

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

IMPACT DE L'EXPOSITION AUX  
CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX  
SUR LA CONNECTIVITÉ  
INTERHÉMISPHERIQUE

ESSAI  
PRÉSENTÉE  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR  
VINCENT MIGNERON-FOISY

MARS 2022

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral 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.04-2020). 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

Je souhaite remercier très sincèrement mes proches dont le support a été essentiel à la bonne réussite de mon parcours doctoral. Tout d'abord mes parents, qui m'ont encouragé tout au long du trajet et m'ont épaulé lorsque j'en avais besoin. J'aimerais également remercier ma conjointe Alice, dont la compagnie et l'aide constante m'ont beaucoup aidé à persévérer. Finalement, je souhaite remercier surtout mon directeur de recherche Dave Saint-Amour. Ce dernier s'est montré inspirant, très supportant et compréhensif, et je suis heureux de pouvoir dire que j'ai beaucoup apprécié notre relation tout au long de mon parcours.

Merci également à tous les participants qui, par leur collaboration, ont permis de réaliser cette étude.

## DÉDICACE

*Je souhaite dédier cet ouvrage à l'ensemble des communautés autochtones*

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES .....	viii
RÉSUMÉ .....	xii
ABSTRACT .....	xiv
INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE I CONTEXTE THÉORIQUE.....	7
1.1 Sources d'expositions aux CE .....	7
1.1.1 Biphényles polychlorés.....	7
1.1.2 Méthylmercure.....	8
1.1.3 Plomb.....	8
1.2 Vulnérabilité du cerveau aux CE lors du développement .....	9
1.3 Impacts des CE sur le neurodéveloppement — mesures comportementales .....	10
1.3.1 Biphényles polychlorés.....	10
1.3.2 Méthylmercure.....	11
1.3.3 Plomb.....	12
1.4 Impacts des CE sur le neurodéveloppement — mesures IRM .....	14
1.4.1 Biphényles polychlorés .....	14
1.4.2 Méthylmercure.....	15
1.4.3 Plomb .....	15
1.5 Mesures de connectivité cérébrale structurale.....	17
1.6 Objectifs .....	19

CHAPITRE II Impact of chronic exposure to environmental contaminants on the corpus callosum microstructure: A diffusion MRI study of Inuit adolescents .....	21
2.1 Abstract .....	23
2.2 Introduction .....	24
2.3 Methods .....	27
2.3.1 Participants .....	27
2.3.2 Contaminants and nutrient analyses in biological samples .....	29
2.3.3 MRI acquisition and data processing .....	30
2.3.4 Diffusion-weighted imaging metrics .....	32
2.3.5 Statistical analyses and confounding variables .....	32
2.4 Results .....	33
2.5 Discussion .....	42
2.6 Acknowledgments .....	47
2.7 References .....	48
 CHAPITRE III DISCUSSION.....	 61
4.1. Résumé des résultats .....	61
4.2 Interprétations des résultats .....	62
4.3 Parallèles entre résultats microstructurels et comportementaux .....	63
4.3.1 Méthylmercure .....	63
4.3.2 Biphényles polychlorés .....	66
4.5 Limites .....	67
4.6 Portée des résultats .....	68
4.7 Perspectives futures et recommandations .....	71
 CONCLUSION.....	 73
 RÉFÉRENCES.....	 75

## LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1 Représentation graphique des processus de bioaccumulation et biomagnification.....	4
1.2 Carte géographique montrant l'emplacement du Nunavik.....	5
1.3 Représentation graphique des études de suivis réalisées auprès de la cohorte NCDS.....	5
1.4 Vecteurs de déplacements des molécules d'eau selon les contraintes du milieu.....	17
1.5 Fibres du corps calleux extraites à l'aide de la tractographie.....	19
1.6 Sections du corps calleux et fonctions/projections corticales associées.....	19

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
2.1 Descriptive statistics of the study sample.....	33
2.2 Intercorrelations between contaminants concentrations ( $N = 79$ ) .....	34
2.3 Linear regressions between environmental contaminants exposure and fiber tract density across the corpus callosum ( $N = 79$ ).....	35
2.4 Linear regressions between environmental contaminant exposure and fractional anisotropy (FA) across the corpus callosum ( $N = 79$ ).....	37
2.5 Linear regressions between environmental contaminants exposure and radial diffusivity (RD) across the corpus callosum ( $N = 79$ ).....	39
2.6 Linear regressions between environmental contaminants exposure and axial diffusivity (AD) across the corpus callosum ( $N = 79$ ).....	40
4.1 Exposition aux contaminants — étude actuelle versus population générale.....	69



## LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

### *Abréviations en français*

AF : anisotropie fractionnelle

BPC : biphényles polychlorés

CC : corps calleux

CE : contaminants environnementaux

CF : comptage des fibres neuronales

DA : diffusivité axiale

DEP-ADO : Dépistage de consommation problématique d'alcool et de drogues chez les adolescents

DM : diffusivité moyenne

DR : diffusivité radiale

ECMS : enquête canadienne sur les mesures de santé

EEG : électroencéphalographie

Hg : mercure

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMd : IRM de diffusion

MeHg : méthylmercure

PEV : potentiels évoqués visuels

QI : quotient intellectuel

TDAH : trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

*Abréviations en anglais*

AD : axial diffusivity

ADHD : attention deficit hyperactivity disorder

BRS : behaviour rating scales

BSID-II : Bayley scales of infant development second edition

CC : corpus callosum

DBD : disruptive behavior disorders rating scale

DHA : docosahexaenoic acid

DWI : diffusion weighted imaging

EC : environmental contaminant

EEG : electroencephalography

FA : fractional anisotropy

fMRI : functional MRI

FTII : Fagan test of infant intelligence

GM : gray matter

HARDI : high angular resolution diffusion imaging

Hg : mercury

IQ : intellectual quotient

LOD : limit of detection

MeHg : methylmercury

MRI : magnetic resonance imaging

NCDS : Nunavik child development study

PCB : polychlorinated biphenyl

RD : radial diffusivity

ROI : region of interest

TRF : teacher report form

VBM : voxel-based morphometry

## RÉSUMÉ

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'un vaste projet de recherche nommé *Nunavik Child Development Study* (NCDS). Ce dernier vise à étudier l'impact de l'exposition aux contaminants environnementaux (CE) sur le neurodéveloppement au sein de la population inuite du Grand Nord québécois (Nunavik). Cette population est particulièrement exposée à divers CE tels que les biphényles polychlorés (BPC), le méthylmercure (MeHg) et le plomb. La consommation d'aliments traditionnels présentant une forte teneur en CE (p. ex., béluga) est une des principales sources de BPC et MeHg, alors que l'exposition au plomb est en grande partie liée à l'utilisation de munitions constituée de ce métal lors de la chasse de gibier. Des collectes de données réalisées de la naissance à la fin de l'adolescence ont permis de faire le suivi de l'exposition pré et postnatale aux CE ainsi que du développement cognitif, moteur et sensoriel auprès de la cohorte NCDS. Ces mesures ont mis en lumière divers impacts des CE sur chacune de ces sphères.

Dans le cadre de la prise de données réalisée à la fin de l'adolescence, un sous-groupe de 90 participants a été invité à se déplacer à Montréal afin de compléter une séance d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le présent ouvrage utilise les données alors recueillies afin d'évaluer si l'exposition aux CE a eu des impacts sur l'intégrité microstructurelle du corps calleux (CC). Cette structure constitue le plus important faisceau de matière blanche cérébrale et a comme rôle de relier les deux hémisphères cérébraux. De ce fait, elle est impliquée dans un large éventail de fonctions précédemment reconnues comme affectées par l'exposition aux CE au sein de la NCDS. Par ailleurs, le CC a été divisé en sept sous-sections, lesquelles relient des régions hémisphériques respectivement rattachées à différentes de ces fonctions.

Des analyses de régressions linéaires multiples ont révélé diverses associations entre l'exposition aux CE et le CC. En effet, les expositions pré et postnatale aux BPC et MeHg étaient positivement associés à l'anisotropie fractionnelle des régions les plus

caudales du CC (tronc antérieur, tronc postérieur, isthme et splenium). Les associations les plus fortes impliquaient le splenium. Ces associations semblaient principalement expliquées par une diminution de la diffusivité radiale. Les régions du CC identifiées dans la présente recherche sont notamment impliquées dans la motricité et la vision, deux fonctions dont le développement a été montré comme affecté par les expositions aux BPC et MeHg au sein de la population inuite.

En somme, cette thèse confirme que l'exposition pré et postnatale aux CE produit des impacts mesurables dans le cerveau d'individus inuits du Grand Nord québécois, montrant ainsi que l'utilisation de l'IRM peut s'avérer utile pour identifier les bases cérébrales de déficits comportementaux observés dans cette population.

Mots clés : Imagerie par résonance magnétique, connectivité cérébrale, population inuite, biphényles polychlorés, méthylmercure, plomb

## ABSTRACT

This thesis is part of a large research project called the Nunavik Child Development Study (NCDS). The latter aims to study the impact of exposure to environmental contaminants (EC) on neurodevelopment within the Inuit population of northern Quebec (Nunavik). This population is particularly exposed to various ECs such as polychlorinated biphenyls (PCBs), methylmercury (MeHg) and lead. Consumption of traditional foods with a high CE content (e.g. beluga) is a major source of PCBs and MeHg, while exposure to lead is largely related to the use of ammunition made of this metal during hunting. Data collections from birth to late adolescence made it possible to monitor pre and postnatal exposure to EC as well as cognitive, motor and sensory development in the NCDS cohort. These measures have highlighted various impacts of the EC on each of these spheres.

As part of the data collection carried out in late adolescence, a subgroup of 90 participants was invited to travel to Montreal to complete a magnetic resonance imaging (MRI) session. This research uses the data then collected to assess whether EC exposure had impacts on the microstructural integrity of cerebral white matter within the corpus callosum (CC). This structure constitutes the most important bundle of cerebral white matter and has the role of connecting the two cerebral hemispheres. As a result, it is involved in a wide range of functions previously shown as affected by EC exposure within the NCDS. In addition, the CC has been divided into seven subsections, which connect hemispherical regions respectively related to different of these functions.

Multiple linear regression analyzes revealed various associations between EC exposure and the microstructural integrity of CC regions. Indeed, pre and postnatal exposures to PCBs and MeHg were positively associated with the fractional anisotropy of the most caudal regions of the CC (anterior body, posterior body, isthmus, splenium). The stronger associations were identified at the level of the

splenium. These associations seemed to be mainly explained by a decrease in radial diffusivity. The regions identified in the present research are particularly involved in motor skills and vision, two functions whose development have been shown to be affected by exposure to PCBs and MeHg in the Inuit population.

In summary, the present thesis confirms that pre and postnatal exposure to EC produces measurable impacts within the brain of Inuit individuals living in northern quebec, thus showing that MRI can be useful in order to identify the cerebral basis of the behavioral deficits observed in this population.

Keywords: magnetic resonance imaging, cerebral connectivity, Inuit population, polychlorinated biphenyls, methylmercury, lead



## INTRODUCTION

L'exposition aux contaminants environnementaux (CE) est un enjeu concernant pratiquement la totalité de la population mondiale. Ces substances sont introduites de façon accidentelle ou délibérée dans l'environnement, et peuvent nuire à la faune et à la flore. Les CE sont présents dans l'eau, l'air et la terre. De plus, puisque plusieurs de ces substances sont en mesure de traverser la peau, les systèmes respiratoires et gastro-intestinaux, l'humain y est exposé par l'intermédiaire de son alimentation, le contact cutané et la respiration. Une fois dans le métabolisme, de nombreux CE ont la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique pour ainsi se rendre au cerveau et s'y accumuler.

Depuis les années 1970, des études ne cessent de mettre en lumière les effets neurotoxiques des CE. Cela a entraîné l'adoption de lois et de traités internationaux bannissant ou limitant l'usage de ces derniers. Bien que ces mesures aient permis de diminuer leurs émissions, ces substances demeurent omniprésentes dans l'environnement ainsi que dans les organismes vivants (Santé Canada, 2013). Par conséquent, elles continuent d'avoir des effets néfastes sur la population, même à des expositions considérées comme communes. À noter que, selon l'Académie Nationale des Sciences des États-Unis, environ 25 % des problèmes d'apprentissage (environ 200 000 enfants au Canada) seraient associés à l'exposition à des substances toxiques présentes dans l'environnement (LDAC, 2011).

L'exposition des humains aux CE s'explique en grande partie par la consommation de nourriture contaminée telle que le poisson, le lait et le gras animal (La Rocca & Mantovani, 2006 ; Hansen & Danscher, 1997). Divers facteurs contribuent à ce que ces aliments soient contaminés. Un premier est le fait que certains CE, tels les biphényles polychlorés (BPC), ont une structure chimique particulièrement stable leur permettant d'être résistants à la biodégradation. Ainsi, lorsqu'ils sont libérés dans l'environnement, ces CE peuvent y rester et s'y accumuler durant de nombreuses années (Sinkkonen & Paasivirta, 2000). Un deuxième facteur est le processus de bioaccumulation (voir figure 1), lequel fait en sorte que les composés ayant une structure moléculaire lipophile sont en mesure de s'accumuler dans les os et les graisses des organismes vivants. Ce facteur donne lieu à un troisième, soit la biomagnification. Selon ce dernier, à mesure que la position dans la chaîne alimentaire monte, les concentrations de CE organiques croissent. L'humain étant en haut de la chaîne alimentaire, il est le plus touché par ce phénomène.

En plus des trois facteurs venant d'être abordés et affectant la population générale, d'autres peuvent s'ajouter chez certaines populations, faisant en sorte qu'elles soient davantage exposées à divers CE. Ceci est le cas de la population inuite du nord du Québec. En effet, bien que géographiquement éloignée des centres industriels, cette dernière est particulièrement exposée aux BPC, MeHg et plomb. Cela s'explique par le fait que les courants océaniques mondiaux transportent les différents CE de partout à travers le monde jusqu'au nord du Québec, faisant en sorte qu'une quantité considérable de ces composés se retrouvent dans la chair des espèces aquatiques, lesquelles occupent une place importante dans le régime alimentaire traditionnel inuit (Muckle & Ayotte, 2001). À noter également que la chasse de gibier à l'aide de

munition en plomb explique en grande partie l'exposition de cette population à ce métal.

La présente thèse s'appuie sur la cohorte inuite *Nunavik Child Development Study* (NCDS) issue du Grand Nord québécois (Nunavik ; voir figure 2). Les concentrations sanguines pré et postnatale de CE ont été mesurées chez plusieurs centaines d'individus inuits du Nunavik dès la naissance. Des études de suivi au cours du développement ont été réalisées afin d'évaluer s'il y avait des associations entre ces concentrations et le neurodéveloppement (voir figure 3). Cela a permis d'associer l'exposition aux CE à diverses altérations des fonctions cérébrales durant l'enfance et l'adolescence. Sur le plan cognitif, une diminution du quotient intellectuel (QI ; Jacobson et al., 2015) a été observée ainsi qu'une augmentation de symptômes associés au trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (Éthier et al., 2015 ; Boucher et al., 2012a ; Boucher et al., 2012b ; Plusquellec et al., 2010). Des faiblesses en motricité fine (Boucher et al., 2016 ; Després et al., 2005) et des altérations au niveau du traitement visuel (Éthier et al., 2012 ; Saint-Amour et al., 2006) ont également été observées.

À la fin de l'adolescence, 90 participants de la cohorte NCDS ont été invités à venir à Montréal afin de compléter une séance d'IRM. Le but étant alors d'investiguer si l'exposition aux CE lors du neurodéveloppement affecte l'intégrité microstructurale de la matière blanche cérébrale. La présente thèse évalue plus spécifiquement les associations entre l'exposition pré et postnatale aux BPC, MeHg et plomb et des mesures de connectivité du corps calleux, soit la cartographie ainsi que la caractérisation de la densité, la taille et la myélinisation des fibres du corps calleux

(CC). Cette structure, laquelle a comme rôle de relier les deux hémisphères cérébraux, constitue le plus important faisceau de matière blanche cérébrale, et est impliquée dans plusieurs fonctions reconnues comme affectées par l'exposition aux CE lors du neurodéveloppement.

Cette thèse débute en présentant le contexte théorique. Ce dernier porte sur les principales sources d'expositions aux CE, les impacts de ces derniers sur le neurodéveloppement tels que mesurés à l'aide de mesures comportementales et d'IRM ainsi que les principes théoriques à la base des mesures de connectivité cérébrale obtenues. Cela est suivi par l'article scientifique rattaché à cette thèse, puis une discussion générale sur les différents résultats ainsi que les recommandations en découlant. L'objectif global est ici d'évaluer si les expositions pré et postnatales aux CE pertinents à cette thèse ont un impact sur les différentes métriques de connectivité structurelle au niveau du corps calleux, soit le plus important faisceau de matière blanche cérébral. Cette structure a pour rôle d'assurer la connectivité interhémisphérique.

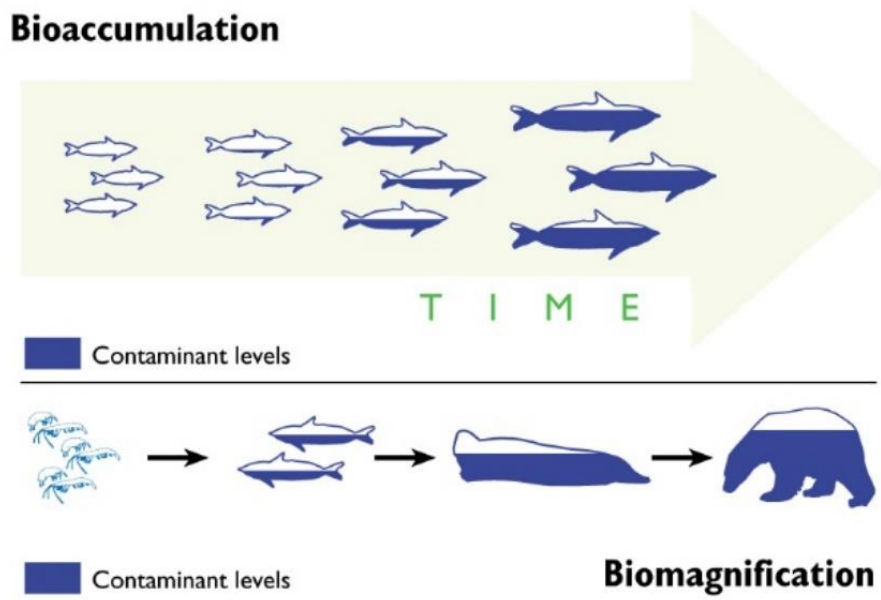


Figure 1.1 : Représentation graphique des processus de bioaccumulation et biomagnification (source : Massachusetts Institute of Technology)

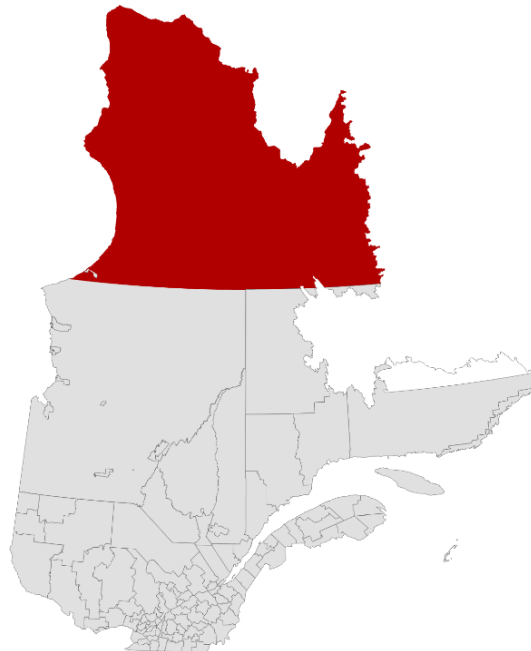


Figure 1.2 : Carte géographique montrant l'emplacement du Nunavik

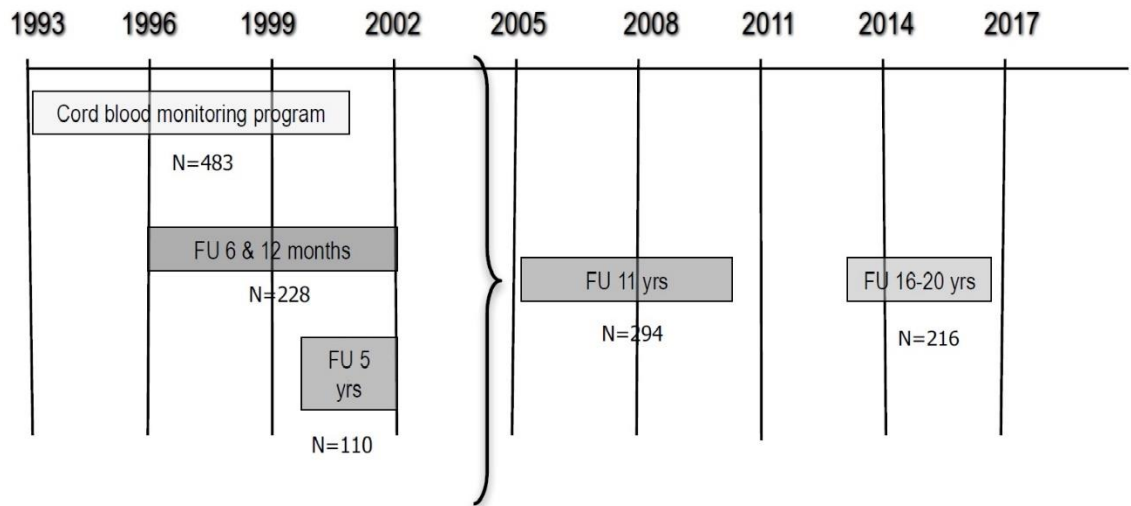


Figure 1.3 : Représentation graphique des études de suivis réalisées auprès de la cohorte NCDS

## CHAPITRE I

### CONTEXTE THÉORIQUE

#### 1.1 Sources d'expositions aux CE

##### 1.1.1 Biphényles polychlorés

Les BPC sont des molécules synthétisées par l'humain et présentent sous 209 formes appelées congénères. Dans le passé, ces composés ont été utilisés pour les systèmes de refroidissement et la fabrication d'équipements électriques. Cependant, depuis les années 1970, de nombreuses recherches démontrant les effets néfastes de ces derniers ont fait en sorte que le Canada et les États-Unis aient banni leur production en 1977 et 1979 respectivement. En 2001, la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants a appliqué ces mêmes mesures à l'échelle internationale (Porta & Zumeta, 2002). Bien que cela ait permis de diminuer les concentrations environnementales de BPC (Ulbrich & Stahlmann, 2004), ceux-ci sont encore à ce jour omniprésents dans l'eau, l'air et la terre (Santé Canada, 2013). Cela s'explique par le fait que leur structure chimique est très stable, ce qui leur permet d'être résistants à la biodégradation et ainsi avoir une demi-vie pouvant aller jusqu'à 15 ans dans le métabolisme humain (Ritter et al., 2010). La longueur de cette période fait en sorte que les concentrations métaboliques de BPC doivent être considérées davantage comme le résultat d'une bioaccumulation lors de l'ontogenèse que d'une exposition récente.

