

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

IMPACTS DE L'EXPOSITION AUX CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX SUR LA RECHERCHE DE
SENSATIONS FORTES ET LE CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE CHEZ LES ADOLESCENTS INUITS DU
NUNAVIK

THÈSE

PRÉSENTÉ(E)

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

AVRIL GAGNON-CHAUVIN

SEPTEMBRE 2024

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.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

Quand j'ai commencé à composer cette longue partition qu'est ma thèse, chaque note semblait un peu posée au hasard sur la portée. Pourtant, au fil des saisons, je suis parvenue à accomplir un projet dont je suis aujourd'hui très fière. À l'aube de clore mon doctorat, je tiens à remercier ceux qui ont été les musiciens de l'ombre, ayant chacun joué un rôle crucial dans mon parcours.

À mes parents, Paule et Michel. Votre support émotionnel, académique et financier a été le socle sur lequel j'ai pu tracer mon chemin vers l'université. Votre curiosité intellectuelle a été une source d'inspiration, et votre dévotion à nourrir le petit lapin dans ma tête lui a permis d'explorer sans retenue. Sans votre foi en ma petite musique intérieure, jamais cette thèse n'aurait atteint sa pleine expression. Et à ma sœur, Pierra, ma fan numéro *uno* : même si le sujet de ma thèse restera peut-être toujours un peu un mystère pour toi, ton soutien a été constant et inconditionnel, merci mille fois.

À Christophe, mon rythme de fond, mon métronome. Ta patience, ton écoute et ton calme ont été mon havre de paix au cœur des tempêtes auxquelles j'ai fait face. Tu as été mon audience jusqu'à la toute fin, toujours prêt à écouter mes ébauches et à m'aider comme tu le pouvais. Merci d'être le meilleur amoureux qui soit, depuis le tout début.

Aux femmes de ma vie, mes amies d'amour, merci pour les doux moments et les rires à n'en plus finir qui m'ont offert des petits répit bien mérités. Merci d'avoir continué à croire en moi, même dans les longueurs, quand ça vous semblait interminable. Vos encouragements et votre bienveillance ont su me rappeler que chaque petit pas, chaque étape, en valait la peine pour mener à terme ce projet.

À mes collègues de classe et de laboratoire, avec qui j'ai partagé les défis des processus de bourses, du PRD, du CSP, des internats et des publications, vous avez été des compagnons de route incomparables. Et à mon armée de l'air préférée (ceux qui savent, savent), avec qui on a su former un ensemble on-ne-peut-plus harmonieux, dont j'espère que les liens perdureront bien au-delà de cette aventure académique.

À mes superviseuses cliniques, Isabelle, Marie-Julie, Maya, Laurie-Anne. Vous m'avez accueillie à bras ouverts dans votre univers, me permettant de trouver ma voix comme professionnelle clinicienne. Une ovation toute spéciale à Véronique, mentore, amie et confidente, dont les enseignements et le soutien m'ont été et me sont toujours infiniment précieux.

Et enfin, à Dave, le chef d'orchestre, mon directeur. Lorsque tu m'as reçue la première fois en ce froid après-midi de novembre 2017, tu m'as non seulement ouvert la porte de ton bureau mais aussi celle d'un monde que j'aspirais à découvrir. Tu m'as offert ta confiance, une confiance que je ne m'accordais pas encore moi-même à l'époque. C'est grâce à toi que j'ai plongé tête première dans ce merveilleux monde de la neuropsychologie et que je me sens fièrement sur mon X professionnel aujourd'hui.

À vous tous, qui avez été les lignes directrices de cette partition, les silences entre les mesures pour me permettre de prendre le temps de profiter de chaque instant, à vous qui m'avez épaulée durant les crescendos comme les decrescendos, je vous remercie du fond du cœur.

