-0.155, 0.171)	138
	Continuous log-model	0.110 (-0.087, 0.308)	0.068 (-0.169, 0.305)	409
ΣPBDEs ^a (µg/L)	Tertile 1 (0.003 to 0.04)	Reference group	Reference group	136
	Tertile 2 (0.05 to 0.10)	0.035 (-0.113, 0.184)	0.060 (-0.094, 0.213)	130
	Tertile 3 (0.11 to 7.83)	0.160 (0.013, 0.307)*	0.138 (-0.014, 0.290)†	137
	Continuous log-model	0.075 (-0.057, 0.206)	0.063 (-0.071, 0.197)	403
cord Pb (µmol/L)	Tertile 1 (0.009 to 0.03)	Reference group	Reference group	114
	Tertile 2 (0.03 to 0.04)	-0.052 (-0.214, 0.111)	-0.038 (-0.205, 0.129)	111
	Tertile 3 (0.05 to 0.25)	-0.044 (-0.206, 0.119)	0.004 (-0.167, 0.175)	110
	Continuous log-model	-0.022 (-0.333, 0.289)	0.018 (-0.306, 0.342)	335
1 st /3 rd trimester Pb (µmol/L)	Tertile 1 (0.008 to 0.022)	Reference group	Reference group	136
	Tertile 2 (0.023 to 0.034)	0.019 (-0.128, 0.166)	0.059 (-0.092, 0.210)	138
	Tertile 3 (0.035 to 0.11)	0.012 (-0.135, 0.160)	0.028 (-0.131, 0.187)	137
	Continuous log-model	0.110 (-0.179, 0.398)	0.087 (-0.220, 0.393)	411
cord Hg ^b (nmol/L)	Tertile 1 (0.28 to 2.20)	Reference group	Reference group	115
	Tertile 2 (2.30 to 5.10)	0.085 (-0.080, 0.250)	0.080 (-0.088, 0.247)	105
	Tertile 3 (5.20 to 44.0)	0.065 (-0.096, 0.225)	0.122 (-0.050, 0.293)	115
	Continuous log-model	0.070 (-0.095, 0.235)	0.096 (-0.079, 0.272)	335
	Continuous log-model + Se	0.104 (-0.111, 0.319)	0.096 (-0.129, 0.321)	201
1 st /3 rd trimester Hg ^b (nmol/L)	Tertile 1 (0.24 to 2.00)	Reference group	Reference group	138
	Tertile 2 (2.01 to 4.00)	-0.058 (-0.205, 0.089)	-0.057 (-0.209, 0.095)	135
	Tertile 3 (4.05 to 32.45)	0.009 (-0.138, 0.156)	0.046 (-0.113, 0.205)	138
	Continuous log-model	-0.004 (-0.166, 0.158)	0.014 (-0.159, 0.187)	411
	Continuous log-model + Se	0.026 (-0.186, 0.239)	0.030 (-0.193, 0.254)	245

† $p < 0.10$; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$

We tested for a potential modifier effect of sex in our data, as often reported in epidemiological studies including one from the MIREC cohort (Desrochers-Couture *et al.*, 2018). Thus, the data were stratified between boys and girls and the regression models were rerun (see **Supplement 1 – Table 3.6**). Results were exactly the same for girls. For boys, the same pattern of results were observed, except for a significant

association between TAC score and Hg that was not present in the main analysis (**Table 3.5**). However, this association was not robust, as it was positive for cord Hg levels, but negative for the mean 1st/3rd trimester's Hg levels.

Tableau 3.6 Supplement material 1; Stratified analysis using infant's sexe (boys and girls) for the TAC model (n = 429)

		Boys		n
Exposure		β unadjusted (95% CI)	β adjusted (95% CI)	
Σ PCBs ^a	Tertile 1	Reference group	Reference group	67
	Tertile 2	0.029 (-0.192, 0.250)	0.083 (-0.150, 0.317)	76
	Tertile 3	0.058 (-0.160, 0.276)	0.017 (-0.229, 0.264)	71
	Continuous log-model	0.208 (-0.101, 0.518)	0.186 (-0.189, 0.560)	214
Σ BDEs ^a	Tertile 1	Reference group	Reference group	62
	Tertile 2	-0.015 (-0.240, 0.210)	0.011 (-0.230, 0.251)	72
	Tertile 3	0.154 (-0.068, 0.376)	0.129 (-0.107, 0.365)	78
	Continuous log-model	0.072 (-0.140, 0.285)	0.069 (-0.153, 0.291)	212
Pb cord	Tertile 1	Reference group	Reference group	61
	Tertile 2	-0.018 (-0.259, 0.224)	-0.020 (-0.270, 0.230)	59
	Tertile 3	-0.010 (-0.255, 0.235)	-0.016 (-0.276, 0.243)	55
	Continuous log-model	-0.037 (-0.515, 0.442)	-0.068 (-0.569, 0.434)	175
Pb 1st/3rd	Tertile 1	Reference group	Reference group	65
	Tertile 2	-0.028 (-0.252, 0.195)	-0.009 (-0.241, 0.224)	71
	Tertile 3	0.046 (-0.173, 0.266)	0.045 (-0.192, 0.282)	78
	Continuous log-model	0.199 (-0.237, 0.634)	0.146 (-0.321, 0.612)	214
Hg cord ^b	Tertile 1	Reference group	Reference group	45
	Tertile 2	0.099 (-0.162, 0.359)	0.136 (-0.131, 0.403)	58
	Tertile 3	0.216 (-0.033, 0.464) [†]	0.311 (0.036, 0.585)*	72
	Continuous log-model	0.190 (-0.060, 0.441)	0.216 (-0.063, 0.495)	175
	Continuous log-model + Se	0.204 (-0.100, 0.508)	0.264 (-0.068, 0.596)	108
Hg 1st/3rd	Tertile 1	Reference group	Reference group	60
	Tertile 2	-0.270 (-0.496, -0.045)*	-0.239 (-0.483, 0.005)*	70
	Tertile 3	-0.024 (-0.242, 0.194)	0.040 (-0.206, 0.285)	84
	Continuous log-model	0.008 (-0.240, 0.257)	0.029 (-0.244, 0.303)	214
	Continuous log-model + Se	0.058 (-0.263, 0.379)	0.141 (-0.205, 0.488)	127
		Girls		n
Exposure		β unadjusted (95% CI)	β adjusted (95% CI)	
Σ PCBs ^a	Tertile 1	Reference group	Reference group	66
	Tertile 2	0.016 (-0.180, 0.212)	-0.022 (-0.227, 0.183)	62
	Tertile 3	-0.049 (-0.250, 0.151)	0.000 (-0.207, 0.218)	67
	Continuous log-model	0.019 (-0.231, 0.269)	-0.034 (-0.336, 0.268)	195
Σ BDEs ^a	Tertile 1	Reference group	Reference group	74
	Tertile 2	0.089 (-0.106, 0.285)	0.082 (-0.116, 0.279)	58
	Tertile 3	0.158 (-0.037, 0.353) [†]	0.136 (-0.060, 0.332)	59
	Continuous log-model	0.075 (-0.088, 0.237)	0.066 (-0.099, 0.230)	191
Pb cord	Tertile 1	Reference group	Reference group	53
	Tertile 2	-0.089 (-0.307, 0.129)	-0.054 (-0.280, 0.171)	52
	Tertile 3	-0.078 (-0.293, 0.137)	0.026 (-0.197, 0.250)	55
	Continuous log-model	-0.004 (-0.406, 0.397)	0.136 (-0.275, 0.547)	160
Pb 1st/3rd	Tertile 1	Reference group	Reference group	71
	Tertile 2	0.067 (-0.125, 0.258)	0.153 (-0.043, 0.348)	67
	Tertile 3	-0.040 (-0.238, 0.158)	0.005 (-0.210, 0.219)	59
	Continuous log-model	0.007 (-0.373, 0.387)	0.024 (-0.380, 0.428)	197
Hg cord ^b	Tertile 1	Reference group	Reference group	70
	Tertile 2	0.097 (-0.112, 0.306)	0.089 (-0.118, 0.297)	47
	Tertile 3	-0.127 (-0.341, 0.087)	-0.068 (-0.298, 0.162)	43
	Continuous log-model	-0.076 (-0.297, 0.145)	0.004 (-0.228, 0.235)	160
	Continuous log-model + Se	-0.078 (-0.393, 0.237)	0.033 (-0.301, 0.367)	93
Hg 1st/3rd	Tertile 1	Reference group	Reference group	78
	Tertile 2	0.144 (-0.044, 0.333) [†]	0.110 (-0.083, 0.303)	65
	Tertile 3	-0.011 (-0.209, 0.186)	0.000 (-0.212, 0.212)	54
	Continuous log-model	-0.031 (-0.245, 0.182)	0.010 (-0.216, 0.235)	197
	Continuous log-model + Se	-0.049 (-0.335, 0.237)	-0.078 (-0.378, 0.222)	118

[†] $p < 0.10$; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$

Given the potential effect of selenium against Hg neurotoxicity reported in the literature (Cuvin-Aralar et Furness, 1991), further analyses were conducted to specifically verify the potential influence of selenium on the Hg associations. First, breast milk selenium was added as a covariate to the Hg regression models. As shown in **Table 3.5**, the associations between Hg (cord as well as mean 1st/3rd trimester exposures) on TAC scores did not change their direction, nor their strength after adjusting for selenium concentration. To further our investigation of the role of selenium in relation to Hg exposure, we also analyzed the regression models by stratifying the selenium distribution (**Table 3.7**). This analysis was only conducted for the TAC outcome because of the reduce sample size of the VEP assessment. Thus, two groups were created based on the median value of selenium concentration, i.e., the low-exposed group (< 19.80 ng/g) and the high-exposed group ($\geq$ 19.80 ng/g). This cut-off value was selected since it corresponds to the recommended Adequate Intake (AI) dietary reference for selenium among 0-12 months infants (i.e., between 15 and 20 μ g/day) (National Academy of Sciences, 2000). The analyses did not reveal any difference in the patterns of results for TAC scores in association to Hg exposure (see results in **Table 3.7**).

Tableau 3.7 Stratified analysis using selenium concentration (< and $\geq$ 19.80 ng/g) for the TAC model (n = 231)

		< Median		
Exposure		β unadjusted (95% CI)	β adjusted (95% CI)	n
Hg cord	Tertile 1	Reference group	Reference group	34
	Tertile 2	0.097 (-0.205, 0.398)	0.122 (-0.179, 0.424)	39
	Tertile 3	0.045 (-0.262, 0.352)	0.213 (-0.112, 0.538)	35
	Continuous log-model	0.072 (-0.227, 0.372)	0.212 (-0.122, 0.545)	108
Hg 1 st /3 rd	Tertile 1	Reference group	Reference group	43
	Tertile 2	-0.017 (-0.284, 0.251)	0.015 (-0.252, 0.282)	43
	Tertile 3	-0.039 (-0.316, 0.238)	0.049 (-0.249, 0.346)	38
	Continuous log-model	-0.010 (-0.290, 0.270)	0.110 (-0.205, 0.426)	124
		$\geq$ Median		
Exposure		β unadjusted (95% CI)	β adjusted (95% CI)	n
Hg cord	Tertile 1	Reference group	Reference group	31
	Tertile 2	0.033 (-0.303, 0.368)	0.020 (-0.339, 0.379)	25
	Tertile 3	-0.006 (-0.312, 0.301)	-0.053 (-0.388, 0.282)	37
	Continuous log-model	0.134 (-0.180, 0.447)	0.094 (-0.246, 0.434)	93
Hg 1 st /3 rd	Tertile 1	Reference group	Reference group	36
	Tertile 2	-0.040 (-0.334, 0.253)	-0.019 (-0.328, 0.290)	41
	Tertile 3	0.072 (-0.220, 0.364)	0.122 (-0.192, 0.437)	44
	Continuous log-model	0.056 (-0.273, 0.385)	0.064 (-0.282, 0.409)	121

† $p < 0.10$; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$

Two sensitivity analyses were also conducted to confirm our initial results. First, we reran the analysis for the TAC model excluding participants considered outliers because of extreme low behavioural acuity scores (< 1st percentile) based on the test norms (n = 17). The same results were obtained, except for the positive association between PBDEs and TAC that was no longer apparent when excluding outlier participants (see **Supplement 2 – Table 3.8**). Of note, these 17 infants did not statistically differ from the others (n = 429) in terms of age ($t(423) = -0.56$, $p = 0.58$) or exposure concentrations for Σ PBDEs ($t(419) = 0.94$, $p = 0.35$), Σ PCBs ($t(426) = -0.04$, $p = 0.97$), cord Hg ($t(347) = -1.71$, $p = 0.09$), mean trimesters Hg ($t(428) = -1.84$, $p = 0.09$), cord Pb ($t(347) = -0.74$, $p = 0.46$) or mean trimesters Pb ($t(428) = -0.44$, $p = 0.66$). The second sensitivity analysis excluded premature and/or low birth weight infants (n = 23) from the sample size. Once again, the results remain unchanged from

the initial analysis, except for the positive association between PBDEs and TAC that was no longer observed (see **Supplement 3 – Table 3.9**).

Tableau 3.8 Supplement material 2; Linear regression analyses examining the associations between contaminants and behavioral acuity scores (TAC), executed excluding 17 outliers (n = 412)

Exposure		β unadjusted (95% CI)	β adjusted (95% CI)	n
Σ PCBs ^a (µg/L)	Tertile 1 (0.02 to 0.08)	Reference group	Reference group	128
	Tertile 2 (0.09 to 0.14)	0.006 (-0.131, 0.143)	0.020 (-0.122, 0.162)	134
	Tertile 3 (0.15 to 2.49)	0.040 (-0.097, 0.177)	0.028 (-0.124, 0.179)	131
	Continuous log-model	0.105 (-0.077, 0.286)	0.064 (-0.156, 0.283)	393
Σ PBDEs ^a (µg/L)	Tertile 1 (0.003 to 0.04)	Reference group	Reference group	127
	Tertile 2 (0.05 to 0.10)	-0.049 (-0.187, 0.089)	-0.028 (-0.171, 0.115)	128
	Tertile 3 (0.11 to 7.83)	0.103 (-0.034, 0.240)	0.080 (-0.062, 0.221)	133
	Continuous log-model	0.053 (-0.069, 0.175)	0.036 (-0.088, 0.160)	388
cord Pb (µmol/L)	Tertile 1 (0.009 to 0.03)	Reference group	Reference group	114
	Tertile 2 (0.03 to 0.04)	-0.081 (-0.232, 0.070)	-0.063 (-0.216, 0.090)	110
	Tertile 3 (0.05 to 0.25)	0.011 (-0.142, 0.164)	0.050 (-0.108, 0.207)	105
	Continuous log-model	0.005 (-0.288, 0.298)	0.034 (-0.270, 0.338)	329
1 st /3 rd trimester Pb (µmol/L)	Tertile 1 (0.008 to 0.022)	Reference group	Reference group	132
	Tertile 2 (0.023 to 0.034)	0.053 (-0.083, 0.189)	0.091 (-0.049, 0.231)	132
	Tertile 3 (0.035 to 0.11)	0.039 (-0.098, 0.175)	0.068 (-0.079, 0.216)	131
	Continuous log-model	0.151 (-0.114, 0.416)	0.151 (-0.131, 0.433)	395
cord Hg ^b (nmol/L)	Tertile 1 (0.28 to 2.20)	Reference group	Reference group	112
	Tertile 2 (2.30 to 5.10)	0.071 (-0.082, 0.225)	0.063 (-0.093, 0.220)	103
	Tertile 3 (5.20 to 44.0)	0.097 (-0.055, 0.248)	0.141 (-0.020, 0.302)	110
	Continuous log-model	0.116 (-0.039, 0.271)	0.144 (-0.020, 0.308)	325
	Continuous log-model + Se	0.156 (-0.048, 0.360)	0.160 (-0.055, 0.374)	195
1 st /3 rd trimester Hg ^b (nmol/L)	Tertile 1 (0.24 to 2.00)	Reference group	Reference group	136
	Tertile 2 (2.01 to 4.00)	-0.006 (-0.142, 0.130)	-0.005 (-0.146, 0.135)	128
	Tertile 3 (4.05 to 32.45)	0.065 (-0.071, 0.201)	0.094 (-0.054, 0.241)	131
	Continuous log-model	0.055 (-0.095, 0.204)	0.074 (-0.086, 0.233)	395
	Continuous log-model + Se	0.080 (-0.116, 0.276)	0.083 (-0.125, 0.291)	235

† $p < 0.10$; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$

Tableau 3.9 Supplement material 3; Linear regression analyses examining the associations between contaminants and behavioral acuity scores (TAC), executed without low birth weight and premature babies (n = 389)

Exposure		β unadjusted (95% CI)	β adjusted (95% CI)	n
Σ PCBs ^a (µg/L)	Tertile 1 (0.02 to 0.08)	Reference group	Reference group	123
	Tertile 2 (0.09 to 0.14)	0.018 (-0.123, 0.160)	0.012 (-0.136, 0.160)	127
	Tertile 3 (0.15 to 2.49)	0.049 (-0.093, 0.190)	0.021 (-0.135, 0.178)	125
	Continuous log-model	0.094 (-0.092, 0.280)	0.054 (-0.172, 0.280)	375
Σ PBDEs ^a (µg/L)	Tertile 1 (0.003 to 0.04)	Reference group	Reference group	121
	Tertile 2 (0.05 to 0.10)	-0.059 (-0.201, 0.083)	-0.037 (-0.186, 0.111)	123
	Tertile 3 (0.11 to 7.83)	0.084 (-0.058, 0.226)	0.077 (-0.069, 0.223)	127
	Continuous log-model	0.048 (-0.079, 0.174)	0.036 (-0.092, 0.164)	371
cord Pb (µmol/L)	Tertile 1 (0.009 to 0.03)	Reference group	Reference group	110
	Tertile 2 (0.03 to 0.04)	-0.061 (-0.215, 0.092)	-0.059 (-0.217, 0.100)	105
	Tertile 3 (0.05 to 0.25)	0.036 (-0.121, 0.193)	0.058 (-0.107, 0.224)	98
	Continuous log-model	0.006 (-0.291, 0.303)	0.041 (-0.268, 0.351)	313
1 st /3 rd trimester Pb (µmol/L)	Tertile 1 (0.008 to 0.022)	Reference group	Reference group	127
	Tertile 2 (0.023 to 0.034)	0.053 (-0.087, 0.194)	0.081 (-0.064, 0.225)	127
	Tertile 3 (0.035 to 0.11)	0.036 (-0.105, 0.177)	0.061 (-0.092, 0.214)	123
	Continuous log-model	0.137 (-0.135, 0.408)	0.147 (-0.142, 0.437)	377
cord Hg ^b (nmol/L)	Tertile 1 (0.28 to 2.20)	Reference group	Reference group	106
	Tertile 2 (2.30 to 5.10)	0.101 (-0.056, 0.258)	0.076 (-0.084, 0.236)	101
	Tertile 3 (5.20 to 44.0)	0.112 (-0.043, 0.267)	0.131 (-0.035, 0.296)	106
	Continuous log-model	0.108 (-0.051, 0.267)	0.130 (-0.037, 0.298)	313
	Continuous log-model + Se	0.162 (-0.046, 0.369)	0.162 (-0.055, 0.380)	190
1 st /3 rd trimester Hg ^b (nmol/L)	Tertile 1 (0.24 to 2.00)	Reference group	Reference group	131
	Tertile 2 (2.01 to 4.00)	0.016 (-0.125, 0.158)	-0.005 (-0.151, 0.141)	119
	Tertile 3 (4.05 to 32.45)	0.071 (-0.068, 0.211)	0.085 (-0.066, 0.237)	127
	Continuous log-model	0.042 (-0.113, 0.196)	0.060 (-0.104, 0.225)	377
	Continuous log-model + Se	0.072 (-0.129, 0.273)	0.073 (-0.139, 0.285)	228

† $p < 0.10$; * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$

Associations between ECs and electrophysiological visual acuity (VEP)

Table 3.10 show unadjusted and adjusted Beta coefficients for both types of analysis (categorically and continuously), for VEP visual acuity scores, for all contaminants of interest. All linear regression models using contaminants concentrations categorized in two groups ($\leq$ and $>$ median) based on the sample size revealed no association with VEP acuity scores. As for continuous log value analyses, they also showed no clear pattern of association between VEP scores and POPs (Σ PCB, Σ PBDEs), as well as heavy metals (Pb and Hg) when using the 1st/3rd trimester concentrations. However, cord blood Pb (unstandardized β for a 10-fold increase = -2.99, 95% CI = -6.39, 0.40)

and cord blood Hg (unstandardized β for a 10-fold increase = -1.90, 95% CI = -4.14, 0.34), were marginally associated with a decrease of VEP visual acuity.

For the VEP, the initial marginal association between Hg and decrease of visual acuity in the continuous log model (**Table 3.10**) became statistically significant when selenium was added as covariate (unstandardized β for a 10-fold increase in cord blood Hg = -3.41, 95% CI = -5.96, -0.86). A similar significant decrease of VEP acuity was also revealed for the mean 1st/3rd trimester's Hg exposure (unstandardized β for a 10-fold increase in mean trimesters Hg = -3.29, 95% CI = -5.69, -0.88), which was not apparent before adjustment for selenium levels (**Table 3.10**).

Tableau 3.10 Linear regression analyses examining the associations between contaminants and electrophysiological acuity scores (VEP)

Exposure		β unadjusted (95% CI)	β adjusted (95% CI)	n
EPCBs ^a ($\mu\text{g/L}$)	$\leq$ Median (0.03 to 0.13)	Reference group	Reference group	32
	$>$ Median (0.14 to 2.49)	1.016 (-0.226, 2.257)	-0.251 (-1.746, 1.245)	31
	Continuous log-model	1.105 (-0.571, 2.781)	-0.490 (-2.903, 1.924)	63
EPBDEs ^a ($\mu\text{g/L}$)	$\leq$ Median (0.02 to 0.06)	Reference group	Reference group	31
	$>$ Median (0.07 to 2.25)	0.310 (-0.973, 1.592)	0.304 (-1.080, 1.689)	30
	Continuous log-model	0.584 (-0.977, 2.145)	0.664 (-1.073, 2.401)	61
cord Pb ($\mu\text{mol/L}$)	$\leq$ Median (0.01 to 0.04)	Reference group	Reference group	27
	$>$ Median (0.05 to 0.14)	-0.168 (-1.609, 1.273)	-0.288 (-1.813, 1.238)	23
	Continuous log-model	-1.523 (-4.728, 1.682)	-2.993 (-6.386, 0.400) [†]	50
1 st /3 rd trimester Pb ($\mu\text{mol/L}$)	$\leq$ Median (0.02 to 0.03)	Reference group	Reference group	32
	$>$ Median (0.04 to 0.11)	-0.137 (-1.405, 1.131)	-0.999 (-2.426, 0.428)	31
	Continuous log-model	-0.218 (-3.587, 3.152)	-2.054 (-5.726, 1.619)	63
cord Hg ^b (nmol/L)	$\leq$ Median (0.48 to 4.80)	Reference group	Reference group	25
	$>$ Median (5.0 to 33.0)	-0.447 (-1.879, 0.984)	-1.268 (-2.832, 0.295)	25
	Continuous log-model	-0.980 (-2.913, 0.954)	-1.899 (-4.139, 0.341) [†]	50
	Continuous log-model + Se	-1.318 (-3.673, 1.037)	-3.410 (-5.964, -0.856) [*]	28
1 st /3 rd trimester Hg ^b (nmol/L)	$\leq$ Median (0.44 to 3.80)	Reference group	Reference group	32
	$>$ Median (3.85 to 32.45)	0.411 (-0.853, 1.675)	-0.108 (-1.456, 1.240)	31
	Continuous log-model	-0.333 (-2.225, 1.558)	-1.059 (-2.998, 0.879)	63
	Continuous log-model + Se	-1.791 (-4.298, 0.717)	-3.285 (-5.687, -0.883) [*]	33

[†] $p < 0.10$; ^{*} $p \leq 0.05$; ^{**} $p \leq 0.01$

3.5 Discussion

This study aimed to assess the potential neurotoxic impact of prenatal low-level exposure of two classes of legacy ECs (POPs and heavy metals) on visual acuity, among 6-month-old healthy infants from the Canadian general population. No association between prenatal PCBs exposure and any of the visual acuity outcomes (TAC or VEP) was observed. For PBDEs, results suggested a marginal increase of TAC scores in the highest exposure tertile. Although prenatal exposure to heavy metals were unrelated to TAC scores, cord heavy metals were marginally associated with decreased VEP acuity scores. Regarding Hg, we showed that breast milk selenium moderated associations between Hg and VEP acuity, as revealed by the emergence of significant negative associations when selenium was entered in the Hg regression models, either for cord blood Hg or mean 1st/3rd trimesters Hg concentrations.

Associations between POP exposure and visual function

When we looked at the sample as a whole ($n = 429$), the highest tertile of Σ PBDEs exposure, which is equivalent to concentrations between 0.1 and 7.83 $\mu\text{g/L}$, was marginally associated with increase behavioural (TAC) visual acuity. This result was somewhat unexpected given the low level of exposure in this study cohort and the positive direction of the association. However, sensitivity analyses (Supplements 2 and 3) on participants without extreme scores or being premature/low birth weight revealed that this Σ PBDEs/TAC association was no longer detectable, suggesting that initial association was mostly created by the influence of outlier scores on the fit of the regression line. In another point of view, it is not uncommon to obtain positive associations between exposure and neurodevelopmental outcomes in epidemiological studies, mostly when examining the impact of very low exposure, as found in the general population. For example, in the Dutch COMPARE study cohort, prenatal

exposure to POPs (PBDEs and PCBs) has been associated both positively and negatively to neurodevelopmental outcomes at age 5-6 years (Roze *et al.*, 2009).

In regard to the visual domain, there is very limited evidence of deficits in relation to prenatal POPs exposure. To the best of our knowledge, none of the POPs of interest (PCBs or PBDEs) have been previously examined in regard to visual acuity. The only data available in the literature come from a few VEP studies investigating prenatal exposure to PCBs in relation to visual processing, i.e., the cortical responses evoked by a visual stimulus. These studies, assessing a global visual outcome rather than acuity which is more specific, reported no significant association (Boucher *et al.*, 2010; Ethier *et al.*, 2012; Grandjean *et al.*, 2001a; Saint-Amour *et al.*, 2006). Moreover, in line with our findings, no significant association between prenatal exposure to chlordecone, a POP pesticide that was intensively used in the French West Indies, and TAC visual acuity was observed among 7-month-old Guadeloupean infants (Dallaire *et al.*, 2012).

In addition to prenatal exposure, postnatal exposure to POPs has been studied in association with visual functions. It is important to point out, however, that because of the bioaccumulative properties of the POPs compounds and their long half-life, early postnatal exposure is not totally independent of prenatal exposure. In comparison with prenatal exposure, some VEP studies have shown subtle deficits associated with postnatal exposure to POPs. For instance, background perinatal levels of various POPs (i.e., PCBs, DDE, DDT) in colostral milk have been found to be associated with VEP alterations at 12 months of age (Riva *et al.*, 2004). Furthermore, subtle VEP delays were reported among Inuit children from Arctic Québec (Canada) exposed to current levels of PCBs (Saint-Amour *et al.*, 2006). However, PCBs concentration in this population is nearly 2 to 4-fold higher than the one measured in Southern Québec and the United States, and more than 10-fold higher when compared to the present cohort (Muckle *et al.*, 2001). Finally, among adults, only one study reports a statistically significant impact of POPs exposure on vision (i.e., reduced colour discrimination,

visual field constriction) in association with long-term and high exposure to PCBs throughout adulthood (Kilburn, 2000).

It has been previously suggested that each class of ECs could have their own particular sphere of brain alterations or deficits (e.g., sensory vs. cognitive) (Boucher *et al.*, 2014). Our results and the ones found in the literature support the notion that PCBs, and probably other POPs, might predominantly affect information processing in the cognitive domain (e.g., executive functions, visuospatial abilities, attention) (Forns *et al.*, 2012b; Roze *et al.*, 2009). Also, there is increasing literature showing cognitive and behavioural alterations in relation to very low-level exposure, either for PCBs or PBDEs (Lam *et al.*, 2017; Linares *et al.*, 2015). In the general Canadian population, a recent MIREC behavioural study in infants reported that prenatal PBDEs were associated with a higher propensity to frustration at age 7 months (Oulhote *et al.*, 2018).

Associations between heavy metal exposure and visual function

In contrast to POPs, the vulnerability of the visual system to heavy metal exposure is well known. For instance, occupational exposure to Pb or Hg can disrupt specific visual functions (i.e., colour discrimination, contrast sensitivity, visual acuity) (Barboni *et al.*, 2009; Ekinici *et al.*, 2014), as well as some physiologic aspects of the eye (i.e., visual field constriction, lenticular changes) (Korogi *et al.*, 1997; Mulak *et al.*, 2008). In children, VEP studies have reported significant associations between prenatal (Ethier *et al.*, 2012; Murata *et al.*, 1999b; Saint-Amour *et al.*, 2006; Yorifuji *et al.*, 2013) and postnatal (Pojda-Wilczek *et al.*, 2005; Saint-Amour *et al.*, 2006) chronic exposure to heavy metals and visual processing deficits.

However, few studies have looked at specific visual functions such as visual acuity or contrast sensitivity, and the current data are equivocal. For example, deficits in contrast sensitivity, but not visual acuity, have been found among Bohemian children from

Czech Republic exposed to current Hg (Hudnell *et al.*, 1996). In the Faroe Islands, prenatal Hg has not been clearly associated with contrast sensitivity deficits among 7-year-old children (Dahl *et al.*, 1996). Even fewer studies are available regarding exposures at current low levels. In one cohort study of 6-year-old children of the German general population exposed to heavy metals ($n = 384$), Altmann *et al.* (Altmann *et al.*, 1998) reported no associations with Hg exposure, but suggested associations between postnatal Pb and some of the VEP latencies, suggesting prolonged neural time conduction and/or reduced intracortical activity. These results were, however, marginal as only 3 VEP outcomes over 21 were found to be statistically significant. In the same study, the assessment of psychophysical contrast sensitivity was done (i.e., where stimuli are presented at various levels of contrast, until a threshold is reached at which the subject can no longer judge the stimulus as perceptible). The results showed impaired contrast sensitivity scores with increasing postnatal Hg exposure for some spatial frequencies but in a subtle and an inconsistent way (i.e., for 1.5 and 3 cpd in the right eye, and 3 and 18 cpd in the left eye). No statistically significant associations was found for Pb. Although these results suggest the alterations of visual functions in associations to Hg and Pb might be modest, another study in the same cohort showed that visual acuity and contrast sensitivity in particular are nevertheless important variables to take into account in multiple regression model when assessing cognitive outcomes (i.e., in visual sustained attention task) (Walkowiak *et al.*, 1998).