### 1.1.2 Méthylmercure

En plus d'être présent dans le sol à l'état naturel, le mercure (Hg) peut être libéré par diverses activités humaines telles la combustion fossile, l'extraction ou la fonte de minerais métalliques, la déforestation et l'inondation de territoires naturels (Santé Canada, 2013). Une fois dans l'environnement, ce composé peut subir un processus chimique nommé méthylation. Ce dernier est réalisé par des microorganismes aquatiques et produit du MeHg, composé reconnu pour ses effets neurotoxiques (Davidson et al., 1998). Étant donné sa structure lipophile, cette molécule peut s'accumuler dans les cellules adipeuses des organismes vivants, notamment la faune et la flore aquatique. Il a été observé, auprès de femmes enceintes et habitant une région méditerranéenne de l'Espagne, que la concentration de MeHg au niveau du cordon ombilical varie proportionnellement à la quantité de poisson consommée, particulièrement ceux riches en huile (Ramon et al., 2011). Le MeHg a une demi-vie de  $94 \pm 23$  jours dans le sang (Yaginuma-Sakurai et al., 2012) et se retrouve également dans les cheveux (Needham et al., 2010). Mentionnons que le réchauffement climatique peut favoriser de plus grande quantité de MeHg dans les poissons en raison de l'augmentation de la température de l'eau (Evans et al., 2005).

### 1.1.3 Plomb

Le plomb est retrouvé à l'état naturel dans l'environnement, mais sa toxicité est surtout liée à l'activité humaine. Ce métal est très utilisé dans les industries minières et automobiles, ainsi que dans la production de munitions et de batteries (Santé Canada, 2013). Bien que la toxicité du plomb soit connue depuis l'antiquité, les mesures encadrant son utilisation ne sont présentes que depuis une cinquantaine d'années. Ces mesures ont fait cesser l'utilisation de ce métal dans la fabrication de la peinture et de l'essence, ce qui a permis de diminuer considérablement l'exposition



commune. Cependant, cet élément est toujours présent à des quantités détectables au sein de la population, et les sources principales de contamination sont l'eau potable, l'alimentation et les particules en suspension dans l'air (Santé Canada, 2011). Chez la population inuite, l'utilisation de munitions de plomb lors de la chasse de gibier constitue une source importante de ce métal. Le plomb a une demi-vie de 30 jours dans le métabolisme humain (ATSDR, 2007), mais peut s'accumuler dans les os et y rester pendant de très nombreuses années.

## 1.2 Vulnérabilité du cerveau aux CE lors du développement

Le cerveau est plus vulnérable aux effets néfastes des CE lorsqu'il est en période de développement que lorsqu'il est mature (Rice & Barone, 2000 ; Selevan et al., 2000). Cela s'explique notamment par le fait que ces composés perturbent plusieurs mécanismes particulièrement actifs lors de cette période telle que la prolifération et la différenciation neuronale, la synaptogénèse, la myélinisation et l'apoptose. De plus, lors de la période prénatale, ces composés sont en mesure de traverser la barrière placentaire (Amaya et al., 2013 ; Grandjean et al., 1997) et également la barrière hématoencéphalique, laquelle leur est plus perméable étant donné qu'elle n'est pas complètement développée (Adinolfi, 1985). Un mécanisme également responsable de l'effet néfaste de plusieurs CE est la perturbation du système thyroïdien (Heyer & Meredith, 2017). En effet, la perturbation de ce système, principalement entre la période prénatale et l'âge de deux ans, peut avoir des conséquences neurologiques irréversibles allant d'effets sous-cliniques à la déficience intellectuelle (Porterfield, 1994). Différents phénomènes cérébraux seraient attribuables à ces atteintes neurologiques, dont notamment une diminution du développement axonal et dendritique (Thompson & Potter, 2000).

### 1.3 Impacts des CE sur le neurodéveloppement — mesures comportementales

#### 1.3.1 Biphényles polychlorés

Ce sont deux cas de contaminations aiguës accidentelles dans les années 1960 et 1970 qui ont permis de constater les effets néfastes d'une exposition prénatale aux BPC. Ces effets ont été observés sur les plans du développement cognitif, moteur et sensoriel des enfants (Longnecker et al., 1997 ; Yu et al., 1994 ; Chen, et al., 1992 ; Rogan et al., 1988). Ces découvertes ont donné lieu à des recherches se penchant sur les effets d'une exposition supérieure à la moyenne, mais non aiguë à ces composés. Plusieurs de ces études ont été réalisées sur une cohorte du Michigan particulièrement exposée aux BPC par l'intermédiaire de la consommation de poissons contaminés provenant des Grands Lacs. Un suivi longitudinal de cette dernière de la naissance jusqu'à 11 ans a permis d'observer des associations entre l'exposition aux BPC et différentes aptitudes cognitives telles qu'une diminution de la mémoire à 7 mois (Jacobson & Jacobson, 1996 ; Jacobson et al., 1985), une diminution des capacités mnésiques et verbales à 4 ans (Jacobson et al., 1992 ; Jacobson et al., 1990) et une diminution du QI global à 9 ans (Stewart et al., 2008 ; Jacobson & Jacobson, 1996). D'autres études menées auprès de cohortes provenant des îles Féroé et des Pays-Bas ont associé l'exposition aux BPC à des diminutions des capacités attentionnelles et motrices chez des enfants d'âge scolaire (Vreugdenhil et al., 2004 ; Vreugdenhil et al., 2002 ; Grandjean et al., 2001). Une revue de la littérature scientifique a par ailleurs rapporté que l'exposition aux BPC serait associée à une augmentation des symptômes associés au TDAH (Eubig et al., 2010), association qui serait plus marquée lorsqu'on tient compte des concentrations prénatales (Verner et al., 2015).

Au sein de la cohorte NCDS, les expositions pré et postnatale aux BPC ont été associées à des faiblesses attentionnelles à 11 mois (Verner et al., 2010) et 11 ans (Éthier et al., 2015). Les mesures à 11 mois provenaient du *Behaviour Rating Scales* (BRS), faisant partie du *Bayley Scales of Infant Development second edition* (BSID-II), ainsi que d'enregistrements vidéo visant à mesurer le niveau d'attention et d'activité. Les mesures à 11 ans ont été obtenues à l'aide d'une tâche standardisée demandant une attention visuelle soutenue durant environ 13 minutes et utilisant une version modifiée du paradigme de Posner (voir Éthier et al., 2015). L'exposition postnatale a également été associée à des faiblesses en motricité fine à 11 ans (Boucher et al., 2016). Finalement, cette même exposition a été associée à des altérations au niveau du traitement visuel grâce à des mesures de potentiels évoqués visuels (PEV ; Saint-Amour et al., 2006).

### 1.3.2 Méthylmercure

L'intérêt porté à la toxicité du MeHg a pris de l'ampleur dans les années 1970, lorsque la présence de ce CE a été détectée dans les poissons des Grands Lacs. Cela a mené à des recherches portant sur des cohortes présentant des expositions chroniques élevées à ce composé étant donné l'importance de l'alimentation marine dans leur alimentation. Une de ces cohortes provenait des îles Féroé. Plusieurs atteintes neurodéveloppementales ont été observées au sein de cette dernière en lien avec l'exposition prénatale au MeHg. À 7 ans, celles-ci pouvaient consister en des faiblesses langagières, attentionnelles, mnésiques ou motrices (Grandjean et al., 1997). Des études subséquentes réalisées lorsque les participants avaient 14 et 22 ans ont également suggéré que ces atteintes étaient persistantes (Debes et al., 2016 ; Julvez et al., 2010 ; Debes et al., 2006). D'autres recherches utilisant les données

provenant de plusieurs cohortes ont conclu que l'exposition prénatale au MeHg est associée à une diminution du QI (Axelrad et al., 2007 ; Cohen et al., 2005).

Au sein de la cohorte NCDS, l'exposition prénatale au MeHg a été associée à la mémoire de travail à 11 mois telle que mesurée à l'aide de la tâche *A-not-B* (Boucher et al., 2014). Diverses associations entre cette même exposition et le neurodéveloppement ont été observées à 11 ans. Celles-ci pouvaient consister en une augmentation des symptômes associés au TDAH tels que mesurés à l'aide des questionnaires *Teacher Report Form* (TRF) et *Disruptive Behavior Disorders Rating Scale* (DBD) complétés par un enseignant (Boucher et al., 2012a). Une diminution du QI a également été observée à l'aide du WISC-IV (Jacobson et al., 2015). D'autre part, la complétion de tâches évaluant la vitesse et la précision de la motricité fine ont révélé certaines faiblesses à ces niveaux (Boucher et al., 2016). Finalement, des mesures de PEV ont mis en lumière des altérations au niveau du traitement visuel à 5 et 11 ans en lien avec les expositions pré et postnatale (Éthier et al., 2012 ; Saint-Amour et al., 2006).

### 1.3.3 Plomb

Malgré les différentes mesures instaurées afin de diminuer l'exposition commune au plomb, l'exposition à ce métal demeure le problème de santé environnementale pédiatrique le plus important, et ce, même à des concentrations sanguines respectant les normes établies par les autorités de santé publique (Bellinger, 2008). Bien que la grande majorité des études font état d'impacts concernant une exposition chronique durant l'enfance, quelques-unes en rapportent en lien avec l'exposition prénatale.

Certaines de ces recherches ont été menées en Pologne auprès de dyades mère-enfant présentant une exposition considérée comme faible et commune. Ces dernières ont rapporté une diminution de l'index de développement mental tel que mesuré à l'aide du BSID-II à 6, 24 et 36 mois (Jedrychowski et al., 2009) ainsi qu'une diminution de la mémoire de reconnaissance visuelle à 6 mois telle que mesuré à l'aide du *Fagan Test of Infant Intelligence* (FTII ; Jedrychowski et al., 2008).

De nombreuses études ont rapporté des impacts comportementaux découlant d'une exposition chronique au plomb lors de l'enfance. C'est notamment le cas pour une diminution de QI qui a été systématiquement observé aux États-Unis (Jusko et al., 2008 ; Surkan et al., 2007 ; Chen et al., 2005 ; Canfield et al., 2003 ; Bellinger et al., 1992), au Mexique (Schnaas et al., 2000), en Australie (Baghurst et al., 1992), en Yougoslavie (Wasserman et al., 2000) et en Inde (Bellinger et al., 2005). Une méta-analyse a conclu qu'une augmentation de concentration sanguine de 2,4-10 µg/dL de ce métal résulte en une diminution moyenne de 3,9 points de QI (Lanphear et al., 2005). L'exposition chronique au plomb durant l'enfance a également été associée à une augmentation des symptômes associés au TDAH, que ce soit ceux concernant l'inattention ou l'hyperactivité/impulsivité (Hong et al., 2015 ; Goodlad et al., 2013 ; Nigg et al., 2010), ainsi qu'une augmentation de la délinquance, l'abus de substances et des comportements à risques et antisociaux (Reyes, 2015 ; McFarlane et al., 2013 ; Wright et al., 2008 ; Dietrich et al., 2001).

L'exposition au plomb a été associée à plusieurs mesures recueillies auprès de la cohorte NCDS. À 11 mois, une baisse des capacités attentionnelles (Plusquellec et al., 2007) et de la vitesse de traitement de l'information (Boucher et al., 2014) ont été rapportées. À 5 ans, des mesures utilisant l'électroencéphalographie (EEG) ont mis en lumière une baisse de l'amplitude ainsi qu'un délai dans la latence du potentiel

évoqué P3b, lequel est reconnu comme étant rattaché à la mémoire de travail (Boucher et al., 2009). Des enregistrements vidéo ont également révélé une augmentation de l'impulsivité et l'irritabilité lors d'une tâche de motricité fine (Plusquellec, 2010). À 11 ans, la complétion de questionnaires par un enseignant a fait ressortir une augmentation des symptômes de TDAH (Boucher et al., 2012a). Ce résultat concorde avec ceux obtenus lors d'une tâche d'attention soutenue et indiquant une augmentation de l'inattention et de l'impulsivité (Éthier et al., 2015). Cette augmentation d'impulsivité a également été constatée lors d'une tâche visuelle de type « *go/no-go* » couplée à des mesures EEG et ayant révélé une association négative entre l'exposition postnatale au plomb et la capacité à allouer des ressources cognitives afin d'inhiber une réponse automatique (Boucher et al., 2012b). Finalement, les mesures utilisant l'EEG ont également mis en lumière des altérations du traitement visuel liées à l'exposition au plomb chez les enfants de 11 ans (Éthier et al., 2012).

#### 1.4 Impacts des CE sur le neurodéveloppement — mesures IRM

##### 1.4.1 Biphényles polychlorés

Très peu d'études ont utilisé l'IRM pour évaluer l'impact d'une exposition aux BPC sur les structures cérébrales. Une première, menée dans la ville d'Oswego située dans l'état de New York, a rapporté que de jeunes enfants plus exposés avaient davantage tendance à réaliser des erreurs de commission lors d'une tâche d'attention soutenue, et qu'il existait une interaction entre cette association et le volume du splenium, soit la région la plus dorsale du CC (Stewart et al., 2003). Une deuxième, menée en Taiwan, a évalué les différences structurelles et fonctionnelles au niveau cérébral entre un groupe exposé aux BPC et un groupe contrôle. Le groupe exposé présentait

une épaisseur corticale supérieure au niveau du lobule pariétal inférieur droit, ainsi que des patrons d'activations cérébrales sensiblement différents lors de tâches exigeantes cognitivement (Chu et al., 2019).

#### 1.4.2 Méthylmercure

Tout comme pour les BPC, un nombre très limité de recherches ont utilisé l'IRM afin d'étudier l'impact d'une exposition au MeHg. Une première consiste en une étude de cas concernant un enfant ayant souffert d'une intoxication aiguë à ce CE (Abbaslou & Zaman, 2006). Cette étude fait part de lésions importantes au niveau de la matière blanche, différentes zones touchées étant le gyrus paracentral, le lobe frontal, les ganglions de la base, le globus pallidus ainsi que le putamen. Une deuxième étude a été réalisée auprès de la cohorte provenant des îles Féroé, et prenait en considération les expositions aux BPC et MeHg conjointement. Les auteurs ont observé que les participants les plus exposés présentaient des patrons d'activation différents (plus diffus) lors de la réalisation de tâches visuelles et motrices (White et al., 2011).

#### 1.4.3 Plomb

Plusieurs études ont utilisé l'IRM afin d'évaluer la neurotoxicité du plomb dont certaines à titre de modèles expérimentaux chez l'animal. Ces dernières ont permis de mettre en lumière des altérations structurelles de diverses régions cérébrales, l'hippocampe apparaissant la plus affectée (Lindquist et al., 2015 ; López-Larrubia & Cauli, 2011 ; Meng et al., 2003). D'autres ont porté sur des humains hautement exposés par le biais de leur emploi. Cette exposition a été associée à divers impacts structuraux tels qu'une diminution du volume cérébral global, lequel semblait

concerner particulièrement le gyrus cingulaire, l'insula et l'hippocampe (Schwartz et al., 2010 ; Jiang et al., 2008 ; Stewart et al., 2006). Également chez les individus exposés dans le cadre de leur emploi, des altérations structurelles de la matière blanche ont également été constatées, lesquelles ont été associées à des faiblesses lors d'une tâche motrice (Bleecker et al., 2007). Des altérations cérébrales fonctionnelles ont également été observées auprès des travailleurs hautement exposés au plomb. Celles-ci pouvaient consister en des anomalies au niveau du circuit fronto-pariétal, lesquelles semblaient associées à des faiblesses en mémoire de travail (Seo et al., 2014). Un résultat similaire a été observé au niveau du circuit préfrontal dorsolatéral, et ce dernier a été associé à des faiblesses au niveau des fonctions exécutives (Seo et al., 2015). Finalement, une série d'études a été réalisée auprès d'une cohorte provenant de Cincinnati, laquelle a été suivie longitudinalement concernant son exposition au plomb et les impacts cognitifs en découlant. Diverses altérations cérébrales structurelles ont été observées au sein de cette cohorte. Tout d'abord, l'exposition chronique au plomb durant l'enfance a été négativement associée au volume cérébral total, l'effet le plus marqué se situant au niveau de la matière grise du cortex frontal (Brubaker et al., 2010 ; Cecil et al., 2008). Cette association serait plus marquée chez les garçons. Ajoutons qu'une étude a associé ces pertes neuronales à la psychopathie (Beckwith et al., 2018). Toujours au niveau structurel, des impacts significatifs et persistants de la microstructure de la matière blanche cérébrale ont été constatés, lesquels pouvaient consister en des altérations de la myélinisation ou l'intégrité axonale (Brubaker et al., 2009). Au niveau fonctionnel, une étude a révélé que les patrons d'activation des réseaux cérébraux impliqués dans le langage étaient affectés par l'exposition au plomb au sein de cette cohorte (Yuan et al., 2006).



## 1.5 Mesures de connectivité cérébrale structurelle

L'IRM de diffusion (IRMd) est une technique qui permet de caractériser la microstructure de la matière blanche cérébrale, ainsi que de faire le comptage des fibres neuronales traversant une zone prédéfinie (CF). Cette technique est basée sur le déplacement des molécules d'eau sur chacun des axes tridimensionnels au sein de chacun des voxels d'acquisition. Dans un milieu où l'eau peut se déplacer librement, les molécules diffusent aléatoirement, et la somme de ces déplacements tend à être égale sur ces trois axes. Il s'agit d'une diffusion isotropique. Cependant, lorsque le déplacement de l'eau est limité par des structures cérébrales lipophiles, telles que la myéline, les molécules diffusent davantage sur certains axes et moins sur d'autres, ce qui renvoie à la notion de diffusion anisotropique (figure 1.1). Ainsi, l'IRMd se base sur la grandeur relative des déplacements des molécules d'eau sur chacun des axes tridimensionnels afin d'obtenir l'anisotropie fractionnelle (AF), soit la mesure la plus couramment utilisée en lien avec cette méthode. Cette métrique consiste en une valeur comprise entre 0 et 1. Une valeur de 0 reflète un milieu où la diffusion de l'eau est isotropique alors qu'une valeur de 1, un milieu où le déplacement des molécules d'eau est limité à un seul axe. La valeur de l'AF refléterait la densité, la myélinisation, la cohérence directionnelle, ainsi que le diamètre axonal des fibres de matière blanche (Mori & Zhang, 2006 ; Beaulieu, 2002). Trois autres mesures couramment rapportées dans la littérature scientifique sont la diffusivité axiale (DA), la diffusivité radiale (DR) et la diffusivité moyenne (DM). La DA correspond aux déplacements des molécules d'eau sur l'axe de déplacement le plus important, lequel correspond à la direction axonale. La DR correspond à la moyenne des déplacements sur les deux autres axes du plan tridimensionnel, lesquels sont perpendiculaires à la direction axonale. La DM correspond à la moyenne des déplacements sur les trois axes. Des dommages axonaux seraient associés à une diminution de la DA (Aung et al., 2013 ; Budde et al., 2009), alors que le niveau de myélinisation serait inversement associé à

la DR (Song et al., 2005 ; Suzuki et al., 2003 ; Song et al., 2002). La DM refléterait pour sa part la maturation neuronale (Suzuki et al., 2003).

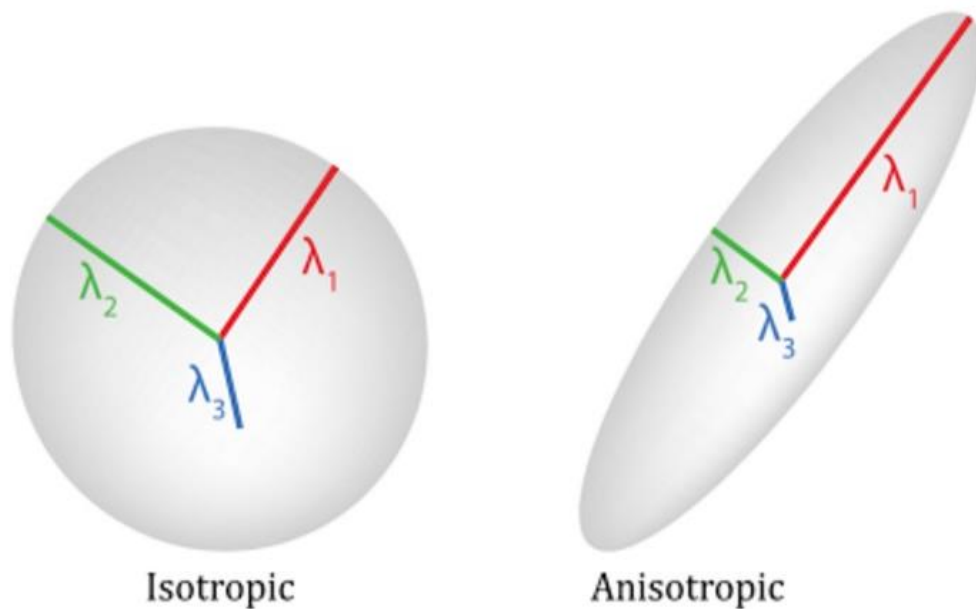


Figure 1.4 : Vecteurs de déplacements des molécules d'eau selon les contraintes du milieu

Il est possible de distinguer deux méthodes de mesures en IRMd. La première utilise une approche nommée *voxel-wise* ; celle-ci commence par caler l'ensemble des données pour chacun des sujets dans un cerveau modèle ayant des dimensions prédéfinies. Elle compare ensuite les différentes métriques entre les sujets pour chacun des voxels de ce modèle. Cette technique a un excellent potentiel exploratoire, puisqu'elle permet de se pencher sur l'ensemble de la matière blanche cérébrale. Sa limite principale est cependant son manque de spécificité. En effet, les différences anatomiques individuelles font en sorte que, lors du processus de calage, il y a un certain mélange des données, rendant ainsi impossible de déterminer précisément

quelle zone ou faisceau de matière blanche se trouve dans un voxel en particulier pour chacun des participants. La deuxième méthode de mesure permet de remédier à cette limite. Pour ce faire, les mesures d'IRMd sont d'abord utilisées afin de réaliser la tractographie d'un faisceau cérébral prédéterminé. Par la suite, ce faisceau est extrait du reste de la matière blanche, et les différentes métriques sont obtenues le long de ce dernier.

## 1.6 Objectifs

À l'aide de données d'IRMd obtenues auprès de la cohorte NCDS, la présente thèse vise à évaluer si l'exposition aux CE est significativement associée à l'architecture microstructurelle du CC au sein de cette cohorte. Cette structure relève d'un intérêt particulier puisqu'il s'agit du plus important faisceau de matière blanche cérébrale, et qu'en assurant la communication interhémisphérique, elle joue un rôle crucial au niveau du traitement cognitif (Takeuchi et al., 2010 ; Hutchinson et al., 2009), moteur (Li et al., 2015 ; Langevin et al., 2014) et sensoriel (Gunaydina & Ozsahinb, 2017 ; Genç et al., 2011). Le CC sera d'abord extrait du reste de la matière blanche à l'aide de la tractographie (voir figure 1.3), puis divisé en sept sous-sections (rostrum, genou, tronc rostral, tronc antérieur, tronc postérieur, isthme, splenium). Ces dernières sont délimitées en fonction des zones cérébrales de projection des fibres les composant (voir figure 1.4). Des régressions linéaires multiples seront ensuite réalisées entre les niveaux sanguins pré et postnatale de CE (BPC, MeHg, plomb) ainsi que les différentes métriques obtenues à l'aide de l'IRMd (AF, DR, DA, DM, CF) pour chacune de ces sections.