Je tiens aussi à remercier les organismes subventionnaires (FRQS, UQÀM, CRCSJ) pour l'octroi de bourses d'excellence et de bourses d'études m'ayant soutenue dans l'accomplissement de mes travaux tout au long de mon parcours.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	ix
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xi
RÉSUMÉ	xii
ABSTRACT	xiv
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 CONTEXTE THÉORIQUE	5
1.1 Aspects comportementaux et neurobiologique du traitement de la récompense à l'adolescence	5
1.1.1 Processus développementaux de la récompense	5
1.1.2 Recherche de sensations fortes.....	6
1.1.3 Le circuit neurologique de la récompense	8
1.1.3.1 Boucle corticostriatale limbique et circuit mésolimbique	8
1.1.3.2 Corrélats structurels du traitement des récompenses et des punitions	10
1.2 Les contaminants environnementaux et leurs effets neurocomportementaux	12
1.2.1 Biphényles polychlorés (BPCs).....	12
1.2.2 Mercure (Hg).....	13
1.2.3 Plomb (Pb)	14
1.2.4 Mécanismes d'actions neurotoxiques	15
1.3 Exposition aux contaminants environnementaux et circuit de la récompense	16
1.3.1 Biphényles polychlorés (BPCs).....	16
1.3.2 Mercure (Hg).....	17
1.3.3 Plomb (Pb)	18
1.4 L'apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)	19
1.5 Objectifs et hypothèses de recherche	20
1.5.1 Étude 1.....	21
1.5.2 Étude 2.....	21
CHAPITRE 2 ÉTUDE 1 – Pre- and postnatal exposure to legacy environmental contaminants and sensation seeking in Inuit adolescents from Nunavik	23
2.1 Abstract.....	25
2.2 Introduction	25

2.3	Materials and Methods.....	28
2.3.1	Study setting and population	28
2.3.2	Ethical considerations.....	29
2.3.3	Biospecimen collection and chemical analyses.....	30
2.3.4	Sensation seeking assessment.....	31
2.3.5	Potential confounding variables.....	31
2.3.6	Statistical analyses.....	32
2.4	Results.....	33
2.5	Discussion	37
2.5.1	Strengths and limitations.....	40
2.6	Conclusion.....	41
2.7	Acknowledgements	41
2.8	Funding	42
2.9	References	42
CHAPITRE 3 ÉTUDE 2 – Brain gray matter volume of reward-related structures in Inuit adolescents pre- and postnatally exposed to lead, mercury and polychlorinated biphenyls.....		49
3.1	Abstract.....	51
3.1.1	Highlights	51
3.2	Introduction	52
3.3	Materials and Methods.....	54
3.3.1	Study setting and population	54
3.3.2	Ethical considerations.....	56
3.3.3	Biospecimen collection and chemical analyses.....	57
3.3.4	Structural magnetic resonance imaging.....	57
3.3.5	Potential confounding variables.....	58
3.3.6	Sensation seeking and affect assessment	60
3.3.7	Statistical analyses.....	61
3.4	Results.....	62
3.5	Discussion	66
3.5.1	Strengths and limitations.....	71
3.6	Conclusion.....	71
3.7	Acknowledgements	72
3.8	Funding	72
3.9	References	72
CHAPITRE 4 DISCUSSION GÉNÉRALE.....		83
4.1	Synthèse des résultats	83
4.1.1	Étude 1.....	83
4.1.2	Étude 2.....	84