To our knowledge, only one other cohort study has investigated infant sensory function in relation to background-level Pb exposure (Silver *et al.*, 2016). Prenatal Pb exposure was measured in a large study ($n = 1019$) in rural northeastern China at various time points, i.e., during mid- (≈ 15.5 weeks), late pregnancy (≈ 39 weeks), and at delivery (cord blood). Regression analyses where exposure was categorized in tertiles for maternal whole blood (<2 , $2-3.8$, >3.8 $\mu\text{g/dL}$) and cord blood (<2 , $2-3.2$, >3.2 $\mu\text{g/dL}$) showed that TAC scores among neonates were lower in association with higher late-pregnancy Pb. Compared to the TAC scores of infants born from mothers who had low

late-pregnancy Pb, those whose mothers had higher late-pregnancy Pb (i.e., 2-3.8 and > 3.8 $\mu\text{g/dL}$) had respectively mean TAC scores that were 7.2 and 8.5% lower. There was no significant association between TAC scores and the other time points of Pb measurement (i.e., mid-pregnancy or cord blood). In line with this study, we examined exposures at different time points during pregnancy, i.e., 1st and 3rd trimesters and at birth (cord blood). In our sample, average Pb concentrations during the 3rd trimester was 0.032 $\mu\text{mol/L}$ (i.e., 0.66 $\mu\text{g/dL}$) and the most highly exposed group (third tertile) for mean 1st/3rd trimester exposure was subject to concentrations equivalent to 0.035 to 0.11 $\mu\text{mol/L}$ (i.e., 0.72 to 2.28 $\mu\text{g/dL}$). Therefore, the highest Pb exposure group in our sample is approximately equivalent to the lowest Pb exposure group of the Chinese study (i.e., <2 $\mu\text{g/dL}$). We did not find any significant association between exposure during pregnancy and TAC scores. However, we did find a marginal negative association between VEP visual acuity scores and Pb cord blood, where for a 10-fold increase in cord Pb exposure, there was a decrease tendency of 3 cpd in VEP acuity, which is clinically significant. Interestingly, a reduction of about the same magnitude in VEP acuity scores (2.94 cpd) has been reported in children exposed prenatally to solvents (Till *et al.*, 2005).

In the Chinese cohort study (Silver *et al.*, 2016), Pb concentrations were higher for maternal blood during pregnancy compared to cord blood. In the present MIREC cohort study, however, cord blood levels were slightly higher compared to maternal blood, as reported elsewhere (Kim *et al.*, 2015; Kopp *et al.*, 2012). The biological distribution of Pb during pregnancy is not well understood, and a U-shaped pattern over the trimesters has been proposed, at least in populations with relatively high levels (i.e. $\geq 2 \mu\text{g/dL}$) (Arbuckle *et al.*, 2016). Many variables can possibly modify Pb exposure during pregnancy, such as calcium or iron intake, smoking, maternal age and socioeconomic status (Hertz-Picciotto *et al.*, 2000). Although we might think that the time window with the highest levels of Pb during the pregnancy is the most powerful

to predict infant neurodevelopment, this is not necessarily the case. For instance, infants chronically exposed to prenatal Pb from the Mexico City cohort, showed a significant reduction in the Bailey mental development index in association with the 1st trimester exposure, but not the 2nd or the 3rd, although the levels between the 3 time periods were quite similar (Hu *et al.*, 2006). In another study, exposure during the 3rd trimester (28-36 weeks) was found to be the most sensitive period to predict school-age child intellectual development, even though the Pb blood levels of the second trimester were slightly higher (Schnaas *et al.*, 2006). This reinforces the concept of critical developmental window and the knowledge that a toxic insult can cause more persistent and irreversible damage if it occurs during an exponential development phase (Grandjean et Landrigan, 2014).

By contrast to Pb, the most important associations with visual acuity in the present study were observed for Hg exposure, which has not previously been assessed by any other cohort study as far as general population and exposure at background levels are concerned. We found that the initial association between VEP scores and cord Hg exposure became statistically significant after adjustment for breast milk selenium (Se) concentration, so that a 10-fold increase in Hg concentration was associated with a 3.4 cpd decrease of acuity. Also, a significant association emerged between mean 1st/3rd trimester Hg exposure and VEP, again when Se was added to the model. These results are consistent with other epidemiological studies that did not find significant associations between Hg exposure and neurodevelopmental outcome before adjusting for selenium in their regression models (Boucher *et al.*, 2010; Yorifuji *et al.*, 2013). Selenium is an essential trace mineral that is known for its antioxidant properties. Several animal studies have demonstrated that Se intake may alter MeHg toxicity, reducing reproductive and developmental alterations (Beyrouy et Chan, 2006). Even though clear evidence in epidemiological studies is lacking, some have proposed that selenium may have neuroprotective effects against human Hg toxicity (Li *et al.*, 2016). The mechanisms underlying the protective effect of selenium on Hg are complex and

the physiologic functions of Se in human brain are not well understood, probably involving protection against oxidative stress and regulation of neuronal and thyroid function and metabolism (Rayman, 2000). Using stratified analysis based on the median value of Se in breast milk ($<$ or ≥ 19.80 ng/g), we did not find significant difference in the relationship between Hg and TAC scores. This is not so surprising considering that the great majority of our participants reached the recommended intake of Se based on the Adequate intake for this particular age group (i.e., between 15 and 20 $\mu\text{g/day}$). Also, 87% of the sample presented a Se value of > 15 ng/g, which is coherent to the average concentration of Se in breastmilk measured in North America (i.e., 15 to 20 $\mu\text{g/L}$) (Levander *et al.*, 1987). Therefore, our stratified analysis approach was probably lacking sensitivity to capture group differences since the Se levels in the low-level group was actually not low. Also, the important time difference between the measurement of Se (in breast milk between the 2nd and the 10th postnatal weeks) and prenatal Hg (during pregnancy and at delivery) constitutes another limit of this stratified analysis, although it has been reported that maternal blood selenium (before delivery), cord blood and maternal milk are strongly correlated ($r_s > 0.6$) (Schramel *et al.*, 1988).

Visual acuity as a marker of subtle neurotoxicity to low-level ECs

Several molecular and cellular processes have been implicated in the neurotoxicity of both Hg and Pb, such as impairments in neural differentiation, synaptogenesis and myelination (Costa *et al.*, 2004a). It can be hypothesized that the subtle reduced visual acuity observed in our study in relation to prenatal heavy metals exposure might be linked to a delay or alteration of the myelination of the visual tract, which has also been proposed in studies that found slower processing speed using VEP or neurobehavioural tasks (Ethier *et al.*, 2012; Saint-Amour *et al.*, 2006). Moreover, the visual acuity function has a large critical period of development, from the embryogenic period to school age (Mayer et Dobson, 1982), which suggests that potential alterations might

originate from both prenatal and/or early postnatal periods. There is increasing evidence about delayed neurotoxicity in humans, principally for Hg exposure, which is clearly established in animal models (Rice, 1996). Thus an early insult to the visual system can have long-term adverse consequences on some maturational processes (e.g., synaptic remodeling and pruning) (Huttenlocher *et al.*, 1982), which might lead to functional alterations on later neurodevelopment. This notion implies that behavioural visual acuity can be in the normal range at 6 months of age, as observed in the present study with the TAC, but can decrease later in life in association with prenatal exposure.

Comparison of exposure levels with other general population cohort studies

Prenatal heavy metals exposure in this study were among the lowest of all other general population cohort studies carried out around the globe, as for example, in Korea (Jeong *et al.*, 2017), the UK (C.M. *et al.*, 2014) or Spain (Garcia-Esquinas *et al.*, 2013). This result is in accordance with the study of Foster *et al.* (Foster *et al.*, 2012), which showed lower levels of Pb and Hg in pregnant Canadian women, compared to those reported in the other international studies. Although our Canadian maternal blood levels were very low, they are in the same range as those reported in some U.S. general population cohorts (Bloom *et al.*, 2012; Sanders *et al.*, 2012).

In our sample, levels of PCBs were also lower than the ones measured in the U.S. (Gray *et al.*, 2005), and up to 5 to 9-fold lower than European levels (Ibarluzea *et al.*, 2011; Meijer *et al.*, 2008). For PBDEs, maternal levels were also 4 to 5 times lower than the ones found in the U.S. (Chen *et al.*, 2014; Vuong *et al.*, 2015), but higher than the ones found in Europe (Caspersen *et al.*, 2016; Roze *et al.*, 2009), which is in accordance of higher exposure in North America compared to Europe or Asia. PBDE-153 exposure in our sample was similar to two other cohort studies carried in Canada (Abdelouahab *et al.*, 2013; Foster *et al.*, 2012).

Despite the very low-levels of environmental contaminants measured in our sample, maternal mercury exposure was significantly associated with lower electrophysiological visual acuity score, when selenium was added to the regression model. The results found in the present study are coherent with the recent body of literature suggesting subtle but measurable negative associations between neurodevelopmental outcomes and very low-level exposure in the general population.

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first study to examine background low-levels of ECs in relation to visual acuity development in Canada. This study has a number of strengths. Regarding heavy metals exposure, three prenatal time points were measured during the pregnancy, which allows a certain temporal specificity when looking at potential neurotoxic effects. Lifestyle, anthropometric and demographic questionnaires, which were assessed multiple times during pregnancy and at delivery were also very detailed, providing precise and repeated covariate data. This study, however, is limited by the fact that for POPs exposure, only the 1st trimester exposure was available, compared to the addition of the 3rd trimester and cord blood for heavy metals, which might have decreased the possibilities of finding effect on visual acuity development. Also, we did not investigate potential additive or synergic effects between ECs, which might have masked possible interactions. Selenium in breast milk was considered as an indirect indication of maternal status during pregnancy. However, some limitations arise from the distance in time between both measurement. From a statistical point of view, only deleterious effects on VEP have been found. However, our sample size for the latter analysis was very limited, and even more when selenium was added to the model. Finally, mothers in our sample were on average of a higher socio-economic class than the general population of women giving birth in Canada at the same time (Arbuckle *et al.*, 2013), which can explain some of the lower levels of exposure and the possible interaction of protective factors in the effect of ECs on visual development. This

subsample represents a specific upper class that might exhibit lower risk in terms of neurotoxic effects as compared to the overall Canadian population and therefore, our results cannot be generalized to the entire Canadian population. Future studies should aim to replicate these findings in a larger sample and in other countries.

3.6 Conclusion

In this study, visual acuity among 6-month-old infants was assessed using two approaches: the behavioural (TAC) and electrophysiological methods (VEP). Using TAC, no alteration in the visual acuity function was detected. However, using VEP, we found subtle alterations in visual acuity function measured in association with very low levels of prenatal heavy metals, whereas no association was found with prenatal POPs exposure. These results are consistent with the emerging literature supporting the idea that even at background/low levels, exposure to some ECs can have subclinical but measurable impact on child development. Our results also suggest that the VEP assessment might be somehow more sensitive to detect subclinical alterations to developmental exposure. It is noteworthy that TAC is a behavioural test that requires visuomotor integration and oculomotor responses (Sokol *et al.*, 1992a). Thus, both tests assess visual acuity function but not by measuring the same brain structures; whereas the TAC reflects the integrity of a relatively large visual brain network, the VEP are more specific to the visual cortex activity. Subtle visual alterations during infancy may cause long-term consequences on cognition and learning at school age. Our results suggest that more epidemiological studies should assess visual function development in relation to prenatal EC exposure, not only as a covariate but as a variable of interest.

3.7 Declarations and acknowledgments

Ethics approval and consent to participate

The MIREC study was reviewed and approved by the ethics committees at Health Canada and recruitment sites. The visual acuity testing were also approved by the ethics committees. Parents consented prior to participation and were provided with information on the design and objectives of the study. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and material

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

The MIREC Study was funded by Health Canada's Chemicals Management Plan, the Canadian Institute of Health Research (grant # MOP - 81285) and the Ontario Ministry of the Environment. The MIREC-ID Study was funded by Health Canada's Chemicals Management Plan.

Authors' contributions

CP conducted electrophysiological visual acuity testing, data analyses and drafted the manuscript. DSA and GM conceived the study, oversaw its coordination and advised the interpretation of the data. TEA and BPL helped oversee the study and advised the interpretation. YO and KAC participated in the data analysis. All authors have been involved in drafting the manuscript and/or revising it and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors are grateful to the families who participated in the MIREC study, and to the dedicated site investigators, and the coordinating centre staff for recruiting the participants, collecting and managing exposure data. We specifically thank the nursing teams who administered the Teller acuity cards, and research laboratory manager Mathieu Simard who helped at testing and analyze electrophysiological data at the CHU Sainte-Justine. We also thank Emmanuel Ouellet for his help in coordinating the study, and Pascal Lapointe of the Quebec Region Food Laboratory, Health Canada.

3.8 References

- Abdelouahab, N., Langlois, M. F., Lavoie, L., Corbin, F., Pasquier, J. C. et Takser, L. (2013, Sep 01). Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *Am J Epidemiol*, 178(5), 701-713. doi: 10.1093/aje/kwt141
- Altmann, L., Sveinsson, K., Kramer, U., Weishoff-Houben, M., Turfeld, M., Winneke, G. et Wiegand, H. (1998, Jan-Feb). Visual functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels. *Neurotoxicol Teratol*, 20(1), 9-17. doi: S0892036297000706 [pii]
- Andersen, H. R., Nielsen, J. B. et Grandjean, P. (2000, Apr 3). Toxicologic evidence of developmental neurotoxicity of environmental chemicals. *Toxicology*, 144(1-3), 121-127.
- Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Fisher, M., Davis, K., Liang, C. L., Lupien, N., . . . Ouellet, E. (2013, Jul). Cohort profile: the maternal-infant research on

- environmental chemicals research platform. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 27(4), 415-425. doi: 10.1111/ppe.12061
- Arbuckle, T. E., Liang, C. L., Morisset, A. S., Fisher, M., Weiler, H., Cirtiu, C. M., . . . Fraser, W. D. (2016, Nov). Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere*, 163, 270-282. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.08.023
- Barboni, M. T., Feitosa-Santana, C., Zachi, E. C., Lago, M., Teixeira, R. A., Taub, A., . . . Ventura, D. F. (2009, Dec). Preliminary findings on the effects of occupational exposure to mercury vapor below safety levels on visual and neuropsychological functions. *J Occup Environ Med*, 51(12), 1403-1412. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181bca9ea [doi]
- Beyrouthy, P. et Chan, H. M. (2006, Jan-Feb). Co-consumption of selenium and vitamin E altered the reproductive and developmental toxicity of methylmercury in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 28(1), 49-58. doi: 10.1016/j.ntt.2005.11.002
- Bloom, M. S., Fujimoto, V. Y., Steuerwald, A. J., Cheng, G., Browne, R. W. et Parsons, P. J. (2012, Nov). Background exposure to toxic metals in women adversely influences pregnancy during in vitro fertilization (IVF). *Reprod Toxicol*, 34(3), 471-481. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.06.002
- Boucher, O., Bastien, C. H., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, J. L., . . . Muckle, G. (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., Muckle, G., Jacobson, J. L., Carter, R. C., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., . . . Jacobson, S. W. (2014, Mar). Domain-specific effects of prenatal exposure to PCBs, mercury, and lead on infant cognition: results from the Environmental Contaminants and Child Development Study in Nunavik. *Environ Health Perspect*, 122(3), 310-316. doi: 10.1289/ehp.1206323
- Taylor, C.M., Golding, J. et Edmond, A.M. (2014). Lead, cadmium and mercury levels in pregnancy: the need for international consensus on levels of concern. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 5(1), 16-30.
- Santé Canada. (2006). *PCBs It's Your Health* Canada Récupéré de <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/healthy-living/your-health/environment/pcbs.html>

- Gouvernement du Canada. (2016a). *Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs)*
Public summary Canada : Gouvernement du Canada.
- Gouvernement du Canada (2004). *Mercury: Your Health and the Environment: A Resource Tool* Récupéré de <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/mercury-your-health-environment-resource-tool.html>
- Caspersen, I. H., Aase, H., Biele, G., Brantsaeter, A. L., Haugen, M., Kvaalem, H. E., . . . Knutsen, H. K. (2016, Sep). The influence of maternal dietary exposure to dioxins and PCBs during pregnancy on ADHD symptoms and cognitive functions in Norwegian preschool children. *Environ Int*, 94, 649-660. doi: 10.1016/j.envint.2016.06.033
- Chen, A., Yolton, K., Rauch, S. A., Webster, G. M., Hornung, R., Sjodin, A., . . . Lanphear, B. P. (2014, May 28). Prenatal Polybrominated Diphenyl Ether Exposures and Neurodevelopment in U.S. Children through 5 Years of Age: The HOME Study. *Environ Health Perspect*. doi: 10.1289/ehp.1307562
- Chen Zee, E., Cornet, P., Lazimi, G., Rondet, C., Lochard, M., Magnier, A. M. et Ibanez, G. (2013, Oct). [Impact of endocrine disrupting chemicals on birth outcomes]. *Gynecol Obstet Fertil*, 41(10), 601-610. doi: 10.1016/j.gyobfe.2013.08.012
- Choi, A. L., Budtz-Jorgensen, E., Jorgensen, P. J., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P. et Grandjean, P. (2008, May). Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res*, 107(1), 45-52. doi: S0013-9351(07)00147-8 [pii] 10.1016/j.envres.2007.07.006 [doi]
- Costa, L. G., Aschner, M., Vitalone, A., Syversen, T. et Soldin, O. P. (2004). Developmental neuropathology of environmental agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 44, 87-110. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121424
- Courage, M. L. et Adams, R. J. (1990). Visual Acuity Assessment from Birth to Three Years Using the Acuity Card Procedure: Cross-Sectional and Longitudinal Samples. *Optom Vis Sci*, 67(9), 713-718.
- Cuvin-Aralar, M. L. et Furness, R. W. (1991, Jun). Mercury and selenium interaction: a review. *Ecotoxicol Environ Saf*, 21(3), 348-364.
- Dahl, R., White, R. F., Weihe, P., Sorensen, N., Letz, R., Hudnell, H. K., . . . Grandjean, P. (1996, Jul-Aug). Feasibility and validity of three computer-

- assisted neurobehavioral tests in 7-year-old children. *Neurotoxicol Teratol*, 18(4), 413-419.
- Dallaire, R., Muckle, G., Rouget, F., Kadhel, P., Bataille, H., Guldner, L., . . . Cordier, S. (2012, Oct). Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res*, 118, 79-85. doi: 10.1016/j.envres.2012.07.006
- Desrochers-Couture, M., Oulhote, Y., Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Seguin, J. R., Ouellet, E., . . . Muckle, G. (2018, Dec). Prenatal, concurrent, and sex-specific associations between blood lead concentrations and IQ in preschool Canadian children. *Environ Int*, 121(Pt 2), 1235-1242. doi: 10.1016/j.envint.2018.10.043
- Ekinici, M., Ceylan, E., Keles, S., Cagatay, H. H., Apil, A., Tanyildiz, B. et Uludag, G. (2014, Jul 24). Toxic effects of chronic mercury exposure on the retinal nerve fiber layer and macular and choroidal thickness in industrial mercury battery workers. *Med Sci Monit*, 20, 1284-1290. doi: 10.12659/msm.890756
- Ethier, A. A., Muckle, G., Bastien, C., Dewailly, E., Ayotte, P., Arfken, C., . . . Saint-Amour, D. (2012, Oct). Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: a prospective electrophysiological study in school-aged children. *Neurotoxicology*, 33(5), 1075-1085. doi: 10.1016/j.neuro.2012.05.010
- Ethier, A. A., Muckle, G., Jacobson, S. W., Ayotte, P., Jacobson, J. L. et Saint-Amour, D. (2015, Sep-Oct). Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm. *Neurotoxicol Teratol*, 51, 27-34. doi: 10.1016/j.ntt.2015.07.005
- Eventov-Friedman, S., Leiba, H., Flidel-Rimon, O., Juster-Reicher, A. et Shinwell, E. S. (2010, May). The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. *Isr Med Assoc J*, 12(5), 259-261.
- Fantz, R. L. (1958a). Pattern vision in young infants. *Psychological Record*, 8, 43-47.
- Fillion, M., Lemire, M., Philibert, A., Frenette, B., Weiler, H. A., Deguire, J. R., . . . Mergler, D. (2013, Jul). Toxic risks and nutritional benefits of traditional diet on near visual contrast sensitivity and color vision in the Brazilian Amazon. *Neurotoxicology*, 37, 173-181. doi: 10.1016/j.neuro.2013.04.010
- Fisher, M., Arbuckle, T. E., Liang, C. L., LeBlanc, A., Gaudreau, E., Foster, W. G., . . . Fraser, W. D. (2016, May 04). Concentrations of persistent organic

pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environ Health*, 15(1), 59. doi: 10.1186/s12940-016-0143-y

- Forns, J., Torrent, M., Garcia-Esteban, R., Grellier, J., Gascon, M., Julvez, J., . . . Sunyer, J. (2012, Aug 15). 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. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.012
- Foster, W. G., Cheung, A. P., Davis, K., Graves, G., Jarrell, J., Leblanc, A., . . . Oostdam, J. V. (2012). Circulating metals and persistent organic pollutant concentrations in Canadian and non-Canadian born primiparous women from five Canadian centres: Result of a pilot biomonitoring study. *Sci Total Environ*, 435-436, 326-336.
- Garcia-Esquinas, E., Perez-Gomez, B., Fernandez-Navarro, P., Fernandez, M. A., de Paz, C., Perez-Meixeira, A. M., . . . Aragonés, N. (2013, Sep 12). Lead, mercury and cadmium in umbilical cord blood and its association with parental epidemiological variables and birth factors. *BMC Public Health*, 13, 841. doi: 10.1186/1471-2458-13-841
- Grandjean, P. et Landrigan, P. J. (2006, Dec 16). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*, 368(9553), 2167-2178. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69665-7
- Grandjean, P. et Landrigan, P. J. (2014, Mar). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*, 13(3), 330-338. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70278-3
- Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V. W., Needham, L. L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., . . . White, R. F. (2001, Jul-Aug). Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol*, 23(4), 305-317. doi: S0892-0362(01)00155-6 [pii]
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., . . . Jorgensen, P. J. (1997, Nov-Dec). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, 19(6), 417-428. doi: S0892-0362(97)00097-4 [pii]
- Gray, K. A., Klebanoff, M. A., Brock, J. W., Zhou, H., Darden, R., Needham, L. et Longnecker, M. P. (2005, Jul 01). In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children. *Am J Epidemiol*, 162(1), 17-26. doi: 10.1093/aje/kwi158

- Hall, H. L., Courage, M. L. et Adams, R. J. (2000). The predictive utility of the Teller acuity cards for assessing visual outcome in children with preterm birth and associated perinatal risks. . *Vision Res*, 40, 2067-2076.
- Harada, M. (1995). Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol*, 25(1), 1-24. doi: 10.3109/10408449509089885 [doi]
- Helsel, D. R. (2004). *Nondetects and Data Analysis: Statistics for Censored Environmental Data* Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- Hertz-Picciotto, I., Schramm, M., Watt-Morse, M., Chantala, K., Anderson, J. et Osterloh, J. (2000, Nov 1). Patterns and determinants of blood lead during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 152(9), 829-837.
- Heyer, D. B. et Meredith, R. M. (2017, Jan). Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*, 58, 23-41. doi: 10.1016/j.neuro.2016.10.017
- Hu, H., Tellez-Rojo, M. M., Bellinger, D., Smith, D., Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., . . . Hernandez-Avila, M. (2006, Nov). Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect*, 114(11), 1730-1735.
- Hudnell, H. K., Skalik, I., Otto, D., House, D., Subrt, P. et Sram, R. (1996, Fall-Winter). Visual contrast sensitivity deficits in Bohemian children. *Neurotoxicology*, 17(3-4), 615-628.
- Huttenlocher, Courten, d., Garey et Loos, V. d. (1982). Synaptogenesis in human visual cortex-evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci Lett*, 33(3), 247 - 252.
- Ibarluzea, J., Alvarez-Pedrerol, M., Guxens, M., Marina, L. S., Basterrechea, M., Lertxundi, A., . . . Sunyer, J. (2011, Jan). Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere*, 82(1), 114-120. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.09.051
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. et Jacobson, S. W. (2015, Aug). Relation of Prenatal Methylmercury Exposure from Environmental Sources to Childhood IQ. *Environ Health Perspect*, 123(8), 827-833. doi: 10.1289/ehp.1408554

- Jeong, K. S., Ha, E., Shin, J. Y., Park, H., Hong, Y. C., Ha, M., . . . Kim, Y. (2017, Jul 02). Blood heavy metal concentrations in pregnant Korean women and their children up to age 5years: Mothers' and Children's Environmental Health (MOCEH) birth cohort study. *Sci Total Environ*, 605-606, 784-791. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.06.007
- Kilburn, K. H. (2000, Aug). Visual and neurobehavioral impairment associated with polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology*, 21(4), 489-499.
- Kim, Y. M., Chung, J. Y., An, H. S., Park, S. Y., Kim, B. G., Bae, J. W., . . . Hong, Y. S. (2015, Oct 26). Biomonitoring of Lead, Cadmium, Total Mercury, and Methylmercury Levels in Maternal Blood and in Umbilical Cord Blood at Birth in South Korea. *Int J Environ Res Public Health*, 12(10), 13482-13493. doi: 10.3390/ijerph121013482
- Kopp, R. S., Kumbartski, M., Harth, V., Bruning, T. et Kafferlein, H. U. (2012, Oct). Partition of metals in the maternal/fetal unit and lead-associated decreases of fetal iron and manganese: an observational biomonitoring approach. *Arch Toxicol*, 86(10), 1571-1581. doi: 10.1007/s00204-012-0869-4
- Korogi, Y., Takahashi, M., Hirai, T., Ikushima, I., Kitajima, M., Sugahara, T., . . . Mukuno, K. (1997, Jun-Jul). 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.
- Lam, J., Lanphear, B., Bellinger, D., Axelrad, D., McPartland, J., Sutton, P., . . . Woodruff, T. J. (2017). Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*, 125(8). doi: 10.1289/EHP1632
- Levander, O. A., Moser, P. B. et Morris, V. C. (1987, Oct). Dietary selenium intake and selenium concentrations of plasma, erythrocytes, and breast milk in pregnant and postpartum lactating and nonlactating women. *Am J Clin Nutr*, 46(4), 694-698. doi: 10.1093/ajcn/46.4.694
- Li, P., Li, Y. et Feng, X. (2016, Dec 15). Mercury and selenium interactions in human blood in the Wanshan mercury mining area, China. *Sci Total Environ*, 573, 376-381. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.08.098
- Linares, V., Belles, M. et Domingo, J. L. (2015, Mar). Human exposure to PBDE and critical evaluation of health hazards. *Arch Toxicol*, 89(3), 335-356. doi: 10.1007/s00204-015-1457-1

- Mayer, D. L. et Dobson, V. (1982). Visual acuity development in infants and young children, as assessed by operant preferential looking. *Vision Res*, 22(9), 1141-1151.
- Meijer, L., Weiss, J., Van Velzen, M., Brouwer, A., Bergman, A. et Sauer, P. J. (2008, May 1). Serum concentrations of neutral and phenolic organohalogens in pregnant women and some of their infants in The Netherlands. *Environ Sci Technol*, 42(9), 3428-3433.
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., Jacobson, S. W. et Jacobson, J. L. (2001, Dec). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect*, 109(12), 1291-1299. doi: 10.1289/ehp.011091291
- Mulak, M., Misiuk-Hojlo, M., Markuszewski, B. et Dembska, K. (2008). [Influence of chronic exposure to heavy metals on eyesight]. *Klin Oczna*, 110(4-6), 176-182.
- Murata, K., Weihe, P., Renzoni, A., Debes, F., Vasconcelos, R., Zino, F., . . . Grandjean, P. (1999, Jul-Aug). Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol*, 21(4), 343-348. doi: S0892-0362(99)00011-2 [pii]
- Oulhote, Y., Tremblay, E., Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Lemelin, J. P., Seguin, J. R., . . . Muckle, G. (2018, Oct). Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and predisposition to frustration at 7 months: Results from the MIREC study. *Environ Int*, 119, 79-88. doi: 10.1016/j.envint.2018.06.010
- Patterson, D. G., Jr., Isaacs, S. G., Alexander, L. R., Turner, W. E., Hampton, L., Bernert, J. T. et Needham, L. L. (1991). Determination of specific polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue by isotope dilution-high-resolution mass spectrometry. *IARC Sci Publ*, (108), 299-342.
- Phillips, D. L., Smith, A. B., Burse, V. W., Steele, G. K., Needham, L. L. et Hannon, W. H. (1989, Nov-Dec). Half-life of polychlorinated biphenyls in occupationally exposed workers. *Arch Environ Health*, 44(6), 351-354. doi: 10.1080/00039896.1989.9935905
- Pojda-Wilczek, D., Herba, E. et Schneiberg, B. (2005). [Visual evoked potentials in children with high blood lead level]. *Klin Oczna*, 107(10-12), 658-661.
- Polevoy, C., Muckle, G., Seguin, J. R., Ouellet, E. et Saint-Amour, D. (2017, Apr). Similarities and differences between behavioral and electrophysiological

- visual acuity thresholds in healthy infants during the second half of the first year of life. *Doc Ophthalmol*, 134(2), 99-110. doi: 10.1007/s10633-017-9576-z
- Rayman, M. P. (2000, Jul 15). The importance of selenium to human health. *Lancet*, 356(9225), 233-241. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02490-9
- Ribas-Fito, N., Sala, M., Cardo, E., Mazon, C., De Muga, M. E., Verdu, A., . . . Sunyer, J. (2002, Aug). Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr Res*, 52(2), 163-167. doi: 10.1203/00006450-200208000-00006
- Rice, D. C. (1996, Fall-Winter). Evidence for delayed neurotoxicity produced by methylmercury. *Neurotoxicology*, 17(3-4), 583-596.
- Riva, E., Grandi, F., Massetto, N., Radaelli, G., Giovannini, M., Zetterstrom, R. et Agostoni, C. (2004, Aug). Polychlorinated biphenyls in colostral milk and visual function at 12 months of life. *Acta Paediatr*, 93(8), 1103-1107.
- Rogan, W. J., Gladen, B. C., Hung, K. L., Koong, S. L., Shih, L. Y., Taylor, J. S., . . . Hsu, C. C. (1988, Jul 15). Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science*, 241(4863), 334-336.
- Roze, E., Meijer, L., Bakker, A., Van Braeckel, K. N., Sauer, P. J. et Bos, A. F. (2009, Dec). Prenatal exposure to organohalogens, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect*, 117(12), 1953-1958. doi: 10.1289/ehp.0901015 [doi]
- Saint-Amour, D., Roy, M. S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, E., Despres, C., . . . Muckle, G. (2006, Jul). Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology*, 27(4), 567-578. doi: S0161-813X(06)00046-5 [pii] 10.1016/j.neuro.2006.02.008 [doi]
- Sanders, A. P., Flood, K., Chiang, S., Herring, A. H., Wolf, L. et Fry, R. C. (2012). Towards prenatal biomonitoring in North Carolina: assessing arsenic, cadmium, mercury, and lead levels in pregnant women. *PLoS One*, 7(3), e31354. doi: 10.1371/journal.pone.0031354
- Schnaas, L., Rothenberg, S. J., Flores, M. F., Martinez, S., Hernandez, C., Osorio, E., . . . Perroni, E. (2006, May). Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. *Environ Health Perspect*, 114(5), 791-797.