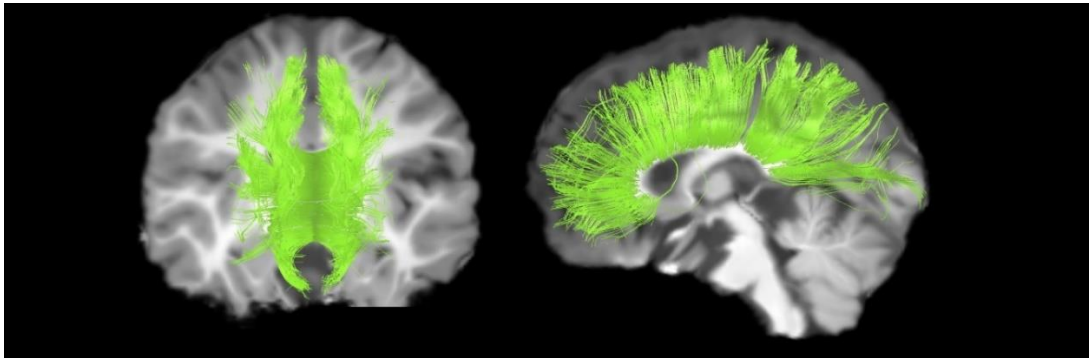


Figure 1.5 : Fibres du corps calleux extraites à l'aide de la tractographie (source : IMEKA)

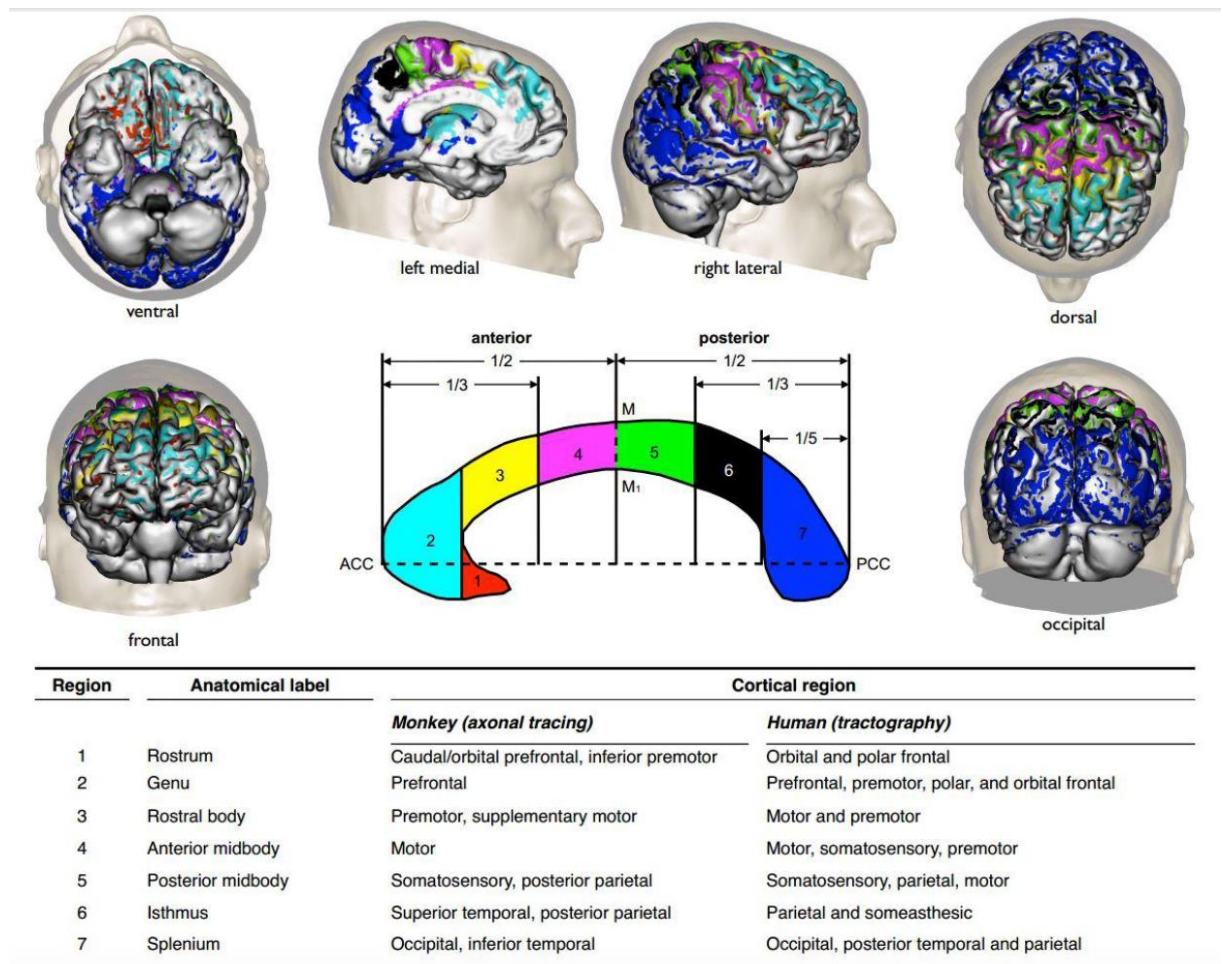


Figure 1.6 : Sections du corps calleux et fonctions/projections corticales associées (source : IMEKA)

## CHAPITRE II

### IMPACT OF CHRONIC EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS ON THE CORPUS CALLOSUM MICROSTRUCTURE: A DIFFUSION MRI STUDY OF INUIT ADOLESCENTS

Article en révision en vue de publication dans la revue *Neurotoxicology*

**Impact of chronic exposure to environmental contaminants on the corpus callosum microstructure: A diffusion MRI study of Inuit adolescents**

Vincent Migneron-Foisy<sup>a,b</sup>, Gina Muckle<sup>c,d</sup>, Joseph L. Jacobson<sup>e</sup>, Pierre Ayotte<sup>f</sup>, Sandra W. Jacobson<sup>e</sup>, Dave Saint-Amour<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada ; <sup>b</sup> Sainte-Justine University Hospital Research Center, Montréal, Québec, Canada; <sup>c</sup> School of Psychology, Université Laval, Québec, Québec, Canada; <sup>d</sup> Centre de Recherche du CHUQ de Québec, Université Laval, Québec, Canada ; <sup>e</sup> Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA; <sup>f</sup> Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec, Québec, Canada

**Corresponding author:** Dave Saint-Amour, Ph.D., Université du Québec à Montréal, Pavillon Adrien-Pinard, 100 Sherbrooke W, Montreal, QC, Canada, H2X 3P2  
Phone : (514) 987-3000 #7698, Email : saint-amour.dave@uqam.ca

## 2.1 Abstract

Exposure to environmental contaminants is an important public health concern for the Inuit population of northern Québec, who have been exposed to mercury (Hg), polychlorinated biphenyl (PCB) and lead. During the last 25 years, the Nunavik Child Development Study (NCDS) birth cohort has reported adverse associations between these exposures and brain function outcomes. In the current study, our aims were to determine whether contaminant exposure is associated with alterations of the corpus callosum (CC), which plays an important role in various cognitive, motor and sensory function processes. Magnetic resonance imaging (MRI) was administered to 90 NCDS participants (Mean age  $\pm$ SD = 18.4  $\pm$ 1.2). Diffusion-weighted imaging was assessed to characterize the microstructure of the CC white matter in 7 structurally and functionally distinct regions of interest (ROIs) using a tractography-based segmentation approach. The following metrics were computed: fiber tract density, fractional anisotropy (FA), axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD). Multiple linear regression models adjusted for sex, age, current alcohol/drugs use and fish nutrients were conducted to assess the association between diffusion-weighted imaging metrics and Hg, PCB and lead concentrations obtained at birth in the cord blood and postnatally (mean values from blood samples at 11 and 18 years of age). Exposures were not associated with number of CC fibers. Nor were significant associations found with cord and child blood lead concentrations for FA. However, pre- and postnatal Hg and PCB concentrations were significantly associated with higher FA of posterior regions of the CC, namely anterior midbody, posterior midbody, isthmus, and splenium. FA results were mainly explained by lower RD. These findings are discussed in line with the contaminant-related behavioral impairments previously reported in the NCDS cohort.

**Keywords:** methylmercury, polychlorinated biphenyls, neurodevelopment, corpus callosum, magnetic resonance imaging, diffusion imaging

## 2.2 Introduction

Mercury (Hg), polychlorinated biphenyls (PCBs) and lead are among the environmental contaminants best known for their harmful impact on cognitive, motor and sensory neurodevelopment (Grandjean & Landrigan, 2014). For example, childhood exposure to lead has been consistently associated with decreased intellectual quotient (IQ) and an increased risk of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (e.g., Eubig et al., 2010 ; Lanphear et al., 2005). Because Hg and PCBs accumulate in the marine environment and subsequently in fish and sea mammals, which constitute an important part of the diet in Inuit and other coastal dwelling communities, several birth cohort studies have been conducted to assess their impact on child neurodevelopment. Negative associations with prenatal Hg were found in children and young adults at 7, 14 and 22 years of age in the Faroe Islands, with clear alterations of attention, memory, fine motor or visuospatial skills (Debes et al., 2016 ; Debes et al., 2006 ; Grandjean et al., 1999 ; Grandjean et al., 1997). In the Seychelles, the impact of Hg exposure on brain function was much less marked or even negligible (Davidson et al., 2011 ; Myers et al., 1995). Co-exposure to omega-3 fatty acids, which is higher in the Seychelles compared with the Faroese cohort, has been proposed to account for this discrepancy, since those compounds may protect against Hg neurotoxicity (Jacobson et al., 2015 ; Strain et al., 2008). In these cohort studies, PCB exposure was relatively low and not clearly related to neurodevelopment. However, PCB neurotoxicity in children has been reported elsewhere, in particular in the birth cohort study in Michigan (Jacobson & Jacobson, 1997), but also in other cohorts with regard to deficits of gross motor skills (Huisman et al., 1995 ; Rogan & Gladen, 1991), poorer visual recognition memory (Darvill et al., 2000 ; Jacobson et al., 1985), increased behavioral problems (Plusquellec et al.,



2010) and poorer intellectual functioning (Jacobson & Jacobson, 1996 ; Chen et al., 1992).

In addition to the behavioral tests used in epidemiological studies, magnetic resonance imaging (MRI) now provides delineation of the effects of chemical chronic exposure on the brain. A pilot study conducted on 12 adolescents from the Faroe Islands cohort using functional MRI showed that Hg and/or PCBs in a high exposure group, compared to the low-level group, was associated with less specific (i.e., more diffuse) brain activations during visual or motor stimulations (White et al., 2011). MRI can also be used to investigate changes in structural neuroanatomy. Two main methodological approaches are commonly used for this purpose: the voxel-based morphometry (VBM) and the diffusion-weighted imaging. The VBM measures gray and white matter volume modifications across the whole brain, whereas the diffusion-weighted imaging allows to characterize the microstructural integrity of white matter by modeling water molecules diffusion in brain tissues, which can be used to detect axonal and myelination damages (Aung et al., 2013 ; Song et al., 2005 ; Suzuki et al., 2003 ; Song et al., 2002). Structural MRI has been successfully used in a series of University of Cincinnati studies of young U.S. adults chronically exposed to lead during childhood. Volumetric changes in white and gray matter were reported, with the most pronounced effects seen in the frontal lobes in male subjects (Beckwith et al., 2018 ; Brubaker et al., 2010 ; Cecil et al., 2008). In another study by Brubaker et al. (2009), lead exposure was associated with alternations in diffusion-weighted imaging, particularly in relation to several regions of the corpus callosum (CC). The CC is of particular interest for cerebral function since it is the largest white matter bundle in the brain and ensures interhemispheric communication, which is crucial for optimal cognitive (Takeuchi et al., 2010 ; Hutchinson et al., 2009), motor (Li et al., 2015;

Langevin et al., 2014) and sensory (Gunaydina & Ozsahinb, 2017; Genç et al., 2011) functions. Brubaker et al. (2009) used an exploratory voxel-wise approach that co-registers all brains to a template to obtain diffusion-weighted imaging values for each voxel. This method allows a good overview of white matter changes throughout the brain but lacks specificity when it comes to making the distinction between local and specific anatomic locations. In fact, individual anatomic differences result in blending of diffusion values between those locations during the process of fitting all brains into the template. This issue is particularly important for anatomical analyses of the CC because it contains several sub-regions that are segregated structurally and involved in different functions.

The present study aimed at assessing the associations between legacy contaminants (i.e., Hg, PCBs and lead) and the corpus callosum fibers in a well-documented birth cohort in Nunavik (Northern Quebec, Canada), the Nunavik Child Development Study (NCDS). Because the traditional diet of Inuit people in Nunavik is based on fish and marine mammal consumption, such as the Arctic char, seal and beluga whale, this population was among the most highly prenatally exposed to environmental contaminants in North America at the time of recruitment (Muckle et al., 2001). Their diet was approximately 15–20 times higher than in the general population for Hg, and 2–4 times higher for PCB and lead exposure (Rhainds et al., 1999). Follow-up studies of the NCDS cohort reported adverse associations between pre- and postnatal exposure and cognition (Jacobson et al., 2015 ; Éthier et al., 2015 ; Boucher et al., 2012 ; Boucher et al., 2009), motor function (Boucher et al., 2016 ; Després et al., 2005) as well as visual processing (Éthier et al., 2012 ; Saint-Amour et al., 2006) in infancy and childhood. Using recent advances in diffusion-weighted imaging and fiber tractography methods to segment the CC sub-bundles based on the cortical

anatomical projections (Hofer & Frahm, 2006), we hypothesized changes of structural integrity in several regions of the CC of NCDS adolescents in association to lead, Hg and PCB exposure.

## 2.3 Methods

### 2.3.1 Participants

All participants were initially part of the Cord Blood Monitoring Program between 1993 and 1996 and the National Institutes of Health (NIH) Prospective Infancy Study between 1995 and 2002, which investigated prenatal exposure to environmental contaminants within Hudson Bay coastal villages in Nunavik, Canada. Between 2005 and 2010, 294 participants (mean age  $\pm$  SD = 11.3 years  $\pm$  0.8; range = 8.5-14.2 years; 147 males) took part in the NCDS-childhood follow-up, which assessed the impact of pre- and postnatal exposure on the children's behavior and cognitive development. Participants were recruited from the 14 coastal villages of Nunavik. Recruitment methods were previously reported (Dallaire et al., 2014; Muckle et al., 2001; Dewailly et al., 1993). Between 2013 and 2016, participants were invited to take part in a subsequent follow-up, the NCDS-adolescence follow-up. Individuals identified as suffering from serious health or neurological problems unrelated to contaminant exposure at the NCDS-childhood interviews were excluded (epilepsy  $n=2$ ; head trauma  $n=1$ ; meningitis  $n=1$ ; multiple sclerosis  $n=1$ ). An additional 49 participants were not eligible because they were deceased, incarcerated, had moved away or could not be reached. Finally, 28 adolescents declined to participate in the follow-up. Thus, a remaining 212 participants (mean age  $\pm$  SD = 18.5 years  $\pm$  1.1; range = 16.0–21.9 years; 95 males) took part in the NCDS-adolescence study (Desrochers-Couture et al., 2019). Face-to-face interviews and questionnaires, as well as cognitive/behavioral

assessments were conducted in English. For cost-efficiency reasons, the data collection sessions were all conducted in one of Nunavik's three main villages, and participants from smaller communities were transported by plane to meet with the research team. The Université Laval and Wayne State University ethics committees approved the Infancy and NCDS-childhood phases of the study, and the ethics committee of the Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval approved the NCDS-adolescence phase.

In parallel to the NCDS-adolescence follow-up, an ancillary study was conducted in Montreal, which included a neuroimaging session. All adolescents interested in participating and meeting inclusion criteria (no diagnosed neurological condition, no developmental disorder or severe chronic disease, gestational age at birth <37 weeks and no medication during pregnancy, as well as English fluency) and having no contraindication to MR scanning (e.g., implanted metal clips) were invited. From the 151 eligible participants, 89 (59%) agreed to take part in the ancillary MRI study. They traveled with one parent from Nunavik to Montreal for a 3-day stay. Continuous support and transportation were provided by the research staff. An informed consent was obtained from each participant and his/her parent for those <18 years of age. The Research Ethics Board of the Sainte-Justine University Hospital approved the consent forms and research procedures. Complete neuroimaging and contaminant measures were available for 79 subjects (mean age  $\pm$  SD = 18.4 years  $\pm$  1.2; range = 16.3–21.9 years; 32 males).

### 2.3.2 Contaminants and nutrient analyses in biological samples

Prenatal exposure to environmental contaminants and nutrients were available from the Cord Blood Monitoring Program. Docosahexaenoic acid (DHA), a major omega-3 fatty acid, was measured in plasma phospholipids at the University of Guelph Lipid Analytical Laboratory (B.J. Holub), as described in Jacques et al. (2011). Selenium and contaminants concentrations were measured at the *Centre de Toxicologie* from the Institut national de santé publique du Québec, which is accredited by the Canadian Association for Environmental Analytical Laboratories. Detailed analytical and quality control procedures have previously been reported (Desrochers-Couture et al., 2019 ; Boucher et al., 2010 ; Boucher et al., 2009 ; Muckle et al., 2001 ; Rhainds et al., 1999). The 14 most prevalent PCB congeners (IUPAC nos. 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, and 187) were measured in purified plasma extracts using high-resolution gas chromatography (Hewlett-Packard HP5890A) with two capillary columns (Hewlett-Packard Ultra I and Ultra II) and dual Ni-63 electron capture detectors. Total Hg concentrations were determined using cold vapor atomic absorption spectrometry (Pharmacia Model 120). Lead levels were determined by graphite furnace atomic absorption with Zeeman background correction (Perkin Elmer model ZL 4100). Selenium concentrations were assessed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) on a Perkin Elmer SciexElan 6000 instrument. The limits of detection (LODs) were 0.02 µg/L for PCB congeners, 1.0 nmol/L for Hg, 0.2 µg/dL for lead and 7.9 µg/L for selenium.

Postnatal exposure to contaminants and nutrients were assessed by a venous blood sample (NCDS-childhood, 20 mL; NCDS-adolescence, 30 mL) obtained from each participant at follow-ups. DHA was measured in plasma phospholipids using the same procedure used with cord blood. PCB congeners concentrations were measured

in plasma extracts by gas chromatography (HP 5890 Series II Plus) equipped with a 30-m DB-5 (J&W Scientific) and HP 5890B mass spectrometer (Agilent). Compounds were automatically extracted from the aqueous matrix using solid phase extraction. Hg, lead and selenium concentrations were determined in child whole blood samples by ICP-MS (Perkin Elmer SciexElan 6000 ICP-MS instrument for lead and selenium; PE DRC II instrument for Hg). LODs were 0.05 µg/L for PCB congeners, 0,5 nmol/L for Hg, 0,002 µg/dL for lead and 7.1 µg/L for selenium.

Because PCB congener 153 is the most prevalent congener and is highly correlated with the other congeners, it is considered a good marker of exposure for the highly stable mixture of organochlorine contaminants found in the Arctic (Ulbrich & Stahlmann, 2004 ; Ayotte et al., 2003 ; Muckle et al., 2001). It was, therefore, used as the marker for pre- and postnatal exposure for a mixture of PCB congeners and chlorinated pesticides.

### 2.3.3 MRI acquisition and data processing

Images were acquired at the *Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* on a 3T MRI scanner (Siemens, Erlangen, Germany) and a 32-channel head coil. The whole brain structural images were acquired using a three-dimensional (3D) T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) sequence (1 mm<sup>3</sup> isotropic resolution, matrix size: 256 × 256 × 176 mm<sup>3</sup>, TR/TE/TI : 2300/2.98/900 ms, flip angle: 9 °, duration: 9:50). The diffusion-weighted imaging sequence consisted of 64 non-collinear diffusion gradient directions (2 mm<sup>3</sup> isotropic resolution, matrix size: 96 × 96 × 65 mm<sup>3</sup>, TR/TE: 9500/94 ms, b: 1000 s/mm<sup>2</sup>, duration: 10:27). A b = 0

image was included at the beginning of this sequence. The DW images were denoised using a nonlocal means Rician denoising technique to increase image quality (Coupé et al., 2008). N4 correction (Tustison et al., 2010) was performed on the denoised images using the Advanced Normalization Tools suite (Avants et al., 2011). The brain extraction tool (Smith, 2002) from FMRIB Software Library (FSL) (Smith et al., 2004) was used on the denoised and corrected  $b = 0$  image to extract the brain mask and restrict further processing to relevant zones. The corrected DW images and masks were upsampled to a 1 mm isotropic resolution, as done in previous High Angular Resolution Diffusion-weighted Imaging (HARDI) tractography work (Girard et al., 2014; Raffelt et al., 2012; Smith et al., 2012). From these upsampled DW images, diffusion tensors and derived metrics were computed with tools built upon Dipy (Garyfallidis et al., 2014), using a spherical harmonic maximum order of eight.

The T1-weighted images were also denoised using the nonlocal means denoising technique and N4 correction was also used on these lasts. The brain extraction tool was run on the denoised and corrected T1-weighted images to extract a binary mask of the brain. The T1-weighted images were then registered to the upsampled diffusion-weighted imaging using affine and non-linear registration (Avants et al., 2011). The registered T1 images were segmented into maps of white matter, gray matter and cerebrospinal fluid using ANTs. Deterministic tractography was then run using a tool described previously (Descoteaux et al., 2009; Tournier et al., 2007). The tracking used the white matter mask as a seeding and tracking mask. One seed was generated per voxel from the white matter mask, with a step size of 0.5 mm and stopping criteria for tracking of a minimal length of 10 mm and a maximal length of 300 mm. Using the tool RecoBundles (Garyfallidis et al., 2017), the CC bundles were

segmented into seven sections from the anterior to the posterior parts, i.e., the rostrum, genu, rostral body, anterior midbody, posterior midbody, isthmus and the splenium.

#### 2.3.4 Diffusion-weighted imaging metrics

The first metric consisted in the fiber tract density, i.e., the number of fibers crossing the CC in a given specific section. The second metric consisted of fractional anisotropy (FA). This value is the ratio between the magnitude of the displacement's vectors of water molecules parallel and perpendicular to axonal direction. FA is represented by a value between 0 and 1. A value of 0 means that diffusivities parallel and perpendicular to axonal direction are equal, i.e., water diffuses with no restriction. A value of 1 means that water diffusion is limited to a single vector following axonal direction. FA is a global assessment of white matter integrity, which is very sensitive to microstructural changes but is less specific when it comes to identifying their anatomical causes. However, this metric can be decomposed in its two components, which correspond to the magnitude of the displacement vectors perpendicular and parallel to the axon and are represented by radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD), respectively. RD has been negatively associated with myelination (Song et al., 2005 ; Suzuki et al., 2003 ; Song et al., 2002), whereas AD has been negatively associated with axonal damages (Aung et al., 2013).