4.1.3	Mise en commun des deux études.....	86
4.2	La recherche de sensations fortes versus l'impulsivité	91
4.3	Différences sexuelles et implications endocriniennes	93
4.4	L'affect comme facteur clé	97
4.5	Forces et limites de la thèse et perspectives futures	100
4.5.1	Étude longitudinale.....	100
4.5.2	Utilisation de l'imagerie cérébrale	101
4.5.3	Mesures de la sensibilité à la récompense à l'adolescence	103
4.5.4	Prise en compte des facteurs épidémiologiques.....	104
4.6	Implications cliniques et pistes d'intervention.....	106
	CONCLUSION.....	109
	ANNEXE A Tableau S2.1 (Étude 1).....	111
	ANNEXE B Tableau S2.2 (Étude 1).....	112
	ANNEXE C Tableau S2.3 (Étude 1).....	113
	ANNEXE D Figure S3.1 (Étude 2)	114
	ANNEXE E Tableau S3.1 (Étude 2)	115
	ANNEXE F Figure S3.2 (Étude 2).....	116
	ANNEXE G Figure S3.3 (Étude 2)	118
	ANNEXE H Tableau S3.2 (Étude 2).....	119
	ANNEXE I Tableau S3.3 (Étude 2).....	120
	ANNEXE J CHAPITRE DE LIVRE - Environmental toxic agents: The impact of heavy metals and organochlorides on brain development	121
	RÉFÉRENCES	142

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Flowchart for recruitment and follow-up of study participants from November 1993 to February 2016.....	29
Figure 3.1 Flowchart for recruitment and follow-up of study participants from November 1993 to February 2016.....	56
Figure 3.2 Brain T1 MRI approximate template showing bilateral nucleus accumbens, caudate nucleus, putamen, amygdala, orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex.....	58
Figure 3.3 Directed acyclic graph (DAG) showing the minimal and sufficient adjustment set (in pink) included in regression models assessing associations between exposure to contaminants and grey matter volumes in selected ROIs.....	60

LISTE DES TABLEAUX

Table 2.1 Descriptive characteristics of the study sample	34
Table 2.2 Associations between cord, child and adolescent environmental contaminant exposures and sensation seeking scores during adolescence (N = 212)	36
Table 3.1 Descriptive characteristics of the neuroimaging study sample (n = 77) and the remaining NCDS-adolescent participants (n = 135)	63
Table 3.2 Associations between cord, child and adolescent blood Pb, Hg and PCB-153 concentrations (log) and gray matter volume (mm ³) of reward-related brain regions at age 18 (n=77)	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Abréviations en français

ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
BPCs : Biphényles polychlorés
c.-à-d. : C'est-à-dire
CHU : Centre hospitalier universitaire
DA : Dopamine endogène
DHA : Acide docosahexaénoïque
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
Etc. : *Et cetera*
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
Hg : Mercure
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LCR : Liquide céphalo rachidien
MAO : Monoamine oxydase
MeHg : Méthylmercure
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
p. ex. : Par exemple
Pb : Plomb
QI : Quotient intellectuel
SNC : Système nerveux central
TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

Abbreviations in English

ACC : Anterior Cingular Cortex
BAS : Behavioural Approach System
BIS : Behavioural Inhibition System
BSSS-4 : Brief Sensation-Seeking Scale – 4 items
CAT12 : Computational Anatomy Toolbox
CI : Confidence interval
DAG : Directed acyclic graph
DARTEL : Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
DBM : Deformation-based morphometry
DRL : Differential reinforcement of low rate
DTI : Diffusion tensor magnetic resonance imaging
e.g. : *exempli gratia* / for example
FDR : False Discovery Rate
FIML : Full information maximum likelihood
GMV : Gray matter volume
i.e. : *id est* / that is
ICV : Intracranial volume
IQ : Intelligence quotient
IRT : Inter-response times
Log10 : Logarithm base 10

MCAR : Missing completely at random
MIDT : Monetary Incentive Delay Task
MPRAGE : Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo
MRI : Magnetic resonance imagery
nAcc : Nucleus accumbens
NCDS : Nunavik Child Development Study
NEX : Number of EXperiments
NIH : National Institutes of Health
OFC : Orbitofrontal cortex
PANAS : Positive and Negative Affect Scale
PCB-153 : Polychlorinated Biphenyl – congener 153
PCBs : Polychlorinated Biphenyls
ROI : Region-of-interest
SBM : Surfaced-based morphometry
SD : Standard deviation
Se : Selenium
SES : Socioeconomic status
SS-2 : Sensation-Seeking – 2 items
TR/TE : Repetition time / Time to Echo
VBM : Voxel-based morphometry
y/n : Yes/no
yr : Years