- Schramel, P., Hasse, S. et O'vcar-Pavlu, J. (1988). Selenium, Cadmium, Lead, and Mercury concentrations in Human Breast Milk, in Placenta, Maternal Blood, and the Blood of the Newborn. *Biological Trace Element Research*, 15(1), 111-124.
- Sciences, National Academy (2000). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids* Washington, National Academy of Sciences, Institute of Medicine, D.C. : National Academy Press.
- Shah-Kulkarni, S., Ha, M., Kim, B. M., Kim, E., Hong, Y. C., Park, H., . . . Ha, E. H. (2016, Jan). Neurodevelopment in Early Childhood Affected by Prenatal Lead Exposure and Iron Intake. *Medicine (Baltimore)*, 95(4), e2508. doi: 10.1097/md.0000000000002508
- Shumway, R. H., Azari, R. S. et Kayhanian, M. (2002, Aug 01). Statistical approaches to estimating mean water quality concentrations with detection limits. *Environ Sci Technol*, 36(15), 3345-3353.
- Shy, C. G., Huang, H. L., Chang-Chien, G. P., Chao, H. R. et Tsou, T. C. (2011, Dec). Neurodevelopment of infants with prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers. *Bull Environ Contam Toxicol*, 87(6), 643-648. doi: 10.1007/s00128-011-0422-9
- Silveira, P. P., Portella, A. K., Goldani, M. Z. et Barbieri, M. A. (2007, Nov-Dec). Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*, 83(6), 494-504. doi: doi:10.2223/JPED.1728
- Silver, M. K., Li, X., Liu, Y., Li, M., Mai, X., Kaciroti, N., . . . Lozoff, B. (2016, Jun 07). Low-level prenatal lead exposure and infant sensory function. *Environ Health*, 15(1), 65. doi: 10.1186/s12940-016-0148-6
- Silver, M. K., Shao, J., Ji, C., Zhu, B., Xu, L., Li, M., . . . Meeker, J. D. (2018, Apr). Prenatal organophosphate insecticide exposure and infant sensory function. *Int J Hyg Environ Health*, 221(3), 469-478. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.01.010
- Sokol, S., Moskowitz, A. et McCormack, G. (1992). Infant VEP and preferential looking acuity measured with phase alternating gratings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33(11), 3156-3161.
- Teller, D. Y., McDonald, M., Preston, K., Sebris, L. et V., D. (1986). Assessment of visual acuity in infants and children: the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol*, 28, 779-789.

- Till, C., Westall, C. A., Koren, G., Nulman, I. et Rovet, J. F. (2005, Aug). Vision abnormalities in young children exposed prenatally to organic solvents. *Neurotoxicology*, 26(4), 599-613. doi: S0161-813X(05)00091-4 [pii] 10.1016/j.neuro.2005.05.011 [doi]
- Toms, L. M., Sjodin, A., Harden, F., Hobson, P., Jones, R., Edenfield, E. et Mueller, J. F. (2009, Sep). Serum polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels are higher in children (2-5 years of age) than in infants and adults. *Environ Health Perspect*, 117(9), 1461-1465. doi: 10.1289/ehp.0900596
- Tsoi, M. F., Cheung, C. L., Cheung, T. T. et Cheung, B. M. (2016, Nov). Continual Decrease in Blood Lead Level in Americans: United States National Health Nutrition and Examination Survey 1999-2014. *Am J Med*, 129(11), 1213-1218. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.042
- Tyler, C. W., Apkarian, P., Levi, D. et Nakayama, K. (1979). Rapid assessment of visual function: an electric sweep technique for the pattern evoked potential. . *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18, 703-713.
- Ulbrich, B. et Stahlmann, R. (2004, May). Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol*, 78(5), 252-268. doi: 10.1007/s00204-003-0519-y [doi]
- Vreugdenhil, H. J., Mulder, P. G., Emmen, H. H. et Weisglas-Kuperus, N. (2004, Jan). Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology*, 18(1), 185-193. doi: 10.1037/0894-4105.18.1.185
- Vuong, A. M., Webster, G. M., Romano, M. E., Braun, J. M., Zoeller, R. T., Hoofnagle, A. N., . . . Chen, A. (2015, Oct). Maternal Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposure and Thyroid Hormones in Maternal and Cord Sera: The HOME Study, Cincinnati, USA. *Environ Health Perspect*, 123(10), 1079-1085. doi: 10.1289/ehp.1408996
- Walkowiak, J., Altmann, L., Kramer, U., Sveinsson, K., Turfeld, M., Weishoff-Houben, M. et Winneke, G. (1998, Sep-Oct). 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. doi: S0892-0362(98)00010-5 [pii]
- Watanabe, C., Yin, K., Kasanuma, Y. et Satoh, H. (1999, Jan-Feb). In utero exposure to methylmercury and Se deficiency converge on the neurobehavioral outcome in mice. *Neurotoxicol Teratol*, 21(1), 83-88.

- Yorifuji, T., Murata, K., Bjerve, K. S., Choi, A. L., Weihe, P. et Grandjean, P. (2013, Jul). Visual evoked potentials in children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology*, 37, 15-18. doi: 10.1016/j.neuro.2013.03.009
- Zhang, H., Yolton, K., Webster, G. M., Sjodin, A., Calafat, A. M., Dietrich, K. N., . . . Chen, A. (2017, Apr). Prenatal PBDE and PCB Exposures and Reading, Cognition, and Externalizing Behavior in Children. *Environ Health Perspect*, 125(4), 746-752. doi: 10.1289/ehp478

CHAPITRE IV

DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude de cohorte pancanadienne « MIREC », qui explore l'impact de l'exposition commune sur la santé des mères et le développement de leur enfant. L'objectif général de la thèse est de comprendre les similitudes et les différences entre les deux outils disponibles, afin d'évaluer l'acuité visuelle chez le très jeune enfant, dans le but d'étudier plus précisément l'impact neurotoxique que peuvent avoir les contaminants environnementaux sur la fonction visuelle en bas âge.

Les deux articles qui composent la thèse présentent deux objectifs indépendants, bien que tributaires l'un de l'autre. La première étude est davantage de nature empirique et s'intéresse à un sous-groupe d'enfants pour qui les données d'acuité électrophysiologique (PEV) et comportementale (TAC) sont toutes deux disponibles. Ces deux méthodes sont fréquemment employées afin d'évaluer rapidement et efficacement l'acuité visuelle, bien qu'il n'existe pas de consensus quant à leur association et leur accord de mesure auprès des jeunes enfants en santé (p. ex., nés à terme, sans pathologie oculaire). Ainsi, l'objectif initial du premier article était de créer, puis adapter un protocole PEV par balayage rapide, afin de mesurer l'acuité visuelle électrophysiologique. Un second objectif vise à comparer ces seuils d'acuité, à ceux obtenus par la méthode comportementale, dans le but de mieux comprendre les différences entre ces méthodes. Avant de s'intéresser aux associations entre l'acuité visuelle et l'exposition environnementale, il est tout à fait justifié de s'attarder aux facteurs méthodologiques et empiriques liés à la variable dépendante. Le second article

s'intéresse aux associations entre l'acuité visuelle et l'exposition environnementale. Le but de cette étude est d'examiner l'association entre l'exposition prénatale commune à deux classes de contaminants (POP et métaux lourds) et les mesures d'acuité visuelle par les méthodes électrophysiologique et comportementale.

4.1 Synthèse et discussion de l'article 1

4.1.1 Création et adaptation d'un protocole PEV optimal

Le premier objectif de cette thèse était de mettre sur pied un protocole PEV afin d'estimer rapidement et efficacement le seuil d'acuité visuelle électrophysiologique chez le très jeune enfant. La tâche que nous avons créée a été inspirée de la méthode proposée par Norcia et Tyler (1985b), puis adaptée en fonction de la population à l'étude. En effet, l'évaluation auprès des très jeunes enfants, qu'elle soit de nature visuelle ou autre, comprend son lot de défis. À l'âge de 6 mois, l'enfant est généralement intéressé aux stimuli présents devant lui, ce qui en fait un âge intéressant sur le plan visuel. Toutefois, à cet âge, les sujets sont également très mobiles, en exploration constante de leur environnement, facilement distraits par les stimuli ambiants et rapidement fatigables, ce qui peut compliquer les évaluations plus complexes comme les PEV. Dans de tels cas, il convient d'adapter la période d'évaluation et le protocole de test à la population concernée afin d'optimiser la qualité des enregistrements PEV, c.-à-d., s'assurer que le jeune enfant est éveillé, alerte, et qu'il fixe l'écran de présentation de stimuli. Plusieurs modifications ont été apportées au protocole de l'étude selon les recommandations de l'ISCEV (Odom *et al.*, 2016) et en fonction des facteurs développementaux énumérés ici haut. Par exemple, pour l'enfant, la pose d'électrodes a été effectuée durant une période de stimulation par interaction sociale et/ou par vidéo animée. Des stimuli colorés ont été ajoutés entre les essais, et ceux-ci étaient répétés de façon à pouvoir ultimement les moyenner. Un stimulus sonore a également été ajouté afin qu'un bruit d'animal soit émis en cas de

désengagement visuel de l'enfant. Deux expérimentateurs étaient présents en tout temps, la vérification du regard de l'enfant était possible à partir d'observations directes et par caméra (accord inter-juge), le protocole pouvait être arrêté à n'importe quel moment, etc. Notre protocole PEV a donc été spécifiquement personnalisé pour le sous-groupe à l'étude, en tenant compte de leurs caractéristiques développementales, ce qui distingue notre tâche des autres décrites dans la littérature. Ces accommodements ont permis d'obtenir des réponses PEV de bonne qualité et d'éliminer un minimum de sujets.

4.1.2 Mesure de l'acuité visuelle électrophysiologique

Les seuils d'acuité visuelle électrophysiologique mesurés dans notre étude (moyenne de 8.97 cpd) étaient dans les normes pour l'âge (Costa *et al.*, 2018). Notre protocole PEV adapté pour cette thèse a donc bel et bien mesuré le construit pour lequel il a été créé, ce qui suggère sa validité. Les valeurs d'acuité électrophysiologique mesurées étaient aussi comparables à d'autres études menées auprès du même groupe d'âge (Costa *et al.*, 2018; Prager *et al.*, 1999; Zemon *et al.*, 1997), bien que certaines études proposent des seuils supérieurs, entre > 10 et 20 cpd (Costa *et al.*, 2018; Hamer *et al.*, 1989; Norcia et Tyler, 1985b; Norcia *et al.*, 1990; Pirchio *et al.*, 1978). Cette différence importante entre les études s'explique en partie par le manque de recommandations spécifiques de la part de l'ISCEV en ce qui a trait à l'évaluation des jeunes enfants par les PEV stationnaires (Odom *et al.*, 2016; Odom *et al.*, 2010). Ceci mène à une grande diversité des paramètres méthodologiques utilisés à travers les études. Par exemple, le fait d'utiliser la plus forte réponse d'amplitude parmi l'ensemble des essais (« *best-threshold-procedure* ») plutôt que la moyenne de l'ensemble des réponses récoltées est associé à l'obtention de seuils supérieurs de 6 cpd à l'âge de 8 mois (Hamer *et al.*, 1989; Lauritzen *et al.*, 2004). Dans l'article 1, nous avons aussi montré que le choix de la méthode d'extrapolation ($0 \mu V$ ou $SNR=1$) peut faire varier significativement les seuils extrapolés, jusqu'à une différence de 3 cpd, ce qui n'est pas négligeable sur le plan

clinique. En accord avec certains auteurs (Zemon *et al.*, 1997), nous suggérons donc que la méthode d'extrapolation à l'amplitude de 0 μ V peut surestimer les seuils d'acuité visuelle, de façon à ne plus correspondre au concept de limite perceptive pour le système visuel. Puisque la sélection de différents critères méthodologiques est appelée à faire varier la mesure des seuils d'acuité visuelle électrophysiologique, il est impératif que des balises concrètes soient proposées concernant ce type d'évaluation PEV. Ultimement, ceci permettrait la comparaison des seuils mesurés dans les différentes études et l'élaboration de normes en fonction de l'âge, tel qu'il en est le cas pour l'évaluation comportementale (TAC). À notre connaissance, une seule étude, récemment publiée, propose des normes d'acuité visuelle électrophysiologique pour les enfants sains, entre 0 et 2 ans (Costa *et al.*, 2018).

4.1.3 Différences entre l'acuité comportementale et électrophysiologique

L'acuité visuelle comportementale mesurée auprès de notre échantillon (moyenne de 5.58 cpd), était tout à fait comparable à celle rapportée dans la majorité des études et aux normes fournies par le test (Birch, 1985; Courage et Adams, 1990; Hall *et al.*, 2000; Salomao et Ventura, 1995b). En accord avec nos hypothèses, près de 80% de notre échantillon présentait une différence d'acuité visuelle entre le TAC et les PEV. Cette dernière méthode surpassait en moyenne la première de 3.4 cpd. Ce résultat était anticipé et cohérent avec plusieurs études menées auprès d'enfants d'âge similaire (Dobson, 1994; Hamer *et al.*, 1989; Riddell *et al.*, 1997; Sokol *et al.*, 1992b; Sokol *et al.*, 1988). Il n'existe pas de consensus afin d'expliquer cette différence entre l'acuité électrophysiologique et comportementale. Plusieurs hypothèses suggèrent l'implication de facteurs méthodologiques, tels que la nature et le mode de présentation des stimuli. Dans le cadre de l'article 1, nous avons davantage étudié la possible implication de facteurs physiologiques et développementaux : âge et maturation cérébrale, rythme de développement des deux types d'acuité et le niveau d'acuité comportementale.

Nous émettions l'hypothèse que l'acuité visuelle augmenterait en fonction de l'âge. En fait, les scores du TAC n'étaient pas corrélés à l'âge, alors qu'une tendance positive était relevée pour les PEV. Ceci suggère une plus grande sensibilité de cette dernière méthode par rapport à la détection de la maturation de l'acuité visuelle, du moins au cours de la période entre 6 et 10 mois. Nous voulions également évaluer si l'âge aurait un impact sur la différence des scores entre les deux méthodes (PEV-TAC). Des études effectuées auprès d'enfants âgés entre 2 et 14 mois ont montré que la différence (PEV-TAC) était plus importante en bas âge, se stabilisant vers l'âge de 6 mois, jusqu'à devenir nulle vers 12-14 mois (Riddell *et al.*, 1997; Sokol *et al.*, 1992b; Sokol *et al.*, 1988). Ce patron est aussi associé au fait que chaque tâche est associée à la maturation de processus cérébraux distincts, lesquels ne se développent pas au même rythme. Les PEV et le TAC recrutent tous deux les aires visuelles primaires, alors que le TAC nécessite en plus l'implication de processus de plus hauts niveaux (p. ex., motricité, attention, intégration visuomotrice) qui mûrent plus lentement et tardivement comparativement aux régions visuelles. Nos résultats n'ont pu confirmer ce constat lié à l'âge et/ou à la maturation cérébrale compte tenu de l'étendue d'âge plutôt restreinte. De plus, la période 6-10 mois n'est pas nécessairement la plus sensible pour détecter cet effet en raison d'un développement qui n'est plus exponentiel et commence à se stabiliser (Costa *et al.*, 2018).

Outre ces hypothèses pour tenter d'expliquer la différence (PEV-TAC), des études ont montré que lorsque l'acuité comportementale est « bonne », celle-ci surpasse l'acuité mesurée par les PEV, mais lorsque l'acuité comportementale est « faible », alors les scores PEV sont supérieurs. Il est à noter que les critères de bonne/faible acuité sont différents d'une étude à l'autre, selon la population et l'outil d'évaluation de l'acuité comportementale, tel que le TAC ou la charte de Snellen. Par exemple, auprès d'enfants amblyopes en pré- ou post-traitement, lorsque l'acuité est bonne (20/20), l'acuité comportementale de Snellen surpasse l'acuité électrophysiologique. Toutefois, le patron s'inverse sous condition de faible acuité (20/40), alors que les seuils mesurés

par les PEV sont plus élevés (Ridder et Rouse, 2007). Cette double dissociation a aussi été mise en évidence auprès d'enfants atteints de pathologies visuelles diverses (Good, 2001; Gottlob *et al.*, 1990; Orel-Bixler *et al.*, 1989; Ridder et Rouse, 2007; Watson *et al.*, 2009) et d'adultes avec ou sans pathologies oculaires (Arai *et al.*, 1997; Katsumi *et al.*, 1996a; Ridder, 2004; Ridder *et al.*, 1998; Ridder *et al.*, 2014). Nous voulions donc évaluer cette hypothèse auprès de jeunes enfants sains. En résumé, nous avons montré un effet de dissociation autour de 10 cpd, soit lorsque le score TAC surpasse le score des PEV, que cet effet était indépendant de l'âge des sujets et qu'il pouvait se produire également chez de très jeunes enfants sains.

4.1.4 Accord et association entre les mesures

Un autre objectif de la première étude était d'observer si le TAC et les PEV peuvent être comparés, voire inter changés, et mener à des résultats similaires. Dans notre étude, environ 2/3 des participants présentait une différence (PEV-TAC) de 1 octave ou moins, ce qui est généralement jugé acceptable en termes de comparaison entre deux mesures cliniques. Nous considérons que l'écart moyen d'environ 3 cpd entre les mesures est acceptable, si l'objectif est de déterminer la normalité de la maturation de l'acuité visuelle. Toutefois, les mesures ne semblaient pas concorder au point d'être interchangeables, tel qu'observé par la grande répartition des points sur le graphique Bland-Altman et par les faibles associations entre les deux méthodes. En ce sens, le score de l'une ne permet pas de prédire le score de l'autre, ce qui sous-entend que chaque méthode est vouée à étudier différents aspects de l'acuité visuelle en bas âge. Ceci est d'une importance particulière, surtout lorsqu'il s'agit d'associer la mesure visuelle à une autre variable, comme il en est le cas dans l'article 2.

4.1.5 Portée des résultats sur le plan clinique

Les résultats de la première étude sont d'autant plus pertinents considérant que l'acuité visuelle est mesurée de plus en plus tôt au cours du développement, selon la prémisse

qu'une détection précoce peut éviter des dommages visuels permanents (Salomao et Ventura, 1995b). Lors d'une évaluation de l'acuité visuelle en bas âge, le clinicien est contraint à utiliser deux outils : la méthode comportementale et électrophysiologique. Il importe donc de connaître les similitudes et les différences entre celles-ci, tout en considérant les variables qui sont en mesure de moduler les scores récoltés. Ceci est d'une importance particulière en contexte de test-retest, notamment pour l'évaluation des effets d'une intervention précoce sur le système visuel. Ceci est aussi extrêmement important lorsque l'acuité visuelle est utilisée à d'autres fins que la mesure unique de cette fonction, par exemple, lorsqu'elle est associée à une autre variable (p. ex., nutriment, contaminant).

D'une part, les PEV sont objectifs puisqu'ils dépendent uniquement de la réponse du cortex visuel de l'enfant (Riddell *et al.*, 1997). D'autre part, le TAC est qualifié de méthode subjective puisque la réponse visuelle est teintée par d'autres processus, tels que l'attention et l'intégration visuomotrice, et qu'elle dépend du jugement de l'expérimentateur (Birch et Bane, 1991; Dobson et Teller, 1978). Malgré ces différences, les deux méthodes sont adéquates et aptes à mesurer le construit à l'étude. Elles peuvent être comparées et utilisées de façon complémentaire en fonction de leurs avantages et inconvénients spécifiques. Par exemple, les PEV stationnaires rapides peuvent être priorisés auprès des sujets qui présentent des pathologies oculaires, motrices, attentionnelles ou du système nerveux (p. ex., paralysie cérébrale, trouble cérébral visuel). Il est effectivement reconnu qu'auprès de ces populations, les PEV fournissent des seuils d'acuité visuelle plus justes que le TAC (Good, 2001). Si l'objectif est d'évaluer la maturation de l'acuité visuelle en bas âge, les PEV semblent également l'outil à prioriser. D'un autre côté, le TAC peut être sélectionné pour obtenir une mesure fonctionnelle de l'acuité visuelle, c.-à-d., représentative de l'expérience perceptive subjective vécue par l'enfant au quotidien. La méthode comportementale est aussi pertinente afin d'effectuer un dépistage visuel rapide, ou afin de déterminer si l'acuité se développe normalement en fonction de l'âge.

4.2 Synthèse et discussion de l'article 2

La seconde étude de la thèse avait pour objectif d'évaluer l'impact potentiel de l'exposition prénatale commune à quatre contaminants environnementaux (BPC, PBDE, Pb et Hg) sur les deux mesures d'acuité visuelle (TAC et PEV). Deux types d'analyses ont été exécutées dans le but de mieux examiner la relation dose-réponse, à savoir si un effet de seuil pouvait être déterminé ou si la relation était plutôt linéaire. Les niveaux de concentrations environnementales ont donc été étudiés en groupes (p. ex., faible, modéré, élevé) et selon une échelle continue. Rappelons que le nombre de groupes était dépendant de la taille de l'échantillon, laquelle était plus limitée pour les PEV ($n = 63$) comparativement au TAC ($n = 429$). Avant de débiter cette discussion, rappelons que les concentrations prénatales communes de contaminants environnementaux mesurées dans la cohorte MIREC sont parmi les plus faibles à travers le monde.

4.2.1 POP et acuité visuelle

Dans notre étude, seule une relation marginale entre le 3^e tertile d'exposition aux PBDE (c.-à-d., le niveau d'exposition le plus élevé) et l'acuité visuelle comportementale (TAC) a été observée. Cette association apparaît toutefois plutôt mitigée, ceci pour des raisons statistiques, théoriques et en fonction de ce qui est connu des mécanismes d'action de cette substance. Les résultats de l'article 2 confirment donc notre hypothèse de recherche concernant l'absence d'association entre l'exposition aux POP et l'acuité visuelle. Ces résultats sont aussi en accord avec l'hypothèse selon laquelle le système visuel serait peu vulnérable à la neurotoxicité des POP. Notre étude suggère donc pour la première fois l'absence d'altération de l'acuité visuelle chez le jeune enfant canadien exposé prénatalement à des concentrations très faibles de BPC et des PBDE. Un facteur qui a certainement pu jouer en faveur de l'absence d'association entre les POP et l'acuité visuelle dans notre étude est le niveau très faible d'exposition prénatale, tel que

mentionné ici haut. Mentionnons enfin que seules les concentrations prénatales de POP au premier trimestre de grossesse ont pu être étudiées, en raison de niveaux trop faiblement détectés dans le sang de cordon, ce qui était tout de même un résultat de laboratoire inattendu. Bien qu'il n'y ait pas d'explication précise pour expliquer ce phénomène, plusieurs hypothèses peuvent être avancées : concentrations trop faibles pour être détectées, accumulation dans le placenta ou dans les tissus adipeux maternels (surtout considérant que 36% des femmes participantes étaient en condition de surpoids pré-grossesse), problèmes techniques de laboratoire ou limites de détection trop faibles, etc.

Rappelons brièvement que dans la littérature scientifique, l'exposition prénatale aigüe aux BPC n'est pas associée à des altérations des réponses PEV (Chen et Hsu, 1994; Saint-Amour *et al.*, 2006). Quant à l'exposition postnatale, elle est mise en relation avec certains symptômes visuels chez l'adulte (Kilburn, 2000), mais pour le reste, les associations sont plutôt mitigées. Des altérations des réponses PEV sont surtout objectivées en bas âge (< 5 ans) (Riva *et al.*, 2004; Saint-Amour *et al.*, 2006), ce qui n'est pas le cas à l'âge scolaire, notamment à 7 (Grandjean *et al.*, 2001a; Murata *et al.*, 1999a) et à 11 ans (Ethier *et al.*, 2012). Ainsi, puisque les seules altérations visuelles observées en lien aux POP proviennent des études dans lesquelles l'exposition est considérablement plus élevée que la nôtre, il peut être supposé que les niveaux communs d'exposition, tels que mesurés dans la population générale au Canada, ne sont pas associés à la fonction d'acuité visuelle. Cela dit, la comparaison de nos résultats avec d'autres études est complexe, puisqu'aucune n'a spécifiquement examiné les POP en lien à l'acuité visuelle. De plus, puisque dans cette thèse l'acuité visuelle était évaluée très tôt dans le développement, on ne peut complètement éliminer la possibilité que des effets latents puissent émerger au cours du développement, un principe abordé un peu plus loin dans la thèse (section 4.4). Outre les niveaux d'exposition très faibles, la discussion qui suit propose certaines pistes de réflexion concernant l'absence d'association entre les POP et l'acuité visuelle.

4.2.1.1 Importance de la période d'exposition étudiée

Il ressort des études mentionnées plus haut une absence d'association entre la sphère visuelle et l'exposition prénatale aux POP, alors que des relations significatives sont objectivées par rapport à la période postnatale. Cette constatation est intéressante si l'on réitère que les POP sont des contaminants lipophiles qui s'accumulent dans plusieurs compartiments et tissus biologiques. Ainsi, une mesure d'exposition effectuée au cours de la vie postnatale précoce représente, du moins en partie, l'exposition cumulée des périodes pré-, péri- et postnatale (Schantz *et al.*, 2003). Certains travaux semblent d'ailleurs montrer que les concentrations postnatales précoces de BPC ont plus d'impact sur la mesure neurodéveloppementale, comparativement aux concentrations pré- ou postnatales, si celles-ci sont considérées de façon indépendante. Par exemple, une mesure combinée de l'exposition pré- et postnatale précoce (sang maternel + sang de cordon + lait maternel) a été négativement associée au score neurologique du NBAS, alors que l'exposition prénatale seule n'a pas été liée à la variable neurodéveloppementale (Huisman *et al.*, 1995).

Dans cet ordre d'idées, il aurait été intéressant dans notre étude d'évaluer l'association entre les POP mesurés dans le lait maternel et l'acuité visuelle. Ceci aurait permis d'examiner les conséquences de la période d'exposition combinée (pré-, péri- et postnatale), ainsi que l'effet bioaccumulatif des POP sur l'acuité visuelle en bas âge. Cette analyse des POP dans le lait maternel aurait été des plus pertinentes puisque l'acuité visuelle se développe de façon importante jusqu'à l'âge d'environ 6 mois, que les enfants de notre échantillon étaient majoritairement allaités au moins jusqu'à cette période (i.e., 73%), et qu'il est connu que le lait maternel transmet au nouveau-né des facteurs de protection nutritionnels (p. ex., oméga-3) qui sont associés à un développement visuel optimal. Ces analyses seront éventuellement possibles, lorsque Santé Canada aura analysé l'ensemble des échantillons de lait maternel.

Parmi les travaux qui ont étudié l'impact de l'exposition postnatale précoce, quelques-uns identifient un impact négatif des BPC sur le neurodéveloppement (Huisman *et al.*, 1995; Walkowiak *et al.*, 2001). Cela dit, la majorité des études suggère plutôt un rôle modérateur de l'allaitement, sur la relation entre l'exposition postnatale aux BPC et les mesures neurodéveloppementales. Ainsi, les effets délétères observés en association aux BPC ressortent bien souvent uniquement chez le sous-groupe d'enfants non allaités ou allaités pour une plus courte période (Boucher *et al.*, 2010; Jacobson et Jacobson, 2003; Patandin *et al.*, 1999). Il est même suggéré que le lait maternel puisse promouvoir des effets bénéfiques ou protecteurs assez importants pour surpasser les impacts neurotoxiques des BPC (Jacobson et Jacobson, 2002; Koopman-Esseboom *et al.*, 1996). Des revues de la littérature concernant l'allaitement et l'exposition aux BPC mettent en lumière la complexité de ce type d'analyse et de leur interprétation. Par exemple, il n'est pas clair si, chez les enfants allaités, la moins grande vulnérabilité aux BPC provient des facteurs de protection nutritionnels directement liés au lait maternel (p. ex., oméga-3, nutriments, facteurs immunologiques), ou encore, de certaines variables sociodémographiques associées aux femmes qui allaitent (p. ex., QI et niveau d'éducation plus élevés) (Esteves *et al.*, 2014; Schantz *et al.*, 2003).