#### 2.3.5 Statistical analyses and confounding variables

Multiple linear regressions were performed relating between blood concentrations of Hg, PCB congener 153 or lead to diffusion-weighted imaging metrics (fiber tract density, FA, RD, AD) from the seven regions of the CC. Models were conducted for



cord exposure (cord blood concentrations) and postnatal exposure (mean of child and adolescent concentrations). The threshold for statistical significance was set at  $p < 0.05$ , and all statistical tests were two-sided. All variables were winsorized at  $\pm 3$  standard deviation in order to limit the impact of extreme values. The assumption of normality was verified for all variables and residuals using the criteria that skewness and kurtosis had to be between -1.5 and 1.5. Log10-transformations were applied to contaminant blood concentrations to normalize distributions. The following *a priori* potential covariables were chosen based on our previous work: sex, age, adolescent's alcohol and drug consumption, omega-3 and selenium blood concentrations (i.e., current level when the current level of exposure was the variable of interest, and vice versa), complementary contaminant level (i.e., current level when the cord level was the variable of interest, and vice versa) and maternal consumption of tobacco (yes/no, 83% yes), marijuana (yes/no, 36% yes) and alcohol (yes/no, 56% yes) during pregnancy. Consumption of alcohol and drugs in adolescence was assessed using a continuous score on the *Dépistage de consommation problématique d'alcool et de drogues chez les adolescents* (DEP-ADO, Landry et al., 2004) questionnaire used in the NCDS-adolescence study. Maternal tobacco, marijuana and alcohol consumption were not included in the main analyses because of missing values ( $n = 9$ ), but their potential influence was examined in sensitivity analyses. Statistical analyses were conducted with SPSS 27 (IBM, Armonk, NY, USA).

## 2.4 Results

Descriptive statistics of blood concentrations for contaminants and nutrients are presented in Table 1. Of the 89 participants who traveled to Montreal to participate in the neuroimaging study, valid and complete data were available for 79 participants.

There were no statistically significant differences between these study participants and those in the NCDS-adolescence follow-up who were not included ( $N = 133$ ; all  $t$ -test  $p$  values  $> 0.10$ ), except for cord concentrations of Hg, which were slightly lower in the current study sample. Contaminant levels were higher in cord blood compared with postnatal samples.

**Table 2.1: Descriptive statistics of the study sample**

Variables	Range	Current study (n = 79)			NCDS-adolescence (n = 133)	
		Median	Mean	S.D.	Mean	S.D.
<b>Participant characteristics</b>						
Age (years)	16.3–21.9	18.2	18.4	1.2	18.5	1.1
Current alcohol/drug use	0.0–31.0	13.0	12.1	6.8	11.7	6.9
Maternal age at delivery (years)	15.0–37.0	23.0	23.8	5.9	23.6	5.5
Gestational age (weeks)	36.0–41.6	39.3	39.2	1.4	39.1	1.5
Birth weight (kg)	2.44–4.38	3.53	3.46	0.50	3.49	0.4
<b>Cord blood</b>						
Mercury (nmol/L)	10.0–495.0	65.0	87.1	78.5	108.3 <sup>†</sup>	78.8
PCB ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ lipids)	21.6–452.1	76.2	112.7	91.8	121.7	104.2
Lead ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	0.8–17.8	3.7	4.9	3.6	4.4	2.9
DHA (% phospholipids)	1.2–6.9	3.7	3.7	1.2	3.6	1.3
Selenium ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	152.3	256.6	300.4	149.5	323.3	147.5
<b>Child blood (11 years)</b>						
Mercury (nmol/L)	0.3–140.0	15.0	24.0	26.2	23.1	19.0
PCB ( $\mu\text{mol}/\text{kg}$ lipids)	3.5–809.5	44.7	83.8	110.8	68.7	66.8
Lead ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	0.5–12.9	2.1	2.8	2.3	2.7	2.3
DHA (% phospholipids)	0.6–4.9	2.2	2.4	1.0	2.4	1.0
Selenium ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	71.9–623.8	181.6	195.7	82.2	203.6	88.1
<b>Adolescent blood (18 years)</b>						
Mercury (nmol/L)	0.7–160.0	23.0	30.8	29.6	29.2	30.0
PCB ( $\mu\text{mol}/\text{kg}$ lipids)	2.9–266.7	33.3	53.2	50.0	51.1	50.8
Lead ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	0.4–11.3	1.5	1.9	1.5	2.3	2.4
DHA (% phospholipids)	0.8–7.1	3.2	3.3	1.3	3.4	1.2
Selenium ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	134.2–868.6	236.9	275.8	132.9	287.8	173.6

<sup>†</sup>  $p \leq 0.1$

PCB = polychlorinated biphenyl congener IUPAC 153  
 DHA = docosahexaenoic acid (22:6 n-3)  
 S.D. = standard deviation

The intercorrelations between environmental contaminants concentrations are shown in Table 2. For each contaminant, moderate correlations ( $r_s > 0.40$ ) were observed between childhood and adolescent concentrations. For Hg and PCB, moderate-strong correlations ( $r_s > 0.50$ ) were also observed between cord and child concentrations. Finally, at each timepoint, Hg concentrations were moderately correlated with the PCB ( $r_s > 0.40$ ) and lead ( $r_s > 0.30$ ) concentrations.

**Table 2.2: Intercorrelations between contaminants concentrations (N = 79)**

	Mercury			PCB			Lead		
	Cord	Child	Adol	Cord	Child	Adol	Cord	Child	Adol
<b>Mercury</b>									
Cord <sup>a</sup>	1	0.65***	0.57***	0.43***	0.52***	0.58***	0.39***	0.14	0.37**
Child <sup>b</sup>		1	0.67***	0.32**	0.47***	0.54***	0.27*	0.35**	0.28*
Adol <sup>c</sup>			1	0.33**	0.46***	0.53***	0.19†	0.23*	0.39***
<b>PCB</b>									
Cord				1	0.53***	0.51***	0.21†	0.03	-0.13
Child					1	0.85***	0.19†	0.27*	0.20†
Adol						1	0.12	0.33**	0.28*
<b>Lead</b>									
Cord							1	0.14	0.32**
Child								1	0.41***
Adol									1

Values are Pearson  $r$ .

PCB = polychlorinated biphenyl congener IUPAC 153

<sup>a</sup> Concentrations from cord blood sample

<sup>b</sup> Concentrations from blood samples collected at 11 years of age

<sup>c</sup> Concentrations from blood samples collected at 18 years of age

†  $p \leq 0.1$

\*  $p \leq 0.05$

\*\*  $p \leq 0.01$

\*\*\*  $p \leq 0.001$

No significant associations were found between environmental contaminants levels and fiber tract density (Table 3).

**Table 2.3: Linear regressions between environmental contaminants exposure and fiber tract density across the corpus callosum ( $N = 79$ )**

	Rostrum	Genu	Rostral body	Anterior midbody	Posterior midbody	Isthmus	Splenium
<i>Mercury</i>							
Cord							
Model 1	0.01	0.03	0.20	0.01	-0.16	-0.06	0.13
Model 2	-0.03	0.04	0.28	-0.09	-0.20	-0.07	0.07
Postnatal <sup>a</sup>							
Model 1	0.02	0.02	0.02	0.02	-0.20	-0.20	0.19
Model 2	-0.04	-0.02	-0.13	0.06	-0.01	-0.25	0.17
<i>PCB<sup>b</sup></i>							
Cord							
Model 1	0.03	0.22 <sup>+</sup>	0.24 <sup>+</sup>	0.07	-0.15	0.02	0.18
Model 2	0.00	0.22	0.22 <sup>+</sup>	0.07	-0.18	0.01	0.13
Postnatal							
Model 1	0.01	0.13	0.04	-0.03	-0.02	-0.04	0.21
Model 2	0.00	0.03	-0.08	-0.07	0.08	-0.05	0.16
<i>Lead</i>							
Cord							
Model 1	0.11	0.09	0.09	-0.06	-0.16	0.01	-0.02
Model 2	0.15	0.12	0.13	-0.02	-0.12	0.03	-0.05
Postnatal							
Model 1	-0.15	-0.07	-0.14	-0.19	-0.21	-0.13	0.12
Model 2	-0.19	-0.01	-0.18	0.18	0.18	-0.14	0.13

Values are standardized regression coefficients.

Model 1: adjusted for sex, age, alcohol and drug use, selenium and docosahexaenoic acid concentrations at time of blood sample collection.

Model 2: additional adjustment for the complementary contaminant exposure (i.e., postnatal level when the cord level was the variable of interest, and vice versa).

<sup>a</sup> Mean blood concentration collected at 11 and 18 years of age

<sup>b</sup> PCB = polychlorinated biphenyl congener IUPAC 153

<sup>+</sup>  $p \leq 0.1$

\*  $p \leq 0.05$

\*\*  $p \leq 0.01$

\*\*\*  $p \leq 0.001$

No significant association was observed between lead blood concentration and FA. However, cord and postnatal concentrations of Hg and PCB were associated with FA within the four most caudal regions of the CC (Table 4). Regarding Hg, cord concentration was associated with the posterior midbody ( $\beta = 0.33$ ,  $p = 0.02$ , 95% CI = 0.07 - 0.60), isthmus ( $\beta = 0.28$ ,  $p = 0.04$ , 95% CI = 0.01 - 0.54) and splenium ( $\beta = 0.40$ ,  $p = 0.002$ , 95% CI = 0.15 - 0.64), while postnatal concentration was associated with the isthmus ( $\beta = 0.29$ ,  $p = 0.05$ , 95% CI = 0.01 - 0.57) and splenium ( $\beta = 0.46$ ,  $p = 0.001$ , 95% CI = 0.20 - 0.71). Except for the isthmus, these results remained statistically significant after controlling for complementary Hg exposure (models 2). Regarding PCBs, cord concentration was associated with the anterior ( $\beta = 0.36$ ,  $p = 0.006$ , 95% CI = 0.10 - 0.62) and posterior ( $\beta = 0.26$ ,  $p = 0.05$ , 95% CI = 0.01 - 0.52) midbody, while postnatal concentration was associated with the splenium ( $\beta = 0.41$ ,  $p = 0.002$ , 95% CI = 0.16 - 0.66). Except for cord PCB in the posterior midbody, all of these results remained statistically significant after controlling for complementary exposures (Table 4, model 2). Sensitivity analyses conducted on the final model 2 regression by adding maternal tobacco, marijuana, and alcohol consumption during pregnancy did not change the results (data not shown).

**Table 2.4: Linear regressions between environmental contaminant exposure and fractional anisotropy (FA) across the corpus callosum (N = 79)**

	Rostrum	Genu	Rostral body	Anterior midbody	Posterior midbody	Isthmus	Splenium
<i>Mercury</i>							
Cord							
Model 1	0.03	0.10	-0.04	0.26 <sup>+</sup>	0.33*	0.28*	0.40**
Model 2	-0.04	0.04	0.08	0.35*	0.41*	0.18	0.31*
Postnatal <sup>a</sup>							
Model 1	0.15	0.17	-0.20	0.15	0.17	0.29*	0.46***
Model 2	0.26	0.24	-0.24	-0.01	0.00	0.17	0.36*
<i>PCB<sup>b</sup></i>							
Cord							
Model 1	0.02	0.07	0.17	0.36**	0.26*	0.18	0.18
Model 2	-0.04	0.05	0.21	0.35*	0.23	0.15	0.05
Postnatal							
Model 1	0.18	0.08	0.04	0.24 <sup>+</sup>	0.21	0.14	0.41**
Model 2	0.20	0.07	-0.05	0.10	0.12	0.06	0.40**
<i>Lead</i>							
Cord							
Model 1	-0.15	0.03	0.08	0.15	0.20	0.13	0.16
Model 2	-0.16	0.07	0.13	0.18	0.21	0.13	0.14
Postnatal							
Model 1	0.02	-0.10	-0.16	-0.02	0.05	0.01	0.15
Model 2	0.06	-0.11	-0.20	-0.06	0.00	-0.03	0.12

Values are standardized regression coefficients.

Model 1: adjusted for sex, age, alcohol and drug use, selenium and docosahexaenoic acid concentrations at time of blood sample.

Model 2: additional adjustment for the complementary contaminant exposure (i.e., postnatal level when the cord level was the variable of interest, and vice versa).

<sup>a</sup> Mean blood concentration collected at 11 and 18 years of age

<sup>b</sup> PCB = polychlorinated biphenyl congener IUPAC 153

<sup>+</sup>  $p \leq 0.1$

\*  $p \leq 0.05$

\*\*  $p \leq 0.01$

\*\*\*  $p \leq 0.001$

To better understand the meaning of the FA results, regression models were also conducted on RD (radial diffusivity) and AD (axial diffusivity), as FA is derived from RD and AD metrics. Indeed, FA was strongly correlated with RD throughout the corpus callosum (mean  $r$  values = -0.80, range = -0.54 to -0.87) and, to a lesser extent, with AD (mean  $r$  values = 0.40, range = 0.10 to 0.73). Numerous statistically significant associations were observed between environmental contaminants exposures and RD (Table 5). Hg cord concentration was associated with the anterior ( $\beta = -0.30$ ,  $p = 0.03$ , 95% CI = -0.57 - -0.03) and posterior midbody ( $\beta = -0.44$ ,  $p = 0.001$ , 95% CI = -0.70 - -0.18), isthmus ( $\beta = -0.34$ ,  $p = 0.01$ , 95% CI = -0.61 - -0.07) and splenium ( $\beta = -0.28$ ,  $p = 0.04$ , 95% CI = -0.55 - -0.02), while Hg postnatal concentration was associated with the posterior midbody ( $\beta = -0.38$ ,  $p = 0.01$ , 95% CI = -0.67 - -0.10), isthmus ( $\beta = -0.35$ ,  $p = 0.02$ , 95% CI = -0.63 - -0.06) and splenium ( $\beta = -0.42$ ,  $p = 0.003$ , 95% CI = -0.69 - -0.14). The associations between cord Hg exposure and the anterior and posterior midbody and between postnatal Hg exposure and the splenium remained statistically significant after controlling for complementary exposure. Regarding PCBs, cord concentration was associated with the anterior ( $\beta = -0.36$ ,  $p = 0.01$ , 95% CI = -0.61 - -0.10) and posterior midbody ( $\beta = -0.26$ ,  $p = 0.05$ , 95% CI = -0.52 - -0.01) as well as with the isthmus ( $\beta = -0.28$ ,  $p = 0.04$ , 95% CI = -0.54 - -0.02), while postnatal concentration was associated with the posterior midbody ( $\beta = -0.30$ ,  $p = 0.03$ , 95% CI = -0.58 - -0.02) and splenium ( $\beta = -0.43$ ,  $p = 0.002$ , 95% CI = -0.68 - -0.17). The associations between cord PCB exposure and the anterior midbody and between postnatal PCB exposure and the splenium remained statistically significant after controlling for complementary exposure. In addition to Hg and PCBs, postnatal exposure to lead was also found to be associated with the splenium in both adjusted models (Table 5). Sensitivity analyses conducted on the final regression models (model 2) by adding maternal tobacco, marijuana, and alcohol consumption during pregnancy did not change the results (data not shown).

**Table 2.5: Linear regressions between environmental contaminants exposure and radial diffusivity (RD) across the corpus callosum ( $N = 79$ )**

	Rostrum	Genu	Rostral body	Anterior midbody	Posterior midbody	Isthmus	Splenium
<i>Mercury</i>							
Cord <sup>a</sup>							
Model 1	0.02	-0.08	0.03	-0.30*	-0.44***	-0.34*	-0.28*
Model 2	0.10	-0.08	-0.10	-0.34*	-0.44**	-0.21	-0.17
Postnatal <sup>b</sup>							
Model 1	-0.06	0.00	0.24 <sup>+</sup>	-0.24	-0.38**	-0.35*	-0.42**
Model 2	-0.17	-0.03	0.30	-0.11	-0.23	-0.24	-0.43*
<i>PCB<sup>c</sup></i>							
Cord							
Model 1	0.04	-0.10	-0.12	-0.36**	-0.26*	-0.28*	-0.15
Model 2	0.07	-0.10	-0.16	-0.22*	-0.19	-0.20	-0.01
Postnatal							
Model 1	-0.08	-0.04	-0.01	-0.24 <sup>+</sup>	-0.30*	-0.27 <sup>+</sup>	-0.43**
Model 2	-0.11	-0.01	0.04	-0.11	-0.23	-0.19	-0.44**
<i>Lead</i>							
Cord							
Model 1	0.00	-0.01	-0.04	-0.14	-0.20 <sup>+</sup>	-0.22 <sup>+</sup>	-0.11
Model 2	0.04	-0.03	-0.07	-0.13	-0.17	-0.18	-0.06
Postnatal							
Model 1	-0.15	0.05	0.12	-0.13	-0.24 <sup>+</sup>	-0.22 <sup>+</sup>	-0.28*
Model 2	-0.16	0.05	0.14	-0.11	-0.20	-0.17	-0.27*

Values are standardized regression coefficients.

Adjusted Model 1: sex, age, alcohol and drug use, selenium and docosahexaenoic acid concentrations at time of blood sample.

Adjusted Model 2: additional adjustment for the complementary contaminant exposure (i.e., postnatal level when the cord level was the variable of interest, and vice versa).

<sup>a</sup> Concentration from cord blood sample

<sup>b</sup> Mean blood concentration collected at 11 and 18 years of age

<sup>c</sup> PCB = polychlorinated biphenyl congener IUPAC 153

<sup>+</sup>  $p \leq 0.1$

\*  $p \leq 0.05$

\*\*  $p \leq 0.01$

\*\*\*  $p \leq 0.001$



Table 6 presents the associations between environmental contaminants concentrations and AD. Hg cord concentration was associated with the splenium ( $\beta = 0.25$ ,  $p = 0.04$ , 95% CI = 0.01 - 0.49), while postnatal concentration was associated with the genu ( $\beta = 0.38$ ,  $p = 0.01$ , 95% CI = 0.10 - 0.65) and posterior midbody ( $\beta = -0.31$ ,  $p = 0.04$ , 95% CI = -0.60 - -0.02). By contrast, no association was found for PCBs. Regarding lead, postnatal concentration was associated with the anterior ( $\beta = -0.27$ ,  $p = 0.04$ , 95% CI = -0.57 - -0.06) and posterior midbody ( $\beta = -0.32$ ,  $p = 0.02$ , 95% CI = -0.52 - -0.01) and isthmus ( $\beta = -0.30$ ,  $p = 0.02$ , 95% CI = -0.55 - -0.06). These results remained significant after controlling for complementary environmental contaminants exposure, except for the association observed between postnatal Hg and the genu. The same significant results were observed in the sensitivity analyses controlling for mother's consumption (data not shown).

**Table 2.6: Linear regressions between environmental contaminants exposure and axial diffusivity (AD) across the corpus callosum ( $N = 79$ )**

	Rostrum	Genu	Rostral body	Anterior midbody	Posterior midbody	Isthmus	Splenium
<i>Mercury</i>							
Cord							
Model 1	0.04	0.19	0.19	0.03	-0.07	-0.01	0.25*
Model 2	0.06	0.12	0.25	0.13	0.15	0.05	0.33*
Postnatal <sup>a</sup>							
Model 1	0.07	0.38**	0.24	-0.03	-0.31*	-0.06	0.14
Model 2	0.10	0.29	0.08	-0.15	-0.45*	-0.13	-0.06
<i>PCB<sup>b</sup></i>							
Cord							
Model 1	0.09	0.04	0.06	0.03	0.01	-0.12	0.06
Model 2	0.05	0.00	0.07	0.02	0.06	-0.07	0.03
Postnatal							
Model 1	0.06	0.07	0.09	0.03	0.00	-0.08	0.01

Model 2	0.17	0.08	0.03	0.04	-0.12	-0.10	0.07
<i>Lead</i>							
Cord							
Model 1	-0.23 <sup>+</sup>	0.04	0.09	-0.02	-0.02	-0.15	0.03
Model 2	-0.20	0.07	0.13	0.04	0.07	-0.09	0.07
Postnatal							
Model 1	-0.18	-0.09	-0.11	-0.27*	-0.32*	-0.30*	-0.18
Model 2	-0.13	-0.11	-0.15	-0.28*	-0.33*	-0.29*	-0.19

Values are standardized regression coefficients.

Model 1: adjusted for sex, age, alcohol and drug use, selenium and docosahexaenoic acid concentrations at time of blood sample.

Adjusted Model 2: additional adjustment for the complementary contaminant exposure (i.e., postnatal level when the cord level was the variable of interest, and vice versa).

<sup>a</sup> Mean blood concentration collected at 11 and 18 years of age

<sup>b</sup> PCB = polychlorinated biphenyl congener IUPAC 153

<sup>+</sup>  $p \leq 0.1$

\*  $p \leq 0.05$

\*\*  $p \leq 0.01$

\*\*\*  $p \leq 0.001$

## 2.5 Discussion

The present study found significant associations between pre- and postnatal exposure of legacy contaminants and the microstructure of the CC. No contaminant was associated with the fiber tract density in any CC regions. However, cord and postnatal Hg and PCB concentrations—but not lead—were associated with increased FA within the most caudal segments of the CC, with the strongest effects in the splenium. Consistent with these findings, it has been reported that the most posterior region of the CC, namely, the splenium, is more vulnerable to injury than the anterior parts (e.g., Veeramuthu et al., 2015, Wang et al., 2008 ; Takaoka et al., 2002). Since FA is actually derived from RD and AD, specific effects were expected in relation to these measures. In fact, the increase of the FA was systematically accompanied with a

decrease of RD, except in the presence of lead. The associations for AD, on the other hand, were less numerous and not consistent with FA associations. For instance, postnatal lead exposure was associated with AD in the anterior and posterior midbody as well as the isthmus but not with FA. Moreover, the direction of the AD associations for Hg varied depending on the CC region.

In a similar diffusion MRI study, Brubaker et al. (2009) reported a decreased RD in the CC in adults exposed to lead during childhood. The authors reported associations for the splenium similar to those found in the present study, but also for the body and the genu. Their results, however, were associated with childhood blood lead concentrations that were considerably higher (Mean = 12.9  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) compared with those in the present study (Mean = 2.35  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ). These inconsistencies are a consequence of the splenium's high sensitivity to contaminant exposure, but more substantial exposure is apparently needed to affect the anterior regions of the CC. This interpretation also possibly holds for Hg and PCB. Brubaker et al. (2009) also reported decreased AD in the body of the CC in relation to postnatal lead exposure, which may reflect axonal damages (Aung et al., 2013). We, too, found decreased AD in the CC body as a function of postnatal lead exposure, but also in relation to postnatal exposure to Hg. Because of the inter-correlation of the contaminants in our study (see Table 2), multiple linear regressions did not allow to determine whether the decreased AD in the CC body is specific to lead or to Hg. Similar careful interpretations should be made for the other results described above, including those observed in the splenium.

An increase of FA in relation to chemical exposure found in the present study may appear counterintuitive, given that studies of patients with brain damage to white matter (e.g., multiple sclerosis, Alzheimer, Parkinson) typically report a decrease of FA (e.g., Zhang & Burock, 2020 ; Sbardella et al., 2013 ; Chen et al., 2007), which is consistent with FA's reflecting integrity and coherence of white matter fiber tract organization. However, FA increases, in particular in the CC, have been observed, in some brain disorders, such as in patients who suffered from traumatic brain injury (Henry et al., 2011 ; Wilde et al., 2008 ; Mayer et al., 2010) as well as in animal models (Budde et al., 2011; Jiang et al., 2011). It has been suggested that acute increases in FA may reflect cytotoxic (intracellular) edema, which would shunt extracellular fluid into cells and cause axonal swelling (Shenton et al., 2012). This could have the effect of reducing inter-axonal free water and thereby reducing RD and increasing overall FA.