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

β ou b : Beta
g/dL : Gram per decilitre
Hz/Px : Hertz by pixel
M : Mean
mL : Millilitre
mm : Milimeters
mm³ : Cubic milimeters
ms : Milliseconds
N : Taille de l'échantillon
n : Taille du sous-échantillon
nmol/L : Nanomol per litre
 ρ : Probability value (p-value)
 r_s : Spearman's coefficient
t : Student's t-test
 $\mu\text{g/dL}$: Microgram per decilitre
 $\mu\text{g/L}$: Microgram per litre
 $\mu\text{mol/L}$: Micromol per litre

RÉSUMÉ

Les Inuits du Nunavik sont fortement exposés à plusieurs contaminants environnementaux tels que le plomb (Pb), le mercure (Hg) et les biphényles polychlorés (BPCs) transportés via les courants atmosphériques et océaniques jusqu'aux régions nordiques, s'accumulant en quantité importante dans les poissons et les mammifères marins qui sont au cœur de l'alimentation inuite traditionnelle. L'exposition chronique à ces contaminants peut engendrer des risques pour la santé, particulièrement chez les enfants qui y sont exposés *in utero* et au cours de leur développement. Alors que plusieurs études ont démontré les impacts des contaminants sur le neurodéveloppement cognitif, peu d'études à ce jour ont examiné l'association entre l'exposition à ces contaminants et le traitement des récompenses chez les humains. En se basant sur les études animales ayant établi un lien entre l'exposition aux contaminants et les altérations comportementales et neurophysiologiques liées au circuit de la récompense, le présent projet a pour but d'explorer les associations entre l'exposition chronique aux contaminants environnementaux et 1) la recherche de sensations fortes et 2) le volume de matière grise des régions mésocorticolimbiques clés du circuit de la récompense.

Cette étude s'inscrit dans une étude longitudinale à grande échelle se penchant sur les impacts de l'exposition périnatale aux contaminants environnementaux sur le développement neurocognitif chez les Inuits du Nunavik (cohorte NCDS). Un total de 212 participants inuits (17 à 21 ans) ont été évalués dans le cadre de ce projet. L'exposition au Pb, au Hg, aux BPCs a été mesurée par le biais d'un prélèvement sanguin du cordon ombilical à la naissance et par le biais de prises de sang à 11 ans et 18 ans. Afin d'examiner la sensibilité à la récompense, tous les participants ont rempli deux questionnaires sur leur propension à la recherche de sensations fortes (BSSS-4 et SS-2). Au près d'un sous-groupe de 77 participants ayant pris part à l'étude de neuroimagerie, le volume de la matière grise des régions mésocorticolimbiques clés a été obtenu à l'aide d'une imagerie par résonance magnétique (IRM). Des régressions multiples multivariées tenant compte de variables de confusion pertinentes ont été effectuées afin d'évaluer les associations entre l'exposition pré- et post-natale aux contaminants et 1) la recherche de sensations fortes autorapportée, et 2) les volumes des structures cérébrales d'intérêt.

Dans notre première étude, l'exposition au Pb à 11 ans et au PCB-153 aux trois temps de mesures était associée à une moindre recherche de sensations fortes chez nos participants, et ce même en ajustant pour la co-exposition aux autres contaminants. L'affect positif modulait ces associations, soulignant la nécessité de prendre en compte les facteurs affectifs lors de l'étude de l'impact des contaminants environnementaux sur les comportements liés au traitement des récompenses. Bien qu'aucun dimorphisme sexuel clair n'ait été mis en évidence, l'exposition au PCB-153 à 11 ans était associée à une moindre recherche de sensations fortes chez les filles, suggérant un possible effet de modération du sexe à prendre en compte dans de futures études. Cette étude met en évidence l'interaction complexe entre l'exposition environnementale, les états affectifs et les tendances comportementales, laquelle mérite une enquête plus approfondie dans d'autres cohortes d'adolescents.