Enfin, dans une perspective plus générale, on ne peut laisser inachevée la question de la présence des contaminants environnementaux dans le lait maternel. Cette interrogation, à savoir si la mère devrait allaiter son enfant sachant qu'elle lui transfère une dose importante de contaminants, est source de débat dans la littérature depuis les années 1970. En somme, toutes les études s'entendent sur le fait que les POP s'accumulent dans le lait maternel et qu'une quantité significative est transférée de la mère à l'enfant allaité (Jorissen, 2007). Les données probantes indiquent que le lait maternel demeure, malgré la présence de contaminants, la meilleure source de nutrition pour le nouveau-né, en plus de promouvoir de nombreux avantages sur le plan immunologique, socioaffectif, cognitif et économique (Aliyu *et al.*, 2010; Eidelman, 2012; Jorissen, 2007; Landrigan *et al.*, 2002; Rawn *et al.*, 2017; van den Berg *et al.*,

2017). Le fait d'interrompre l'allaitement en raison de la présence de contaminants environnementaux n'est pas soutenu par les résultats provenant de la littérature scientifique, hormis dans certains cas bien spécifiques (p. ex., exposition aigüe de la mère qui allaite). Le Québec est d'ailleurs doté d'une politique préventive en milieu de travail afin de protéger le jeune enfant allaité contre les substances chimiques (INSPQ, 2004).

4.2.1.2 La signature unitaire des effets neurotoxiques des POP

Une dernière hypothèse qui offre une piste de réflexion afin d'expliquer l'absence d'association entre l'acuité visuelle et les POP provient du principe de signature unitaire. Celui-ci suggère que chaque classe de contaminants est associée à un ensemble de déficits. Cette théorie a d'abord été proposée par l'équipe de Chen et Hsu (Chen et Hsu, 1994). Suite à la catastrophe de « Yu-Cheng », ces auteurs ont observé que l'exposition prénatale aigüe aux BPC affectait les mesures cognitives tout au long du développement, alors que la performance aux épreuves sensorielles était intacte (Chen *et al.*, 1992; Chen *et al.*, 1994; Chen et Hsu, 1994). Une série d'études menée par l'équipe de Boucher et ses collaborateurs auprès des membres de la communauté inuit du Nunavik semble confirmer et préciser cette idée (Boucher *et al.*, 2010; Boucher *et al.*, 2012a; Boucher *et al.*, 2009a; Boucher *et al.*, 2014). À partir de différentes tâches cognitives et sensorielles, ces chercheurs ont montré que l'exposition prénatale aux BPC est associée à des altérations des étapes tardives du traitement de l'information qui sont associées aux fonctions cognitives, alors que les métaux lourds sont plutôt associés à des altérations précoces du traitement de l'information sensorielle. Nos résultats, qui proposent une possible association entre l'acuité visuelle et les métaux lourds, mais pas avec les POP, renforcent également cette hypothèse de signature unitaire.

4.2.2 Métaux lourds et acuité visuelle

Nos résultats ont montré l'absence d'association entre l'acuité visuelle comportementale et l'exposition prénatale commune aux métaux lourds. Par contre, l'acuité électrophysiologique (PEV) était marginalement associée aux concentrations de Pb et de Hg mesurées dans le sang de cordon ombilical. De plus, à l'ajout des concentrations de sélénium au modèle du Hg, cette relation devenait significative. Rappelons que les mesures de métaux lourds dans le sang maternel au premier et au troisième trimestre ont été moyennées afin d'obtenir une mesure unitaire, dans le but de simplifier le tableau des résultats. De fait, les concentrations de chacun des trimestres étaient fortement associées et très similaires. Les analyses isolées pour chaque trimestre ont tout de même été menées et celles-ci ne suggèrent aucune différence en comparaison aux analyses moyennées. Notre hypothèse face à l'exposition aux métaux lourds, en quoi nous supposons que celle-ci puisse être négativement associée à l'acuité visuelle chez le très jeune enfant canadien, a été donc été partiellement vérifiée. Comparativement aux POP, des études semblent confirmer la vulnérabilité du système visuel aux métaux lourds. L'exposition chronique relativement élevée, qu'elle soit pré- ou postnatale, a été associée à plusieurs atteintes visuelles, de nature anatomique (Barboni *et al.*, 2009; Mulak *et al.*, 2008), fonctionnelle (Ekinci *et al.*, 2014; Fillion *et al.*, 2013) et électrophysiologique (Araki *et al.*, 1994; Ethier *et al.*, 2012; Saint-Amour *et al.*, 2006). De façon plus inconsistante, l'exposition commune postnatale a aussi été associée à des altérations des réponses PEV et de la sensibilité au contraste (Altmann *et al.*, 1998; Altmann *et al.*, 1997). Enfin, en lien direct avec cette thèse, une étude a témoigné de l'association négative entre l'acuité visuelle comportementale et l'exposition prénatale commune au Pb chez le nouveau-né (Silver *et al.*, 2016).

4.2.2.1 Association entre le TAC et les métaux lourds

Une seule étude peut être directement comparée à nos résultats en ce qui a trait à l'exposition aux métaux lourds et la performance au TAC. Celle-ci suggère une altération de l'acuité visuelle comportementale en lien à des concentrations prénatales communes de Pb mesurées en Chine (Silver *et al.*, 2016). Comment se fait-il alors que nous n'ayons pas observé le même effet dans notre étude, considérant que nous étudions la même mesure (TAC), et le même type d'exposition (commune prénatale) ? Tel que discuté dans l'article 2, une première différence est directement liée au niveau d'exposition. Dans notre échantillon canadien, le groupe le plus fortement exposé au Pb prénatal (entre 0.7 et 2.3 µg/dL) correspondait en fait approximativement au groupe le moins exposé dans la cohorte chinoise (< 2 µg/dL). Ceci s'explique par des concentrations de Pb plus élevées en Chine comparativement au Canada, en raison de différences entourant les régulations liées au contaminant (Shen *et al.*, 1998; Yan *et al.*, 2018). Une autre différence importante entre les deux études provient de l'âge des sujets. Dans notre étude, les enfants évalués à partir du TAC étaient âgés entre 4 et 10 mois, comparativement à 6 semaines dans l'étude chinoise. Lorsque le TAC est administré en bas âge (< 2 mois), les chances d'erreurs dans l'estimation du seuil d'acuité visuelle sont augmentées au profit d'une sous-estimation des scores. Ceci s'explique par des facteurs extra-oculaires, dont l'immaturation motrice et posturale, et de la plus faible collaboration et/ou attention à cet âge précoce. Il est en fait plutôt rare d'évaluer l'acuité visuelle avant l'âge de 2 à 3 mois. Conséquemment, très peu de données sont disponibles pour ce groupe d'âge, ce qui limite la précision des normes. Dans l'étude chinoise, les scores d'acuité n'ont d'ailleurs pas été comparés aux normes. Il est donc possible que des scores anormalement faibles aient été inclus dans les analyses statistiques finales.

4.2.2.2 Association entre les PEV et les métaux lourds

Une partie de notre hypothèse concernant les métaux lourds a été vérifiée. De fait, nous avons observé une association entre l'acuité électrophysiologique et les concentrations prénatales de métaux lourds dans le sang de cordon ombilical. Ces résultats confirment donc le potentiel impact négatif des métaux lourds sur l'acuité visuelle. Ils renforcent également la littérature scientifique qui suggère des effets délétères sous les limites instaurées par les différents gouvernements et organisations. Nous nous attendions à observer une taille d'effet plus grande dans l'analyse de groupes. Toutefois, les associations étaient évidentes uniquement lors des analyses continues. Il est possible que la plus grande taille d'échantillon lors des analyses continues ait permis une meilleure puissance statistique. Ceci peut aussi indiquer que la relation entre l'acuité visuelle électrophysiologique et l'exposition prénatale commune aux métaux lourds est mieux expliquée de façon linéaire que par un effet de seuil. Ainsi, n'avons pas pu estimer un niveau de concentration à partir duquel une baisse de l'acuité était observée. Par contre, nous avons été en mesure d'estimer une diminution d'environ 3 cpd pour chaque augmentation de 10 fois la concentration de Pb, puis une diminution d'environ 2 cpd pour la même magnitude d'augmentation du Hg. Cette différence peut sembler négligeable, toutefois elle est primordiale sur le plan clinique, puisqu'elle est assez importante pour faire basculer le score d'une acuité normale à un score hors normes.

4.3 Importance des modérateurs potentiels en neurotoxicité

4.3.1 Rôle du sélénium et d'autres nutriments

Le résultat le plus intéressant du deuxième article provient de l'ajout des concentrations périnatales de sélénium (Sé) au modèle statistique du Hg, selon l'hypothèse que ce nutriment pourrait moduler l'association entre le contaminant et l'acuité visuelle. Nos résultats suggèrent effectivement que le contrôle statistique du Sé a produit deux effets : il a renforcé l'association entre le Hg dans le sang de cordon et le score PEV, puis il a

révélé une relation entre le Hg dans le sang maternel et le score PEV. Il est à noter que le contrôle du Sé a également été testé auprès des modèles statistiques des autres contaminants (BPC, PBDE et Pb), sans par ailleurs que le même effet modérateur soit observé, suggérant ici la spécificité de la relation Hg-Sé dans notre échantillon. Nos résultats soulignent l'importance de considérer le Sé dans les études épidémiologiques, et ce, même à des concentrations communes, sans quoi les associations entre le Hg et les mesures neurodéveloppementales risquent d'être amenuisées ou masquées.

Le Sé est un oligoélément essentiel qui est incorporé à l'organisme par l'alimentation, notamment par la consommation de poissons, fruits de mer, noix, riz et pains enrichis. En raison de leurs habitudes alimentaires et/ou situations géographiques, il est attendu d'observer une plus grande concentration de Sé conjointement à un plus haut niveau de contaminants environnementaux auprès de certaines communautés (Muckle *et al.*, 2001). Dans l'organisme, plusieurs rôles cruciaux sont supportés par le Sé: défense contre le stress oxydatif, régulation du métabolisme thyroïdien, protection de la fonction neuronale, maintien du système immunitaire, prévention contre la progression de certaines maladies, etc. (Brauer et Savaskan, 2004; Rayman, 2000). Les mécanismes d'action du Sé demeurent à élucider, mais impliqueraient entre autres des propriétés antioxydantes, l'inhibition de l'absorption du Hg, la redistribution du Hg vers les organes moins sensibles et la facilitation du processus de déméthylation (Rahman *et al.*, 2019; Spiller, 2018; Traulsen *et al.*, 2004; Watanabe, 2002). Le sélénium et le mercure présentent une grande affinité physiologique et chimique, qui leur permet de former des complexes Sé-Hg (Rahman *et al.*, 2019; Spiller, 2018). L'interaction entre les deux molécules serait bidirectionnelle : le Hg a le potentiel de réduire l'action protectrice du Sé, et le Sé peut amenuiser l'action toxique du Hg (Sormo *et al.*, 2011).

Les études menées à partir de modèles animaux suggèrent de façon assez consistante que le Sé protège contre la neurotoxicité du Hg (Beyrouty et Chan, 2006; Khan et Wang, 2009; Parizek et Ostadalova, 1967). Chez l'humain, les résultats sont plus équivoques

(Donaldson *et al.*, 2010; Muckle *et al.*, 2001). D'abord, certaines études suggèrent que le Sé serait en mesure de contrebalancer les effets neurotoxiques du Hg (Gil et Gil, 2015; Hibbeln *et al.*, 2007; Myers *et al.*, 2007). Par exemple, auprès d'une population adulte qui réside en Amazonie brésilienne et qui est exposée chroniquement au Hg, un plus haut niveau sanguin de Sé a été associé à une réduction des effets neurotoxiques sur les mesures de discrimination des couleurs et de sensibilité au contraste (Fillion *et al.*, 2013). Dans d'autres cas, l'ajustement du Sé permet de révéler ou de renforcer des associations entre le Hg et la fonction neurodéveloppementale évaluée (Boucher *et al.*, 2010; Budtz-Jorgensen *et al.*, 2007), ce qui a été le cas pour notre étude. Par ailleurs, un autre pan de la littérature ne rapporte pas cette diminution de l'impact neurotoxique du Hg en présence de Sé. Ceci est le cas de la cohorte des îles Féroé (Choi *et al.*, 2008), quoi que dans cette communauté, l'alimentation marine est principalement composée de baleines pilotes qui présentent un ratio Hg/Sé peu favorable (beaucoup de Hg pour peu de Sé). L'absence d'un effet « protecteur » du Sé est aussi suggérée dans une étude effectuée auprès de la cohorte du Nunavik. En fait, les auteurs identifient des concentrations de Sé très élevées (moyenne dans le sang de cordon = 349.6 µg/L), qui auraient même un impact toxique sur la mesure visuelle (délai de latence PEV) (Saint-Amour *et al.*, 2006).

Il est effectivement reconnu qu'une dose trop faible (carence) ou trop élevée (intoxication ou sélénose) de Sé peut causer des effets néfastes sur la santé et le développement (Amoros *et al.*, 2018; Rayman, 2000). Dans la population générale canadienne, il est estimé que 99.9% des habitants présentent des concentrations adéquates de Sé (Hu et Chan, 2018). Toutefois, il n'existe aucune ligne directrice concernant les niveaux de Sé attendus chez le nouveau-né et le jeune enfant. Le « *US Institute of Medicine's Dietary Reference Intakes* » propose une valeur de dose adéquate quotidienne pour les enfants de 0-12 mois au Canada et aux États-Unis (National Academy of Sciences, 2000), qui représente la concentration moyenne de Sé qui est ingérée par jour chez les enfants en santé. Elle est estimée à 15 µg/jour pour les

enfants de 0-6 mois, puis à 20 µg/jour pour les enfants de 7-12 mois (National Academy of Sciences, 2000). Dans notre échantillon, la moyenne de concentration de Sé dans le lait maternel était de 20.02 µg/L, ce qui est tout à fait dans les moyennes recensées au Canada et aux États-Unis, soit entre 15 et 20 µg/L (Levander *et al.*, 1987; Mannan et Picciano, 1987).

En plus d'ajouter le Sé comme variable potentielle au modèle de régression du Hg, nous avons utilisé la valeur médiane (19.80 µg/L) afin de séparer l'échantillon en deux groupes. Cette analyse stratifiée n'a pas permis d'observer des résultats différents, possiblement en raison des concentrations adéquates dans les deux groupes. En ce sens, cette analyse aurait été plus pertinente sur un intervalle de concentrations de Sé beaucoup plus étendu (p. ex., < 10, 10-15, > 15 µg/L). Notre analyse stratifiée a aussi été limitée à l'échantillon du TAC, en raison de la taille réduite pour les PEV, malgré que l'association avec le Hg était initialement suggérée pour l'acuité électrophysiologique. Il pourrait également être considéré que plus la période d'allaitement est longue, plus l'enfant bénéficie des bienfaits des niveaux de Sé maternels. Quelques analyses statistiques supplémentaires ne suggèrent toutefois pas d'association claire allant dans ce sens.

Outre le sélénium, d'autres nutriments tels que les oméga-3 (DHA, EPA) sont reconnus comme pouvant moduler tant l'acuité visuelle que la relation entre celle-ci et les contaminants environnementaux. Dans cette thèse, les concentrations d'oméga-3 dans le lait maternel n'ont pu être analysées en raison du manque de données disponibles. Spécifiquement, la valeur de DHA était uniquement disponible pour 27 % (n = 110) pour l'échantillon du TAC, puis 25 % (n = 16) pour l'échantillon des PEV. Mentionnons tout de même brièvement qu'il aurait été souhaitable d'ajuster le modèle statistique en fonction des oméga-3, puisqu'ils sont associés à un meilleur développement neurologique et de meilleurs scores d'acuité visuelle (Bourre, 2004;

Bremond-Gignac *et al.*, 2011; Campoy *et al.*, 2012; Gil et Gil, 2015; Innis et Friesen, 2008; Jacobson *et al.*, 2008; Jacques *et al.*, 2011).

4.3.2 Rôle du sexe de l'enfant

Nous avons préalablement discuté du fait que plusieurs variables modératrices, telles que le statut socio-économique ou la durée de l'allaitement, peuvent avoir un impact sur la relation entre l'exposition et la mesure. Le sexe de l'enfant a été initialement inclus à titre de variable potentielle dans tous les modèles statistiques. Puis, afin d'évaluer un possible effet inter sexe, nous avons effectué une analyse stratifiée visant à examiner les résultats de façon indépendante pour les garçons et pour les filles. Malgré que nos résultats ne montraient pas clairement de patron distinctif d'association avec les contaminants selon le sexe, nous réitérons l'importance de cette analyse supplémentaire qui est de plus en plus recommandée, voire même exigée dans les études épidémiologiques. L'impact modérateur du sexe sur la relation entre la mesure neurodéveloppementale et divers contaminants a été objectivé, notamment pour les contaminants à l'étude dans cette thèse : BPC (Berghuis *et al.*, 2014; Sagiv *et al.*, 2012; Sagiv *et al.*, 2010), PBDE (Vuong *et al.*, 2018), Pb (Llop *et al.*, 2013) et Hg (Gao *et al.*, 2007). De façon générale, une plus grande vulnérabilité est observée chez les garçons, un tableau qui demeure à éclaircir. Il semble tout de même que plusieurs processus seraient impliqués, notamment sur les plans métabolique, biologique, hormonal et sociodéveloppemental (Kern *et al.*, 2017).

4.4 Les effets neurotoxiques latents : l'absence d'association n'est pas garantie au fil du développement

Dans cette thèse, plusieurs associations entre l'acuité visuelle et l'exposition prénatale aux contaminants environnementaux se sont révélées non significatives. Toutefois, selon le principe des effets latents en neurotoxicité, l'absence d'altérations à un temps précis (c.-à-d., à environ 6 mois dans le cadre de cette thèse) n'est pas déterminée à être

constante dans le temps. En effet, une insulte toxique qui survient au cours d'une période précoce peut causer des dommages « masqués », qui peuvent apparaître de façon plus évidente plus tard dans le développement, au fil de la maturation de la fonction (Grandjean et Landrigan, 2014; Rice et Barone, 2000). Ce concept est d'autant plus pertinent pour l'étude du système visuel, considérant que la fenêtre critique développementale est très allongée, débutant dès les premiers mois de vie et se stabilisant vers l'âge de 10-11 ans (Braddick et Atkinson, 2011a; Huttenlocher, 1990; Huttenlocher *et al.*, 1982; Maurer *et al.*, 1999; Roth *et al.*, 1977). Il est ainsi possible qu'une altération visuelle qui se produit durant une étape précoce ne soit apparente que vers l'âge scolaire, alors que le développement du système visuel se stabilise (Hall *et al.*, 2000). De plus, autour de cet âge, les atteintes visuelles deviennent plus évidentes en raison de la demande augmentée face aux activités développementales typiques et scolaires. Les études histologiques, animales et humaines suggèrent aussi que certains contaminants sont plus enclins à causer des effets neurotoxiques différés. Ceci a surtout été mis en évidence pour le Hg à travers les modèles animaux (Rice, 1989, 1996), alors que de plus en plus d'études suggèrent également cette possibilité chez l'humain. Par exemple, dans la cohorte du Nunavik, l'exposition aux contaminants a été associée à une altération des réponses PEV à l'âge de 11 ans (Ethier *et al.*, 2012), ce qui n'était pas le cas à l'âge de 5 ans (Saint-Amour *et al.*, 2006). Auprès de sujets exposés à des concentrations aiguës de Hg lors de la catastrophe de Minamata, les symptômes se sont aggravés au fil du temps, jusqu'à trente ans suivant l'exposition, et ce, malgré l'arrêt de celle-ci (Kinjo *et al.*, 1993). Plus récemment, le domaine de l'épigénétique s'intéresse au principe DOHaD (« *Developmental Origins of Health and Disease* »), qui associe l'exposition précoce à divers stressors (environnementaux, psychosociaux, biologiques, etc.) à un risque augmenté de développer certaines pathologies plus tard au cours de l'enfance et de la vie adulte (Boekelheide *et al.*, 2012; Heindel *et al.*, 2015; Tohyama, 2016). Selon ce principe multidimensionnel, il est proposé qu'une telle exposition très tôt dans la vie, associée aux variations génétiques interindividuelles,

peut changer de façon permanente la structure, la physiologie et le métabolisme du corps.

4.5 L'étude du système visuel en neurotoxicité développementale

4.5.1 La sensibilité de la mesure d'acuité visuelle

Les résultats de cette thèse ont établi une plus grande sensibilité des PEV, comparativement au TAC, que ce soit pour la détection de la maturation de l'acuité visuelle selon l'âge (article 1), ou pour la détection de déficits neurotoxiques subtils (article 2). Un aspect qui a pu jouer sur la spécificité des mesures se situe dans le score obtenu. Pour le TAC, les scores d'acuité visuelle étaient obtenus selon des catégories spécifiques, soit en fonction des cartes présentées. Ainsi, un enfant pouvait obtenir un score de 4.7 ou 6.4 cpd, mais pas entre ces deux valeurs. Au contraire, le score PEV était obtenu sur une échelle continue, qui représentait la droite de régression tracée en fonction des fréquences spatiales. Ceci a fait en sorte que, dans nos deux études, environ 1/3 des participants ont présenté un score spécifique de 6.5 cpd au TAC, ce qui a évidemment limité la précision du test et le pouvoir statistique des analyses qui en découlaient. De plus, dans la première étude, 12 sujets ont présenté une grande différence entre les scores d'acuité visuelle comportementale et électrophysiologique (c.-à-d., entre 2 et 5 octaves), laquelle était attribuable uniquement à des scores TAC très faibles (entre 1.60 et 2.4 cpd), et non à une acuité PEV trop élevée. Ceci traduit bien l'impact que peuvent potentiellement avoir les variables motrices dans le score du TAC. Enfin, la littérature scientifique appuie également la plus grande sensibilité des PEV, comparativement aux tâches psychophysiques ou comportementales, que ce soit pour mesurer la différence d'acuité visuelle interoculaire (Hamer *et al.*, 1989), la différence d'acuité visuelle entre des enfants exposés ou non aux oméga-3 (Birch *et al.*, 1998; Campoy *et al.*, 2012; Lauritzen *et al.*, 2004), ou pour détecter des déficits visuels

auprès de populations pédiatriques à besoins particuliers et/ou présentant un déficit visuel (Costa *et al.*, 2018; Kothari *et al.*, 2016; Polat *et al.*, 1997).

4.5.2 Pertinence des PEV comme outil de détection de neurotoxicité sensorielle

Nos résultats ont permis de réitérer l'importance et la pertinence d'utiliser les PEV en épidémiologie. Dans cette thèse, plusieurs indices tendent à souligner que le paradigme PEV est un bon marqueur de neurotoxicité sensorielle auprès des jeunes enfants de la population générale. En effet, les PEV ont permis d'identifier des altérations visuelles subtiles, en lien à des concentrations très faibles de contaminants environnementaux. Un net avantage des PEV au profit des autres méthodes d'évaluation utilisées en épidémiologie est qu'ils peuvent être administrés de façon très précoce, dès les premiers mois de vie. Plusieurs autres études ont aussi identifié la pertinence des PEV dans l'identification de déficits visuels (section 1.5). La majorité de ces travaux utilisent un protocole de PEV transitoires, qui permet de qualifier et de quantifier le traitement de l'information visuelle. Le paradigme PEV utilisé dans le cadre de cette thèse était plutôt de nature stationnaire et avait un objectif plus précis, soit d'évaluer la fonction d'acuité visuelle. L'obtention d'un score d'acuité visuelle offre une compréhension plus tangible et concrète de ce que signifie l'altération visuelle identifiée. Il est par la suite possible de caractériser ce déficit de façon qualitative ou quantitative, de le comparer à des normes en fonction de l'âge, mais également selon l'expérience fonctionnelle vécue au quotidien.

Puisqu'ils sont rapides et relativement faciles à administrer, les PEV pourraient participer à pallier au manque de données probantes concernant les effets neurotoxiques sur la sphère sensorielle. Considérant l'importante littérature scientifique sur les effets neurocognitifs de l'exposition environnementale, il est impératif d'étudier la modalité sensorielle, qui précède en quelque sorte le traitement cognitif. Ainsi, il n'est pas impossible que des altérations cognitives soient, du moins en partie, associées ou attribuables à des déficits sensoriels en amont (Rothenberg *et*

al., 2000; Saint-Amour *et al.*, 2006). Ceci a d'ailleurs été objectivé auprès d'enfants exposés au Hg, pour qui les mesures de sensibilité au contraste et/ou d'acuité visuelle étaient prédictives de la performance à certaines tâches cognitives (Walkowiak *et al.*, 1998). De plus, les PEV peuvent contourner certaines faiblesses méthodologiques des épreuves cognitives, en ce sens que la réponse électrophysiologique est indépendante de facteurs sociodémographiques, langagiers ou culturels, puis qu'elle ne nécessite pas le recrutement d'autres fonctions, qu'elles soient cognitives, motrices ou sensorielles.

4.6 Autres avenues pour étudier la neurotoxicité visuelle

Selon le fonctionnement du système visuel, l'acuité visuelle, la sensibilité au contraste et la discrimination des couleurs sont toutes des fonctions soutenues par la même voie visuelle. De fait, la voie parvocellulaire est sensible aux fréquences spatiales modérées à élevées, aux hauts contrastes, aux faibles fréquences temporelles et à la vision chromatique (couleur) (Shapley, 1990). Il est donc étonnant de constater que si peu d'études ont montré des altérations de l'acuité visuelle, alors que la sensibilité au contraste et la discrimination des couleurs, qui sont soutenues par la même voie, se sont montrées affectées dans plusieurs études. Une diminution de l'acuité entraîne généralement une diminution de la sensibilité au contraste pour les fréquences plus élevées (Owsley *et al.*, 1983). Il pourrait donc être supposé qu'une altération de la sensibilité au contraste pour les fréquences spatiales élevées sous-tend également une altération de l'acuité visuelle. Cela dit, un tel patron où seules les fréquences spatiales plus élevées sont affectées n'est pas observé de façon consistante. Les déficits sont identifiés tant pour les fréquences spatiales basses à intermédiaires (Altmann *et al.*, 1990; Cartier *et al.*, 2018), qu'élevées (Lebel *et al.*, 1998; Lebel *et al.*, 1996), ou même pour l'ensemble des fréquences spatiales présentées (Canto-Pereira *et al.*, 2005; Fillion *et al.*, 2013; Mukuno *et al.*, 1981). En somme, la voie parvocellulaire est sensible à l'exposition aux contaminants environnementaux, alors que les fonctions visuelles qu'elle soutient semblent affectées de façon différenciée. L'étude de la sensibilité au

contraste est une voie de recherche intéressante. Cette fonction représente, comme l'acuité visuelle, une mesure fonctionnelle et représentative de l'expérience perceptive quotidienne du sujet (Altmann *et al.*, 1998). Le protocole de test peut se faire tant par PEV que par méthode comportementale et psychophysique. L'évaluation est simple et rapide et elle peut être combinée à l'évaluation de l'acuité visuelle. Ceci permettrait de mieux comprendre comment les contaminants environnementaux parviennent à altérer certaines fonctions visuelles spécifiques, alors que d'autres semblent mieux préservées. Par ailleurs, afin de déterminer si l'acuité visuelle est sensible ou non à l'exposition environnementale, elle devrait davantage être étudiée en tant que variable d'intérêt et non comme variable de contrôle, comme il en est le cas dans plusieurs études (Grandjean *et al.*, 1997; Grandjean *et al.*, 2001b; Lemire *et al.*, 2011; Walkowiak *et al.*, 1998).

Dans cette thèse, nous avons évalué l'impact de deux classes de contaminants, soit les POP et les métaux lourds. Une autre avenue de recherche intéressante concerne les autres classes de contaminants qui sont susceptibles d'affecter la modalité visuelle. Par exemple, les solvants organiques ont été associés à des altérations de l'acuité visuelle comportementale et électrophysiologique auprès d'enfants exposés au cours de la période fœtale (Till *et al.*, 2005; Till *et al.*, 2001). L'exposition prénatale aux insecticides organophosphorés (OP) a aussi été associée à de plus faibles scores d'acuité visuelle avant l'âge de deux ans (Handal *et al.*, 2008; Silver *et al.*, 2018). Tel que suggéré dans cette thèse, il est possible que l'acuité visuelle soit plus sensible à l'exposition aux métaux lourds, comparativement aux POP. Il est aussi possible que cette fonction soit d'autant plus sensible à d'autres contaminants, dont les OP et les solvants. Tous ces contaminants agissent sur la fonction visuelle à différents niveaux et selon des processus et mécanismes d'action distincts, qui méritent d'être approfondis afin d'assurer une meilleure compréhension globale du lien entre la vision et l'exposition environnementale.

4.7 Limites de la thèse

Malgré les nombreuses qualités méthodologiques et statistiques de cette thèse, cette dernière comporte tout de même certaines limites qui méritent d'être considérées quant à l'interprétation et la généralisation des résultats. Dans le premier article, notre taille d'échantillon était plutôt restreinte, quoique tout de même plus importante que la plupart des études qui se sont penché sur les différences entre l'acuité comportementale et électrophysiologique. L'intervalle d'âge étudié était aussi limité, soit entre 6 et 10 mois. Puisque l'acuité visuelle se développe très rapidement, un échantillon plus large aurait possiblement permis d'apprécier la maturation de cette fonction selon l'âge. Une autre faiblesse est due à des facteurs logistiques, soit que le TAC était toujours administré avant les PEV. Ces deux évaluations étaient en plus effectuées suite à une demi-journée de tests pour d'autres volets de l'étude « MIREC ». Puisque l'on s'attend d'emblée à obtenir des scores PEV plus élevés que ceux récoltés à partir du TAC, il devient ardu de se prononcer à savoir si cet effet aurait été plus important si la méthode électrophysiologique avait d'abord été administrée. Tel que mentionné précédemment, près du tiers de notre échantillon présentait un score de 6.5 cpd au TAC, ce qui a possiblement affecté la puissance des analyses corrélationnelles et de groupes (quartiles).