Another and perhaps more plausible interpretation of our FA and RD findings relies on glial cell alterations. Whenever the brain is damaged (regardless the source of the injury) it undergoes an injury response called reactive gliosis, which recruits stem cells, microglia, oligodendrocyte precursors and astrocytes (Fawcett & Asher, 1999). Astrocytes are the most common type of glial cell in the central nervous system. In addition to their fundamental function, which is to maintain homeostasis for the proper functioning of neurons, astrocytes play a critical role in reactive gliosis. Astrocyte reactivity mediated by cell hypertrophy and proliferation as well as neuroinflammation and oxidative stress responses has been experimentally demonstrated following exposure to lead (Chibowska et al., 2016; Struzynska et al., 2007) and Hg (Malfa et al., 2014; Farina et al., 2011). Autopsies conducted on human brains in individuals who suffered from Hg poisoning showed that neuron loss was

combined with gliosis (Eto et al., 2010). Experimental models suggest that PCBs, Hg and lead can modify the differentiation of the neural stem cells by increasing the number of glial cells (Tamm et al., 2006 ; Fritsche et al., 2005 ; Huang & Schneider, 2004). Importantly for the present study, astrocytic cellular processes may affect the diffusion MRI signal. For instance, an increase in astrocyte density has been found in mouse brains to be positively correlated with FA (Stolp et al., 2018). It is noteworthy that astrocytes also closely interact with oligodendrocytes, i.e., the myelin forming cells (Nutma et al., 2020); this is consistent with the finding in a gliosis-induced animal model that myelin basic protein is associated with an increase of FA and a decrease RD (Budde et al., 2011). Of note, changes in myelination processes has been linked to RD changes (e.g., Song et al., 2005 ; Suzuki et al., 2003).

Since different regions of the CC have been associated with different functions, it is possible to draw parallels between our imaging results and previous studies investigating the impact of environmental contaminant exposure on neurobehavior. As with the regions of the CC that are involved in motor function and somatosensory integration (i.e., body regions), studies from different birth cohorts, including the NCDS, have found impairment in psychomotor development in relation to exposure to Hg (Boucher et al., 2016 ; Myers et al., 2003 ; Dolbec et al., 2000 ; Grandjean et al., 1999) or PCBs (Walkowiak et al., 2001 ; Winneke et al., 1998 ; Koopman-Esseboom et al., 1996 ; Rogan & Gladen, 1991 ; Gladen et al., 1988). These results are corroborated by experimental models conducted on mice showing that pre- and postnatal exposure to Hg are related to decreases in motor abilities and coordination (Montgomery et al., 2008; Dietrich et al., 2005). Furthermore, studies using scalp-recorded evoked potentials in the NCDS birth cohort have reported adverse associations between exposure to Hg and auditory processing (Boucher et al., 2010)

as well as visual processing (Éthier et al., 2012 ; Saint-Amour et al., 2006), which was also associated with postnatal PCB exposure (Saint-Amour et al., 2006). Visual impairment has been observed in individuals chronically exposed to PCBs (Kilburn, 2000) and, more severely, in individuals who suffered from Hg intoxication (Hong et al., 2012; Eto, 2000; Mukuno et al., 1981), which resulted in brain lesions particularly in the occipital cortex (Korogi et al., 1994; Matsumoto et al., 1988). These studies are consistent with our results regarding the splenium, which is well known to be involved in auditory and visual processing through fibers interconnecting the temporal and occipital regions (Fabri & Polonara, 2013). Although the CC regions identified in the present study connect anatomically to brain regions responsible for motor and sensory functions, they are also involved in higher level brain function, including IQ, language and reading (Blaauw & Meiners, 2020). In the context of neurotoxicant exposure, a smaller splenium has been shown to mediate the association between cord blood PCBs and errors of commission in a response inhibition task (Stewart et al., 2003), whereas white matter alterations in the splenium was correlated to a decrease of declarative memory performance, information processing speed and eyeblink conditioning in children with fetal alcohol spectrum disorders (Fan et al., 2016).

By using diffusion neuroimaging in a well-documented birth cohort, the present study provides evidence of microstructural alterations of cerebral white matter in individual exposure to environmental contaminants that are likely involved in the behavioral deficits reported by previous studies. However, certain factors should be considered regarding the interpretation of the results. First, exposure to environmental contaminants was highly intercorrelated in this study, which makes it difficult to partial out the respective contribution of those exposures when they have a similar

impact on a given CC region. A second limitation relates to our assessment of chronic environmental contaminant exposure based on only two timepoints. This is not a major concern for some chemicals, such as PCBs, since its elimination half-life in blood is about 10–15 years and, therefore, the concentrations measured should reflect the accumulation of this environmental contaminants throughout development. However, the half-lives of Hg and lead are much shorter, 94 and 30 days in blood, respectively (Yaginuma-Sakurai et al., 2012 ; ATSDR, 2007). It is, thus, necessary to rely on the reasonable assumption that diet, occupation and environment are, in general, stable for most participants and that the samples collected, therefore, likely reflect chronic environmental contaminant exposure reasonably well.

In summary, the present neuroimaging study found associations between legacy contaminants and the corpus callosum microstructure. Pre- and postnatal Hg and PCB concentrations were significantly associated with higher FA of posterior regions of the CC, with the strongest effects in the splenium. These FA associations were accompanied with a decrease of RD, except for lead. Postnatal exposure to lead was associated with a decrease of AD in the anterior and posterior midbody as well as the isthmus and a decrease of RD in the splenium.

## 2.6 Acknowledgments

We express our sincere gratitude to the Nunavik population for their participation in this study. This research was approved by the Nunavik communities, the Nunavik Regional Board of Health and Social Services and of the Kativik Regional Government. We also acknowledge the assistance of Caroline Moisan, Odette Gilbert

and Nadine Forget-Dubois, who were involved in the study coordination, data collection and database development. This longitudinal research was funded by grants from the Canadian Institutes of Health Research (NRF-130242 and NRF-115081), the NIH/National Institute of Environmental Health Sciences (R01-ES007902), the Northern Contaminants Program from the Government of Canada, as well as by the *Fonds de Recherche en du Québec — Santé* (FRQ-S).

## 2.7 References

Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR). (2007). Toxicological profile for lead-update. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services, Public health service

Aung, W., Y., Mar, S., & Bezzinger, T. (2013). Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging in Medicine*, 5(5), 427–440. doi:10.2217/iim.13.49

Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., & Gee, J. C. (2011) A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*, 54(3), 2033-2044. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.025

Ayotte, P., Muckle, G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., & Dewailly, E. (2003). Assessment of pre-and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 111(9), 1253-1258. doi:10.1289/ehp.6054

Beckwith, T. J., Dietrich, K. N., Wright, J. P., Altaye, M., & Cecil, K. M. (2018). Reduced regional volumes associated with total psychopathy scores in an adult population with childhood lead exposure. *Neurotoxicology*, 67, 1-26. doi:10.1016/j.neuro.2018.04.004

Blaauw, J., & Meiners, L. C. (2020). The splenium of the corpus callosum : embryology, anatomy, function and imaging with pathophysiological hypothesis. *Neuroradiology*, 62, 563–585. doi:10.1007/s00234-019-02357-z



Boucher, O., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2016). Altered fine motor function at school age in Inuit children exposed to PCB, methylmercury, and lead. *Environment International*, *95*, 144–151. doi:10.1016/j.envint.2016.08.010

Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, É., Nelson, C. A., Jacobson, S. W., & Jacobson J. L. (2012). Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environmental Health Perspectives*, *120*(4), 608-615. doi:10.1289/ehp.1103828

Boucher, O., Bastien, C. H., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., & Muckle, G. (2010). Prenatal exposure to methylmercury and PCB affects distinct stages of information processing: an event-related potential study with Inuit children. *Neurotoxicology*, *31*(10), 373-384. doi:10.1016/j.neuro.2010.04.005

Boucher, O., Muckle, G., & Bastien, C. H. (2009). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environmental Health Perspectives*, *117*(1), 7-16. doi:10.1289/ehp.11294

Brubaker, C. J., Dietrich, K. N., Lanphear, B. P., & Cecil, K. M. (2010). The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. *Neurotoxicology*, *31*(3), 259-266. doi:10.1016/j.neuro.2010.03.004

Brubaker, C. J., Schmithorst, V. J., Haynes, E. N., Dietrich, K. N., Egelhoff, J. C., Lindquist, D. M., Lanphear, B. P., & Cecil, K. M. (2009). Altered myelination and axonal integrity in adults with childhood lead exposure: A diffusion tensor imaging study. *Neurotoxicology*, *30*(6), 867-875. doi:10.1016/j.neuro.2009.07.007

Budde, M. D., Janes, L., Gold, E., Turtzo, L. C., & Frank, J. A. (2011). The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections. *Brain : A Journal of Neurology*, *134*(8), 2248–2260. doi:10.1093/brain/awr161

Cecil, K. M., Brubaker, C. J., Adler, C. M., Dietrich, K. N., Altaye, M., Egelhoff, J. C., Wessel, S., Elangovan, I., Hornung, R., Jarvis K., & Lanphear, B. P. (2008). Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *PLoS Medicine*, *5*(5), e112. doi:10.1371/journal.pmed.0050112

Chen, S., Kang, Z., Hu, X., Hu, B., & Zou, Y. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain in patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular lesions. *Journal of Zhejiang University*, 8(4), 242–247. doi:10.1631/jzus.2007.B0242

Chen, Y. C. J., Guo, Y. L., Hsu, C. C., & Rogan, W. J. (1992). Cognitive development of Yu-Cheng ("Oil Disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCB. *JAMA*, 268(22), 3213-3218. doi:10.1001/jama.268.22.3213

Chibowska, K., Baranowska-Bosiacka, I., Falkowska, A., Gutowska, I., Goschorska, M., & Chlubek, D. (2016). Effect of lead on inflammatory processes in the brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2140. doi:10.3390/ijms17122140

Coupé, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., & Barillot, C. (2008) An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27(4), 425-441. doi:10.1109/TMI.2007.906087

Dallaire, R., Dewailly, É., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., & Muckle, G. (2014). Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood. *Environmental Research*, 134, 17-23. doi:10.1016/j.envres.2014.06.023

Darvill, T., Lonky, E., Reihman, J., Stewart, P., & Pagano, J. (2000). Prenatal exposure to PCB 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., Watson, G., van Wijngaarden, E., Zareba, G., Klein, J. D., Clarkson, T. W., Strain, J. J., & Myers, G. J. (2011). 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. doi:10.1016/j.neuro.2011.08.003

Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2016). Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. *Cortex*, 74, 358–369. doi:10.1016/j.cortex.2015.05.017

Debes, F., Budtz-Jørgensen, E., Weihe, P., White, R., & Grandjean, P. (2006). Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicology and Teratology*, 28(3), 363–375. doi:10.1016/j.ntt.2006.02.005

Descoteaux, M., Deriche, R., Knosche, T. R., & Anwander, A. (2009). Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *28*(2), 269-286. doi:10.1109/TMI.2008.2004424

Després, C., Beuter, A., Richer, F., Poitras, K., Veilleux, A., Ayotte, P., Dewailly, E., Saint-Amour, D., & Muckle, G. (2005). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCB, and Hg. *Neurotoxicology and Teratology*, *27*(2), 245–257. doi:10.1016/j.ntt.2004.12.001

Desrochers-Couture, M., Courtemanche, Y., Forget-Dubois, N., Bélanger, R. A., Boucher, O., Ayotte, P., Cordier, S., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G. (2019). Association between early lead exposure and externalizing behaviors in adolescence: A developmental cascade. *Environmental Research*, *178*, 108–679. doi:10.1016/j.envres.2019.108679

Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberté, C., Muir, D., & Norstrom, J. (1993). Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in arctic québec. *Environmental Health Perspectives*, *101*(7), 618-620. doi:10.1289/ehp.93101618

Dietrich, M. O., Mantes, C. E., Dos Anjos G., Souza, D. O., & Farina, M. (2005). Motor impairment induced by oral exposure to methylmercury in adult mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *19*(1), 169–175. doi:10.1016/j.etap.2004.07.004

Dolbec, J., Mergler, D., Passos, C. J., Morais, S. S., & Lebel, J. (2000). Methylmercury exposure affects motor performance of a riverine population of the Tapajos river, Brazilian Amazon. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *73*(3), 195–203. doi:10.1007/s004200050027

Éthier, A. A., Muckle, G., Jacobson, S. W., Ayotte, P., Jacobson, J. L., & Saint-Amour, D. (2015). Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm. *Neurotoxicology and Teratology*, *51*, 27–34. doi:10.1016/j.ntt.2015.07.005

Éthier, A. A., Muckle, G., Bastien, C., Dewailly, É., Ayotte, P., Arfken, C., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., & Saint-Amour, D. (2012). 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

- Eto, K., Marumoto, M., & Takeya, M. (2010). The pathology of methylmercury poisoning (Minamata disease). *Neuropathology*, *35*(6), 614–623. doi:10.1111/j.1440-1789.2010.01119.x
- Eto, K. (2000). Minamata disease. *Neuropathology*, *20*, 14–19. doi:10.1046/j.1440-1789.2000.00295.x
- Eubig, P. A., Aguiar, A., & Schantz, S. L. (2010). Lead and PCB as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environmental Health Perspectives*, *118*(12), 1654–1667. doi:10.1289/ehp.0901852
- Fabri M., & Polonara G. (2013). Functional topography of human corpus callosum: an fMRI mapping study. *Neural Plasticity*, *251308*, 1–15. doi:10.1155/2013/251308.
- Fan, J., Jacobson, S.W., Taylor, P.A., Molteno, C.D., Dodge, N.C., Stanton, M.E., Jacobson, J.L., Meintjes, E.M. (2016). White matter deficits mediate effects of prenatal alcohol exposure on cognitive development in childhood. *Human Brain Mapping*, *37*, 2943–2958. doi:10.1002/hbm.23218.
- Farina, M., Rocha, J. B., & Aschner, M. (2011). Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. *Life Sciences*, *89*(15–16), 555–563. doi:10.1016/j.lfs.2011.05.019
- Fawcett, J.W. & Asher, R.A. (1999). The glial scar and central nervous system repair. *Brain Research Bulletin*, *49*(6), 377–391. doi:10.1016/s0361-9230(99)00072-6.
- Fritsche, E., Cline, J. E., Nguyen, N. H., Scanlan, T. S., & Abel, J. (2005). Polychlorinated biphenyls disturb differentiation of normal human neural progenitor cells: clue for involvement of thyroid hormone receptors. *Environmental Health Perspectives*, *113*(7), 871–876. doi:10.1289/ehp.7793
- Garyfallidis, E., Côté, M. A., Rheault, F., Sidhu, J., Hau J., Petit, L., Fortin, D., Cunanne, S., & Descoteaux M. (2017). Recognition of white matter bundles using local and global streamline-based registration and clustering. *Neuroimage*, *170*, 283–295. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.07.015
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., van der Walt, S., Descoteaux, M., & Nimmo-Smith, I. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in Neuroinformatics*, *8*, 8. doi:10.3389/fninf.2014.00008
- Genç, E., Bergmann, J., Tong, F., Blake, R., Singer, W., & Kohler, A. (2011). Callosal connections of primary visual cortex predict the spatial spreading of

binocular rivalry across the visual hemifields. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 161. doi:10.3389/fnhum.2011.00161

Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., & Descoteaux, M. (2014). Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. *Neuroimage*, 98, 266-278. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.074

Gladen, B. C., Rogan, W. J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., & Tully, M. (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *The Journal of Pediatrics*, 113(6), 991-995. doi:10.1016/s0022-3476(88)80569-9

Goodlad, J. K., Marcus, D. M., Fulton, J. J. (2013). Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clinical psychology review*, 33(3), 417–425. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2013.01.009>

Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology*, 13(3), 330–338. doi:10.1016/S1474-4422(13)70278-3

Grandjean, P., Budtz-Jørgensen, E., White, R. F., Jørgensen, P. J., Weihe, P., Debes, F., & Niels, K. (1999). Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *American Journal of Epidemiology*, 150(3), 301-305. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a010002

Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sorensen, N., Dahl, R., & Jørgensen, P. J. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, 19(6), 417–428. doi:10.1016/s0892-0362(97)00097-4

Gunaydina, M., & Ozsahinb, F. (2017). Transient visual loss: Transient lesion in the splenium of the corpus callosum. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 18(3), 128–130. doi:10.1016/j.tjem.2017.12.004

Henry, L., Tremblay, J., Tremblay, S., Lee, A., Brun, C., Lepore, N., Theoret, H., Ellemberg, D., & Lassonde, M. (2011). Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. *Journal of Neurotrauma*, 28(10), 2049–2059. doi:10.1089/neu.2011.1836

Hofer, S., & Frahm, J. (2006). Topography of the human corpus callosum revisited—comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 32(3), 989-994. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.044

Hong, Y. S., Kim, Y. M., & Lee, K. E. (2012). Methylmercury exposure and health effects. *Medicine and Public Health*, 45(6), 353–363.

doi:10.3961/jpmph.2012.45.6.353

Huang, F., & Schneider, J. S. (2004). Effects of lead exposure on proliferation and differentiation of neural stem cells derived from different regions of embryonic rat brain. *Neurotoxicology*, 25(6), 1001-1012. doi:10.1016/j.neuro.2004.03.010

Huisman, M., Koopman-Esseboom, C., Lanting, C. I., Van der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G., Fidler, V., Weisglas-Kuperus, N., Sauer, P. J., Boersma, E. R., & Touwen, B. C. (1995). Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Human Development*, 43(2), 165–176. doi:10.1016/0378-3782(95)01674-0

Hutchinson, A. D., Mathias, J. L., Jacobson, B. L., Ruzic, L., Bond, A. N., & Banich, M. T. (2009). Relationship between intelligence and the size and composition of the corpus callosum. *Experimental Brain Research*, 192(3), 455–464.

doi:10.1007/s00221-008-1604-5

Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., & Jacobson, S. W. (2015). Relation of prenatal methylmercury exposure from environmental sources to childhood IQ. *Environmental Health Perspectives*, 123(8), 827-833.

doi:10.1289/ehp.1408554

Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (1997). Evidence for PCB as neurodevelopmental toxicants in humans. *Neurotoxicology*, 18(2), 415-424.

Jacobson J. L., & Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *New England Journal of Medicine*, 335(11), 783–789. doi:10.1056/NEJM199609123351104

Jacobson, S. W., Fein, G. G., Jacobson, J. L., Schwartz, P. M., & Dowler, J. K. (1985). The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Development*, 56(4), 853–860.

Jacques, C., Levy, E., Muckle, G., Jacobson, S.W., Bastien, C., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, J. L., & Saint-Amour, D. (2011). Long-term effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on visual function in school-age children. *Journal of Pediatrics*, 158(1), 83–90. doi:10.1016/j.jpeds.2010.06.056

Jiang, Q., Qu, C., Chopp, M., Ding, G. L., Davarani, S. P., Helpert, J. A., Jensen, J. H., Zhang, Z. G., Li, L., Lu, M., Kaplan, D., Hu, J., Shen, Y., Kou, Z., Li, Q., Wang, S., & Mahmood, A. (2011). MRI evaluation of axonal reorganization after bone marrow stromal cell treatment of traumatic brain injury. *NMR in Biomedicine*, *24*(9), 1119–1128. doi:10.1002/nbm.1667

Kilburn, K. H. (2000). Visual and neurobehavioral impairment associated with polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology*, *21*(4), 489-499

Koopman-Elseboom, C., Weisglas-Kuperus, N., De Ridder, M. A. J., Van Der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G. M., & Sauer, P. J. J. (1996). Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics*, *97*, 700–706

Korogi, Y., Takahashi, M., Okajima, T., & Eto, K. (1994). MR findings of Minamata disease—organic mercury poisoning. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *15*(8), 1575–1578. doi:10.1002/jmri.1880080210

Landry, M., Tremblay, J., Guyon, L., Bergeron, J., & Brunelle, N. (2004). La grille de dépistage de la consommation problématique d'alcool et de drogues chez les adolescents et les adolescentes (DEP-ADO) : Développement et qualités psychométriques. *Drogues, Santé et Société*, *3*(1), 20-37. doi:10.7202/010517ar

Langevin, L. M., Macmaster, F. P., Crawford, S., Lebel, C., & Dewey, D. (2014). Common white matter microstructure alterations in pediatric motor and attention disorders. *The Journal of Pediatrics*, *164*(5), 1157-1164. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.018.

Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., & Yolton, K. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives*, *113*(7), 894-899. doi:10.2307/3436211

Li, Y., Wu, P., Liang, F., & One, H. W. (2015). The microstructural status of the corpus callosum is associated with the degree of motor function and neurological deficit in stroke patients. *PLoS One*, *10*(4), e0122615. doi:10.1371/journal.pone.0122615

Malfa, G. A., Tomasello, B., Sinatra, F., Villaggio, G., Amenta, F., Avola, R., & Renis, M. (2014). "Reactive" response evaluation of primary human astrocytes after methylmercury exposure. *Journal of Neuroscience Research*, *92*(1), 95–103. doi:10.1002/jnr.23290

Matsumoto, S. C., Okajima, T., Inayoshi, S., & Ueno, H. (1988). Minamata disease demonstrated by computed tomography. *Neuroradiology*, *30*, 42–46.

doi:10.1007/BF00341942

Mayer, A. R., Ling, J., Mannell, M. V., Gasparovic, C., Phillips, J. P., Doezema, D., Reichard, R., & Yeo, R. A. (2010). A prospective diffusion tensor imaging study in mild traumatic brain injury. *Neurology*, *74*(8), 643–650.

doi:10.1212/WNL.0b013e3181d0ccdd

Montgomery, K. S., Mackey, J., Thuett, K., Ginestra, S., Bizon, J. L., & Abbott, L. C. (2008). Chronic, low-dose prenatal exposure to methylmercury impairs motor and mnemonic function in adult C57/B6 mice. *Behavioural Brain Research*, *191*(1), 55–61. doi:10.1016/j.bbr.2008.03.008

Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environmental Health Perspectives*, *109*, 1291–1299. doi:10.1289/ehp.011091291

Mukuno, K., Ishikawa, S., & Okamura, R. (1981). Grating test of contrast sensitivity in patients with Minamata disease. *British Journal of Ophthalmology*, *65*(4), 284–290. doi:10.1136/bjo.65.4.284

Myers, G. J., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., Palumbo, D., Cernichiari, E., Sloane-Reeves, J., Wilding, G. E., Kost, J., Huang, L. S., & Clarkson, T. W. (2003). Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *The Lancet*, *361*(9370), 1686–1692. doi:10.1016/S0140-6736(03)13371-5

Myers, G. J., Marsh, D. O., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., Tanner, M. A., Choi, A., Cernichiari, E., Choisy, O., & Clarkson, T. W. (1995). 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

Nutma, E., van Gent, D., Amor, S., & Peferoen, L. A. N. (2020). Astrocyte and oligodendrocyte cross-talk in the central nervous system. *Cells*, *9*(3), 600.

doi:10.3390/cells9030600

Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Bégin, G., Desrosiers, C., Després, C., Saint-Amour, D., & Poitras, K. (2010). The relation of environmental



- contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, 31, 17-25. doi:10.1016/j.neuro.2009.10.008
- Raffelt, D., Tournier, J. D., Rose, S., Ridgway, G. R., Henderson, R., Crozier, S., Salvado, O., & Connelly, A. (2012). Apparent Fibre Density: A novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images. *Neuroimage*, 59(4), 3976-3994. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.045
- Rhainds, M., Levallois, P., Dewailly, É., & Ayotte, P. (1999). Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Québec, Canada. *Archives of Environmental Health*, 54(1), 40-47. doi:10.1080/00039899909602235
- Rogan, W. J., & Gladen, B. C. (1991). PCB, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Annals of Epidemiology*, 1(5), 407-413. doi:10.1016/1047-2797(91)90010-a
- Saint-Amour, D., Roy, M. S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, E., Després, C., Gingras, S., & Muckle G. (2006). Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology*, 27(4), 567-578. doi:10.1016/j.neuro.2006.02.008
- Sbardella, E., Tona, F., Petsas, N., & Pantano, P. (2013). DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Multiple Sclerosis International*. doi:10.1155/2013/671730
- Shenton, M. E., Hamoda, H. M., Schneiderman, J. S., Bouix, S., Pasternak, O., Rathi, Y., Vu, M. A., Purohit, M. P., Helmer, K., Koerte, I., Lin, A. P., Westin, C. F., Kikinis, R., Kubicki, M., Stern, R. A., & Zafonte, R. (2012). A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behavior*, 6(2), 137-192. doi:10.1007/s11682-012-9156-5
- Smith, R. E., Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *Neuroimage*, 62(3), 1924-1938. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.005
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23(1), 208-219. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051

Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, *17*(3), 143-155. doi:10.1002/hbm.10062

Song, S. K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S. J., Sun, S. W., Cross, A. H., & Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, *26*(1), 132-140. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.01.028

Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, *17*(3), 1429-1436. doi:10.1006/nimg.2002.1267

Stewart, P., Fitzgerald, S., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., Pagano, J., & Hauser, P. (2003). Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environmental health perspectives*, *111*, 1670–1677. doi:10.1289/ehp.6173

Stolp, H., Ball, G., So, P.-W., Tournier, J.-D., Jones, M., Thornton, C., & Edwards, A. (2018). Voxel-wise comparisons of cellular microstructure and diffusion-MRI in mouse hippocampus using 3D Bridging of Optically-clear histology with Neuroimaging Data (3D-BOND). *Scientific Reports*, *8*(1), 4011. doi:10.1038/s41598-018-22295-9

Strain, J., Davidson, P. W., Bonham, M. P., Duffy, E. M., Stokes-Riner, A., Thurston, S. W., Wallace, J. M., Robson, P. J., Shamlaye, C. F., Georger, L. A., Sloane-Reeves, J., Cernichiari, E., Canfield, R. L., Cox, C., Huang, L. S., Janciuras, J., Myers, G. J., & Clarkson, T. W. (2008). Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infants development in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology*, *29*(5), 776-782. doi:10.1016/j.neuro.2008.06.002

Struzynska, L., Dabrowska-Bouta, B., Koza, K., & Sulkowski, G. (2007). Inflammation-like glial response in lead-exposed immature rat brain. *Toxicological Sciences*. *95*(1), 156–162. doi: 10.1093/toxsci/kfl134

Suzuki, Y., Matsuzawa, H., Kwee, I., & Nakada, T. (2003). Absolute eigenvalue diffusion tensor analysis for human brain maturation. *NMR in Biomedicine*, *16*(5), 257–260. doi:10.1002/nbm.848

Takaoka, M., Tabuse, H., Kumura, E., Nakajima, S., Tsuzuki, T., Nakamura, K., Okada, A., & Sugimoto, H. (2002). Semiquantitative analysis of corpus callosum injury using magnetic resonance imaging indicates clinical severity in patients with

diffuse axonal injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 73, 289–293. doi:10.1136/jnnp.73.3.289

Takeuchi, H., Sekiguchi, A., Taki, Y., Yokoyama, S., Yomogida, Y., Komuro, N., Yamanouchi, T., Suzuki, S., & Kawashima, R. (2010). Training of working memory impacts structural connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 30(9), 3297-3303. doi:10.1523/JNEUROSCI.4611-09.2010

Tamm, C., Duckworth, J., Hermanson, O., & Ceccatelli, S. (2006). High susceptibility of neural stem cells to methylmercury toxicity: effects on cell survival and neuronal differentiation. *Journal of Neurochemistry*, 97(1), 69-78. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03718.x

Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage*, 35(4), 1459-1472. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03718.x

Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., & Gee, J. C. (2010). N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(6), 1310–1320. doi:10.1109/TMI.2010.2046908.

Ulbrich, B., & Stahlmann, R. (2004). Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCB) : A systematic review of experimental data. *Archives of Toxicology*, 78(5), 252–268. doi:10.1007/s00204-003-0519-y

Veeramuthu, V., Narayanan, V., Kuo, T. L., Delano-Wood, L., Chinna, K., Bondi, M. W., Waran, V., Ganesan, D., & Ramli, N. (2015). Diffusion tensor imaging parameters in mild traumatic brain injury and its correlation with early neuropsychological impairment: a longitudinal study. *Journal of Neurotrauma*, 32(19), 1497-1509. doi: 10.1089/neu.2014.3750

Walkowiak, J., Wiener, J. A., Fastabend, A., Heinzow, B., Krämer, U., Schmidt, E., Steingrüber, H. J., Wundram, S. & Winneke, G. (2001). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*, 358, 1602–1607. doi:10.1016/S0140-6736(01)06654-5

Wang, J. Y., Bakhadirov, K., Devous, M. D., Abdi, H., McColl, R., Moore, C., Marquez de la Plata, C. D., Ding, K., Whittemore, A., Babcock, E., Rickbeil, T., Dobervich, J., Kroll, D., Dao, B., Mohindra, N., Madden, C. J., & Diaz-Arrastia, R.

(2008). Diffusion tensor tractography of traumatic diffuse axonal injury. *Archives of Neurology*, *65*, 619–626. doi:10.1001/archneur.65.5.619

White, R. F., Palumbo, C. L., Yurgelun-Todd, D. A., Heaton, K. J., Weihe, P., Debes, F., & Grandjean, P. (2011). Functional MRI approach to developmental methylmercury and polychlorinated biphenyl neurotoxicity. *Neurotoxicology*, *32*(6), 975-980. doi:10.1016/j.neuro.2011.04.001

Wilde, E. A., McCauley, S. R., Hunter, J. V., Bigler, E. D., Chu, Z., Wang, Z. J., Hanten, G. R., Troyanskaya, M., Yallampalli, R., Li, X., Chia, J., & Levin, H. S. (2008). Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents. *Neurology*, *70*, 948–955. doi:10.1212/01.wnl.0000305961.68029.54

Winneke, G., Bucholski, A., Heinzow, B., Krämer, U., Schmidt, E., Walkowiak, J., Wiener, J. A., & Steingrüber, H. J. (1998). Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) : Cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicology Letters*, *102–103*, 423–428. doi:10.1016/s0378-4274(98)00334-8

Yaginuma-Sakurai, K., Murata, K., Iwai-Shimada, M., Nakai, K., Kurokawa, N., Tatsuta, N., & Satoh, H. (2012). Hair-to-blood ratio and biological half-life of mercury: experimental study of methylmercury exposure through fish consumption in humans. *The Journal of Toxicological Sciences*, *37*(1), 123-130. doi:10.2131/jts.37.123

Zhang, Y., & Burock, M. A. (2020). Diffusion tensor imaging in Parkinson's Disease and parkinsonian syndrome: a systematic review. *Frontiers in Neurology*, *11*, 531993. doi:10.3389/fneur.2020.531993

## CHAPITRE III

### DISCUSSION

Cette thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude de cohorte NCDS qui vise à documenter les associations entre l'exposition aux CE et le neurodéveloppement au sein de la population inuite du Nunavik. Notre objectif principal était de mieux comprendre les effets des CE sur la microstructure cérébrale. Des données d'imagerie cérébrale ont été recueillies à la fin de l'adolescence auprès de plus de 80 individus de la cohorte NCDS et les analyses d'IRMd ont ciblées le corps calleux.

#### 4.1. Résumé des résultats

La tractographie, soit une technique dérivée de l'IRMd et permettant d'extraire un faisceau neuronal du reste de la matière blanche, a d'abord été utilisée dans notre étude. Le CC a été extrait, et a ensuite été divisé en 7 sous-sections. Des régressions linéaires multiples ont été réalisées entre l'exposition pré et postnatale aux BPC, MeHg et plomb ainsi que les différentes métriques obtenues à l'aide de l'IRMd au sein de chacune de ces sections. La principale métrique est l'AF, et consiste en le rapport de grandeur entre le vecteur suivant la direction axonale et les vecteurs y étant perpendiculaires. Des associations significatives ont été observées entre cette mesure et l'exposition pré ainsi que postnatale aux MeHg et BPC et ce, au sein des 4 régions

les plus caudales du CC. Ces résultats sont détaillés au tableau 2.4. À noter que chacune de ces associations était positive, ce qui signifie que lorsque les concentrations de CE augmentaient, la grandeur relative des déplacements suivant l'axone tendait à être plus grande par rapport à ceux perpendiculaires à cette dernière. L'observation des résultats en lien avec la DR (tableau 2.5) et la DA (tableau 2.6) a permis de confirmer que ces associations étaient principalement expliquées par une diminution des déplacements perpendiculaires à la direction axonale. Le comptage du nombre de fibres traversant une région donnée d'un faisceau (CF) à partir de la tractographie n'était aucunement associé aux expositions (tableau 2.3).

#### 4.2 Interprétations des résultats

Un premier mécanisme susceptible d'expliquer les associations obtenues entre l'exposition aux CE et l'AF ainsi que la DR consiste en un œdème cérébral cytotoxique. En effet, il a été démontré que ce dernier puisse faire en sorte que le liquide extracellulaire se déplace vers l'intérieur des neurones (Shenton et al., 2012), diminuant ainsi la quantité d'eau présente entre les axones et, par le fait même, augmente l'AF et diminue la DR globale. Une deuxième explication à nos résultats implique des interactions entre les CE et les cellules gliales. Il a été démontré qu'il existe une relation inverse entre le niveau de myélinisation et la DR (Song et al., 2005 ; Suzuki et al., 2003), et plusieurs études portant sur des patients atteints de maladies causant une dégradation de l'intégrité de la matière blanche cérébrale ont rapporté une diminution de l'AF (Zhang & Burock, 2020 ; Sbardella et al., 2013 ; Chen et al., 2007). Parallèlement, une augmentation d'AF, en particulier au niveau du CC, a été observée suite à un traumatisme craniocérébral auprès de patients hospitalisés (Henry et al., 2011 ; Mayer et al., 2010 ; Wilde et al., 2008) ou d'animaux

soumis à un modèle expérimental (Budde et al., 2011 ; Jiang et al., 2011). Un mécanisme pouvant expliquer cette augmentation d'AF consiste en la gliose réactionnelle. Ce dernier est activé lorsque le cerveau est endommagé. Ce phénomène a pu être observé directement à l'aide d'autopsies sur des individus intoxiqués au MeHg (Eto et al., 2010) ou de modèles expérimentaux évaluant les impacts d'expositions au plomb (Chibowska et al., 2016 ; Struzynska et al., 2007) ou au Hg (Malfa et al., 2014 ; Farina et al., 2011). Différents types de cellules gliales sont impliquées dans la gliose réactionnelle dont les astrocytes, lesquelles sont le type le plus commun de cellules gliales, et sont essentielles au maintien de l'homéostasie cérébrale et du fonctionnement neuronal. Lors du processus de gliose réactionnelle, une prolifération et une hypertrophie de ces cellules sont observées. Parallèlement, une augmentation de la densité des astrocytes a été positivement associée à l'AF (Stolp et al., 2018). D'autre part, les astrocytes interagissent avec les oligodendrocytes, lesquels sont également impliqués dans la gliose réactionnelle, et ont comme rôle de former les gaines de myéline (Nutma et al., 2020). Une étude a observé que le fait d'induire une gliose chez des animaux résultait en une diminution des protéines de base de la myéline ainsi qu'une augmentation et une diminution de l'AF et la RD respectivement (Budde et al., 2011).

#### 4.3 Parallèles entre résultats microstructurels et comportementaux

##### 4.3.1 Méthylmercure

Nous avons observé que l'impact le plus marqué de l'exposition au MeHg se situait au niveau du splenium. Cette région du CC relie les deux hémisphères occipitaux et est ainsi impliquée dans le traitement visuel. Il est intéressant de noter que le système

visuel est l'un des principaux à être affecté chez les individus exposés au MeHg, ce qui a été observé auprès de diverses populations. Cela a d'abord été constaté auprès d'individus ayant subi une intoxication aiguë, tel qu'observé au Japon et en Irak. Les atteintes visuelles pouvaient alors consister en une constriction du champ visuel, une faible vision de nuit, une plus faible sensibilité aux contrastes (Harada, 1995 ; Mukuno et al., 1981 ; Bakir et al., 1973), des altérations des réponses de PEV (Mukuno et al., 1981) ainsi que des atteintes anatomiques (atrophie du cortex visuel, lésions des régions sensorielles, dont la fissure calcarine) (Murata et al., 2007 ; Eto, 1997 ; Korogi et al., 1994). Spécifions que la réversibilité de ces atteintes semblait limitée chez les enfants exposés durant la période prénatale (Amin-Zaki et al., 1979 ; Amin-zaki et al., 1978). D'autres études ont porté sur des individus présentant une exposition chronique élevée au Hg dans le cadre de leur emploi. Ces dernières ont obtenu des résultats similaires, soit des faiblesses aux tâches d'acuité visuelle (Ekinci et al., 2014), de sensibilité aux contrastes (Salgueiro-Barboni et al., 2009 ; Canto-Pereira et al., 2005) et de discrimination des couleurs (Feitosa-Santana et al., 2007 ; Rodrigues et al., 2007) ainsi que des altérations des réponses PEV (Urban et al., 1999). Finalement, les études de suivis utilisant l'EEG et portant sur des populations côtières exposées au MeHg par le biais de leur alimentation, telle que celles menées aux Seychelles et aux îles Féroé, ont associé l'exposition prénatale à ce CE à des altérations des réponses PEV chez des enfants de 7 ans (Yorifuji et al., 2013 ; Murata et al., 1999). Des résultats similaires ont été obtenus auprès de la cohorte NCDS, cette fois en lien avec les expositions pré et postnatale au MeHg, et ce, lorsque les participants étaient âgés de 5 puis 11 ans (Éthier et al., 2012 ; Saint-Amour et al., 2006).



Dans le cadre de notre étude, l'exposition postnatale au MeHg a été associée à la microstructure du tronc postérieur du CC. Cette région est notamment impliquée dans les fonctions motrices. Ces dernières sont elles aussi parmi les principales à être affectées suite à une exposition au MeHg. Cela a été démontré à l'aide d'études expérimentales ou corrélationnelles. Concernant les études expérimentales, certaines portant sur des souris ont constaté qu'une exposition chronique au MeHg affectait la coordination et de l'équilibre (Montgomery et al., 2008 ; Sakamoto et al., 1994). Concernant les études corrélationnelles, celles menées auprès d'individus ayant souffert une intoxication aiguë ont rapporté des atteintes motrices pouvant consister en des tremblements ou un manque de coordination, mais pouvant aller jusqu'à la paralysie cérébrale (Eto, 2000 ; Marsh et al., 1980). Les études portant sur des populations côtières exposées au MeHg à travers l'alimentation ont également fait ressortir diverses associations entre cette exposition et des mesures concernant la motricité globale ou fine obtenues à l'aide de tâches standardisées (Debes et al., 2006 ; Myers et al., 2003 ; Dolbec et al., 2000). Des résultats similaires ont été obtenus auprès de la cohorte NCDS. À 5 ans, l'exposition postnatale a été associée à l'amplitude du tremblement lors d'une tâche de motricité fine (Després et al., 2005). À 11 ans, les expositions pré et postnatale ont été significativement associées à des mesures acquises lors de tâches standardisées évaluant la dextérité ainsi que la vitesse en motricité fine manuelle (Boucher et al., 2016).

Finalement, mentionnons que les expositions pré et postnatale au MeHg étaient significativement associées à la microstructure de l'isthme du CC, région impliquée dans les fonctions somesthésiques. La littérature scientifique concernant l'impact du MeHg sur ces dernières est pratiquement inexistante. En effet, il n'a été possible de retrouver qu'une seule étude associant les fonctions somesthésiques à l'exposition au

MeHg. Celle-ci a été menée auprès de singes, et les faiblesses consistaient en des difficultés à discriminer des objets de petites tailles à l'aide du toucher (Evans et al., 1977).

#### 4.3.2 Biphényles polychlorés

Dans notre étude, l'exposition postnatale aux BPC a été associée à la microstructure du splenium. Parallèlement, d'autres études ont démontré des impacts négatifs d'une exposition à ce CE sur les fonctions visuelles. Une de celles-ci a rapporté des associations négatives entre celle-ci et les performances visuelles, la discrimination des couleurs ainsi que la grandeur du champ visuel chez des participants adultes (Kilburn, 2000). Une seconde étude a associé l'exposition périnatale avec les réponses PEV chez des bébés de 12 mois (Riva et al., 2004). Des résultats similaires ont été observés au sein de la cohorte NCDS en lien avec l'exposition postnatale chez des participants de 5 ans (Saint-Amour et al., 2006).

L'exposition prénatale aux BPC a été associée à la microstructure du tronc antérieur et postérieur, régions toutes deux principalement impliquées dans la motricité. Parallèlement, des études ont rapporté des faiblesses motrices chez de jeunes de 3 à 42 mois en association avec les expositions pré et postnatale à ce CE (Walkowiak et al., 2001 ; Koopman-Esseboom et al., 1996 ; Rogan & Gladen 1991). Ces résultats ont été obtenus à l'aide du *Psychomotor Development Index of the Bayley Scales of Infant Development*, et concernaient principalement la motricité globale. Au sein de la cohorte NCDS, l'exposition postnatale aux BPC a été associée à des mesures provenant de tâches standardisées mesurant la dextérité ainsi que la vitesse en motricité fine manuelle (Boucher et al., 2016).

#### 4.5 Limites

Certains facteurs affectant l'interprétation des résultats relatifs à cette thèse méritent d'être soulignés. Un premier concerne le devis de recherche utilisé. En effet, ce dernier n'est pas de nature expérimentale, mais plutôt descriptive, évaluant s'il existe des corrélations entre diverses variables, sans toutefois être en mesure d'en confirmer la causalité. Un deuxième concerne la sélection des participants, lesquels constituent un sous-échantillon de la cohorte NCDS. Certains critères de sélection étaient rattachés au protocole de recherche, mais divers se sont ajoutés. En effet, certains participants étaient difficilement joignables, ou n'étaient pas intéressés à participer. Puisqu'il est possible que certaines caractéristiques soient significativement associées à ce sous-groupe, la possibilité que ce facteur ait eu une certaine influence sur les résultats ne peut être exclue. Le fait que les impacts des CE puissent varier selon le statut socioéconomique en témoigne bien (Marshall et al., 2020). Un troisième facteur concerne la taille de l'échantillon. Bien que cette dernière nous apparaisse considérable étant donné l'ampleur et les coûts du protocole de recherche, un plus grand nombre de participants aurait eu des avantages considérables. Par exemple, cela aurait pu permettre d'inclure un plus grand nombre de covariables au modèle ou même, de construire un modèle de médiation entre nos résultats et des données comportementales rattachées à la cohorte NCDS. Un quatrième facteur consiste en l'absence de mesures portant sur le niveau d'hormones sexuelles. D'une part, il a été bien démontré que les impacts neurodéveloppementaux des CE peuvent varier selon le sexe et, d'autre part, que l'interaction avec le système hormonal contribue à ces impacts (Torres-Rojas & Jones, 2018). Des analyses de sensibilité incluant ces concentrations auraient ainsi été pertinentes. Un cinquième facteur concerne la méthode employée afin de mesurer l'exposition chronique aux CE. En effet, cette

dernière a été évaluée à l'aide de deux échantillons sanguins recueillis à l'enfance et la fin de l'adolescence. Ceci n'est pas particulièrement préoccupant en ce qui concerne les BPC. En effet, ces composés possèdent une demi-vie pouvant aller jusqu'à 15 ans dans le sang (Ritter et al., 2010), faisant en sorte que leur concentration sanguine reflète bien le niveau d'exposition chronique d'un individu. Toutefois, le MeHg et le plomb ont une demi-vie dans le sang de 94 et 30 jours respectivement (Yaginuma-Sakurai et al., 2012 ; ATSDR, 2007). Il est ainsi nécessaire d'assumer que le régime alimentaire, l'environnement et les occupations des participants sont suffisamment stables pour que les échantillons prélevés reflètent leur niveau d'exposition chronique aux CE. Finalement, un sixième facteur concerne la difficulté, dans le cadre de la présente recherche, à départager les impacts des expositions prénatales et postnatales.

#### 4.6 Portée des résultats

La grande pertinence de cette étude relève notamment du fait qu'elle s'ajoute à un suivi longitudinal réalisé auprès des jeunes individus inuits de la naissance à la fin de l'adolescence, et ayant permis de révéler des impacts au niveau du neurodéveloppement cognitif, moteur et sensoriel en lien avec l'exposition aux CE. L'utilisation de techniques de pointe permettant d'obtenir des mesures objectives a permis, dans le cadre de cette thèse, de mettre en lumière des altérations de connectivité cérébrale liées à ces CE, lesquelles sont susceptibles d'être associées aux impacts neurodéveloppementaux précédemment observés. Ces résultats, en plus d'ajouter aux nombreuses recherches confirmant les impacts nocifs des CE au sein de la communauté inuite du Grand Nord québécois, peuvent contribuer à élaborer des pistes de solution par des équipes multidisciplinaires et impliquant notamment des

professionnels compétents en éducation, nutrition, travail social et support psychologique.

Plusieurs facteurs doivent être considérés lorsqu'il est question d'évaluer à quel niveau les résultats rattachés à cette thèse s'appliquent à la population générale. En effet, ces derniers ont été obtenus auprès d'une population isolée géographiquement, et possédant certaines caractéristiques lui étant propre au niveau par exemple de l'héritage génétique et du mode de vie. Un facteur apparaissant toutefois central consiste en le niveau d'exposition aux CE de notre échantillon versus la population générale. Deux sources d'information sont d'un intérêt particulier afin d'évaluer le niveau d'exposition de la population générale canadienne. Concernant la période prénatale, il s'agit de la cohorte MIREC, au sein de laquelle les concentrations de CE ont été mesurées sur plus de 1000 échantillons sanguins de cordon ombilical récoltés dans de grandes villes canadiennes. Les données concernant le BPC-153 ne sont toutefois pas disponibles étant donné la proportion de sujets chez qui les concentrations mesurées étaient inférieures à la limite de détection (84 % ; Fischer et al., 2016). Concernant la période postnatale, il s'agit de l'enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS), dans le cadre de laquelle les concentrations sanguines de CE ont été mesurées au sein de la population générale canadienne âgée entre 12-79 ans. Les données d'individus âgés entre 20-39 ans ont été utilisées ici puisqu'elles sont plus représentatives de notre échantillon. Pour le Hg et le plomb, elles sont disponibles pour cinq cycles de deux ans (2007-2017), ce qui totalise 5620 sujets. Pour les BPC, elles ne sont disponibles que pour un cycle (2007-2009), et concernent 552 sujets.