Dans notre seconde étude, l'exposition prénatale au Pb était associée à une réduction des volumes de matière grise dans la majorité des régions d'intérêt, et ce de manière spécifique au sexe. En parallèle, l'exposition au Hg à 11 ans était liée à une réduction de l'amygdale gauche uniquement, tandis que l'exposition aux PBC-153 n'était pas significativement associée à une altération volumétrique des régions d'intérêt. Ces résultats suggèrent que les expositions à ces contaminants durant le développement sont

associées à des altérations structurelles du circuit de la récompense auprès de notre cohorte. Bien que des analyses de médiations soient nécessaires pour établir des liens causaux, les associations observées entre les niveaux sanguins de contaminants et des scores réduits de recherche de sensations fortes permettent de stipuler que de telles associations pourraient être médiées en partie par les modifications structurelles des régions clés du circuit de récompense du cerveau. Des recherches supplémentaires sont toutefois nécessaires pour mieux comprendre l'aspect causal de ces associations et les mécanismes d'actions sous-jacents potentiels.

Les résultats de cette thèse suggèrent que l'exposition au Pb, au Hg et aux BPCs durant le développement serait associée à des altérations du traitement des récompenses sur le plan comportemental et neurologique. Ce projet met en évidence la nécessité de poursuivre les recherches quant aux mécanismes sous-jacents liant l'exposition aux contaminants et aux altérations du traitement des récompenses, en prenant en compte les influences du fonctionnement émotionnel et les différences sexuelles. Approfondir ces aspects permettra de mieux comprendre les répercussions cliniques et comportementales de l'exposition à ces contaminants, offrant ainsi des pistes pour des interventions plus ciblées et efficaces pour améliorer le bien-être des populations affectées.

Mots clés : circuit de récompense; adolescent; Nunavik; recherche de sensations fortes; affect; imagerie par résonance magnétique; régions d'intérêt; plomb; mercure; biphényles polychlorés.

ABSTRACT

Inuit from Nunavik are highly exposed to several environmental contaminants such as lead (Pb), mercury (Hg), and polychlorinated biphenyls (PCBs) transported via atmospheric and oceanic currents to northern regions, accumulating in significant amounts in fish and marine mammals that are central to the traditional Inuit diet. Chronic exposure to these contaminants may pose health risks, especially to children exposed *in utero* and during their development. While several studies have demonstrated the impacts of contaminants on cognitive neurodevelopment, few to date have examined the association between exposure to these contaminants and reward processing in humans. Building on animal studies that have established a link between contaminant exposure and behavioral and neurophysiological alterations related to the reward circuitry, the present project aims to explore the associations between chronic exposure to environmental contaminants and 1) sensation-seeking behaviors and 2) gray matter volume of key mesocorticolimbic regions within the reward circuit.

This study is part of a large-scale longitudinal investigation into the impacts of perinatal exposure to environmental contaminants on neurocognitive development among the Inuit of Nunavik (NCDS cohort). A total of 212 Inuit participants (aged from 17 to 21 years) were evaluated in this project. Exposure to Pb, Hg, and PCBs was measured through cord blood sampling at birth and through blood samples at ages 11 and 18. To assess reward sensitivity, all participants completed two questionnaires on their propensity for sensation-seeking (BSSS-4 and SS-2). For a subgroup of 77 participants who took part in the neuroimaging study, the volume of gray matter in key mesocorticolimbic regions was obtained using a 3T magnetic resonance imagery (MRI) and analyzed using the CAT12 software library. Multivariate multiple regressions accounting for relevant confounding variables were performed to evaluate the associations between pre- and postnatal exposure to contaminants and 1) self-reported data obtained from the questionnaires and 2) morphometric data of the regions-of-interest (ROI).