La principale limite de l'article 2 concerne les participants de la cohorte « MIREC ». De façon involontaire, les sujets de cette étude sont majoritairement issus d'un sous-groupe de la population qui détient un statut socio-économique élevé. Lorsque l'on considère les variables qui peuvent potentiellement influencer la relation entre l'exposition et la mesure neurodéveloppementale, le statut socio-économique est certainement parmi les plus importants (Berghuis *et al.*, 2015). Il est directement associé aux fonctions cognitives de l'enfant, alors que des associations mitigées sont proposées par rapport à la vision. Tout de même, un plus haut statut socio-économique est généralement associé à de meilleures habitudes de vie durant la grossesse, et donc,

plus de facteurs de protection prénataux. Ceci limite donc la généralisation des résultats, lesquels ne sont possiblement pas représentatifs de certains sous-groupes plus vulnérables. Une autre limite concerne la mesure de sélénium. Contrairement à la majorité des études épidémiologiques qui ont mesuré les concentrations de Sé dans le sang de cordon, l'étude « MIREC » a plutôt utilisé le lait maternel comme biomarqueur. Dans cette étude, tous les nutriments ont été mesurés dans le lait maternel afin de répondre à un manque de données à cet effet dans la littérature scientifique. Il y a donc un écart temporel relativement important entre les mesures de Sé (lait maternel) et de Hg (sang de cordon et sang maternel), qui limite l'interprétation de l'interaction entre ces deux molécules. Tout de même, certains travaux ont suggéré une forte corrélation positive entre le Sé mesuré dans le sang maternel durant la grossesse, dans le sang de cordon ombilical ainsi que dans le lait maternel (Levander *et al.*, 1987; Schramel *et al.*, 1988). D'autres travaux ont comme nous objectivé la présence d'un impact du Sé postnatal sur la relation entre le Hg prénatal et la mesure neurodéveloppementale (Boucher *et al.*, 2010). Enfin, un autre aspect qui a certainement pu affecter la puissance statistique est la taille d'échantillon très limitée dans le modèle de régression entre le Hg et l'acuité électrophysiologique, à l'ajout du Sé, en raison du manque de données analysées à cet effet.

4.8 Portée de la thèse et implication des résultats à plus grande échelle

D'un point de vue international, l'étude « MIREC » est la plus grande investigation mise sur pied afin d'étudier le rôle des contaminants par rapport à la santé et au développement de l'enfant. Cette étude a permis de documenter les niveaux d'exposition de divers contaminants chez la femme enceinte et le jeune enfant. Le volet sensoriel de cette étude, dont font partie les articles présentés dans cette thèse, permet de documenter l'impact potentiel de ces concentrations communes sur le développement visuel du très jeune enfant. Cette thèse contribue donc à combler le manque de connaissances et de données probantes concernant la sphère sensorielle en

neurotoxicité développementale. Les résultats sont d'un grand intérêt public puisque l'exposition étudiée tend à représenter la population générale canadienne, et indirectement, l'ensemble des pays industrialisés. En s'intéressant à deux classes de contaminants, les POP et les métaux lourds, cette thèse a distingué un potentiel impact plus important des métaux lourds sur la fonction visuelle. Nous avons de plus objectivé l'importance de considérer certains modérateurs dans l'association entre le contaminant et la fonction à l'étude. Le sélénium, même à un niveau jugé adéquat ou normal, semble procurer une certaine protection contre la neurotoxicité du Hg. Du moins, son contrôle dans les analyses statistiques permet de renforcer ou de faire émerger l'association entre le Hg et l'acuité visuelle. Cette thèse permet donc d'objectiver pour la première fois que les contaminants environnementaux, même à des niveaux très faibles tels que mesurés au Canada, peuvent affecter le développement visuel du jeune enfant, et ce, malgré la présence de certains facteurs de protection sur les plans nutritionnel et sociodémographique. Nous avons de plus créé et adapté un protocole PEV de façon unique à l'évaluation de l'acuité visuelle chez le très jeune enfant. En étudiant l'acuité visuelle selon deux paradigmes, l'un comportemental et l'autre électrophysiologique, nous avons pu montrer que cette dernière méthode apparaît plus sensible, tant pour la détection de déficits neurotoxiques visuels subtils, que pour la détection de la maturation de l'acuité visuelle. Nous avons également mis en évidence les principaux avantages et inconvénients cliniques, ainsi que les similitudes et les différences méthodologiques entre les deux méthodes. Ceci est d'un intérêt particulier, tant pour le milieu de la recherche que clinique, ainsi que pour tous les travaux qui souhaitent étudier l'acuité visuelle en lien à d'autres variables potentielles. En somme, les deux études présentées dans cette thèse apportent un éclairage nouveau, tant sur le volet empirique que clinique, de l'évaluation de l'acuité visuelle.

Face à ces résultats, et en raison des facteurs de vulnérabilité augmentée du fœtus et du jeune enfant, il convient pour la femme enceinte ou en âge de procréer de tenter de

réduire son exposition aux contaminants environnementaux. Toutefois, dans le cas de l'exposition commune retrouvée dans la population générale, il devient complexe de limiter son exposition individuelle. En effet, malgré toutes les précautions possibles, nous sommes tous quotidiennement exposés à plus d'une centaine de substances chimiques, que ce soit par l'air, l'eau, les aliments ou les produits de consommation. Une problématique majeure provient du fait que de plus en plus de contaminants sont mis sur le marché (Tohyama, 2016). Dès qu'une substance est bannie ou interdite, un nouveau composé chimique voit le jour dans le but de la remplacer. Toutefois, seule une infime proportion des nouvelles substances sont évaluées à savoir si elles peuvent causer des effets neurotoxiques (Grandjean et Landrigan, 2006, 2014). La solution se trouve donc au niveau international. En effet, plusieurs pays ne détiennent pas les mêmes normes et régulations entourant les contaminants. En raison de divers facteurs environnementaux hors de la portée de l'humain (p. ex., courants marins, phénomènes atmosphériques et cycles naturels) certaines régions et/ou communautés se retrouvent fortement exposées aux contaminants, alors qu'à eux seuls, ils ne participent que très peu à cette exposition environnementale. Nous avons bien documenté dans cette thèse que des effets sous-cliniques sur la sphère sensorielle peuvent avoir des impacts importants lorsqu'ils sont considérés au fil du développement ou à un niveau sociétal (Otto et Fox, 1993), notamment sur la qualité de vie, la productivité, la réussite scolaire, le comportement, le développement social, etc. (Grandjean et Landrigan, 2014). Puisque la prévalence de divers troubles neurodéveloppementaux (p. ex., troubles d'apprentissage, trouble du spectre de l'autisme, TDAH) ne cesse d'augmenter, il est suggéré que les contaminants environnementaux puissent jouer un rôle (Grandjean et Landrigan, 2014; Szpir, 2006). En effet, les facteurs génétiques, l'amélioration des outils diagnostiques et l'augmentation du degré de connaissance sur ces troubles dans le grand public ne peuvent à eux seuls expliquer cette augmentation. Selon un comité expert du « *US National Research Council* », environ 3 % des troubles neurodéveloppementaux sont directement liés à l'exposition aux contaminants environnementaux, puis un autre 25 % est lié à l'interaction entre les gènes et

l'environnement, rappelant ici l'hypothèse DOHaD discutée antérieurement (National Research Council, 2000a). Il est aussi proposé qu'une baisse de 1 point de QI peut résulter en une baisse de 2 % de productivité économique au courant de la vie (Trasande et Liu, 2011). D'ailleurs, les coûts liés aux impacts de la neurotoxicité peuvent être très élevés, ce que plusieurs études ont tenté d'estimer. Par exemple, les effets délétères associés à l'exposition aux PBDE et aux OP, surtout par rapport à la baisse de QI, sont estimés à 169 billions de dollars américains (Bellanger *et al.*, 2015). Quant aux métaux lourds (Pb et Hg), les altérations cognitives associées à leur exposition sont estimées à un coût d'environ 50 billions annuellement aux États-Unis (Grandjean et Landrigan, 2014; Trasande et Liu, 2011). Le lecteur intéressé est invité à consulter l'annexe C, qui propose une liste de recommandations visant à réduire l'exposition environnementale chez la femme enceinte et le très jeune enfant. Cette liste a été spécifiquement créée pour la présente thèse. Elle n'est donc pas exhaustive et, elle est uniquement proposée à titre préventif.

4.9 Perspectives futures

Afin de bien documenter les effets neurotoxiques liés à l'exposition très faible aux contaminants environnementaux, des études de grande qualité doivent être effectuées. Sur le plan du devis de recherche, celles-ci devraient impliquer un suivi longitudinal et un échantillon de grande taille. Le suivi à long terme, bien que coûteux et fastidieux, est le seul moyen de vérifier si des atteintes potentiellement objectivées tendent à persister, s'amenuiser ou disparaître au fil du développement. Ceci est d'une importance particulière considérant différents concepts, notamment de fenêtre critique développementale, d'effets neurotoxiques latents, des différences intersexe et hormonales à l'adolescence, etc. Les expositions environnementales devraient être mesurées à partir du biomarqueur le plus adapté à la question d'étude. Ce biomarqueur devrait être le même à travers les études, ce qui permettrait une uniformisation

méthodologique et offrirait la possibilité de comparer les études pour en faire ressortir les patrons généraux de résultats.

Les effets de la co-exposition aux autres contaminants devraient également être contrôlés, puisque ceci peut faire émerger des altérations plus importantes comparativement à la considération individuelle de chaque substance (Fitzgerald *et al.*, 2012; Poon *et al.*, 2011). Dans l'échantillon étudié pour cette thèse, la prise en considération des facteurs d'interaction par classe de contaminants (BPC*PBDE et Hg*Pb) aux deux modèles de l'acuité visuelle (PEV et TAC) ne donne pas de résultats significatifs. Les effets « cocktail » représentent un thème de plus en plus discuté dans la communauté scientifique, dont l'idée principale suggère qu'une substance considérée individuellement peut être inoffensive, mais peut causer des effets toxiques lorsque considérée simultanément avec d'autres substances. L'effet cocktail représente d'ailleurs l'exposition réelle, puisque nous sommes tous exposés à plus de dix mille substances chimiques au quotidien, ce qui est également vrai pour le fœtus. Lorsque les substances sont considérées de façon simultanée, plusieurs effets peuvent se produire, qu'ils soient additifs, synergiques, potentialisateurs ou même antagonistes. Toutefois, à l'heure actuelle, hormis via les modèles expérimentaux (*in vivo*, *in vitro*, modèles animaux), il est extrêmement complexe d'étudier l'impact d'une telle réalité sur l'humain. Parmi les difficultés méthodologiques rencontrées, mentionnons la présence de colinéarité, de comparaisons multiples et le grand nombre de variables de confusion à considérer dans les modèles. Certains auteurs ont récemment suggéré de nouvelles approches statistiques (p. ex., analyse par grappes et par composantes principales, modèles à deux étapes), bien qu'il n'y ait pas d'accord sur la méthode de choix à prioriser à l'heure actuelle. L'effet cocktail demeure donc pour le moment un phénomène bien réel, mais complexe à étudier, surtout dans le contexte de l'exposome, où l'humain est susceptible à plusieurs substances simultanément, dont les contaminants environnementaux, les agents pharmacologiques, la pollution de l'air, etc.

Les études épidémiologiques devraient également considérer des facteurs modérateurs et des variables de confusion potentielles dans l'association entre l'exposition et la mesure neurodéveloppementale, ce qui est parfois un volet négligé. Encore ici, des concepts théoriques et des façons de faire variés sont utilisés dans différentes études, variant entre les critères théoriques et statistiques. Ceci reflète encore une fois le problème d'un manque d'uniformité dans les études en neurotoxicité développementale, qui limite la comparaison, la généralisation et la mise en commun des résultats. Enfin, depuis les dernières années, des groupes multidisciplinaires, tels que le projet « *Targeting Environmental Neuro-Developmental Risks (TENDR)* » (Bennett *et al.*, 2016), sont mis sur pied afin de faire front commun à la problématique de l'exposition environnementale et de ses conséquences sur le neurodéveloppement. Ces groupes permettent de mettre en commun la littérature scientifique disponible en fonction de diverses disciplines (p. ex., toxicologie, épidémiologie, pédiatrie, neuropsychologie), d'offrir une perspective plus générale des atteintes neurotoxiques, puis de suggérer des lignes directrices pour les gouvernements.

CONCLUSION

L'objectif général de cette thèse issue de l'étude de cohorte MIREC (« *Maternal Infant Research on Environmental Chemicals* ») était de comprendre les similitudes et les différences de deux méthodes d'évaluation de l'acuité visuelle afin de mieux déterminer l'impact neurotoxique des contaminants environnementaux sur la fonction visuelle chez le très jeune enfant.

L'objectif initial était de mesurer et de comparer les seuils d'acuité visuelle obtenus à l'aide des deux méthodes généralement utilisées auprès des jeunes enfants, soit de nature comportementale (TAC) et électrophysiologique (PEV). Notre étude est la première à identifier des similitudes et des différences entre ces méthodes, auprès d'enfants en santé au Canada. Bien que le TAC et les PEV peuvent être comparés, des différences importantes sont tout de même relevées entre l'acuité visuelle estimée à partir de ces deux méthodes. Nous avons montré l'importance de reconnaître ces particularités développementales et méthodologiques tant pour le milieu clinique que de la recherche.

Dans un deuxième temps, cette thèse était motivée par la priorité de s'attarder aux effets de l'exposition prénatale commune aux contaminants environnementaux sur le développement visuel chez le jeune enfant. Notre étude suggère pour la première fois au Canada, que les niveaux de POP mesurés dans la cohorte MIREC ne semblent pas associés à l'acuité visuelle chez le jeune enfant, du moins pour la période étudiée. Par ailleurs, nos résultats identifient que même de très faibles concentrations de métaux lourds sont associées à une baisse de l'acuité électrophysiologique. Nous avons

également mis en évidence l'importance de contrôler certains modérateurs en épidémiologie.

Dans l'ensemble, nos résultats réitèrent la grande vulnérabilité du fœtus et du jeune enfant quant à l'exposition aux contaminants environnementaux et soulignent la pertinence d'utiliser les PEV dans le domaine de la neurotoxicité développementale.

ANNEXE A

EXEMPLES D'ÉPREUVES ADMINISTRÉES AFIN D'ÉVALUER LE DÉVELOPPEMENT COGNITIF

Le « *Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)* » est un outil fréquemment utilisé en épidémiologie afin d'estimer l'intégrité du développement neurologique précoce. Dès quelques jours suivant la naissance, cet outil peut évaluer la motricité, les réflexes primitifs, la régulation de l'état du nouveau-né, etc.

Le « *Fagan Test of Infant Intelligence (FTII)* » peut aussi être administré tôt dans le développement. Ce test évalue la mémoire de reconnaissance visuelle comme mesure précoce du développement cognitif général. On présente à l'enfant deux stimuli identiques (p. ex., photos), puis on lui présente un stimulus familier (photo présentée antérieurement) simultanément à un stimulus nouveau. Le test évalue la préférence à la nouveauté, notamment en fonction du temps de fixation visuelle vers le stimulus nouveau.

La grande majorité des études épidémiologiques se sont penché sur l'évaluation du fonctionnement cognitif et intellectuel à partir de l'âge préscolaire. Pour ce faire, plusieurs batteries standardisées neuropsychologiques et/ou développementales peuvent être administrées. Celles-ci évaluent généralement différentes échelles, souvent de nature verbale et non verbale, et un score global peut être obtenu (QI). Parmi les batteries les plus fréquemment utilisées, dont les normes se situent globalement entre l'âge de 1 mois et 16 ans, mentionnons le « *Bayley Scales of Infant Development*

(BSID) », le « *McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA)* », le « *Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)* » et les très connus « *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)* » et « *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)* ».

Plusieurs autres fonctions cognitives peuvent aussi être examinées de façon plus circonscrite par le biais d'épreuves spécifiques. En somme, toutes les fonctions neuropsychologiques peuvent être évaluées de façon unitaire, que ce soit les fonctions attentionnelles, mnésiques, exécutives, langagières, perceptuelles, etc. Par exemple, le « *Conners Continuous Performance Test (CPT)* » et le « *Test of Everyday Attention for children (TEA-Ch)* » sont deux épreuves cognitives fréquemment utilisées afin d'évaluer les processus attentionnels, alors que la « Tour de Londres » et les « Cartes du Wisconsin » sont utilisées pour évaluer les fonctions exécutives.

ANNEXE B

NORMES D'ACUITÉ VISUELLE DU TAC EN FONCTION DE L'ÂGE

Patient Name: 09 119 ABC
Date of Birth:
MR#:

TELLER ACUITY CARDS® II - BINOCULAR AGE NORM CHART

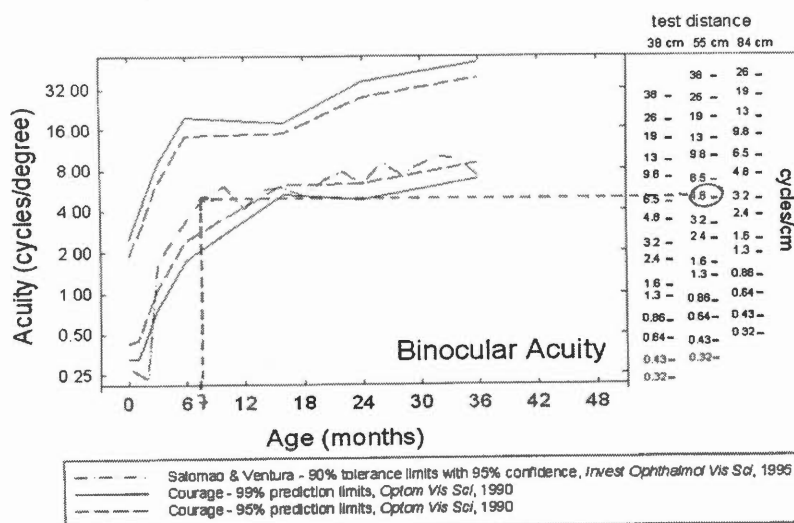
Test Date: / / Gest. Age (wks) Age 7 mois (chron/corr)

Dx

RESULTS	card	cy/deg	Snellen	Diff between eyes
Both (Binoc)[sc/cc] [H/V]	9	4.7		☐ None
Right eye (RE)[sc/cc] [H/V]				☐ 0.5 oct
Left eye (LE)[sc/cc] [H/V]				☐ 1 oct
				☐ >1 oct

COMMENTS: Seuil d'acuité visuelle dans les normes selon le groupe d'âge. = 4,7 cpd.

Examiner: A.B.



Exemple du score d'un enfant de 7.0 mois au TAC. À la distance de test de 55 centimètres, cet enfant a une acuité visuelle comportementale de 4.8 cycles/cm (ou de 4.70 cpd), ce qui est à l'intérieur des normes proposées.

ANNEXE C

RECOMMANDATIONS AFIN DE RÉDUIRE L'EXPOSITION INDIVIDUELLE AUX CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX

Mise en garde : Cette liste de recommandations n'est pas exhaustive et contient des propositions qui proviennent de différentes sources (scientifique, gouvernementale, personnelle, etc.). Elle est suggérée à titre de guide de réflexion afin de réduire l'exposition de la femme enceinte et du jeune enfant, sachant très bien que la mise en place de toutes ces propositions serait utopique. Cette liste est proposée en réponse à une difficulté pour la population générale d'accéder à ce type d'information et aux multiples questionnements reçus dans le cadre de cette thèse.

Comportements à éviter lorsque possible:

- Certains rituels culturels, comme les protocoles médicaux ayurvédiques, la mise en place de khol sur les yeux, etc.
- Porter les objets et les mains à la bouche.
- Utiliser des plats de service qui sont faits à partir de cristal de Pb.
- Utiliser de la vaisselle de type « tagine » ou poterie si celles-ci sont craquées.
- La consommation de cigarette et d'alcool.
- Une perte de poids drastique, ce qui est extrêmement rare chez la femme enceinte. Ceci risquerait de libérer des concentrations de BPC emmagasinées dans les tissus adipeux.
- Acheter des produits nettoyants ou de consommation qui proviennent de certains pays ou régions qui ne possèdent pas de réglementation pour les contaminants environnementaux, surtout en ce qui a trait aux PBDE.
- Garder inutilement de vieux objets électroniques ou électroménagers qui pourraient contenir des PBDE.
- Consommer de la viande de gibier qui aurait été abattue par balle de plomb.

- Porter des bijoux de fantaisie de mauvaise qualité (p. ex., vendus en grande surface).
- Avoir plusieurs tapis et carpettes dans la maison.
- Le contact avec certains objets qui pourraient contenir des contaminants environnementaux comme de vieilles écailles de peinture, des piles, etc. Les jeunes enfants, notamment ceux qui rampent et qui sont en pleine découverte de leur environnement, sont plus susceptibles à ce type de contact.

Comportements à favoriser lorsque possible :

- Dépoussiérer régulièrement la maison, tant les surfaces (à l'aide d'un chiffon humide) que le sol. Il est conseillé de passer l'aspirateur fréquemment et au besoin, d'utiliser un filtre à haute efficacité (HEPA).
- Retirer les chaussures d'extérieur une fois dans la maison.
- Encourager les jeunes enfants à laver leurs mains fréquemment.
- Tester la qualité de l'eau potable et éliminer la plomberie qui contient du Pb. Il est possible de demander une évaluation municipale des tuyaux de raccordement (entrée de service) entre les maisons et le réseau de distribution d'eau.
- Lire les étiquettes des différents produits de consommation (nourriture, jouet, etc.) et faire des choix éclairés quant aux substances qui s'y trouvent.
- Des études suggèrent que boire du lait fréquemment, ou prendre des suppléments de calcium durant la grossesse serait un facteur de protection contre le Pb (p. ex., réduit l'absorption du Pb dans le tractus intestinal, diminue la libération du Pb par les os de la femme enceinte, etc.).
- Avoir une alimentation diversifiée, en tentant d'intégrer les aliments riches en nutriments et vitamines comme le sélénium, les oméga-3, la vitamine D, etc.
- Pour profiter des bienfaits de la consommation de poissons en évitant les risques liés à l'exposition aux contaminants environnementaux (p. ex., Hg, BPC), il est conseillé d'éviter les types de poissons prédateurs durant la grossesse (p. ex., thon, requin, espadon). La consommation d'espèces plus petites, qui se trouvent au bas de la chaîne alimentaire, est conseillée (p. ex., saumon, truite, sardine).
- Varier le plus possible son lieu d'occupation, de travail et/ou d'habitation. Tenter d'aller à l'extérieur et de ne pas se trouver trop fréquemment au même lieu, surtout s'il s'agit d'un vieil immeuble.
- Lorsque possible, proposer aux jeunes enfants des jouets de bois, fabriqués localement.
- L'allaitement semble agir comme facteur de protection contre les effets neurotoxiques de certains contaminants auprès du nouveau-né. La relation n'est pas claire à savoir si les bienfaits proviennent du lait maternel ou des variables sociodémographiques liées aux femmes qui allaitent.

RÉFÉRENCES

- Abdelouahab, N., Langlois, M. F., Lavoie, L., Corbin, F., Pasquier, J. C. et Takser, L. (2013, Sep 01). Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *Am J Epidemiol*, 178(5), 701-713.
- Adgent, M. A., Hoffman, K., Goldman, B. D., Sjodin, A. et Daniels, J. L. (2014, Jan). Brominated flame retardants in breast milk and behavioural and cognitive development at 36 months. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 28(1), 48-57.
- Al-Saleh, I., Nester, M., Mashhour, A., Moncari, L., Shinwari, N., Mohamed Gel, D. et Rabah, A. (2009). Prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development: longitudinal study in Saudi Arabia. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 28(4), 283-302.
- Aliyu, M. H., Alio, A. P. et Salihu, H. M. (2010, Oct). To breastfeed or not to breastfeed: a review of the impact of lactational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) on infants. *J Environ Health*, 73(3), 8-14; quiz 32.
- Almoqbel, F., Leat, S. J. et Irving, E. (2008). The technique, validity and clinical use of the sweep VEP. *Ophthal. Physiol. Opt.*, 28, 393-403.
- Altman, D. G. et Bland, J. M. (1983). Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *The Statistician*, 32, 307-317.
- Altmann, L., Bottger, A. et Wiegand, H. (1990). Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health*, 62(7), 493-499.

- Altmann, L., Sveinsson, K., Kramer, U., Weishoff-Houben, M., Turfeld, M., Winneke, G. et Wiegand, H. (1998, Jan-Feb). Visual functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels. *Neurotoxicol Teratol*, 20(1), 9-17.
- Altmann, L., Sveinsson, K., Kramer, U., Winneke, G. et Wiegand, H. (1997). Assessment of neurophysiologic and neurobehavioral effects of environmental pollutants in 5- and 6-year-old children. *Environ Res*, 73(1-2), 125-131.
- Amaya, E., Gil, F., Freire, C., Olmedo, P., Fernandez-Rodriguez, M., Fernandez, M. F. et Olea, N. (2013, Jan). Placental concentrations of heavy metals in a mother-child cohort. *Environ Res*, 120, 63-70.
- Amin-Zaki, L., Elhassani, S., Majeed, M. A., Clarkson, T. W., Doherty, R. A. et Greenwood, M. (1974, Nov). Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics*, 54(5), 587-595.
- Amin-zaki, L., Majeed, M. A., Clarkson, T. W. et Greenwood, M. R. (1978, Mar 11). Methylmercury poisoning in Iraqi children: clinical observations over two years. *Br Med J*, 1(6113), 613-616.
- Amin-Zaki, L., Majeed, M. A., Elhassani, S. B., Clarkson, T. W., Greenwood, M. R. et Doherty, R. A. (1979, Feb). Prenatal methylmercury poisoning. Clinical observations over five years. *Am J Dis Child*, 133(2), 172-177.
- Amin-Zaki, L., Majeed, M. A., Greenwood, M. R., Elhassani, S. B., Clarkson, T. W. et Doherty, R. A. (1981, Aug). Methylmercury poisoning in the Iraqi suckling infant: a longitudinal study over five years. *J Appl Toxicol*, 1(4), 210-214.
- Amoros, R., Murcia, M., Gonzalez, L., Rebagliato, M., Iniguez, C., Lopez-Espinosa, M. J., . . . Llop, S. (2018, Oct). Maternal selenium status and neuropsychological development in Spanish preschool children. *Environ Res*, 166, 215-222.
- Andersen, H. R., Nielsen, J. B. et Grandjean, P. (2000, Apr 3). Toxicologic evidence of developmental neurotoxicity of environmental chemicals. *Toxicology*, 144(1-3), 121-127.

- Arai, M., Hirose, T. et Katsumi, O. (1994). Objective assessment of vision by spatial frequency sweep PVER. *Ophthalmology [Suppl]*, 101(120).
- Arai, M., Katsumi, O., Paranhos, F. R., Lopes De Faria, J. M. et Hirose, T. (1997, Jul). Comparison of Snellen acuity and objective assessment using the spatial frequency sweep PVER. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235(7), 442-447.
- Araki, S., Murata, K. et Yokoyama, K. (1994, Sep). Application of neurophysiological methods in occupational medicine in relation to psychological performance. *Ann Acad Med Singapore*, 23(5), 710-718.
- Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Fisher, M., Davis, K., Liang, C. L., Lupien, N., . . . Ouellet, E. (2013, Jul). Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 27(4), 415-425.
- Arbuckle, T. E., Liang, C. L., Morisset, A. S., Fisher, M., Weiler, H., Cirtiu, C. M., . . . Fraser, W. D. (2016, Nov). Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere*, 163, 270-282.
- Aslin, R. N. et Salapatek, P. (1975). Saccadic localization of visual targets by the very young human infant. . *Percept. Psychophys.*, 17, 293-302.
- Atkinson, J. et Braddick, O. (2013). Inferences about infant's visual brain mechanisms . *Vis Neurosci.*, 30(5-6), 185-195.
- Atkinson, J., French, J. et Braddick, O. (1981, Aug). Contrast sensitivity function of preschool children. *Br J Ophthalmol*, 65(8), 525-529.
- Bach, M. et Meigen, T. (1999). Do's and don'ts in Fourier analysis of steady-state potentials. *Doc Ophthalmol*, 99(1), 69-82.

- Baghurst, P. A., McMichael, A. J., Tong, S., Wigg, N. R., Vimpani, G. V. et Robertson, E. F. (1995, Mar). Exposure to environmental lead and visual-motor integration at age 7 years: the Port Pirie Cohort Study. *Epidemiology*, 6(2), 104-109.
- Baghurst, P. A., McMichael, A. J., Wigg, N. R., Vimpani, G. V., Robertson, E. F., Roberts, R. J. et Tong, S. L. (1992, Oct 29). Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med*, 327(18), 1279-1284.
- Bakir, F., Damluji, S. F., Amin-Zaki, L., Murtadha, M., Khalidi, A., al-Rawi, N. Y., . . . Doherty, R. A. (1973, Jul 20). Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, 181(96), 230-241.
- Barboni, M. T., da Costa, M. F., Moura, A. L., Feitosa-Santana, C., Gualtieri, M., Lago, M., . . . Ventura, D. F. (2008, May). Visual field losses in workers exposed to mercury vapor. *Environ Res*, 107(1), 124-131.
- Barboni, M. T., Feitosa-Santana, C., Zachi, E. C., Lago, M., Teixeira, R. A., Taub, A., . . . Ventura, D. F. (2009, Dec). Preliminary findings on the effects of occupational exposure to mercury vapor below safety levels on visual and neuropsychological functions. *J Occup Environ Med*, 51(12), 1403-1412.
- Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., Zoeller, R. T. et Trasande, L. (2015, Apr). Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(4), 1256-1266.
- Bellinger, D., Leviton, A., Needleman, H. L., Waternaux, C. et Rabinowitz, M. (1986, Mar-Apr). Low-level lead exposure and infant development in the first year. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 8(2), 151-161.
- Bellinger, D., Leviton, A., Waternaux, C., Needleman, H. et Rabinowitz, M. (1987, Apr 23). Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med*, 316(17), 1037-1043.