**Tableau 4.1 : Exposition aux contaminants au Canada — étude actuelle versus population générale**

	Étude actuelle		Population générale		
	<i>n</i>	MG <sup>d</sup>	<i>n</i>	MG	95 <sup>e</sup> percentile
<b>BPC (µg/kg lipides)</b>					
Prénatale <sup>a</sup>	79	84,4	NA	NA	NA
Postnatale <sup>b</sup>	79	43,3	552	8,3	31,9
<b>Mercure (µg/L)</b>					
Prénatale <sup>c</sup>	79	12,8	1419	0,77	3,6
Postnatale <sup>b</sup>	79	3,6	5620	0,67	4,5
<b>Plomb (µg/dL)</b>					
Prénatale <sup>c</sup>	79	3,9	1419	0,75	1,7
Postnatale <sup>b</sup>	79	2,0	5620	0,91	2,3

<sup>a</sup> Fischer et al., 2016

<sup>b</sup> Santé Canada, 2019

<sup>c</sup> Arbuckle et al., 2016

<sup>d</sup> Moyenne géométrique

Le tableau 4.1 montre que l'échantillon sur lequel a été réalisée cette étude est considérablement plus exposé aux CE que la population générale. Ainsi, bien qu'il y ait un certain chevauchement entre les expositions de l'étude actuelle et la population générale, il est nécessaire d'admettre que nos résultats concernent la portion de la population la plus hautement exposée aux CE. Malgré cela, nos recherches mettent en évidence l'importance de maintenir de façon continue un suivi concernant l'exposition aux CE, ainsi que de réduire au maximum l'exposition à ces derniers chez les femmes enceintes et les jeunes en développement.

#### 4.7 Perspectives futures et recommandations

Cette thèse s'ajoute à une large littérature scientifique démontrant que le régime alimentaire des Inuits a des impacts sur leur neurodéveloppement par le biais de l'exposition aux CE. Les défis dans les communautés nordiques sont multiples et profondes, et les statistiques sur les taux de suicide et d'abus de substances en témoignent sombrement (Fortin et al., 2015 ; Kral, 2012). S'assurer que l'exposition aux CE ne constitue pas un facteur néfaste au neurodéveloppement est une des multiples avenues pouvant leur être favorable.

Il pourrait sembler naturel de penser qu'une recommandation devant être mise de l'avant en lien avec cette thèse serait de diminuer la consommation d'aliments traditionnels étant donné que ces derniers constituent la source principale d'exposition aux BPC et MeHg. Cependant, l'enjeu est plus large. En effet, des recherches révèlent que les individus inuits adoptant un régime alimentaire traditionnel ont un apport beaucoup plus adéquat en ce qui concerne plusieurs nutriments, vitamines et minéraux essentiels au neurodéveloppement et à la neuroprotection (Sheehy et al., 2015). Deux de ces derniers, soit les acides oméga-3 et le sélénium, sont d'ailleurs reconnus pour leurs effets protecteurs contre les impacts des CE (Ralston & Raymond, 2010 ; Ginsberg & Toal, 2009). Cela renvoie à un problème majeur rencontré au Nunavik, soit la qualité de la nourriture commerciale consommée. En effet, cette dernière consiste principalement en des aliments transformés, riches en gras et en sucre et pauvres en nutriments. À ce sujet, soulignons qu'un sondage réalisé en 2007-2008 auprès de la population inuite a révélé que seulement 25 % et 38-59% des individus consommaient des fruits et des légumes respectivement (Kenny et al., 2018). Deux pistes de solution ressortent de

ces constatations. Une première consiste à favoriser l'accessibilité à des aliments de qualité. En effet, puisque la totalité des aliments commerciaux est importée, ces derniers sont très coûteux et, parallèlement, l'insécurité alimentaire est malheureusement très présente au Nunavik, causant des impacts sur le développement des enfants (Bradette-Laplante et al., 2020 ; Pirkle et al., 2014). Une deuxième piste de solution consiste en un programme d'éducation auprès de la population inuite concernant l'importance d'une bonne nutrition sur la santé et le développement. Cet aspect s'avère nécessaire puisque les aliments transformés de piètre qualité peuvent s'avérer plus attrayants à court terme, et une conscientisation concernant leurs effets néfastes à moyen et long terme doit donc aller de pair avec une plus grande accessibilité à des alternatives de qualité.

Un autre facteur méritant d'être souligné concerne les différents aliments traditionnels. Rappelons que la bioaccumulation et la bioamplification font en sorte que les CE s'accumulent dans la chair des espèces aquatiques, et que leur quantité augmente proportionnellement à la position dans la chaîne alimentaire. Un aliment particulièrement concerné par ces deux phénomènes est la viande de béluga, et cette dernière serait responsable de 66 % de l'apport en MeHg dans les régions chassant le béluga et 33 % au sein des autres régions (Lemire et al., 2015). De plus, il a été constaté que l'exposition au MeHg chez les femmes inuites enceintes pouvait varier considérablement selon la saison, et que le niveau de consommation de viande de béluga en était responsable (Pontual et al., 2020). En effet, celle-ci serait influencée par la saisonnalité des aliments traditionnels, et maximale en été. Durant cette période, les concentrations de MeHg dans le sang maternel sont ainsi très supérieures aux valeurs recommandées (Legrand et al., 2010).



## CONCLUSION

Cette recherche visait à évaluer l'impact de l'exposition pré et postnatale aux BPC, MeHg et plomb au sein de la population inuite du Grand Nord québécois. Elle a été réalisée auprès de la cohorte NCDS, laquelle a mis en évidence des altérations du neurodéveloppement cognitif, moteur et sensoriel en lien avec ces contaminants. Afin d'élargir le champ de ces recherches, la présente thèse avait comme objectif d'utiliser une méthode de mesure objective et dérivée de l'imagerie cérébrale auprès de cet échantillon. L'IRMd a été utilisée, laquelle permet d'évaluer l'intégrité microstructurale de la matière blanche. Cette méthode a été couplée à la tractographie afin de pouvoir cibler le CC, une structure impliquée dans un large éventail de fonctions altérées par l'exposition aux CE au sein de la cohorte NCDS.

Des associations statistiquement significatives ont été observées entre l'exposition pré et postnatale aux BPC et MeHg ainsi que les quatre régions les plus caudales du CC (tronc antérieur, tronc postérieur, isthme, splenium), avec les associations les plus marquées au niveau du splenium. L'analyse des différentes métriques a permis de constater que ces résultats étaient principalement expliqués par une diminution de la diffusivité des molécules d'eau selon les deux axes tridimensionnels étant perpendiculaires à la direction axonale. L'interprétation la plus plausible de ces altérations consiste en le fait que les CE interagissent avec les cellules gliales en engendrant une réponse nommée gliose réactionnelle, laquelle a un rôle de protection au niveau cérébral. Ces résultats concernent des sous-sections du CC reliant des

régions dont les fonctions principales sont la motricité et la vision. Parallèlement, plusieurs recherches précédentes au sein de la cohorte NCDS ou autres ont démontré que l'exposition aux CE affecte le développement de ces fonctions.

À l'aide de mesures fiables et objectives obtenues auprès d'un échantillon présentant un intérêt particulier étant donné l'envergure du suivi auquel il avait précédemment pris part, cette thèse a permis de mettre en lumière des impacts des CE sur le neurodéveloppement au sein de la population inuite du Grand Nord québécois, lesquels consistaient en des altérations de l'intégrité microstructurelle. Une limite principale de cette recherche est qu'elle n'a pas été en mesure d'établir un lien direct entre ces résultats et des données comportementales concernant par exemple le développement des fonctions motrices et sensorielles. Cela s'explique principalement par la taille de l'échantillon. Malgré cela, ces résultats soulignent très clairement la nécessité de limiter l'exposition aux CE au sein de la population inuite et ce, particulièrement chez certaines populations cibles, soient les femmes enceintes et les jeunes en développement. Il nous apparaît que l'atteinte de ces objectifs passe d'une part par un meilleur accès à de la nourriture commerciale de qualité, ainsi que des programmes de conscientisation quant à l'importance d'une bonne alimentation et aux impacts nocifs de certains aliments traditionnels (p. ex. : béluga) sur le neurodéveloppement.

## RÉFÉRENCES

- Abbaslou, P., & Zaman, T. (2006). A child with elemental mercury poisoning and unusual brain MRI findings. *Clinical Toxicology*, *44*, 85–88. doi:10.1080/15563650500394969
- Adinolfi, M. (1985). The development of the human blood-CSF-brain barrier. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *27*(4), 532–537
- Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR). (2007). Toxicological profile for lead-update. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services, *Public health service*
- Amaya, E., Gil, F., Freire, C., Olmedo, P., Fernandez-Rodriguez, M., Fernandez, M. F., & Olea, N. (2013). Placental concentrations of heavy metals in a mother-child cohort. *Environmental Research*, *120*, 63-70. doi:10.1016/j.envres.2012.09.009
- Amin-Zaki, L., Majeed, M. A., Elhassani, S. B., Clarkson, T. W., Greenwood, M. R., & Doherty, R. A. (1979). Prenatal methylmercury poisoning. Clinical observations over five years. *American Journal of Diseases of Children*, *133*(2), 172-177
- Amin-Zaki, L., Majeed, M. A., Clarkson, T. W., & Greenwood, M. R. (1978). Methylmercury poisoning in Iraqi children: clinical observations over two years. *British Medical Journal*, *1*(6113), 613–616
- Arbuckle, T. E., Liang, C. L., Morisset, A. S. S., Fisher, M., Weiler, H., Cirtiu, C. M., Legrand, M., Davis, K., Ettinger, A. S., & Fraser, W. D. (2016). Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere*, *163*, 270–282. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.08.023>
- Aung, W., Y., Mar, S., & Bezzinger, T. (2013). Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging in Medicine*, *5*(5), 427–440. doi:10.2217/iim.13.49

Axelrad, D. A., Bellinger, D. C., Ryan, L. M., & Woodruff, T. J. (2007). Dose-response relationship of prenatal mercury exposure and IQ: an integrative analysis of epidemiologic data. *Environmental Health Perspectives*, *115*(4), 609–615. doi:10.1289/ehp.9303

Baghurst, P. A., McMichael, A. J., Wigg, N. R., Vimpani, G. V., Robertson, E. F., Roberts, R. J., & Tong, S. L. (1992). Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *New England Journal of Medicine*, *327*(18), 1279-1284. doi:10.1056/NEJM199210293271805

Bakir, F., Damluji, S. F., Amin-Zaki, L., Murtadha, M., Khalidi, A., al-Rawi, N. Y., Tikriti, S., Dahahir, H. I., Clarkson, T. W., Smith, J. C., & Doherty, R. A. (1973). Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, *181*(96), 230–241

Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR in Biomedicine*, *15*(7–8), 435–455. doi:10.1002/nbm.782

Beckwith, T. J., Dietrich, K. N., Wright, J. P., Altaye, M., & Cecil, K. M. (2018). Reduced regional volumes associated with total psychopathy scores in an adult population with childhood lead exposure. *Neurotoxicology*. doi:10.1016/j.neuro.2018.04.004

Bellinger, D. C. (2008). Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics*, *20*(2), 172–177. doi:10.1097/MOP.0b013e3282f4f97b

Bellinger, D. C., Hu, H., Kalaniti, K., Thomas, N., Rajan, P., Sambandam, S., Ramaswamy, P., & Balakrishnan, K. (2005). A pilot study of blood lead levels and neurobehavioral function in children living in Chennai, India. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, *11*(2), 138–143. doi:10.1179/oeh.2005.11.2.138

Bellinger, D. C., Stiles, K. M., & Needleman, H. L. (1992). Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics*, *90*(6), 855–861

Bleecker, M. L., Ford, P., Vaughan, C. G. Walsh, K. S., & Lindgren, K. N. (2007). The association of lead exposure and motor performance mediated by cerebral white matter change. *Neurotoxicology*, *28*, 318–323. doi:10.1016/j.neuro.2006.04.008

Boucher, O., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2016). Altered fine motor function at school age in Inuit children exposed to PCBs,

methylmercury, and lead. *Environment International*.  
doi:10.1016/j.envint.2016.08.010

Boucher, O., Muckle, G., & Jacobson, J. L. (2014). 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. *Environmental Health Perspectives*, *122*(3), 310–316. doi:10.1289/ehp.1206323

Boucher, O., Jacobson, S. W., Plusquellec, P., Dewailly, É., Ayotte, P., Forget-Dubois, N. Jacobson, J. L. & Muckle, G. (2012a). Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Québec. *Environmental Health Perspectives*, *120*(10), 1456–1461. doi:10.1289/ehp.1204976

Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., & Saint-Amour, D. (2012b). Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in Inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environmental Health Perspectives*, *120*(4), 608–615. doi:10.1289/ehp.1103828

Boucher, O., Muckle, G., Saint-Amour, D., & Dewailly, E. (2009). The relation of lead neurotoxicity to the event-related potential P3b component in Inuit children from arctic Québec. *Neurotoxicology*, *30*(6), 1970–1977. doi:10.1016/j.neuro.2009.06.008

Bradette-Laplante, M., Courtemanche, Y., Desrochers-Couture, M., Forget-Dubois, N., Bélanger, R., Ayotte, P., Jacobson, J., Jacobson, S., & Muckle, G. (2020). Food insecurity and psychological distress in Inuit adolescents of Nunavik. *Public Health Nutrition*, *23*(14), 2615–2625. <https://doi.org/10.1017/S1368980020000117>

Brubaker, C. J., Dietrich, K. N., Lanphear, B. P., & Cecil, K. M. (2010). The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. *Neurotoxicology*, *31*, 259–266. doi:10.1016/j.neuro.2010.03.004

Brubaker, C. J., Schmithorst, V. J., Haynes, E. N., Dietrich, K. N., Egelhoff, J. C., Lindquist, D. M., Lanphear, B., & Cecil, K. M. (2009). Altered myelination and axonal integrity in adults with childhood lead exposure: a diffusion tensor imaging study. *Neurotoxicology*, *30*(6), 867–875. doi:10.1016/j.neuro.2009.07.007

Budde, M. D., Janes, L., Gold, E., Turtzo, L. C., & Frank, J. A. (2011). The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections. *Brain: A Journal of Neurology*, *134*(8), 2248–2260. doi:10.1093/brain/awr161

Budde, M. D., Xie, M., Cross, A. H., & Song, S. K. (2009). Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *Journal of Neuroscience*, *29*(9), 2805–2813. doi:10.1523/JNEUROSCI.4605-08.2009

Canfield, R. L., Henderson, C. R., Jr., Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A., & Lanphear, B. P. (2003). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *New England Journal of Medicine*, *348*(16), 1517-1526. doi:10.1056/NEJMoa022848 [doi]348/16/1517

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

Cecil, K. M., Brubaker, C. J., Adler, C. M., Dietrich, K. N., Altaye, M., Egelhoff, J. C., Wessel, S., Elangovan, I., Hornung, R., Jarvis K., & Lanphear, B. P. (2008). Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *PLoS Medicine*. doi:10.1371/journal.pmed.0050112

Chen, S., Kang, Z., Hu, X., Hu, B., & Zou, Y. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain in patients with Alzheimer’s disease and cerebrovascular lesions. *Journal of Zhejiang University*, *8*(4), 242–247. doi:10.1631/jzus.2007.B0242

Chen, A., Dietrich, K. N., Ware, J. H., & Radcliffe, J. (2005). IQ and blood lead from 2 to 7 years of age: are the effects in older children the residual of high blood lead concentrations in 2-year-olds? *Environmental Health Perspectives*, *113*(5), 597–601. doi:10.2307/3436251

Chen, Y. C., Guo, Y. L., Hsu, C. C., & Rogan, W. J. (1992). Cognitive development of Yu-Cheng (“oil disease”) children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA*, *268*(22), 3213-3218

Chibowska, K., Baranowska-Bosiacka, I., Falkowska, A., Gutowska, I., Goschorska, M., & Chlubek, D. (2016). Effect of lead (Pb) on inflammatory processes in the brain. *International Journal of Molecular Sciences*. doi:10.3390/ijms17122140

Chu, C. P., Wu, S. W., Huang, Y. J., Chiang, M. C., Hsieh, S. T., & Guo, Y. L. (2019). Neuroimaging signatures of brain plasticity in adults with prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: Altered functional connectivity on functional MRI.

*Environmental Pollution*, 250(2019) 960-968.  
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.105>

Cohen, J. T., Bellinger, D. C., Shaywitz, B. A. (2005). A quantitative analysis of prenatal methylmercury exposure and cognitive development. *American Journal of Preventive Medicine*, 29(4), 353-65. doi:10.1016/j.amepre.2005.06.007

Davidson, P. W., Myers, G. J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloane-Reeves, J., Cernichiari, E., Needham, L., Choi, A., Wang, Y., Berlin, M., & Clarkson, T. W. (1998). Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA*, 280(8), 701-707

Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2016). Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. *Cortex*, 74, 358–369.  
 doi:10.1016/j.cortex.2015.05.017

Debes, F., Budtz-Jørgensen, E., Weihe, P., White, R. F., & Grandjean, P. (2006). Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicology and Teratology*, 28(5), 536–547.  
 doi:10.1016/j.ntt.2006.02.005

Després, C., Beuter, A., Richer, F., Poitras, K., Veilleux, A., Ayotte, P., Dewailly, E., Saint-Amour, D., & Muckle, G. (2005). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(2), 245–257. doi:10.1016/j.ntt.2004.12.001

Dietrich, K. N., Ris, M. D., Succop, P. A., Berger, O. G., & Bornschein, R. L. (2001). Early exposure to lead and juvenile delinquency. *Neurotoxicology and Teratology*, 23(6), 511–518. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(01\)00184-2](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(01)00184-2)

Dolbec, J., Mergler, D., Sousa Passos, C. J., Sousa de Morais, & S., Lebel, J. (2000). Methylmercury exposure affects motor performance of a riverine population of the Tapajos river, Brazilian Amazon, *Int Arch Occup Environ Health*, 73, 195–203

Ekinci, M., Ceylan, E., Keles, S., Cagatay, H. H., Apil, A., Tanyildiz, B. & Uludag, G. (2014). Toxic effects of chronic mercury exposure on the retinal nerve fiber layer and macular and choroidal thickness in industrial mercury battery workers. *Medical Science Monitor*, 20, 1284–1290. doi: 10.12659hns.890756

Éthier, A. A., Muckle, G., Jacobson, S. W., Ayotte, P., Jacobson, J. L., & Saint-Amour, D. (2015). Assessing new dimensions of attentional functions in children

prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm. *Neurotoxicology and Teratology*, 51, 27–34. doi:10.1016/j.ntt.2015.07.005

Éthier, A. A., Muckle, G., Bastien, C., Dewailly, É., Ayotte, P., Arfken, C., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., & Saint-Amour, D. (2012). Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: a prospective electrophysiological study in school-aged children. *Neurotoxicology*. doi:10.1016/j.neuro.2012.05.010

Eto, K., Marumoto, M., & Takeya, M. (2010). The pathology of methylmercury poisoning (Minamata disease). *Neuropathology*. doi:10.1111/j.1440-1789.2010.01119.x

Eto, K. (2000). Minamata disease. *Neuropathology*. doi:10.1046/j.1440-1789.2000.00295.x

Eto, K. (1997). Pathology of Minamata disease. *Toxicologic Pathology*, 25(6), 614–623

Eubig, P. A., Aguiar, A., & Schantz, S. L. (2010). Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1654–1667. doi:10.1289/ehp.0901852

Evans, M. S., Muir, D., Lockhart, W. L., Stern, G., Ryan, M., & Roach, P. (2005). Persistent organic pollutants and metals in the freshwater biota of the Canadian Subarctic and Arctic: an overview. *The Science of the Total Environment*, 351, 94–147. doi:10.1016/j.scitotenv.2005.01.052

Evans, H., Garman, R., & Weiss, B. (1977). Methylmercury: Exposure duration and regional distribution as determinants of neurotoxicity in nonhuman primates. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 41(1), 15–33. doi:10.1016/0041-008X(77)90051-5

Farina, M., Rocha, J. B., & Aschner, M. (2011). Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. *Life sciences*. doi:10.1016/j.lfs.2011.05.019

Feitosa-Santana, C., Costa, M. F., Lago, M. & Ventura, D. F. (2007). Long-term loss of color vision after exposure to mercury vapor. *Braz J Med Biol Res*, 40(3), 409–414



Fisher, M., Arbuckle, T., Liang, C., LeBlanc, A., Gaudreau, E., Foster, W., Haines, D., Davis, K., & Fraser, W. (2016). Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environmental Health*, *15*(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0143-y>

Fortin, M., Bélanger, R., Boucher, O., & Muckle, G. (2015). Temporal trends of alcohol and drug use among Inuit of Northern Quebec, Canada. *International Journal of Circumpolar Health*. <https://doi.org/10.3402/ijch.v74.29146>

Genç, E., Bergmann, J., Tong, F., Blake, R., Singer, W., & Kohler, A. (2011). Callosal connections of primary visual cortex predict the spatial spreading of binocular rivalry across the visual hemifields. *Frontiers in Human Neuroscience*. doi:10.3389/fnhum.2011.00161

Ginsberg, G., & Toal, B. (2009). Quantitative Approach for Incorporating Methylmercury Risks and Omega-3 Fatty Acid Benefits in Developing Species-Specific Fish Consumption Advice. *Environmental Health Perspectives*, *117*(2), 267–275. <https://doi.org/10.1289/ehp.11368>

Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V. W., Needham, L. L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., Debes, F., Murata, K., Simonsen, H., Ellefsen, P., Budtz-Jørgensen, E., Keiding, N., & White, R. F. (2001). Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology and Teratology*, *23*(4), 305–317

Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sørensen, N., Dahl, R., & Jørgensen, P. J. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, *19*(6), 417–428

Gunaydina, M., & Ozsahinb, F. (2017). Transient visual loss: Transient lesion in the splenium of the corpus callosum. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. doi:10.1016/j.tjem.2017.12.004

Hansen, J. C., & Danscher, G. (1997). Organic mercury: an environmental threat to the health of dietary-exposed societies?. *Reviews on Environmental Health*, *12*(2), 107–116

Harada, M. (1995). Minamata disease: methymercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol*, *25*(1), 1–24. doi:10.3109/110408449509089885

- Henry, L., Tremblay, J., Tremblay, S., Lee, A., Brun, C., Lepore, N., Theoret, H., Ellemberg, D., & Lassonde, M. (2011). Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. *Journal of Neurotrauma*, 28(10), 2049–2059. doi:10.1089/neu.2011.1836
- Heyer, D. B., & Meredith, R. M. (2017). Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*, 58, 23-41. doi:10.1016/j.neuro.2016.10.017
- Hong, S. B., Im, M. H., Kim, J. W., Park, E. J., Shin, M. S., Kim, B. M., Yoo, H. J., Cho, I. H., Bhang, S. Y., Hong, Y. C., & Cho, S. C. (2015). Environmental lead exposure and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder symptom domains in a community sample of south korean school-age children. *Environmental Health Perspectives*, 123(3), 271–276. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307420>
- Hutchinson, A. D., Mathias, J. L., Jacobson, B. L., Ruzic, L., Bond, A. N., & Banich, M. T. (2009). Relationship between intelligence and the size and composition of the corpus callosum. *Experimental Brain Research*. doi:10.1007/s00221-008-1604-5
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, É., & Jacobson, S. W. (2015). Relation of prenatal methylmercury exposure from environmental sources to childhood IQ. *Environmental Health Perspectives*, 123(8), 827–833. doi:10.1289/ehp.1408554
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *New England Journal of Medicine*, 335(11), 783-789. doi:10.1056/NEJM199609123351104
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., & Padgett, R. J. (1992). Effects of prenatal PCB exposure on cognitive processing efficiency and sustained attention. *Developmental Psychology*, 28(2), 297–306. doi:10.1037/0012-1649.28.2.297
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., & Humphrey, H. E. (1990). Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *The Journal of Pediatrics*, 116(1), 38-45
- Jacobson, S. W., Fein, G. G., Jacobson, J. L., & Schwartz, P. M. (1985). The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Development*, 56(4), 853–860. doi:10.2307/1130097