- Bellinger, D. C., Needleman, H. L., Leviton, A., Waternaux, C., Rabinowitz, M. B. et Nichols, M. L. (1984, Sep-Oct). Early sensory-motor development and prenatal exposure to lead. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 6(5), 387-402.
- Bellinger, D. C., Stiles, K. M. et Needleman, H. L. (1992, Dec). Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics*, 90(6), 855-861.
- Ben Hassine, S., Hammami, B., Ben Ameer, W., El Megdiche, Y., Barhoumi, B., El Abidi, R. et Driss, M. R. (2014, May). Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and their relation with age, gender, and BMI for the general population of Bizerte, Tunisia. *Environ Sci Pollut Res Int*, 21(10), 6303-6313.
- Bennett, D., Bellinger, D. C., Birnbaum, L. S., Bradman, A., Chen, A., Cory-Slechta, D. A., . . . Witherspoon, N. O. (2016, Jul 1). Project TENDR: Targeting Environmental Neuro-Developmental Risks The TENDR Consensus Statement. *Environ Health Perspect*, 124(7), A118-122.
- Berghuis, S. A., Bos, A. F., Sauer, P. J. et Roze, E. (2015, May). Developmental neurotoxicity of persistent organic pollutants: an update on childhood outcome. *Arch Toxicol*, 89(5), 687-709.
- Berghuis, S. A., Soechitram, S. D., Sauer, P. J. et Bos, A. F. (2014, Dec). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites is associated with neurological functioning in 3-month-old infants. *Toxicol Sci*, 142(2), 455-462.
- Berlin, C. M., Jr. et van den Anker, J. N. (2013, Feb). Safety during breastfeeding: drugs, foods, environmental chemicals, and maternal infections. *Semin Fetal Neonatal Med*, 18(1), 13-18.
- Besis, A. et Samara, C. (2012, Oct). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the indoor and outdoor environments--a review on occurrence and human exposure. *Environ Pollut*, 169, 217-229.

- Beyrouthy, P. et Chan, H. M. (2006, Jan-Feb). Co-consumption of selenium and vitamin E altered the reproductive and developmental toxicity of methylmercury in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 28(1), 49-58.
- Birch, E. E. (1985). Infant interocular acuity differences and binocular vision. *Vision Res*, 25(4), 571-576.
- Birch, E. E. et Bane, M. C. (1991). Forced-choice preferential looking acuity of children with cortical visual impairment. . *Dev Med Child Neurol*, 33, 722-729.
- Birch, E. E., Hoffman, D. R., Uauy, R., Birch, D. G. et Prestidge, C. (1998, Aug). Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res*, 44(2), 201-209.
- Bjorklund, G., Dadar, M., Mutter, J. et Aaseth, J. (2017, Nov). The toxicology of mercury: Current research and emerging trends. *Environ Res*, 159, 545-554.
- Bland, J. M. et Altman, D. G. (1986, Feb 8). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476), 307-310.
- Bloom, M. S., Fujimoto, V. Y., Steuerwald, A. J., Cheng, G., Browne, R. W. et Parsons, P. J. (2012, Nov). Background exposure to toxic metals in women adversely influences pregnancy during in vitro fertilization (IVF). *Reprod Toxicol*, 34(3), 471-481.
- Boekelheide, K., Blumberg, B., Chapin, R. E., Cote, I., Graziano, J. H., Janesick, A., . . . Rogers, J. M. (2012, Oct). Predicting later-life outcomes of early-life exposures. *Environ Health Perspect*, 120(10), 1353-1361.
- Boothe, R. G., Dobson, V. et Teller, D. Y. (1985). Postnatal development of vision in human and nonhuman primates. *Ann. Rev. Neurosci.* , 8, 495 - 545.
- Boucher, O., Bastien, C. H., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, J. L., . . . Muckle, G. (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., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, E., . . . Jacobson, J. (2012a). 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., . . . Muckle, G. (2012b, Oct). 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.

Boucher, O., Muckle, G. et Bastien, C. H. (2009a, Jan). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environ Health Perspect*, 117(1), 7-16.

Boucher, O., Muckle, G., Jacobson, J. L., Carter, R. C., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., . . . Jacobson, S. W. (2014, Mar). Domain-specific effects of prenatal exposure to PCBs, mercury, and lead on infant cognition: results from the Environmental Contaminants and Child Development Study in Nunavik. *Environ Health Perspect*, 122(3), 310-316.

Boucher, O., Muckle, G., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, S. W., . . . Bastien, C. H. (2009b, Nov). The relation of lead neurotoxicity to the event-related potential P3b component in Inuit children from Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, 30(6), 1070-1077.

Bourre, J. M. (2004). Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging*, 8(3), 163-174.

Braddick, O. et Atkinson, J. (2011a, Jul 1). Development of human visual function. *Vision Res*, 51(13), 1588-1609.

- Braddick, O. et Atkinson, J. (2011b). Development of human visual function. *Vision Research*, 51, 1588 - 1609.
- Bradman, A., Castorina, R., Sjodin, A., Fenster, L., Jones, R. S., Harley, K. G., . . . Eskenazi, B. (2012, Jul 3). Factors associated with serum polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels among school-age children in the CHAMACOS cohort. *Environ Sci Technol*, 46(13), 7373-7381.
- Branchi, I., Capone, F., Alleva, E. et Costa, L. G. (2003, Jun). Polybrominated diphenyl ethers: neurobehavioral effects following developmental exposure. *Neurotoxicology*, 24(3), 449-462.
- Brauer, A. U. et Savaskan, N. E. (2004). Molecular actions of selenium in the brain: neuroprotective mechanisms of an essential trace element. *Rev Neurosci*, 15(1), 19-32.
- Brecelj, J. (2014, Oct). Visual electrophysiology in the clinical evaluation of optic neuritis, chiasmal tumours, achiasmia, and ocular albinism: an overview. *Doc Ophthalmol*, 129(2), 71-84.
- Bremond-Gignac, D., Copin, H., Lapillonne, A. et Milazzo, S. (2011, Apr). Visual development in infants: physiological and pathological mechanisms. *Curr Opin Ophthalmol*, 22 Suppl, S1-8.
- Budtz-Jorgensen, E., Bellinger, E., Lanphear, B. et Grandjean, P. (2013). An International Pooled Analysis for Obtaining a Benchmark Dose for Environmental Lead Exposure in Children. *Risk analysis*, 33(3), 450-461.
- Budtz-Jorgensen, E., Grandjean, P. et Weihe, P. (2007, Mar). Separation of risks and benefits of seafood intake. *Environ Health Perspect*, 115(3), 323-327.
- Burns, J. M., Baghurst, P. A., Sawyer, M. G., McMichael, A. J. et Tong, S. L. (1999, Apr 15). Lifetime low-level exposure to environmental lead and children's emotional and behavioral development at ages 11-13 years. The Port Pirie Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 149(8), 740-749.

- Taylor, C.M., Golding, J. et Edmond, A.M. (2014). Lead, cadmium and mercury levels in pregnancy: the need for international consensus on levels of concern. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 5(1), 16-30.
- Campbell, F. W. et Robson, J. G. (1968). Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. . *Journal of Physiology* 197, 551-566.
- Campoy, C., Escolano-Margarit, M. V., Anjos, T., Szajewska, H. et Uauy, R. (2012, Jun). Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr*, 107 Suppl 2, S85-106.
- Santé Canada (2006). *PCBs It's Your Health* Canada Récupéré de <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/healthy-living/your-health/environment/pcbs.html>
- Gouvernement du Canada (2010). *Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada*. Récupéré de https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/contaminants-environnementaux/8-resultats-groupe-chimique-rapport-biosurveillance-humaine-substances-chimiques-environnement-canada-sante-canada-2010.html#n8_1_9
- Gouvernement du Canada (2016a). *Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) Public summary* Canada : Gouvernement du Canada.
- Gouvernement du Canada (2016b). Regulations Amending the Prohibition of Certain Toxic Substances Regulations, 2012. *Canada Gazette*. Récupéré de <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2016/2016-10-05/html/sor-dors252-eng.html>
- Gouvernement du Canada (2017). *Évaluation scientifique sur le mercure au Canada: résumé des principaux résultats*. Récupéré de <https://www.canada.ca/fr/environnement-changement-climatique/services/polluants/mercure-environnement/evaluation-scientifique-resume-principaux-resultats.html>

Gouvernement du Canada (2016c). *Canadian Environmental Sustainability Indicators: Levels of Human Exposure to Harmful Substances* Canada Récupéré de www.ec.gc.ca/indicateurs-indicators/default.asp?lang=en&n=2D28BA64-1

Gouvernement du Canada (2013). *Stratégie de gestion des risques pour le plomb*. Récupéré de <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/contaminants-environnementaux/strategie-gestion-risques-plomb.html>

Gouvernement du Canada (2004). *Mercury: Your Health and the Environment: A Resource Tool* Récupéré de <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/mercury-your-health-environment-resource-tool.html>

CIRC (2017). Centre international de Recherche sur le Cancer Récupéré de https://www.iarc.fr/fr/cards_page/recherche/

Canfield, R. L., Henderson, C. R., Jr., Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A. et Lanphear, B. P. (2003, Apr 17). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med*, 348(16), 1517-1526.

Canto-Pereira, L. H., Lago, M., Costa, M. F., Rodrigues, A. R., Saito, C. A., Silveira, L. C. et Ventura, D. F. (2005, May). Visual impairment on dentists related to occupational mercury exposure. *Environ Toxicol Pharmacol*, 19(3), 517-522.

Carter, R. C., Jacobson, S. W., Molteno, C. D., Chiodo, L. M., Viljoen, D. et Jacobson, J. L. (2005). Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Infant Visual Acuity. *J Pediatr*, 147, 473-479.

Cartier, C., Warembourg, C., Monfort, C., Rouget, F., Limon, G., Durand, G., . . . Chevrier, C. (2018, Jul). Children's contrast sensitivity function in relation to organophosphate insecticide prenatal exposure in the mother-child PELAGIE cohort. *Neurotoxicology*, 67, 161-168.

- Caserta, D., Graziano, A., Lo Monte, G., Bordi, G. et Moscarini, M. (2013, Aug). Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(16), 2198-2206.
- Caspersen, I. H., Aase, H., Biele, G., Brantsaeter, A. L., Haugen, M., Kvalem, H. E., . . . Knutsen, H. K. (2016, Sep). The influence of maternal dietary exposure to dioxins and PCBs during pregnancy on ADHD symptoms and cognitive functions in Norwegian preschool children. *Environ Int*, 94, 649-660.
- Castoldi, A. F., Johansson, C., Onishchenko, N., Coccini, T., Roda, E., Vahter, M., . . . Manzo, L. (2008, Jul). Human developmental neurotoxicity of methylmercury: impact of variables and risk modifiers. *Regul Toxicol Pharmacol*, 51(2), 201-214.
- Cavalleri, A., Trimarchi, F., Gelmi, C., Baruffini, A., Minoia, C., Biscaldi, G. et Gallo, G. (1982). Effects of lead on the visual system of occupationally exposed subjects. *Scand J Work Environ Health*, 8 Suppl 1, 148-151.
- CDC. (2012). *Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention*. Atlanta Récupéré de https://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/Final_Document_030712.pdf
- CDC. (2016). *Standard Surveillance Definitions and Classifications*. Récupéré de <https://www.cdc.gov/nceh/lead/data/definitions.htm>
- Chen, A., Yolton, K., Rauch, S. A., Webster, G. M., Hornung, R., Sjodin, A., . . . Lanphear, B. P. (2014, May 28). Prenatal Polybrominated Diphenyl Ether Exposures and Neurodevelopment in U.S. Children through 5 Years of Age: The HOME Study. *Environ Health Perspect*.
- Chen, L., Huang, Y., Huang, C., Hu, B., Hu, C. et Zhou, B. (2013, Jun). Acute exposure to DE-71 causes alterations in visual behavior in zebrafish larvae. *Environ Toxicol Chem*, 32(6), 1370-1375.

- Chen, S. A., Wu, L. Z. et Wu, D. Z. (1990, Sep). Objective measurement of contrast sensitivity using the steady-state visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, 75(2), 145-153.
- Chen, Y. C., Guo, Y. L., Hsu, C. C. et Rogan, W. J. (1992, Dec 9). Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA*, 268(22), 3213-3218.
- Chen, Y. C., Yu, M. L., Rogan, W. J., Gladen, B. C. et Hsu, C. C. (1994, Mar). A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng children. *Am J Public Health*, 84(3), 415-421.
- Chen, Y. J. et Hsu, C. C. (1994, Apr). 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.
- Chen Zee, E., Cornet, P., Lazimi, G., Rondet, C., Lochard, M., Magnier, A. M. et Ibanez, G. (2013, Oct). [Impact of endocrine disrupting chemicals on birth outcomes]. *Gynecol Obstet Fertil*, 41(10), 601-610.
- Chiodo, L. M., Jacobson, S. W. et Jacobson, J. L. (2004, May-Jun). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*, 26(3), 359-371.
- Choi, A. L., Budtz-Jorgensen, E., Jorgensen, P. J., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P. et Grandjean, P. (2008, May). Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res*, 107(1), 45-52.
- Chuang, H. Y., Schwartz, J., Gonzales-Cossio, T., Lugo, M. C., Palazuelos, E., Aro, A., . . . Hernandez-Avila, M. (2001, May). 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(5), 527-532.
- Cooney, G. H., Bell, A., McBride, W. et Carter, C. (1989a, Oct). Low-level exposures to lead: the Sydney lead study. *Dev Med Child Neurol*, 31(5), 640-649.

- Cooney, G. H., Bell, A., McBride, W. et Carter, C. (1989b, Mar-Apr). Neurobehavioural consequences of prenatal low level exposures to lead. *Neurotoxicol Teratol*, 11(2), 95-104.
- Costa, L. G., Aschner, M., Vitalone, A., Syversen, T. et Soldin, O. P. (2004a). Developmental neuropathology of environmental agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 44, 87-110.
- Costa, L. G. et Giordano, G. (2007, Nov). Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Neurotoxicology*, 28(6), 1047-1067.
- Costa, L. G., Giordano, G., Tagliaferri, S., Caglieri, A. et Mutti, A. (2008, Dec). Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta Biomed*, 79(3), 172-183.
- Costa, M. F., de Cassia Rodrigues Matos Franca, V., Barboni, M. T. S. et Ventura, D. F. (2018, May). Maturation of Binocular, Monocular Grating Acuity and of the Visual Interocular Difference in the First 2 Years of Life. *Clin EEG Neurosci*, 49(3), 159-170.
- Costa, M. F., Salomao, S. R. et Berezovsky, A. (2004b). Relationship between vision and motor impairment in children with spastic cerebral palsy: new evidence from electrophysiology. . *Behav Brain Res*, 149, 145-150.
- Costa, M. F. et Ventura, D. F. (2012). Visual impairment in children with spastic cerebral palsy measured by psychophysical and electrophysiological grating acuity tests. . *Dev Neurorehabil*, 15(6), 414-424.
- Council National Research (2000a). *Scientific frontiers in developmental toxicology and risk assessment*.
- Council National Research (2000b). Toxicological Effects of Methylmercury. Dans N. A. Press (dir.), *Chemistry, Exposure, Toxicokinetics, and toxicodynamics*. U.S.

- Courage, M. L. et Adams, R. J. (1990). Visual Acuity Assessment from Birth to Three Years Using the Acuity Card Procedure: Cross-Sectional and Longitudinal Samples. *Optom Vis Sci*, 67(9), 713-718.
- Cowell, W. J., Lederman, S. A., Sjodin, A., Jones, R., Wang, S., Perera, F. P., . . . Herbstman, J. B. (2015, Nov-Dec). Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and child attention problems at 3-7 years. *Neurotoxicol Teratol*, 52(Pt B), 143-150.
- Crinnion, W. J. (2011, Mar). Polychlorinated biphenyls: persistent pollutants with immunological, neurological, and endocrinological consequences. *Altern Med Rev*, 16(1), 5-13.
- Cross, J. C. (2006). Placental function in development and disease. *Reprod Fertil Dev*, 18(1-2), 71-76.
- Cuvin-Aralar, M. L. et Furness, R. W. (1991, Jun). Mercury and selenium interaction: a review. *Ecotoxicol Environ Saf*, 21(3), 348-364.
- Dahl, R., White, R. F., Weihe, P., Sorensen, N., Letz, R., Hudnell, H. K., . . . Grandjean, P. (1996, Jul-Aug). Feasibility and validity of three computer-assisted neurobehavioral tests in 7-year-old children. *Neurotoxicol Teratol*, 18(4), 413-419.
- Dallaire, R., Muckle, G., Rouget, F., Kadhel, P., Bataille, H., Guldner, L., . . . Cordier, S. (2012, Oct). Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res*, 118, 79-85.
- Daniels, J. L., Longnecker, M. P., Klebanoff, M. A., Gray, K. A., Brock, J. W., Zhou, H., . . . Needham, L. L. (2003, Mar 15). Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol*, 157(6), 485-492.

- Darvill, T., Lonky, E., Reihman, J., Stewart, P. et Pagano, J. (2000, Dec). Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology*, 21(6), 1029-1038.
- Davidson, P. W., Cory-Slechta, D. A., Thurston, S. W., Huang, L. S., Shamlaye, C. F., Gunzler, D., . . . Myers, G. J. (2011, Dec). Fish consumption and prenatal methylmercury exposure: cognitive and behavioral outcomes in the main cohort at 17 years from the Seychelles child development study. *Neurotoxicology*, 32(6), 711-717.
- Davidson, P. W., Jean Sloane, R., Myers, G. J., Hansen, O. N., Huang, L. S., Georger, L. A., . . . Clarkson, T. W. (2008, May). Association between prenatal exposure to methylmercury and visuospatial ability at 10.7 years in the seychelles child development study. *Neurotoxicology*, 29(3), 453-459.
- Davidson, P. W., Myers, G. J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloane-Reeves, J., . . . Clarkson, T. W. (1998, Aug 26). 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(8), 701-707.
- Davidson, P. W., Myers, G. J., Cox, C., Shamlaye, C. F., Marsh, D. O., Tanner, M. A., . . . et al. (1995, Winter). Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *Neurotoxicology*, 16(4), 677-688.
- de Wit, C. A. (2002, Feb). An overview of brominated flame retardants in the environment. *Chemosphere*, 46(5), 583-624.
- Debes, F., Budtz-Jorgensen, E., Weihe, P., White, R. F. et Grandjean, P. (2006, Sep-Oct). Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol*, 28(5), 536-547.

- Despres, C., Beuter, A., Richer, F., Poitras, K., Veilleux, A., Ayotte, P., . . . Muckle, G. (2005, Mar-Apr). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicol Teratol*, 27(2), 245-257.
- Desrochers-Couture, M., Oulhote, Y., Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Seguin, J. R., Ouellet, E., . . . Muckle, G. (2018, Dec). Prenatal, concurrent, and sex-specific associations between blood lead concentrations and IQ in preschool Canadian children. *Environ Int*, 121(Pt 2), 1235-1242.
- Dewailly, E. (1998). *Reassessment and development of draft blood guidelines for polychlorinated biphenyls*
- Dietrich, K. N., Berger, O. G. et Succop, P. A. (1993a, Feb). Lead exposure and the motor developmental status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective Study. *Pediatrics*, 91(2), 301-307.
- Dietrich, K. N., Berger, O. G., Succop, P. A., Hammond, P. B. et Bornschein, R. L. (1993b, Jan-Feb). The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol*, 15(1), 37-44.
- Dietrich, K. N., Krafft, K. M., Bornschein, R. L., Hammond, P. B., Berger, O., Succop, P. A. et Bier, M. (1987, Nov). Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics*, 80(5), 721-730.
- Ding, G., Yu, J., Cui, C., Chen, L., Gao, Y., Wang, C., . . . Tian, Y. (2015, Oct). Association between prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and young children's neurodevelopment in China. *Environ Res*, 142, 104-111.
- Dobson, V. (1994). *Visual acuity testing by preferential looking techniques*. . St-Louis: Mosby :.
- Dobson, V. et Teller, D. Y. (1978). Visual acuity in human infants: a review and comparison of behavioral and electrophysiological studies. *Vision Res*, 18(11), 1469-1483.

- Dobson, V., Teller, D. Y. et Belgum, J. (1978). Visual acuity in human infants assessed with stationary stripes and phase-alternated checkerboards. *Vision Res*, 18(9), 1233-1238.
- Donaldson, S. G., Van Oostdam, J., Tikhonov, C., Feeley, M., Armstrong, B., Ayotte, P., . . . Shearer, R. G. (2010, Oct 15). Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *Sci Total Environ*, 408(22), 5165-5234.
- Eidelman, A. I. (2012). Breastfeeding and the Use of Human Milk: An Analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeeding Medicine*, 7(5), 323-324.
- Ek, C. J., Dziegielewska, K. M., Habgood, M. D. et Saunders, N. R. (2012, Jun). Barriers in the developing brain and Neurotoxicology. *Neurotoxicology*, 33(3), 586-604.
- Ekinci, M., Ceylan, E., Keles, S., Cagatay, H. H., Apil, A., Tanyildiz, B. et Uludag, G. (2014, Jul 24). Toxic effects of chronic mercury exposure on the retinal nerve fiber layer and macular and choroidal thickness in industrial mercury battery workers. *Med Sci Monit*, 20, 1284-1290.
- Ellemberg, D., Lewis, T. L., Liu, C. H. et Maurer, D. (1999, Jul). Development of spatial and temporal vision during childhood. *Vision Res*, 39(14), 2325-2333.
- Engel, S. M., Berkowitz, G. S., Barr, D. B., Teitelbaum, S. L., Siskind, J., Meisel, S. J., . . . Wolff, M. S. (2007, Jun 15). Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol*, 165(12), 1397-1404.
- EPA, U. (1997). *Mercury study report to congress volume IV. An assessment of exposure to mercury in the United States*. Washington, DC

- Eriksson, P., Jakobsson, E. et Fredriksson, A. (2001, Sep). Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment? *Environ Health Perspect*, 109(9), 903-908.
- Eskenazi, B., Chevrier, J., Rauch, S. A., Kogut, K., Harley, K. G., Johnson, C., . . . Bradman, A. (2013, Feb). In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*, 121(2), 257-262.
- Esteves, T. M., Dumas, R. P., Oliveira, M. I., Andrade, C. A. et Leite, I. C. (2014, Aug). Factors associated to breastfeeding in the first hour of life: systematic review. *Rev Saude Publica*, 48(4), 697-708.
- Ethier, A. A., Muckle, G., Bastien, C., Dewailly, E., Ayotte, P., Arfken, C., . . . Saint-Amour, D. (2012, Oct). Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: a prospective electrophysiological study in school-aged children. *Neurotoxicology*, 33(5), 1075-1085.
- Ethier, A. A., Muckle, G., Jacobson, S. W., Ayotte, P., Jacobson, J. L. et Saint-Amour, D. (2015, Sep-Oct). Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm. *Neurotoxicol Teratol*, 51, 27-34.
- Eto, K. (1997, Nov-Dec). Pathology of Minamata disease. *Toxicol Pathol*, 25(6), 614-623.
- Eventov-Friedman, S., Leiba, H., Flidel-Rimon, O., Juster-Reicher, A. et Shinwell, E. S. (2010, May). The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. *Isr Med Assoc J*, 12(5), 259-261.
- Fantz, R. L. (1958a). Pattern vision in young infants. *Psychological Record*, 8, 43-47.
- Fantz, R. L. (1958b). Pattern vision in young infants. . *Psychological Record*, 8, 43-47.

- Feitosa-Santana, C., Costa, M. F., Lago, M. et Ventura, D. F. (2007, Mar). Long-term loss of color vision after exposure to mercury vapor. *Braz J Med Biol Res*, 40(3), 409-414.
- Fillion, M., Lemire, M., Philibert, A., Frenette, B., Weiler, H. A., Deguire, J. R., . . . Mergler, D. (2013, Jul). Toxic risks and nutritional benefits of traditional diet on near visual contrast sensitivity and color vision in the Brazilian Amazon. *Neurotoxicology*, 37, 173-181.
- Fisher, M., Arbuckle, T. E., Liang, C. L., LeBlanc, A., Gaudreau, E., Foster, W. G., . . . Fraser, W. D. (2016, May 04). Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environ Health*, 15(1), 59.
- Fitzgerald, E. F., Shrestha, S., Gomez, M. I., McCaffrey, R. J., Zimmerman, E. A., Kannan, K. et Hwang, S. A. (2012, Jan). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and neuropsychological status among older adults in New York. *Neurotoxicology*, 33(1), 8-15.
- Forns, J., Fort, M., Casas, M., Caceres, A., Guxens, M., Gascon, M., . . . Sunyer, J. (2014, Jan). Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years. *Neurotoxicology*, 40, 16-22.
- Forns, J., Lertxundi, N., Aranbarri, A., Murcia, M., Gascon, M., Martinez, D., . . . Ibarluzea, J. (2012a, Sep 15). Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological development up to two years of life. *Environ Int*, 45, 72-77.
- Forns, J., Torrent, M., Garcia-Esteban, R., Grellier, J., Gascon, M., Julvez, J., . . . Sunyer, J. (2012b, Aug 15). 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.
- Foster, W. G., Cheung, A. P., Davis, K., Graves, G., Jarrell, J., Leblanc, A., . . . Oostdam, J. V. (2012). Circulating metals and persistent organic pollutant concentrations in Canadian and non-Canadian born primiparous women from

five Canadian centres: Result of a pilot biomonitoring study. *Sci Total Environ*, 435-436, 326-336.

Frederiksen, M., Vorkamp, K., Thomsen, M. et Knudsen, L. E. (2009, Mar). Human internal and external exposure to PBDEs--a review of levels and sources. *Int J Hyg Environ Health*, 212(2), 109-134.

Friendly, D. S., Weiss, I. P., Barnet, A. B., Saumweber, R. et Walker, J. A. (1986, Sep 15). Pattern-reversal visual-evoked potentials in the diagnosis of amblyopia in children. *Am J Ophthalmol*, 102(3), 329-339.

Froehlich, T. E., Lanphear, B. P., Auinger, P., Hornung, R., Epstein, J. N., Braun, J. et Kahn, R. S. (2009, Dec). Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 124(6), e1054-1063.

Fromme, H., Becher, G., Hilger, B. et Volkel, W. (2016, Jan). Brominated flame retardants - Exposure and risk assessment for the general population. *Int J Hyg Environ Health*, 219(1), 1-23.

Gao, Y., Yan, C. H., Tian, Y., Wang, Y., Xie, H. F., Zhou, X., . . . Shen, X. M. (2007, Nov). Prenatal exposure to mercury and neurobehavioral development of neonates in Zhoushan City, China. *Environ Res*, 105(3), 390-399.

Garcia-Esquinas, E., Perez-Gomez, B., Fernandez-Navarro, P., Fernandez, M. A., de Paz, C., Perez-Meixeira, A. M., . . . Aragonés, N. (2013, Sep 12). Lead, mercury and cadmium in umbilical cord blood and its association with parental epidemiological variables and birth factors. *BMC Public Health*, 13, 841.

Gardella, C. (2001, Apr). Lead exposure in pregnancy: a review of the literature and argument for routine prenatal screening. *Obstet Gynecol Surv*, 56(4), 231-238.

Gascon, M., Vrijheid, M., Martinez, D., Forns, J., Grimalt, J. O., Torrent, M. et Sunyer, J. (2011, Apr). Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. *Environ Int*, 37(3), 605-611.

- Geng, F., Mai, X., Zhan, J., Xu, L., Shao, J., Meeker, J. et Lozoff, B. (2014). Low-level prenatal lead exposure alters auditory recognition memory in 2-month-old infants: an event-related potentials (ERPs) study. *Dev Neuropsychol*, 39(7), 516-528.
- Geyer, H. J., Schramm, K. W., Darnerud, P. O., Aune, M., Feicht, E. A., Fried, K. W., . . . McDonald, T. A. (2004). Terminal elimination half-lives of the brominated flame retardants TBBPA, HBCD, and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen Compounds* 6, 3820-3825.
- Ghafour, S. Y., Khuffash, F. A., Ibrahim, H. S. et Reavey, P. C. (1984). Congenital Lead Intoxication with Seizures Due to Prenatal Exposure. *Clinical Pediatrics*, 23(5), 282-283.
- Giaginis, C., Theocharis, S. et Tsantili-Kakoulidou, A. (2012, Oct). Current toxicological aspects on drug and chemical transport and metabolism across the human placental barrier. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 8(10), 1263-1275.
- Gil, A. et Gil, F. (2015, Apr). Fish, a Mediterranean source of n-3 PUFA: benefits do not justify limiting consumption. *Br J Nutr*, 113 Suppl 2, S58-67.
- Gladen, B. C. et Rogan, W. J. (1991, Jul). Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr*, 119(1 Pt 1), 58-63.
- Gladen, B. C., Rogan, W. J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J. et Tully, M. (1988, Dec). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr*, 113(6), 991-995.
- Goasdoue, K., Miller, S. M., Colditz, P. B. et Bjorkman, S. T. (2017, Jun). Review: The blood-brain barrier; protecting the developing fetal brain. *Placenta*, 54, 111-116.

- Good, W. V. (2001). Development of a quantitative method to measure vision in children with chronic cortical visual impairment. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 99, 253-269.
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., . . . Zoeller, R. T. (2015, Dec). Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*, 36(6), 593-602.
- Gottlob, I., Fendick, M. G., Guo, S., Zubcov, A. A., Odom, J. V. et Reinecke, R. D. (1990, Jan-Feb). Visual acuity measurements by swept spatial frequency visual-evoked-cortical potentials (VECPs): clinical application in children with various visual disorders. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 27(1), 40-47.
- Grandjean, P. et Landrigan, P. J. (2006, Dec 16). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*, 368(9553), 2167-2178.
- Grandjean, P. et Landrigan, P. J. (2014, Mar). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*, 13(3), 330-338.
- Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V. W., Needham, L. L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., . . . White, R. F. (2001a, Jul-Aug). Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxins. *Neurotoxicol Teratol*, 23(4), 305-317.
- Grandjean, P., Weihe, P., Nielsen, F., Heinzow, B., Debes, F. et Budtz-Jorgensen, E. (2012, Jul). Neurobehavioral deficits at age 7 years associated with prenatal exposure to toxicants from maternal seafood diet. *Neurotoxicol Teratol*, 34(4), 466-472.
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., . . . Jorgensen, P. J. (1997, Nov-Dec). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, 19(6), 417-428.
- Grandjean, P., White, R. F., Sullivan, K., Debes, F., Murata, K., Otto, D. A. et Weihe, P. (2001b, Mar-Apr). Impact of contrast sensitivity performance on visually

presented neurobehavioral tests in mercury-exposed children. *Neurotoxicol Teratol*, 23(2), 141-146.

Gray, K. A., Klebanoff, M. A., Brock, J. W., Zhou, H., Darden, R., Needham, L. et Longnecker, M. P. (2005, Jul 01). In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children. *Am J Epidemiol*, 162(1), 17-26.

Greenstein, V. C., Seliger, S., Zemon, V. et Ritch, R. (1998). Visual evoked potential assessment of the effects of glaucoma on visual subsystems. . *Vision Res*, 38(12), 1901-1911.

Grimm, F. A., Hu, D., Kania-Korwel, I., Lehmler, H. J., Ludewig, G., Hornbuckle, K. C., . . . Robertson, L. W. (2014). Metabolism and metabolites of polychlorinated biphenyls. *Critical Reviews in Toxicology*, 1-28.

Gulson, B. L., Mizon, K. J., Korsch, M. J., Palmer, J. M. et Donnelly, J. B. (2003, Feb 15). Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation--a summary of long-term research. *Sci Total Environ*, 303(1-2), 79-104.

Gulson, B. L., Pounds, J. G., Mushak, P., Thomas, B. J., Gray, B. et Korsch, M. J. (1999, Dec). Estimation of cumulative lead releases (lead flux) from the maternal skeleton during pregnancy and lactation. *J Lab Clin Med*, 134(6), 631-640.

Guo, Y. L., Lambert, G. H., Hsu, C. C. et Hsu, M. M. (2004, Apr). Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health*, 77(3), 153-158.

Gwiazda, J., Brill, S., Mohindra, I. et Held, R. (1980, Jul). Preferential looking acuity in infants from two to fifty-eight weeks of age. *Am J Optom Physiol Opt*, 57(7), 428-432.

Haefliger, P., Mathieu-Nolf, M., Locicero, S., Ndiaye, C., Coly, M., Diouf, A., . . . Neira, M. (2009, Oct). Mass lead intoxication from informal used lead-acid

battery recycling in dakar, senegal. *Environ Health Perspect*, 117(10), 1535-1540.

Hall, H. L., Courage, M. L. et Adams, R. J. (2000). The predictive utility of the Teller acuity cards for assessing visual outcome in children with preterm birth and associated perinatal risks. . *Vision Res*, 40, 2067-2076.

Hamer, R. D., Norcia, A. M., Tyler, C. W. et Hsu-Winges, C. (1989). The development of monocular and binocular VEP acuity. *Vision Res*, 29(4), 397-408.

Handal, A. J., Harlow, S. D., Breilh, J. et Lozoff, B. (2008, Nov). Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology*, 19(6), 851-859.

Harada, M. (1978, Oct). Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology*, 18(2), 285-288.

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

Heindel, J. J., Balbus, J., Birnbaum, L., Brune-Drisse, M. N., Grandjean, P., Gray, K., . . . Hanson, M. (2015, Oct). Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology*, 156(10), 3416-3421.

Helsel, D. R. (2004). *Nondetects and Data Analysis: Statistics for Censored Environmental Data* Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.

Herbstman, J. B., Sjodin, A., Kurzon, M., Lederman, S. A., Jones, R. S., Rauh, V., . . . Perera, F. (2010, May). Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environ Health Perspect*, 118(5), 712-719.

Hertz-Picciotto, I., Schramm, M., Watt-Morse, M., Chantala, K., Anderson, J. et Osterloh, J. (2000, Nov 1). Patterns and determinants of blood lead during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 152(9), 829-837.

- Heyer, D. B. et Meredith, R. M. (2017, Jan). Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*, 58, 23-41.
- Hibbeln, J. R., Davis, J. M., Steer, C., Emmett, P., Rogers, I., Williams, C. et Golding, J. (2007, Feb 17). Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*, 369(9561), 578-585.
- Hites, R. A. (2004, Feb 15). Polybrominated diphenyl ethers in the environment and in people: a meta-analysis of concentrations. *Environ Sci Technol*, 38(4), 945-956.
- Hoffman, K., Adgent, M., Goldman, B. D., Sjodin, A. et Daniels, J. L. (2012, Oct). Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environ Health Perspect*, 120(10), 1438-1442.
- Hong, S. B., Im, M. H., Kim, J. W., Park, E. J., Shin, M. S., Kim, B. N., . . . Cho, S. C. (2015, Mar). Environmental lead exposure and attention deficit/hyperactivity disorder symptom domains in a community sample of South Korean school-age children. *Environ Health Perspect*, 123(3), 271-276.
- Hu, H., Tellez-Rojo, M. M., Bellinger, D., Smith, D., Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., . . . Hernandez-Avila, M. (2006, Nov). Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect*, 114(11), 1730-1735.
- Hu, X. F. et Chan, H. M. (2018, Aug). Factors associated with the blood and urinary selenium concentrations in the Canadian population: Results of the Canadian Health Measures Survey (2007-2011). *Int J Hyg Environ Health*, 221(7), 1023-1031.
- Hu, Y., Chen, L., Wang, C., Zhou, Y., Zhang, Y., Wang, Y., . . . Tian, Y. (2016, Jun). Prenatal low-level mercury exposure and infant neurodevelopment at 12

- months in rural northern China. *Environ Sci Pollut Res Int*, 23(12), 12050-12059.
- Hudnell, H. K., Skalik, I., Otto, D., House, D., Subrt, P. et Sram, R. (1996, Fall-Winter). Visual contrast sensitivity deficits in Bohemian children. *Neurotoxicology*, 17(3-4), 615-628.
- Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Fidler, V., Hadders-Algra, M., van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., . . . Boersma, E. R. (1995, Apr 14). Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev*, 41(2), 111-127.
- Huttenlocher. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28(6), 517-527.
- Huttenlocher, Courten, d., Garey et Loos, V. d. (1982). Synaptogenesis in human visual cortex-evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci Lett*, 33(3), 247 - 252.
- Ibarluzea, J., Alvarez-Pedrerol, M., Guxens, M., Marina, L. S., Basterrechea, M., Lertxundi, A., . . . Sunyer, J. (2011, Jan). Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere*, 82(1), 114-120.
- Ikeno, T., Miyashita, C., Nakajima, S., Kobayashi, S., Yamazaki, K., Saijo, Y., . . . Kishi, R. (2018, Mar 15). Effects of low-level prenatal exposure to dioxins on cognitive development in Japanese children at 42months. *Sci Total Environ*, 618, 1423-1430.
- Imai, H., Inayoshi, S. et Okajima, T. (1991). Visual evoked potentials in Minamata disease. *Jpn J EEG EMG*, 19, 353-363.
- Innis, S. M. et Friesen, R. W. (2008, Mar). Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr*, 87(3), 548-557.

- INSPQ. (2004). *Recension des écrits sur la contamination du lait maternel par des substances chimiques présentes en milieu de travail*. Récupéré de <https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/270-AllaitementContaminationLaitMaternel.pdf>
- INSPQ. (2006). *Réévaluation des risques toxicologiques des Biphényles polychlorés*. Institut national de santé publique, Récupéré de https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/617-Reevaluation_Risques_BPC2.pdf
- Jacobson, J. L. et Jacobson, S. W. (1996, Sep 12). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*, 335(11), 783-789.
- Jacobson, J. L. et Jacobson, S. W. (2002, May-Jun). Breast-feeding and gender as moderators of teratogenic effects on cognitive development. *Neurotoxicol Teratol*, 24(3), 349-358.
- Jacobson, J. L. et Jacobson, S. W. (2003, Dec). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr*, 143(6), 780-788.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W. et Humphrey, H. E. (1990, Jan). Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr*, 116(1), 38-45.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P. et Dewailly, E. (2008, Mar). 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., Jacobson, S. W., Padgett, R. J., Brumitt, G. A. et Billings, R. L. (1992). Effects of Prenatal PCB Exposure on Cognitive Processing Efficiency and Sustained Attention. *Developmental Psychology*, 28(2), 297-306.

- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Schwartz, P. M., Fein, G. G. et Dowler, J. K. (1984). Prenatal Exposure to an Environmental Toxin: A Test of the Multiple Effects Model. *Developmental Psychology*, 20(4), 523-532.
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. et Jacobson, S. W. (2015, Aug). Relation of Prenatal Methylmercury Exposure from Environmental Sources to Childhood IQ. *Environ Health Perspect*, 123(8), 827-833.
- Jacobson, S. W., Fein, G. G., Jacobson, J. L., Schwartz, P. M. et Dowler, J. K. (1985, Aug). The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev*, 56(4), 853-860.
- Jacques, C., Levy, E., Muckle, G., Jacobson, S. W., Bastien, C., Dewailly, E., . . . Saint-Amour, D. (2011, Jan). Long-term effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on visual function in school-age children. *J Pediatr*, 158(1), 83-90, 90.e81.
- Jakubowski, M. (2011, Mar). Low-level environmental lead exposure and intellectual impairment in children--the current concepts of risk assessment. *Int J Occup Med Environ Health*, 24(1), 1-7.
- Jedrychowski, W., Jankowski, J., Flak, E., Skarupa, A., Mroz, E., Sochacka-Tatara, E., . . . Perera, F. (2006, Jun). 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.
- Jedrychowski, W., Perera, F., Jankowski, J., Rauh, V., Flak, E., Caldwell, K. L., . . . Lisowska-Miszczuk, I. (2008, Jul). Prenatal low-level lead exposure and developmental delay of infants at age 6 months (Krakow inner city study). *Int J Hyg Environ Health*, 211(3-4), 345-351.
- Jedrychowski, W., Perera, F. P., Jankowski, J., Mrozek-Budzyn, D., Mroz, E., Flak, E., . . . Lisowska-Miszczuk, I. (2009). Very low prenatal exposure to lead and mental development of children in infancy and early childhood: Krakow prospective cohort study. *Neuroepidemiology*, 32(4), 270-278.

- Jenkins, T. C., Douthwaite, W. A. et Peedle, J. E. (1985). The VER as a predictor of normal visual acuity in the adult human eye. *Ophthalmic Physiol Opt*, 5(4), 441-449.
- Jeong, K. S., Ha, E., Shin, J. Y., Park, H., Hong, Y. C., Ha, M., . . . Kim, Y. (2017, Jul 02). Blood heavy metal concentrations in pregnant Korean women and their children up to age 5years: Mothers' and Children's Environmental Health (MOCEH) birth cohort study. *Sci Total Environ*, 605-606, 784-791.
- Johansson, P. A., Dziegielewska, K. M., Liddelow, S. A. et Saunders, N. R. (2008, Mar). The blood-CSF barrier explained: when development is not immaturity. *Bioessays*, 30(3), 237-248.
- Joo, H., Choi, J. H., Burm, E., Park, H., Hong, Y. C., Kim, Y., . . . Ha, M. (2018, Feb 15). Gender difference in the effects of lead exposure at different time windows on neurobehavioral development in 5-year-old children. *Sci Total Environ*, 615, 1086-1092.
- Jorissen, J. (2007, Oct). Literature review. Outcomes associated with postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) via breast milk. *Adv Neonatal Care*, 7(5), 230-237.
- Julvez, J., Debes, F., Weihe, P., Choi, A. et Grandjean, P. (2010, Nov-Dec). 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 Grandjean, P. (2013, Sep). Prenatal methylmercury exposure and genetic predisposition to cognitive deficit at age 8 years. *Epidemiology*, 24(5), 643-650.
- Katsumi, O., Arai, M., Wajima, R., Denno, S. et Hirose, T. (1996a). Spatial frequency sweep pattern reversal VER acuity vs Snellen visual acuity: effect of optical defocus. . *Vision Res*, 36, 903-909.

- Katsumi, O., Arai, M., Wajima, R., Denno, S. et Hirose, T. (1996b). Spatial Frequency Sweep Pattern Reversal VER Acuity vs Snellen Visual Acuity: Effect of Optical Defocus. *Vision Res*, 36(6), 903-909.
- Katsumi, O., Denno, S., Arai, M., De Lopes Faria, J. et Hirose, T. (1997). Comparison of preferential looking acuity and pattern reversal visual evoked response acuity in pediatric patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235, 684-690.
- Kern, J. K., Geier, D. A., Homme, K. G., King, P. G., Bjorklund, G., Chirumbolo, S. et Geier, M. R. (2017). Developmental neurotoxicants and the vulnerable male brain: a systematic review of suspected neurotoxicants that disproportionately affect males. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 77(4), 269-296.
- Khan, M. A. et Wang, F. (2009, Aug). Mercury-selenium compounds and their toxicological significance: toward a molecular understanding of the mercury-selenium antagonism. *Environ Toxicol Chem*, 28(8), 1567-1577.
- Kilburn, K. H. (2000, Aug). Visual and neurobehavioral impairment associated with polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology*, 21(4), 489-499.
- Kim, K., Kabir, E. et Jahan, S. A. (2016). A review on the distribution of Hg in the environment and its human health impacts. *Journal of Hazardous Materials*, 306, 376-385.
- Kim, Y., Ha, E. H., Park, H., Ha, M., Kim, Y., Hong, Y. C., . . . Kim, B. N. (2013, Mar). Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: the Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Neurotoxicology*, 35, 15-22.
- Kim, Y. M., Chung, J. Y., An, H. S., Park, S. Y., Kim, B. G., Bae, J. W., . . . Hong, Y. S. (2015, Oct 26). Biomonitoring of Lead, Cadmium, Total Mercury, and Methylmercury Levels in Maternal Blood and in Umbilical Cord Blood at Birth in South Korea. *Int J Environ Res Public Health*, 12(10), 13482-13493.

- Kinjo, Y., Higashi, H., Nakano, A., Sakamoto, M. et Sakai, R. (1993, Nov). Profile of subjective complaints and activities of daily living among current patients with Minamata disease after 3 decades. *Environ Res*, 63(2), 241-251.
- Koopman-Esseboom, C., Weisglas-Kuperus, N., de Ridder, M. A., Van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G. et Sauer, P. J. (1996, May). Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics*, 97(5), 700-706.
- Kopp, R. S., Kumbartski, M., Harth, V., Bruning, T. et Kafferlein, H. U. (2012, Oct). Partition of metals in the maternal/fetal unit and lead-associated decreases of fetal iron and manganese: an observational biomonitoring approach. *Arch Toxicol*, 86(10), 1571-1581.
- Korogi, Y., Takahashi, M., Hirai, T., Ikushima, I., Kitajima, M., Sugahara, T., . . . Mukuno, K. (1997, Jun-Jul). 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.
- Kothari, R., Bokariya, P., Singh, S. et Singh, R. (2016). A Comprehensive Review on Methodologies Employed for Visual Evoked Potentials. *Scientifica (Cairo)*, 2016, 9852194.
- Lai, T. J., Guo, Y. L., Guo, N. W. et Hsu, C. C. (2001, Apr). Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children: a longitudinal study in Taiwan. *Br J Psychiatry Suppl*, 40, s49-52.
- Lam, J., Lanphear, B., Bellinger, D., Axelrad, D., McPartland, J., Sutton, P., . . . Woodruff, T. J. (2017). Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*, 125(8).
- Landrigan, P. J., Sonawane, B., Mattison, D., McCally, M. et Garg, A. (2002, Jun). Chemical contaminants in breast milk and their impacts on children's health: an overview. *Environ Health Perspect*, 110(6), A313-315.

- Lanphear, B. P., Dietrich, K., Auinger, P. et Cox, C. (2000, Nov-Dec). Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep*, 115(6), 521-529.
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., . . . Roberts, R. (2005, Jul). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*, 113(7), 894-899.
- Lauby-Secretan, B., Loomis, D., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., . . . Straif, K. (2013, Apr). Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol*, 14(4), 287-288.
- Lauritzen, L., Jorgensen, M. H. et Michaelsen, K. F. (2004, Apr). Test-retest reliability of swept visual evoked potential measurements of infant visual acuity and contrast sensitivity. *Pediatr Res*, 55(4), 701-708.
- Lebel, J., Mergler, D., Branches, F., Lucotte, M., Amorim, M., Larribe, F. et Dolbec, J. (1998, Oct). 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., . . . Pichet, P. (1996, Spring). Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury. *Neurotoxicology*, 17(1), 157-167.
- Lederman, S. A., Jones, R. L., Caldwell, K. L., Rauh, V., Sheets, S. E., Tang, D., . . . Perera, F. P. (2008, Aug). Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environ Health Perspect*, 116(8), 1085-1091.
- Lehmann, G. M., Verner, M. A., Luukinen, B., Henning, C., Assimon, S. A., LaKind, J. S., . . . Simmons, J. E. (2014, Aug). Improving the risk assessment of lipophilic persistent environmental chemicals in breast milk. *Crit Rev Toxicol*, 44(7), 600-617.

- Lemire, M., Fillion, M., Frenette, B., Passos, C. J., Guimaraes, J. R., Barbosa, F., Jr. et Mergler, D. (2011, Dec). Selenium from dietary sources and motor functions in the Brazilian Amazon. *Neurotoxicology*, 32(6), 944-953.
- Leone, J. F., Mitchell, P., Kifley, A. et Rose, K. A. (2014, Nov). Normative visual acuity in infants and preschool-aged children in Sydney. *Acta Ophthalmol*, 92(7), e521-529.
- Levallois, P., St-Laurent, J., Gauvin, D., Courteau, M., Prevost, M., Campagna, C., . . . Rasmussen, P. E. (2014, Mar-Apr). The impact of drinking water, indoor dust and paint on blood lead levels of children aged 1-5 years in Montreal (Quebec, Canada). *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 24(2), 185-191.
- Levander, O. A., Moser, P. B. et Morris, V. C. (1987, Oct). Dietary selenium intake and selenium concentrations of plasma, erythrocytes, and breast milk in pregnant and postpartum lactating and nonlactating women. *Am J Clin Nutr*, 46(4), 694-698.
- Li, P., Li, Y. et Feng, X. (2016, Dec 15). Mercury and selenium interactions in human blood in the Wanshan mercury mining area, China. *Sci Total Environ*, 573, 376-381.
- Lidsky, T. I. et Schneider, J. S. (2003, Jan). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 126(Pt 1), 5-19.
- Liem, A. K., Furst, P. et Rappe, C. (2000, Apr). Exposure of populations to dioxins and related compounds. *Food Addit Contam*, 17(4), 241-259.
- Linares, V., Belles, M. et Domingo, J. L. (2015, Mar). Human exposure to PBDE and critical evaluation of health hazards. *Arch Toxicol*, 89(3), 335-356.
- Liu, J., Gao, D., Chen, Y., Jing, J., Hu, Q. et Chen, Y. (2014, Sep). Lead exposure at each stage of pregnancy and neurobehavioral development of neonates. *Neurotoxicology*, 44, 1-7.

- Llop, S., Lopez-Espinosa, M. J., Rebagliato, M. et Ballester, F. (2013, Sep 06). Gender differences in the neurotoxicity of metals in children. *Toxicology*, 311(1-2), 3-12.
- Longnecker, M. P., Wolff, M. S., Gladen, B. C., Brock, J. W., Grandjean, P., Jacobson, J. L., . . . Jensen, A. A. (2003, Jan). Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environ Health Perspect*, 111(1), 65-70.
- Lonky, E., Reihman, J., Darvill, T., Mather Sr., J. et Daly, H. (1996). Neonatal Behavioral Assessment Scale Performance in Humans Influenced by Maternal Consumption of Environmentally Contaminated Lake Ontario Fish. *Journal of Great Lakes Research*, 22(2), 198-212.
- Luo, D., Pu, Y., Tian, H., Wu, W., Sun, X., Zhou, T., . . . Mei, S. (2017, Dec). Association of in utero exposure to organochlorine pesticides with thyroid hormone levels in cord blood of newborns. *Environ Pollut*, 231(Pt 1), 78-86.
- Mackie, R. T. et McCulloch, D. L. (1995, Mar). Assessment of visual acuity in multiply handicapped children. *Br J Ophthalmol*, 79(3), 290-296.
- Mackie, R. T., McCulloch, D. L., Saunders, K. J., Day, R. E., Phillips, S. et Dutton, G. N. (1998, Jan). Relation between neurological status, refractive error, and visual acuity in children: a clinical study. *Dev Med Child Neurol*, 40(1), 31-37.
- Malliari, E. et Kalantzi, O. I. (2017, Nov). Children's exposure to brominated flame retardants in indoor environments - A review. *Environ Int*, 108, 146-169.
- Mannan, S. et Picciano, M. F. (1987, Jul). Influence of maternal selenium status on human milk selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *Am J Clin Nutr*, 46(1), 95-100.
- Marti-Cid, R., Bocio, A., Llobet, J. M. et Domingo, J. L. (2007, Oct). Intake of chemical contaminants through fish and seafood consumption by children of Catalonia, Spain: health risks. *Food Chem Toxicol*, 45(10), 1968-1974.

- Matte, T. D., Figueroa, J. P., Ostrowski, S., Burr, G., Jackson-Hunt, L., Keenlyside, R. A. et Baker, E. L. (1989, Dec). Lead poisoning among household members exposed to lead-acid battery repair shops in Kingston, Jamaica. *Int J Epidemiol*, 18(4), 874-881.
- Maurer, D. et Lewis, T. L. (2001). Visual acuity: the role of visual input in inducing postnatal change. *Clinical Neuroscience Research* 1, 239-247.
- Maurer, D., Lewis, T. L., Brent, H. P. et Levin, A. V. (1999, Oct 1). Rapid improvement in the acuity of infants after visual input. *Science*, 286(5437), 108-110.
- Mayer, D. L. et Dobson, V. (1982). Visual acuity development in infants and young children, as assessed by operant preferential looking. *Vision Res*, 22(9), 1141-1151.
- McDonald, M., Ankrum, C., Preston, K., Sebris, S. L. et Dobson, V. (1986, Mar). Monocular and binocular acuity estimation in 18- to 36-month-olds: acuity card results. *Am J Optom Physiol Opt*, 63(3), 181-186.
- McDonald, M., Dobson, V., Sebris, L., Baitch, L., Varner, D. et Teller, D. Y. (1985). The Acuity Card Procedure: A Rapid Test of Infant Acuity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 26, 1158-1162.
- Meijer, L., Weiss, J., Van Velzen, M., Brouwer, A., Bergman, A. et Sauer, P. J. (2008, May 1). Serum concentrations of neutral and phenolic organohalogenes in pregnant women and some of their infants in The Netherlands. *Environ Sci Technol*, 42(9), 3428-3433.
- Mergler, D., Anderson, H. A., Chan, L. H., Mahaffey, K. R., Murray, M., Sakamoto, M. et Stern, A. H. (2007, Feb). Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio*, 36(1), 3-11.
- Miller, M. D., Marty, M. A., Arcus, A., Brown, J., Morry, D. et Sandy, M. (2002, Sep-Oct). Differences between children and adults: implications for risk assessment at California EPA. *Int J Toxicol*, 21(5), 403-418.

- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., Jacobson, S. W. et Jacobson, J. L. (2001, Dec). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect*, 109(12), 1291-1299.
- Mukono, K., Ishikawa, S. et Okamura, R. (1981). Grating test of contrast sensitivity in patients with Minamata disease. *British Journal of Ophthalmology*, 65, 284-290.
- Mukuno, K., Ishikawa, S. et Okamura, R. (1981, Apr). Grating test of contrast sensitivity in patients with Minamata disease. *Br J Ophthalmol*, 65(4), 284-290.
- Mulak, M., Misiuk-Hojlo, M., Markuszewski, B. et Dembska, K. (2008). [Influence of chronic exposure to heavy metals on eyesight]. *Klin Oczna*, 110(4-6), 176-182.
- Murata, K., Araki, S., Yokoyama, K., Uchida, E. et Fujimura, Y. (1993, May). Assessment of central, peripheral, and autonomic nervous system functions in lead workers: neuroelectrophysiological studies. *Environ Res*, 61(2), 323-336.
- Murata, K., Grandjean, P. et Dakeishi, M. (2007, Oct). Neurophysiological evidence of methylmercury neurotoxicity. *Am J Ind Med*, 50(10), 765-771.
- Murata, K., Weihe, P., Araki, S., Budtz-Jorgensen, E. et Grandjean, P. (1999a, Jul-Aug). Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, 21(4), 471-472.
- Murata, K., Weihe, P., Renzoni, A., Debes, F., Vasconcelos, R., Zino, F., . . . Grandjean, P. (1999b, Jul-Aug). Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol*, 21(4), 343-348.
- Myers, G. J., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., Palumbo, D., Cernichiari, E., . . . Clarkson, T. W. (2003, May 17). Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet*, 361(9370), 1686-1692.

- Myers, G. J., Davidson, P. W., Shamlaye, C. F., Axtell, C. D., Cernichiari, E., Choisy, O., . . . Clarkson, T. W. (1997). Effects of prenatal methylmercury exposure from a high fish diet on developmental milestones in the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, 18(3), 819-829.
- Myers, G. J., Davidson, P. W. et Strain, J. J. (2007, Dec). Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish. *J Nutr*, 137(12), 2805-2808.
- Myers, G. J., Marsh, D. O., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., Tanner, M., . . . Clarkson, T. W. (1995, Winter). Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology*, 16(4), 653-664.
- Nakajima, S., Saijo, Y., Kato, S., Sasaki, S., Uno, A., Kanagami, N., . . . Kishi, R. (2006). Effects of Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on Mental and Motor Development in Japanese Children at 6 Months of Age. *Environ Health Perspect*, 114(5), 773-778.
- Needleman, H. L., Riess, J. A., Tobin, M. J., Biesecker, G. E. et Greenhouse, J. B. (1996, Feb 7). Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA*, 275(5), 363-369.
- Neugebauer, J., Wittsiepe, J., Kasper-Sonnenberg, M., Schoneck, N., Scholmerich, A. et Wilhelm, M. (2015, Jan). The influence of low level pre- and perinatal exposure to PCDD/Fs, PCBs, and lead on attention performance and attention-related behavior among German school-aged children: results from the Duisburg Birth Cohort Study. *Int J Hyg Environ Health*, 218(1), 153-162.
- Ninomiya, T., Imamura, K., Kuwahata, M., Kindaichi, M., Susa, M. et Ekino, S. (2005, Jul-Aug). Reappraisal of somatosensory disorders in methylmercury poisoning. *Neurotoxicol Teratol*, 27(4), 643-653.
- Norcia, A. M. et Tyler, C. W. (1985a, Nov). Infant VEP acuity measurements: analysis of individual differences and measurement error. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 61(5), 359-369.

- Norcia, A. M. et Tyler, C. W. (1985b). Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res*, 25(10), 1399-1408.
- Norcia, A. M., Tyler, C. W. et Hamer, R. D. (1990). Development of contrast sensitivity in the human infant. *Vision Res*, 30(10), 1475-1486.
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D., Mizota, A. et Tormene, A. P. (2016). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol*, 133, 1-9.
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Tormene, A. P. et Vaegan. (2010, Feb). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*, 120(1), 111-119.
- Ohn, Y.-H., Katsumi, O., Matsui, Y., Tetsuka, H. et Hirose, T. (1991). Snellen visual acuity versus pattern reversal visual evoked response acuity in clinical applications. . *Ophthalmic Res*, 26, 240-252.
- Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Amarasiriwardena, C., Jayawardene, I., Bellinger, D. C., Hibbeln, J. R., . . . Gillman, M. W. (2016, Sep - Oct). Maternal prenatal fish consumption and cognition in mid childhood: Mercury, fatty acids, and selenium. *Neurotoxicol Teratol*, 57, 71-78.
- Orel-Bixler, D., Haegerstrom-Portnoy, G. et Hall, A. (1989). Visual Assessment of the Multiply Handicapped Patient. *Optom Vis Sci*, 66(8), 530-536.
- Osman, K., Akesson, A., Berglund, M., Bremme, K., Schutz, A., Ask, K. et Vahter, M. (2000, Mar). Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin Biochem*, 33(2), 131-138.
- Otto, D., Robinson, G., Baumann, S., Schroeder, S., Mushak, P., Kleinbaum, D. et Boone, L. (1985, Oct). 5-year follow-up study of children with low-to-moderate lead absorption: electrophysiological evaluation. *Environ Res*, 38(1), 168-186.

- Otto, D. A. (1987). The assessment of neurotoxicity in children. Electrophysiological methods. *Monogr Am Assoc Ment Defic*, (8), 139-158.
- Otto, D. A. et Fox, D. A. (1993, Summer-Fall). Auditory and visual dysfunction following lead exposure. *Neurotoxicology*, 14(2-3), 191-207.
- Otto, D. A. et Hudnell, H. K. (1993, Jul). The use of visual and chemosensory evoked potentials in environmental and occupational health. *Environ Res*, 62(1), 159-171.
- Oulhote, Y., Tremblay, E., Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Lemelin, J. P., Seguin, J. R., . . . Muckle, G. (2018, Oct). Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and predisposition to frustration at 7months: Results from the MIREC study. *Environ Int*, 119, 79-88.
- Owsley, C., Sekuler, R. et Siemsen, D. (1983). Contrast sensitivity throughout adulthood. *Vision Res*, 23(7), 689-699.
- Parizek, J. et Ostadalova, I. (1967, Feb 15). The protective effect of small amounts of selenite in sublimate intoxication. *Experientia*, 23(2), 142-143.
- Park, H. Y., Hertz-Picciotto, I., Sovcikova, E., Kocan, A., Drobna, B. et Trnovec, T. (2010). Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environ Health*, 9, 51.
- Park, H. Y., Park, J. S., Sovcikova, E., Kocan, A., Linderholm, L., Bergman, A., . . . Hertz-Picciotto, I. (2009, Oct). Exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. *Environ Health Perspect*, 117(10), 1600-1606.
- Patandin, S., Lanting, C. I., Mulder, P. G., Boersma, E. R., Sauer, P. J. et Weisglas-Kuperus, N. (1999, Jan). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr*, 134(1), 33-41.