Jedrychowski, W., Perera, F. P., Jankowski, J., Mrozek-Budzyn, D., Mroz, E., Flak, E., Susan, E., Skarupa, A., & Lisowska-Miszczyk, 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. doi:10.1159/000203075

Jedrychowski, W., Perera, F., Jankowski, J., Rauh, V., Flak, E., Caldwell, K. L., Jones, R. L., Pac, A., & Lisowska-Miszczyk, I. (2008). Prenatal low-level lead exposure and developmental delay of infants at age 6 months (Krakow inner city study). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *211*(3), 345–351. doi:10.1016/j.ijheh.2007.07.023

Jiang, Q., Qu, C., Chopp, M., Ding, G. L., Davarani, S. P., Helpern, J. A., Jensen, J. H., Zhang, Z. G., Li, L., Lu, M., Kaplan, D., Hu, J., Shen, Y., Kou, Z., Li, Q., Wang, S., & Mahmood, A. (2011). MRI evaluation of axonal reorganization after bone marrow stromal cell treatment of traumatic brain injury. *NMR in Biomedicine*, *24*(9), 1119-1128. doi:10.1002/nbm.1667

Jiang, Y. M., Long, L. L., Zhu, X. Y., Zheng, H., Fu, X., Ou, S. Y., Wei, D. L., Zhou, H. L., & Zheng, W. (2008). Evidence for altered hippocampal volume and brain metabolites in workers occupationally exposed to lead: A study by magnetic resonance imaging and 1H magnetic resonance spectroscopy. *Toxicology Letters*, *181*(2), 118–125. doi:10.1016/j.toxlet.2008.07.009

Julvez, J., Debes, F., Weihe, P., Choi, A., & Grandjean, P. (2010). Sensitivity of continuous performance test (CPT) at age 14 years to developmental methylmercury exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, *32*(6), 627–632. doi:10.1016/j.ntt.2010.08.001

Jusko, T. A., Junior, H. C., & Lanphear, B. P. (2008). Blood lead concentrations <10 µg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environmental Health Perspectives*, *116*(2), 243–248. doi:10.1289/ehp.10424

Kenny, T. A., Hu, X., Kuhnlein, H., Wesche, S., & Chan, H. (2018). Dietary sources of energy and nutrients in the contemporary diet of Inuit adults: results from the 2007–08 Inuit Health Survey. *Public Health Nutrition*, *21*(7), 1319–1331. <https://doi.org/10.1017/S1368980017003810>

Koopman-Esseboom, C., Weisglas-Kuperus, N., De Ridder, M. A. J., Van Der Paauw, C. G., Tuinstra, L. G. M., Sauer, P. J. J. (1996). Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics*, *97*, 700–706

Korogi, Y., Takahashi, M., Okajima, T., & Eto, K. (1994). MR findings of Minamata disease—organic mercury poisoning. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *15*(8), 1575–1578. doi:10.1002/jmri.1880080210

Kral, M. (2012). Postcolonial Suicide Among Inuit in Arctic Canada. *Culture, Medicine, and Psychiatry*, *36*(2), 306–325. <https://doi.org/10.1007/s11013-012-9253-3>

La Rocca, C., & Mantovani, A. (2006). From environment to food: the case of PCB, *Ann Ist Super Sanità*, *42*(4), 410-416

Langevin, L. M., Macmaster, F. P., Crawford, S., Lebel, C., & Dewey, D. (2014). Common white matter microstructure alterations in pediatric motor and attention disorders. *The Journal of Pediatrics*. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.018

Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., & Yolton, K. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environmental Health Perspectives*, *113*(7), 894–899. doi:10.2307/3436211

Learning Disabilities Association of Canada (LDAC). (2011). Prevalance of Learning Disabilities.

Legrand, M., Feeley, M., Tikhonov, C., Schoen, D., & Li-Muller, A. (2010). Methylmercury blood guidance values for Canada. *Canadian Journal of Public Health*, *101*(1), 28–31. <https://doi.org/10.1007/BF03405557>

Lemire, M., Kwan, M., Laouan-Sidi, A. E., Muckle, G., Pirkle, C., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2015). Local country food sources of methylmercury, selenium and omega-3 fatty acids in Nunavik, Northern Quebec. *Science of The Total Environment*, *509*, 248–259. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.07.102>

Li, Y., Wu, P., Liang, F., One, H. W. (2015). The microstructural status of the corpus callosum is associated with the degree of motor function and neurological deficit in stroke patients. *PLoS One*. doi:10.1371/journal.pone.0122615

Lindquist, D. M., Beckwith, T., & Cecil, K. M. (2015). Prenatal and early postnatal lead exposure in mice: neuroimaging findings. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, *5*(4), 511–518. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.07.01

- Longnecker, M. P., Rogan, W. J., & Lucier, G. (1997). The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBS (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annual Review of Public Health, 18*, 211–244. doi:10.1146/annurev.publhealth.18.1.211
- López-Larrubia, P., & Cauli, O. (2011). Alterations of apparent diffusion coefficient (ADC) in the brain of rats chronically exposed to lead acetate. *Toxicology, 281*(2011), 1–6. doi:10.1016/j.tox.2010.12.009
- Malfa, G. A., Tomasello, B., Sinatra, F., Villaggio, G., Amenta, F., Avola, R., & Renis, M. (2014). “Reactive” response evaluation of primary human astrocytes after methylmercury exposure. *Journal of Neuroscience Research, 92*(1), 95–103. doi:10.1002/jnr.23290
- Marsh, D. O., Myers, G. J., Clarkson, T. W., Amin-Zaki, L., Tikriti, S., & Majeed, M. A. (1980). Fetal methylmercury poisoning: clinical and toxicological data on 29 cases. *Ann Neurol, 7*, 348–353.
- Marshall, A. T., Betts, S., Kan, E. C., McConnell, R., Lanphear, B. P., & Sowell, E. R. (2020). Association of lead-exposure risk and family income with childhood brain outcomes. *Nature Medicine, 26*(1), 91–97. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0713-y>
- Mayer, A. R., Ling, J., Mannell, M. V., Gasparovic, C., Phillips, J. P., Doezema, D., Reichard, R., & Yeo, R. A. (2010). A prospective diffusion tensor imaging study in mild traumatic brain injury. *Neurology, 74*(8), 643–650. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d0ccdd
- McFarlane, A., Searle, A., Hooff, M., Baghurst, P., Sawyer, M., Galletly, C., Malcolm, R., Sim, E., Levina, S., & Clark, L. (2013). Prospective associations between childhood low-level lead exposure and adult mental health problems: The Port Pirie cohort study. *Neurotoxicology, 39*, 11–17. doi:10.1016/j.neuro.2013.08.003
- Meng, X. M., Ruan, D. Y., Kang, L. D., Zhu, D. M., She, J. Q., Zheng, L. L., & Li, X. H. (2003). Age-related morphological impairments in the rat hippocampus following developmental lead exposure: an MRI, LM and EM study. *Environmental Toxicology and Pharmacology, 13*(2003), 187–197. doi:10.1016/S1382-6689(02)00159-X
- Montgomery, K. S., Mackey, J., Thuett, K., Ginestra, S., Bizon, J. L., & Abbott, L. C. (2008). Chronic, low-dose prenatal exposure to methylmercury impairs motor and mnemonic function in adult C57/B6 mice. *Behavioural Brain Research, 181*(1–2), 103–111. doi:10.1016/j.bbr.2008.03.008

- Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, *51*(5), 527-539. doi:10.1016/j.neuron.2006.08.012
- Muckle, G., & Ayotte, P. (2001). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environmental Health Perspectives*, *109*(12), 1291–1299
- Mukuno, K., Ishikawa, S., & Okamura, R. (1981). Grating test of contrast sensitivity in patients with Minamata disease. *British Journal of Ophthalmology*, *65*, 284-290
- Murata, K., Grandjean, P., & Dakeishi, M. (2007). Neurophysiological evidence of methylmercury neurotoxicity. *American Journal of Industrial Medicine*, *50*(10), 765–771
- Murata, K., Weihe, P., Renzoni, A., Debes, F., Vasconcelos, R., Zino, F., Araki, S., Jørgensen, P. J., White, R. F., & Grandjean, P. (1999). Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicology and Teratology*, *21*(4), 343–348
- Myers, G. J., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., Palumbo, D., Cernichiari, E., Sloane-Reeves, J., Wilding, G. E., Kost, J., Huang, L. S., Clarkson, T.W. (2003). Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *The Lancet*, *361*(9370), 1686-1692. doi:10.1016/S0140-6736(03)13371-5
- Needham, L. L., Grandjean, P., & Heinzow, B. (2010). Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environmental science & technology*, *45*(3), 1121–1126. doi:10.1021/es1019614
- Nigg, J. T., Nikolas, M., Knottnerus, M. G., Kavanagh, K., & Friderici, K. (2010). Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure level. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *51*(1), 58–65. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02135.x
- Pirkle, C., Lucas, M., Dallaire, R., Ayotte, P., Jacobson, J., Jacobson, S., Dewailly, E., & Muckle, G. (2014). Food insecurity and nutritional biomarkers in relation to stature in Inuit children from Nunavik. *Canadian Journal of Public Health*, *105*(4), e233 —e238. <https://doi.org/10.17269/cjph.105.4520>

- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Bégin, G., Desrosiers, C., Després, C., Saint-Amour, D., & Poitras, K. (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, *31*(1), 17-25. doi:10.1016/j.neuro.2009.10.008
- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2007). The relation of low-level prenatal lead exposure to behavioral indicators of attention in Inuit infants in Arctic Quebec. *Neurotoxicology and Teratology*, *29*(5), 527–537. doi:10.1016/j.ntt.2007.07.002
- Pontual, M., Ayotte, P., Little, M., Furgal, C., Boyd, A., Muckle, G., Avard, E., Ricard, S., Gauthier, M.-J., Sidi, E., & Lemire, M. (2020). Seasonal variations in exposure to methylmercury and its dietary sources among pregnant Inuit women in Nunavik, Canada. *Science of The Total Environment*, *755*, 143–196. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143196>
- Porta, M., & Zumeta, E. (2002). Implementing the Stockholm treaty on persistent organic pollutants. *Occupational and Environmental Medicine*, *59*(10), 651–652. doi:10.1136/oem.59.10.651
- Porterfield, S. P. (1994). Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environmental Health Perspectives*, *102*, 125–130
- Ralston, N., & Raymond, L. (2010). Dietary selenium's protective effects against methylmercury toxicity. *Toxicology*, *278*(1), 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.06.004>
- Ramon, R., Murcia, M., Aguinagalde, X., Amurrio, A., Llop, S., Ibarluzea, J., Lertxundi, A., Alvarez-Pedrerol, M., Casas, M., Vioque, J., Sunyer, J., Tardon, A., Martinez-Arguelles, B., & Ballester, F. (2011). Prenatal mercury exposure in a multicenter cohort study in Spain. *Environmental International*, *37*(3), 597-604. doi:10.1016/j.envint.2010.12.004
- Reyes, J. W. (2015). Lead exposure and behavior: effects on antisocial and risky behavior among children and adolescents. *Economic Inquiry*. doi:10.3386/w20366
- Rice, D., & Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, *108*, 511–533

Ritter, R., Scheringer, M., MacLeod, M., Moeckel, C., Jones, K. C., & Hungerbühler, K. (2010). Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom. *Environmental Health Perspectives*, *119*(2), 225–231. doi:10.1289/ehp.1002211

Riva, E., Grandi, F., Massetto, N., Radaelli, N., Giovannini, M., Zetterström, R., Agostoni, C. (2004). Polychlorinated biphenyls in colostral milk and visual function at 12 months of life. *Acta Paediatrica*, *93*(8), 1103–1107. doi:10.1080/08035250410014890

Rodrigues, A. R., Souza, C. R., Braga, A. M., Rodrigues, P. S., Silveira, A.T., Damin, E. T. B., Côrtes, M. I. T., Castro, A. J. O., Mello, G. A., Vieira, J. L. F., Pinheiro, M. C. N., Ventura, D. F., & Silveira, L. C. L. (2007). 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. (1991). PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol*, *1*, 407–413

Rogan, W. J., Gladen, B. C., Hung, K. L., Koong, S. L., Shih, L. Y., Taylor, J. S., Wu, Y. C., Yang, D., Ragan, N. B., & Hsu, C. C. (1988). Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science*, *241*, 334–336

Saint-Amour, D., Roy, M. S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, E., Després, C., Gingras, S., & Muckle G. (2006). Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology*. doi:10.1016/j.neuro.2006.02.008

Sakamoto, M., Nakano, A., Kajiwara, Y., Naruse, I., & Fujisaki, T. (1994). Neurobehavioral methods and effects in occupational and environmental health. Part XI: animal studies. *Academic Press*. doi:10.1016/B978-0-12-059785-7.50085-5

Salgueiro-Barboni, M. T., Feitosa-Santana, C., Zachi, E. C., Lago, M., Antunes-Teixeira, R. A., Taub, A., da Costa, M. F., de Lima-Silveira, L. C., & Ventura, D. F. (2009). Preliminary findings on the effects of occupational exposure to mercury vapor below safety levels on visual and neuropsychological functions. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *51*(12), 1403–1412. doi:10.1097/JOM.Ob013e3181 bca9ea

Santé Canada. (2019). Cinquième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête



canadienne sur les mesures de la santé Cycle 5 (2016 à 2017).  
[www.santecanada.gc.ca/biosurveillance](http://www.santecanada.gc.ca/biosurveillance)

Santé Canada. (2013). Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009 à 2011).  
[www.santecanada.gc.ca/biosurveillance](http://www.santecanada.gc.ca/biosurveillance)

Santé Canada (2011). Aliments et nutrition : Le plomb. [www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/envIRON/lead\\_plomb-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/envIRON/lead_plomb-fra.php)

Sbardella, E., Tona, F., Petsas, N., & Pantano, P. (2013). DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Multiple Sclerosis International*. doi:10.1155/2013/671730

Schnaas, L., Rothenberg, S. J., Perroni, E., Martínez, S., Hernández, C., & Hernández, R. M. (2000). Temporal pattern in the effect of postnatal blood lead level on intellectual development of young children. *Neurotoxicology and Teratology*, 22(6), 805–810

Schwartz, B. S., Caffo, B., Stewart, W. F., Hedlin, H., James, B. D., Yousem, D., & Davatzikos, C. (2010). Evaluation of cumulative lead dose and longitudinal changes in structural MRI in former organolead workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52(4), 407–414. doi:10.1097/JOM.0b013e3181d5e386

Selevan, S. G., Kimmel, C. A., & Mendola, P. (2000). Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environmental Health Perspectives*, 108(3), 451–455

Seo, J., L., Byung-Kook, Jin, S. U., Jang, K. E., Park, J. W., Kim, Y. T., Park, S. J., Jeong, K. S., Park, J., Kim, A., Kim, Y., Chang, Y. (2015). Altered executive function in the lead-exposed brain: A functional magnetic resonance imaging study, *Neurotoxicology*, 50(2015), 1–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2015.07.002>

Seo, J., Lee, B. K., Jin, S. U., Park, J. W., Kim, Y. T., Ryeom, H. K., Lee, J., Jin Suh, K. J., Kim, S. H., Park, S. J., Jeong, K. S., & Ham, J. O. (2014). Lead-induced impairments in the neural processes related to working memory function. *PLoS one*, 9(8), e105308. doi:10.1371/journal.pone.0105308

Sheehy, T., Kolahdooz, F., Roache, C., & Sharma, S. (2015). Traditional food consumption is associated with better diet quality and adequacy among Inuit adults in Nunavut, Canada. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66(4), 445–451. <https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1035232>

Shenton, M. E., Hamoda, H. M., Schneiderman, J. S., Bouix, S., Pasternak, O., Rathi, Y., Vu, M. A., Purohit, M. P., Helmer, K., Koerte, I., Lin, A. P., Westin, C. F., Kikinis, R., Kubicki, M., Stern, R. A., & Zafonte, R. (2012). A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behavior*, *6*(2), 137-192. doi:10.1007/s11682-012-9156-5

Sinkkonen, S., & Paasivirta, J. (2000). Degradation half-life times of PCDDs, PCDFs and PCBs for environmental fate modeling. *Chemosphere*, *40*(9), 943-949

Song, S. K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S. J., Sun, S. W., Cross, A.H., & Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.01.028

Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. doi:10.1006/nimg.2002.1267

Stewart, P. W., Lonky, E., Reihman, J., Pagano, J., Gump, B. B., & Darvill, T. (2008). The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environmental Health Perspectives*, *116*(10), 1416–22. doi:10.1289/ehp.11058

Stewart, W. F., Schwartz, B. S., Davatzikos, C., Shen, D., Liu, D., Wu, X., Todd, A. C., Shi, Bassett, S., & Youssef, D. (2006). Past adult lead exposure is linked to neurodegeneration measured by brain MRI. *Neurology*, *66*, 1476–1484. doi:10.1212/01.wnl.0000216138.69777.15

Stewart, P., Fitzgerald, S., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., Pagano, J., & Hauser, P. (2003). Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environmental Health Perspectives*. *111*, 1670–1677 (2003). doi:10.1289/ehp.6173

Struzynska, L., Dabrowska-Bouta, B., Koza, K., & Sulkowski, G. (2007). Inflammation-like glial response in lead-exposed immature rat brain. *Toxicological Sciences*. *95*(1), 156-162. doi: 10.1093/toxsci/kfl134

Surkan, P. J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., McKinlay, S., & Bellinger, D. C. (2007). Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology*, *28*(6), 1170–1177. doi:10.1016/j.neuro.2007.07.007

Suzuki, Y., Matsuzawa, H., & Kwee, I. L. (2003). Absolute eigenvalue diffusion tensor analysis for human brain maturation. *NMR in biomedicine*, *16*(5), 257–260. doi:10.1002/nbm.848

Takeuchi, H., Sekiguchi, A., Taki, Y., Yokoyama, S., Yomogida, Y., Komuro, N., Yamanouchi, T., Suzuki, S., & Kawashima, R. (2010). Training of working memory impacts structural connectivity. *The Journal of Neuroscience*. doi:10.1523/JNEUROSCI.4611-09.2010

Thompson, C. C., & Potter, G. B. (2000). Thyroid hormone action in neural development. *Cerebral Cortex*, *10*, 939–945

Torres-Rojas, C., & Jones, B. C. (2018). Sex differences in neurotoxicogenetics. *Frontiers in Genetics*, *9*, 196. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00196>

Ulbrich, B., & Stahlmann, R. (2004). Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) : a systematic review of experimental data. *Archives of Toxicology*, *78*(5), 252–268. doi:10.1007/s00204-003-0519-y

Urban, P., Lukas, E., Nerudova, J., Cabelkova, Z. & Cikrt, M. (1999). Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors. *Eur J Neurol*, *6*(5), 571–577

Verner, M. A., Hart, J. E., Sagiv, S. K., Bellinger, D. C., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2015). Measured prenatal and estimated postnatal levels of polychlorinated biphenyls (PCBs) and ADHD-related behaviors in 8-year-old children. *Environmental Health Perspectives*, *123*(9), 888–894. doi:10.1289/ehp.1408084

Verner, M. A. A., Plusquellec, P., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Charbonneau, M., & Haddad, S. (2010). Alteration of infant attention and activity by polychlorinated biphenyls: unravelling critical windows of susceptibility using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Neurotoxicology*, *31*(5), 424–431. doi:10.1016/j.neuro.2010.05.011

Vreugdenhil, H. J., Van Zanten, G. A., Brocaar, M. P., Mulder, P. G., & Weisglas-Kuperus, N. (2004). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *46*(6), 398–405

Vreugdenhil, H. J., Lanting, C. I., Mulder, P. G., Boersma, E. R., Weisglas-Kuperus, N. (2002). Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and

motor abilities in Dutch children at school age. *The Journal of Pediatrics*.  
doi:10.1067/mpd.2002.119625

Walkowiak, J., Wiener, J. A., Fastaben, A., Heinzow, B., Krämer, U., Schmidt, E., Steingrüber, H., Wundram, S., & Winneke, G. (2001). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*, *358*, 1602–1607

Wasserman, G. A., Liu, X., Popovac, D., Factor-Litvak, P., Kline, J., Waternaux, C., Lolocono, N., & Graziano, J. H. (2000). The Yugoslavia Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicology and Teratology*, *22*(6), 811–818

White, R. F., Palumbo, C. L., Yurgelun-Todd, D. A., Heaton, K. J., Weihe, P., Debes, F., & Grandjean, P. (2011). Functional MRI approach to developmental methylmercury and polychlorinated biphenyl neurotoxicity. *Neurotoxicology*.  
doi:10.1016/j.neuro.2011.04.001

Wilde, E. A., McCauley, S. R., Hunter, J. V., Bigler, E. D., Chu, Z., Wang, Z. J., Hanten, G. R., Troyanskaya, M., Yallampalli, R., Li, X., Chia, J., & Levin, H. S. (2008). Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents. *Neurology*, *70*, 948-955. doi:10.1212/01.wnl.0000305961.68029.54

Wright, J. P., Dietrich, K. N., Ris, M. D., Hornung, R. W., Wessel, S. D., Lanphear, B. P., Ho, M., & Rae, M. N. (2008). Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. *PLoS Medicine*, *5*(5):e101.  
doi:10.1371/journal.pmed.0050101

Yaginuma-Sakurai, K., Murata, K., Iwai-Shimada, M., Nakai, K., Kurokawa, N., Tatsuta, N., & Satoh, H. (2012). Hair-to-blood ratio and biological half-life of mercury: experimental study of methylmercury exposure through fish consumption in humans. *The Journal of Toxicological Sciences*, *37*(1), 123-130

Yorifuji, T., Murata, K., Bjerve, K. S., Choi, A. L., Weihe, P., & Grandjean, P. (2013). 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., & Luo, J. M. (1994). Disordered behavior in the early-born Taiwan Yucheng children. *Chemosphere*, *29*(9-11), 2413-2422. doi:0045-6535(94) 90410-3

Yuan, W., Holland, S. K., Cecil, K. M., Dietrich, K. N., Wessel, S. D., Altaye, M., Hornung, R. W., Ris, D., Egelhoff, J. C., & Lanphear, B. P. (2006). The impact of early childhood lead exposure on brain organization: a functional magnetic resonance imaging study of language function. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2006-0467

Zhang, Y., & Burock, M. A. (2020). Diffusion tensor imaging in Parkinson's Disease and parkinsonian syndrome: a systematic review. *Frontiers in Neurology*. doi:10.3389/fneur.2020.531993