- Patandin, S., Weisglas-Kuperus, N., de Ridder, M. A., Koopman-Esseboom, C., van Staveren, W. A., van der Paauw, C. G. et Sauer, P. J. (1997, Oct). Plasma polychlorinated biphenyl levels in Dutch preschool children either breast-fed or formula-fed during infancy. *Am J Public Health*, 87(10), 1711-1714.
- Patterson, D. G., Jr., Isaacs, S. G., Alexander, L. R., Turner, W. E., Hampton, L., Bernert, J. T. et Needham, L. L. (1991). Determination of specific polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue by isotope dilution-high-resolution mass spectrometry. *IARC Sci Publ*, (108), 299-342.
- Perlroth, N. H. et Castelo Branco, C. W. (2017, Jan - Feb). Current knowledge of environmental exposure in children during the sensitive developmental periods. *J Pediatr (Rio J)*, 93(1), 17-27.
- Phillips, D. L., Smith, A. B., Burse, V. W., Steele, G. K., Needham, L. L. et Hannon, W. H. (1989, Nov-Dec). Half-life of polychlorinated biphenyls in occupationally exposed workers. *Arch Environ Health*, 44(6), 351-354.
- Pirchio, M., Spinelli, D., Fiorentini, A. et Maffei, L. (1978, Feb 3). Infant contrast sensitivity evaluated by evoked potentials. *Brain Res*, 141(1), 179-184.
- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Begin, G., Desrosiers, C., . . . Poitras, K. (2010, Jan). 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. et Jacobson, J. L. (2007, Sep-Oct). 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.
- Pojda-Wilczek, D., Herba, E. et Schneiberg, B. (2005). [Visual evoked potentials in children with high blood lead level]. *Klin Oczna*, 107(10-12), 658-661.

- Polat, U., Sagi, D. et Norcia, A. M. (1997, Mar). Abnormal long-range spatial interactions in amblyopia. *Vision Res*, 37(6), 737-744.
- Polevoy, C., Muckle, G., Seguin, J. R., Ouellet, E. et Saint-Amour, D. (2017, Apr). Similarities and differences between behavioral and electrophysiological visual acuity thresholds in healthy infants during the second half of the first year of life. *Doc Ophthalmol*, 134(2), 99-110.
- Poon, E., Powers, B. E., McAlonan, R. M., Ferguson, D. C. et Schantz, S. L. (2011, Nov). Effects of developmental exposure to polychlorinated biphenyls and/or polybrominated diphenyl ethers on cochlear function. *Toxicol Sci*, 124(1), 161-168.
- Porta, M. et Zumeta, E. (2002). Implementing the Stockholm Treaty on Persistent Organic Pollutants. *Occup Environ Med*, 59(10), 651-652.
- Porterfield, S. P. (1994, Jun). Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environ Health Perspect*, 102 Suppl 2, 125-130.
- Prager, T. C., Zou, Y. L., Jensen, C. L., Fraley, J. K., Anderson, R. E. et Heird, W. C. (1999, Oct). Evaluation of methods for assessing visual function of infants. *J AAPOS*, 3(5), 275-282.
- Rahman, M. M., Hossain, K. F. B., Banik, S., Sikder, M. T., Akter, M., Bondad, S. E. C., . . . Kurasaki, M. (2019, Jan 30). Selenium and zinc protections against metal-(loids)-induced toxicity and disease manifestations: A review. *Ecotoxicol Environ Saf*, 168, 146-163.
- Rawan, D. F., Ryan, J. J., Sadler, A. R., Sun, W. F., Haines, D., Macey, K. et Oostdam, J. V. (2012). PCDD/F and PCB concentrations in sera from the Canadian Health Measures Survey (CHMS) from 2007 to 2009. . *Environment International* 47, 48-55.

- Rawan, D. F., Sadler, A. R., Casey, V. A., Breton, F., Sun, W. F., Arbuckle, T. E. et Fraser, W. D. (2017, Oct 01). Dioxins/furans and PCBs in Canadian human milk: 2008-2011. *Sci Total Environ*, 595, 269-278.
- Rayman, M. P. (2000, Jul 15). The importance of selenium to human health. *Lancet*, 356(9225), 233-241.
- Razzaghi, H., Tinker, S. C. et Crider, K. (2014, Apr). Blood mercury concentrations in pregnant and non-pregnant women in the United States; National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006. *Am J Obstet Gynecol*, 210(4), 357.e351-359.
- Rebelo, F. M. et Caldas, E. D. (2016, Nov). Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environ Res*, 151, 671-688.
- Regan, D. (1973). Rapid objective refraction using evoked brain potentials. . *Invest Ophthalmol*, 12, 669-679.
- Regan, D. (1977, Nov). Steady-state evoked potentials. *J Opt Soc Am*, 67(11), 1475-1489.
- Regan, D. (1980). Speedy evoked potential method for assessing vision in normal and amblyopic eyes: pros and cons. *Vision Res*, 20, 265-269
- .
- Ribas-Fito, N., Sala, M., Cardo, E., Mazon, C., De Muga, M. E., Verdu, A., . . . Sunyer, J. (2002, Aug). Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr Res*, 52(2), 163-167.
- Ribeiro, B. G., Werner, H., Lopes, F., Hygino da Cruz, L. C., Jr., Fazecas, T. M., Daltro, P. A. N. et Nogueira, R. A. (2017, Oct). Central Nervous System Effects of Intrauterine Zika Virus Infection: A Pictorial Review. *Radiographics*, 37(6), 1840-1850.

- Rice, D. C. (1989, Winter). Delayed neurotoxicity in monkeys exposed developmentally to methylmercury. *Neurotoxicology*, 10(4), 645-650.
- Rice, D. C. (1996, Fall-Winter). Evidence for delayed neurotoxicity produced by methylmercury. *Neurotoxicology*, 17(3-4), 583-596.
- Rice, D. C. (2004, Jul). The US EPA reference dose for methylmercury: sources of uncertainty. *Environ Res*, 95(3), 406-413.
- Rice, D. C. et Barone, S., Jr. (2000, Jun). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3, 511-533.
- Riddell, P. M., Ladenheim, B., Mast, J., Catalano, T., Nobile, R. et Hainline, L. (1997, Sep). Comparison of measures of visual acuity in infants: Teller acuity cards and sweep visual evoked potentials. *Optom Vis Sci*, 74(9), 702-707.
- Ridder, W. H., 3rd. (2004, Nov). Methods of visual acuity determination with the spatial frequency sweep visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, 109(3), 239-247.
- Ridder, W. H., 3rd, McCulloch, D. et Herbert, A. M. (1998, Dec). Stimulus duration, neural adaptation, and sweep visual evoked potential acuity estimates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39(13), 2759-2768.
- Ridder, W. H., 3rd et Rouse, M. W. (2007). Predicting potential acuities in amblyopes. *Doc Ophthalmol*, 114, 135-145.
- Ridder, W. H., 3rd, Waite, B. S. et Melton, T. F. (2014, Oct). Comparing enfant and PowerDiva sweep visual evoked potential (sVEP) acuity estimates. *Doc Ophthalmol*, 129(2), 105-114.
- Ritter, R., Scheringer, M., MacLeod, M., Moeckel, C., Jones, K. C. et Hungerbuhler, K. (2011, Feb). Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated

biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom. *Environ Health Perspect*, 119(2), 225-231.

Riva, E., Grandi, F., Massetto, N., Radaelli, G., Giovannini, M., Zetterstrom, R. et Agostoni, C. (2004, Aug). Polychlorinated biphenyls in colostral milk and visual function at 12 months of life. *Acta Paediatr*, 93(8), 1103-1107.

Rodier, P. M., Ingram, J. L., Tisdale, B. et Croog, V. J. (1997, Mar-Jun). Linking etiologies in humans and animal models: studies of autism. *Reprod Toxicol*, 11(2-3), 417-422.

Rodrigues, A. R., Souza, C. R., Braga, A. M., Rodrigues, P. S., Silveira, A. T., Damin, E. T., . . . Silveira, L. C. (2007, Mar). Mercury toxicity in the Amazon: contrast sensitivity and color discrimination of subjects exposed to mercury. *Braz J Med Biol Res*, 40(3), 415-424.

Rogan, W. J., Gladen, B. C., Hung, K. L., Koong, S. L., Shih, L. Y., Taylor, J. S., . . . Hsu, C. C. (1988, Jul 15). Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science*, 241(4863), 334-336.

Rogan, W. J., Gladen, B. C., McKinney, J. D., Carreras, N., Hardy, P., Thullen, J., . . . Tully, M. (1986, Aug). Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr*, 109(2), 335-341.

Roth, A., Lobstein-Henry, Y., Spielmann, A., Gadelle-Barbier, E. et Braun, C. (1977, May-Jun). [Diagnosis, treatment and prevention of functional amblyopia in children less than 1 year old]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 77(5-6), 651-655.

Rothenberg, S. J., Poblano, A. et Schnaas, L. (2000, Jul-Aug). Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. *Neurotoxicol Teratol*, 22(4), 503-510.

Rothenberg, S. J. et Rothenberg, J. C. (2005). Testing the Dose-Response Specification in Epidemiology: Public Health and Policy Consequences for Lead. *Environ Health Perspect*, 113(9), 1190-1195.

- Roze, E., Meijer, L., Bakker, A., Van Braeckel, K. N., Sauer, P. J. et Bos, A. F. (2009, Dec). Prenatal exposure to organohalogens, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect*, 117(12), 1953-1958.
- Sagiv, S. K., Kogut, K., Gaspar, F. W., Gunier, R. B., Harley, K. G., Parra, K., . . . Eskenazi, B. (2015, Nov-Dec). Prenatal and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and attention and executive function at 9-12 years of age. *Neurotoxicol Teratol*, 52(Pt B), 151-161.
- Sagiv, S. K., Nugent, J. K., Brazelton, T. B., Choi, A. L., Tolbert, P. E., Altshul, L. M. et Korrick, S. A. (2008, May). 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. et Korrick, S. A. (2012, Jun). 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. et Korrick, S. A. (2010, Mar 1). 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., . . . Muckle, G. (2006, Jul). Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology*, 27(4), 567-578.
- Salapatek, P., Bechtold, A. G. et Bushnell, E. W. (1976). Infant visual acuity as a function of viewing distance. . *Child Dev.*, 47(3), 860-863.

- Salomao, S. R. et Ventura, D. F. (1995a). Large Sample Population Age Norms for Visual Acuities Obtained With Vistech-Teller Acuity Cards. *Invest Ophthalmol*, 36(3), 657-670.
- Salomao, S. R. et Ventura, D. F. (1995b, Mar). Large sample population age norms for visual acuities obtained with Vistech-Teller Acuity Cards. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36(3), 657-670.
- Sanders, A. P., Flood, K., Chiang, S., Herring, A. H., Wolf, L. et Fry, R. C. (2012). Towards prenatal biomonitoring in North Carolina: assessing arsenic, cadmium, mercury, and lead levels in pregnant women. *PLoS One*, 7(3), e31354.
- Schantz, S. L., Widholm, J. J. et Rice, D. C. (2003, Mar). Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect*, 111(3), 357-576.
- Schmitt, G., Parrott, N., Prinssen, E. et Barrow, P. (2017, Sep). The great barrier belief: The blood-brain barrier and considerations for juvenile toxicity studies. *Reprod Toxicol*, 72, 129-135.
- Schnaas, L., Rothenberg, S. J., Flores, M. F., Martinez, S., Hernandez, C., Osorio, E., . . . Perroni, E. (2006, May). Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. *Environ Health Perspect*, 114(5), 791-797.
- Schramel, P., Hasse, S. et O'vcar-Pavlu, J. (1988). Selenium, Cadmium, Lead, and Mercury concentrations in Human Breast Milk, in Placenta, Maternal Blood, and the Blood of the Newborn. *Biological Trace Element Research*, 15(1), 111-124.
- Sciences National Academy (2000). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*, National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Washington, D.C. : National Academy Press.

- Selevan, S. G., Kimmel, C. A. et Mendola, P. (2000, Jun). Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3, 451-455.
- Shah-Kulkarni, S., Ha, M., Kim, B. M., Kim, E., Hong, Y. C., Park, H., . . . Ha, E. H. (2016, Jan). Neurodevelopment in Early Childhood Affected by Prenatal Lead Exposure and Iron Intake. *Medicine (Baltimore)*, 95(4), e2508.
- Shapley, R. (1990). Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. *Annu Rev Psychol*, 41, 635-658.
- Shen, X. M., Yan, C. H., Guo, D., Wu, S. M., Li, R. Q., Huang, H., . . . Tang, J. M. (1998, Oct). Low-level prenatal lead exposure and neurobehavioral development of children in the first year of life: a prospective study in Shanghai. *Environ Res*, 79(1), 1-8.
- Shrout, P. E. et Fleiss, J. L. (1979). Intraclass Correlations: Uses in Assessing Rater Reliability. *Psychological Bulletin*, 86(2), 420-428.
- Shumway, R. H., Azari, R. S. et Kayhanian, M. (2002, Aug 01). Statistical approaches to estimating mean water quality concentrations with detection limits. *Environ Sci Technol*, 36(15), 3345-3353.
- Shy, C. G., Huang, H. L., Chang-Chien, G. P., Chao, H. R. et Tsou, T. C. (2011, Dec). Neurodevelopment of infants with prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers. *Bull Environ Contam Toxicol*, 87(6), 643-648.
- Silveira, P. P., Portella, A. K., Goldani, M. Z. et Barbieri, M. A. (2007, Nov-Dec). Developmental origins of health and disease (DOHaD). *JPediatr (Rio J)*, 83(6), 494-504.
- Silver, M. K., Li, X., Liu, Y., Li, M., Mai, X., Kaciroti, N., . . . Lozoff, B. (2016, Jun 07). Low-level prenatal lead exposure and infant sensory function. *Environ Health*, 15(1), 65.

- Silver, M. K., Shao, J., Ji, C., Zhu, B., Xu, L., Li, M., . . . Meeker, J. D. (2018, Apr). Prenatal organophosphate insecticide exposure and infant sensory function. *Int J Hyg Environ Health*, 221(3), 469-478.
- Sioen, I., Den Hond, E., Nelen, V., Van de Mieroop, E., Croes, K., Van Larebeke, N., . . . Schoeters, G. (2013, Sep). Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7-8years. *Environ Int*, 59, 225-231.
- Sjodin, A., Wong, L. Y., Jones, R. S., Park, A., Zhang, Y., Hodge, C., . . . Patterson, D. G., Jr. (2008, Feb 15). Serum concentrations of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polybrominated biphenyl (PBB) in the United States population: 2003-2004. *Environ Sci Technol*, 42(4), 1377-1384.
- Sokol, S., Moskowitz, A. et McCormack, G. (1992a). Infant VEP and preferential looking acuity measured with phase alternating gratings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33(11), 3156-3161.
- Sokol, S., Moskowitz, A. et McCormack, G. (1992b). Infant VEP and Preferential Looking Acuity Measured with Phase Alternating Gratings. . *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 33(11), 3156-3161.
- Sokol, S., Moskowitz, A., McCormack, G. et Augliere, R. (1988). Infant grating acuity is temporally tuned. *Vision Res*, 28(12), 1357-1366.
- Sormo, E. G., Ciesielski, T. M., Overjordet, I. B., Lierhagen, S., Eggen, G. S., Berg, T. et Jenssen, B. M. (2011, Aug 1). Selenium moderates mercury toxicity in free-ranging freshwater fish. *Environ Sci Technol*, 45(15), 6561-6566.
- Spiller, H. A. (2018, May). Rethinking mercury: the role of selenium in the pathophysiology of mercury toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*, 56(5), 313-326.
- Stern, A. H. et Smith, A. E. (2003, Sep). An assessment of the cord blood:maternal blood methylmercury ratio: implications for risk assessment. *Environ Health Perspect*, 111(12), 1465-1470.

- Steuerwald, U., Weihe, P., Jorgensen, P. J., Bjerive, K., Brock, J., Heinzow, B., . . . Grandjean, P. (2000, May). Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J Pediatr*, 136(5), 599-605.
- Stewart, P. W., Fitzgerald, S., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., . . . Hauser, P. (2003a, Oct). Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environ Health Perspect*, 111(13), 1670-1677.
- Stewart, P. W., Lonky, E., Reihman, J., Pagano, J., Gump, B. B. et Darvill, T. (2008, Oct). The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environ Health Perspect*, 116(10), 1416-1422.
- Stewart, P. W., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T. et Pagano, J. (2005, Nov-Dec). 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., Reihman, J., Lonky, E., Darvill, T. et Pagano, J. (2000). Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol*, 22, 21-29.
- Stewart, P. W., Reihman, J., Lonky, E. I., Darvill, T. J. et Pagano, J. (2003b, Jan-Feb). Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol*, 25(1), 11-22.
- Suplido, M. L. et Ong, C. N. (2000, Mar). Lead exposure among small-scale battery recyclers, automobile radiator mechanics, and their children in Manila, the Philippines. *Environ Res*, 82(3), 231-238.
- Surkan, P. J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., McKinlay, S. et Bellinger, D. C. (2007, Nov). Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology*, 28(6), 1170-1177.
- Szpir, M. (2006, Feb). New thinking on neurodevelopment. *Environ Health Perspect*, 114(2), A100-107.

- Tatsuta, N., Nakai, K., Murata, K., Suzuki, K., Iwai-Shimada, M., Kurokawa, N., . . . Satoh, H. (2014, Aug). Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res*, 133, 321-326.
- Taylor, C. M., Kordas, K., Golding, J. et Emond, A. M. (2017, Sep). Data relating to prenatal lead exposure and child IQ at 4 and 8 years old in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Neurotoxicology*, 62, 224-230.
- Teller, D. Y., McDonald, M., Preston, K., Sebris, L. et Dobson, V. (1986a). Assessment of visual acuity in infants and children: The acuity card procedure. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 28, 779-789.
- Teller, D. Y., McDonald, M., Preston, K., Sebris, L. et V., D. (1986b). Assessment of visual acuity in infants and children: the acuity card procedure. *Dev Med Child Neurol*, 28, 779-789.
- Tellez-Rojo, M. M., Hernandez-Avila, M., Lamadrid-Figueroa, H., Smith, D., Hernandez-Cadena, L., Mercado, A., . . . Hu, H. (2004, Oct 01). Impact of bone lead and bone resorption on plasma and whole blood lead levels during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 160(7), 668-678.
- Thomas, S., Arbuckle, T. E., Fisher, M., Fraser, W. D., Ettinger, A. et King, W. (2015). Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: The MIREC study. *Environmental Research*, 140, 430-439.
- Till, C., Westall, C. A., Koren, G., Nulman, I. et Rovet, J. F. (2005, Aug). Vision abnormalities in young children exposed prenatally to organic solvents. *Neurotoxicology*, 26(4), 599-613.
- Till, C., Westall, C. A., Rovet, J. F. et Koren, G. (2001, Sep). Effects of maternal occupational exposure to organic solvents on offspring visual functioning: a prospective controlled study. *Teratology*, 64(3), 134-141.

- Tohyama, C. (2016). Developmental neurotoxicity test guidelines: problems and perspectives. *J Toxicol Sci*, 41(Spec), Sp69-sp79.
- Toms, L. M., Sjodin, A., Harden, F., Hobson, P., Jones, R., Edenfield, E. et Mueller, J. F. (2009, Sep). Serum polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels are higher in children (2-5 years of age) than in infants and adults. *Environ Health Perspect*, 117(9), 1461-1465.
- Trasande, L. et Liu, Y. (2011, May). Reducing the staggering costs of environmental disease in children, estimated at \$76.6 billion in 2008. *Health Aff (Millwood)*, 30(5), 863-870.
- Traulsen, H., Steinbrenner, H., Buchczyk, D. P., Klotz, L. O. et Sies, H. (2004, Feb). Selenoprotein P protects low-density lipoprotein against oxidation. *Free Radic Res*, 38(2), 123-128.
- Tsoi, M. F., Cheung, C. L., Cheung, T. T. et Cheung, B. M. (2016, Nov). Continual Decrease in Blood Lead Level in Americans: United States National Health Nutrition and Examination Survey 1999-2014. *Am J Med*, 129(11), 1213-1218.
- Tyler, C. W., Apkarian, P., Levi, D. et Nakayama, K. (1979). Rapid assessment of visual function: an electric sweep technique for the pattern evoked potential. . *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18, 703-713.
- Ulbrich, B. et Stahlmann, R. (2004, May). 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. et Cikrt, M. (2003, Aug). Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor. *Neurotoxicology*, 24(4-5), 711-716.
- Urban, P., Lukas, E., Nerudova, J., Cabelkova, Z. et Cikrt, M. (1999, Sep). Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors. *Eur J Neurol*, 6(5), 571-577.

- van den Berg, M., Kypke, K., Kotz, A., Tritscher, A., Lee, S. Y., Magulova, K., . . . Malisch, R. (2017, Jan). WHO/UNEP global surveys of PCDDs, PCDFs, PCBs and DDTs in human milk and benefit-risk evaluation of breastfeeding. *Arch Toxicol*, 91(1), 83-96.
- van der Hoop, J. (2013). *Bioamplification, Bioaccumulation and Bioconcentration*. Récupéré de <http://mercurypolicy.scripts.mit.edu/blog/?p=499>
- van Hof-van Duin, J. (1989, Aug). The development and study of visual acuity. *Dev Med Child Neurol*, 31(4), 547-552.
- van Wijngaarden, E., Thurston, S. W., Myers, G. J., Harrington, D., Cory-Slechta, D. A., Strain, J. J., . . . Davidson, P. W. (2017, Jan - Feb). Methyl mercury exposure and neurodevelopmental outcomes in the Seychelles Child Development Study Main cohort at age 22 and 24years. *Neurotoxicol Teratol*, 59, 35-42.
- van Wijngaarden, E., Thurston, S. W., Myers, G. J., Strain, J. J., Weiss, B., Zarcone, T., . . . Davidson, P. W. (2013, Sep-Oct). 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.
- Vejrup, K., Brandlistuen, R. E., Brantsaeter, A. L., Knutsen, H. K., Caspersen, I. H., Alexander, J., . . . Haugen, M. (2018, Jan). Prenatal mercury exposure, maternal seafood consumption and associations with child language at five years. *Environ Int*, 110, 71-79.
- Vejrup, K., Schjolberg, S., Knutsen, H. K., Kvalem, H. E., Brantsaeter, A. L., Meltzer, H. M., . . . Haugen, M. (2016, Jul-Aug). Prenatal methylmercury exposure and language delay at three years of age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int*, 92-93, 63-69.
- Ventura, D. F., Simoes, A. L., Tomaz, S., Costa, M. F., Lago, M., Costa, M. T., . . . Silveira, L. C. (2005, May). Colour vision and contrast sensitivity losses of

mercury intoxicated industry workers in Brazil. *Environ Toxicol Pharmacol*, 19(3), 523-529.

- Verner, M. A., Sonneborn, D., Lancz, K., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., . . . Eggesbo, M. (2013, Jan). Toxicokinetic modeling of persistent organic pollutant levels in blood from birth to 45 months of age in longitudinal birth cohort studies. *Environ Health Perspect*, 121(1), 131-137.
- Viberg, H., Fredriksson, A. et Eriksson, P. (2007, Jan). Changes in spontaneous behaviour and altered response to nicotine in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame retardant, decabrominated diphenyl ether (PBDE 209). *Neurotoxicology*, 28(1), 136-142.
- Viberg, H., Johansson, N., Fredriksson, A., Eriksson, J., Marsh, G. et Eriksson, P. (2006, Jul). Neonatal exposure to higher brominated diphenyl ethers, hepta-, octa-, or nonabromodiphenyl ether, impairs spontaneous behavior and learning and memory functions of adult mice. *Toxicol Sci*, 92(1), 211-218.
- Vital-Durand, F. (1986, Dec). [Principles of the organization of the visual pathways]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 86(12), 1433-1436, 1438.
- Vreugdenhil, H. J., Lanting, C. I., Mulder, P. G., Boersma, E. R. et Weisglas-Kuperus, N. (2002, Jan). Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J Pediatr*, 140(1), 48-56.
- Vreugdenhil, H. J., Mulder, P. G., Emmen, H. H. et Weisglas-Kuperus, N. (2004a, Jan). Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology*, 18(1), 185-193.
- Vreugdenhil, H. J., Van Zanten, G. A., Brocaar, M. P., Mulder, P. G. et Weisglas-Kuperus, N. (2004b, Jun). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children. *Dev Med Child Neurol*, 46(6), 398-405.

- Vrijheid, M., Casas, M., Gascon, M., Valvi, D. et Nieuwenhuijsen, M. (2016, Jul). Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health*, 219(4-5), 331-342.
- Vuong, A. M., Webster, G. M., Romano, M. E., Braun, J. M., Zoeller, R. T., Hoofnagle, A. N., . . . Chen, A. (2015, Oct). Maternal Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposure and Thyroid Hormones in Maternal and Cord Sera: The HOME Study, Cincinnati, USA. *Environ Health Perspect*, 123(10), 1079-1085.
- Vuong, A. M., Yolton, K., Poston, K. L., Xie, C., Webster, G. M., Sjodin, A., . . . Chen, A. (2018, Jan). Childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and executive function in children in the HOME Study. *Int J Hyg Environ Health*, 221(1), 87-94.
- Vuong, A. M., Yolton, K., Webster, G. M., Sjodin, A., Calafat, A. M., Braun, J. M., . . . Chen, A. (2016, May). Prenatal polybrominated diphenyl ether and perfluoroalkyl substance exposures and executive function in school-age children. *Environ Res*, 147, 556-564.
- Walkowiak, J., Altmann, L., Kramer, U., Sveinsson, K., Turfeld, M., Weishoff-Houben, M. et Winneke, G. (1998, Sep-Oct). 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.
- Walkowiak, J., Wiener, J. A., Fastabend, A., Heinzow, B., Kramer, U., Schmidt, E., . . . Winneke, G. (2001, Nov 10). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*, 358(9293), 1602-1607.
- Wasserman, G., Graziano, J. H., Factor-Litvak, P., Popovac, D., Morina, N., Musabegovic, A., . . . et al. (1992, Nov). Independent effects of lead exposure and iron deficiency anemia on developmental outcome at age 2 years. *J Pediatr*, 121(5 Pt 1), 695-703.

- Wasserman, G. A., Liu, X., Popovac, D., Factor-Litvak, P., Kline, J., Waternaux, C., . . . Graziano, J. H. (2000, Nov-Dec). The Yugoslavia Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicol Teratol*, 22(6), 811-818.
- Watanabe, C. (2002, Feb). Modification of mercury toxicity by selenium: practical importance? *Tohoku J Exp Med*, 196(2), 71-77.
- Watanabe, C., Yin, K., Kasanuma, Y. et Satoh, H. (1999, Jan-Feb). In utero exposure to methylmercury and Se deficiency converge on the neurobehavioral outcome in mice. *Neurotoxicol Teratol*, 21(1), 83-88.
- Watson, T., Orel-Bixler, D. et Haegerstrom-Portnoy, G. (2009, Jun). VEP vernier, VEP grating, and behavioral grating acuity in patients with cortical visual impairment. *Optom Vis Sci*, 86(6), 774-780.
- Weihe, P., Hansen, J. C., Murata, K., Debes, F., Jorgensen, P., Steuerwald, U., . . . Grandjean, P. (2002, Feb). Neurobehavioral performance of Inuit children with increased prenatal exposure to methylmercury. *Int J Circumpolar Health*, 61(1), 41-49.
- Westall, C. A., Ainsworth, J. R. et Buncic, J. R. (2000, Oct). Which ocular and neurologic conditions cause disparate results in visual acuity scores recorded with visually evoked potential and teller acuity cards? *J AAPOS*, 4(5), 295-301.
- WHO. (2018). *Lead poisoning and health*. Récupéré de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>
- Wigle, D. T., Arbuckle, T. E., Turner, M. C., Berube, A., Yang, Q., Liu, S. et Krewski, D. (2008, May). Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 11(5-6), 373-517.
- Woodruff, T. J., Zota, A. R. et Schwartz, J. M. (2011, Jun). Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 119(6), 878-885.

- Xu, T., Yuan, L., Ruijie, P., Bin, Z., Daqiang, Y., Jing, Z. et Qingshun, Z. (2017). Vision, Color Vision, and Visually Guided Behavior: The Novel Toxicological Targets of 2,2',4,4'-Tetrabromodiphenyl Ether (BDE-47). *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 4(4), 132-136.
- Xu, T., Zhao, J., Yin, D., Zhao, Q. et Dong, B. (2015, Jan 23). High-throughput RNA sequencing reveals the effects of 2,2',4,4' -tetrabromodiphenyl ether on retina and bone development of zebrafish larvae. *BMC Genomics*, 16, 23.
- Yadav, N. K., Almoqbel, F., Head, L., Irving, E. L. et Leat, S. J. (2009, Oct). Threshold determination in sweep VEP and the effects of criterion. *Doc Ophthalmol*, 119(2), 109-121.
- Yan, J., Gao, Z., Wang, J., Ma, W., Ying, X., Zhou, C. et Yan, C. (2018, May). Family environmental and dietary implications for low-level prenatal lead exposure in Wujiang City, China. *Environ Sci Pollut Res Int*, 25(13), 12780-12787.
- Yorifuji, T., Murata, K., Bjerve, K. S., Choi, A. L., Weihe, P. et Grandjean, P. (2013, Jul). Visual evoked potentials in children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology*, 37, 15-18.
- Yu, M. L., Hsu, C. C., Guo, Y. L., Lai, T. J., Chen, S. J. et Luo, J. M. (1994, Nov-Dec). Disordered behavior in the early-born Taiwan Yucheng children. *Chemosphere*, 29(9-11), 2413-2422.
- Yuodelis, C. et Hendrickson, A. (1986). A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. . *Vision Res*, 26(6), 847-855.
- Zemon, V., Hartmann, E. E., Gordon, J. et Prunte-Glowazki, A. (1997, Sep). An electrophysiological technique for assessment of the development of spatial vision. *Optom Vis Sci*, 74(9), 708-716.
- Zhang, H., Yolton, K., Webster, G. M., Sjodin, A., Calafat, A. M., Dietrich, K. N., . . . Chen, A. (2017a, Apr). Prenatal PBDE and PCB Exposures and Reading,

Cognition, and Externalizing Behavior in Children. *Environ Health Perspect*, 125(4), 746-752.

Zhang, J., Chen, L., Xiao, L., Ouyang, F., Zhang, Q. Y. et Luo, Z. C. (2017b, Oct). Polybrominated Diphenyl Ether Concentrations in Human Breast Milk Specimens Worldwide. *Epidemiology*, 28 Suppl 1, S89-s97.

Zota, A. R., Rudel, R. A., Morello-Frosch, R. A. et Brody, J. G. (2008, Nov 1). Elevated house dust and serum concentrations of PBDEs in California: unintended consequences of furniture flammability standards? *Environ Sci Technol*, 42(21), 8158-8164.