In our first study, childhood exposure to Pb and PCB-153 at all three measurement times were associated with lower sensation-seeking in our participants, even after adjusting for co-exposure to other contaminants. The study examined the role of affect in the relationship between sensation seeking and contaminant exposure. It was found that positive affect modulated these relationships. This underscores the need to consider affective factors when studying the impact of environmental contaminants on behavior. While clear sexual dimorphism in sensation seeking was not evident, higher PCB-153 levels were associated with lower risk-related sensation seeking in girls, suggesting a potential sex moderation effect. Overall, the study contributes to our understanding of how environmental contaminants may influence adolescent behaviors and highlights the complex interplay between affective states, environmental exposure, and behavioral tendencies, which warrants further investigation in other adolescent populations.

In our second study, prenatal exposure to Pb was associated with a reduction in gray matter volumes in most regions of interest, in a sex-specific manner. Concurrently, exposure to Hg at age 11 was linked to a reduction in the left amygdala only, while exposure to PCB-153 was not significantly associated with volumetric alteration of the regions of interest in our participants. These findings suggest that exposures to such contaminants during development are associated with structural alterations in the reward circuitry within our cohort. Although mediation analyses are needed to establish clear relationships, the associations observed between contaminant levels and reduced self-reported sensation-seeking scores

suggest that such exposures could influence high sensation-seeking behaviors through structural modifications in the brain's reward circuitry. Further research is needed to better understand these associations and the potential underlying action mechanisms.

The findings of this thesis suggest that exposure to Pb, Hg, and PCBs during development could be associated with alterations in reward processing, both behaviorally and neurologically. This project highlights the need for further research into the underlying mechanisms linking contaminants exposure to reward processing alterations, considering the influences of emotional functioning and sex differences. Delving deeper into these aspects will allow for a better understanding of the clinical and behavioral repercussions of such developmental exposure, thereby offering avenues for more targeted and effective interventions to improve the well-being of affected populations.

Keywords : brain reward circuit; adolescent; Nunavik; sensation seeking; affect; magnetic resonance imaging; regions-of-interest; lead; mercury; polychlorinated biphenyls.

INTRODUCTION

Le cerveau humain requiert un environnement équilibré d'électrolytes, d'acides aminés, de neurotransmetteurs et d'autres substrats métaboliques pour assurer un niveau d'alerte adéquat et de bonnes habiletés cognitives (Young and DeRubeis, 1998). Le système nerveux central (SNC) est toutefois sujet à la pénétration de substances exogènes, particulièrement au cours des périodes critiques du développement cérébral. On compte, parmi ces substances exogènes, les contaminants environnementaux organiques et inorganiques tels que les métaux lourds, les pesticides et les solvants, retrouvés dans l'environnement de manière naturelle ou provenant d'activités anthropogéniques (Rock and Patisaul, 2018). Ces substances, souvent résistantes à la biodégradation, se retrouvent alors dans les sols, dans l'air et dans l'eau. Ainsi, les individus y sont exposés par voie cutanée, respiratoire et digestive (Grandjean and Landrigan, 2006). À travers la chaîne alimentaire, les substances toxiques sont sujettes à une bioaccumulation, processus par lequel les propriétés lipophiles de certaines toxines leur permettent de s'accumuler aisément dans les os et les matières grasses des organismes vivants (Hong et al., 2012; Yu, 2016). De plus, les concentrations de contaminants environnementaux croissent jusqu'à atteindre des taux importants chez les grands prédateurs marins, phénomène mieux connu sous le nom de bioamplification. La consommation de mammifères marins constitue donc une source importante d'exposition aux toxines environnementales, lesquelles peuvent avoir divers effets néfastes sur la santé des individus, notamment sur le système nerveux central (Desforges et al., 2016). Aussi, étant donné l'immatunité et la fragilité de leur barrière hématoencéphalique, les fœtus et les jeunes enfants sont particulièrement sensibles à l'exposition aux contaminants environnementaux et ainsi sujets à développer des troubles cognitifs, sensoriels et moteurs découlant d'une telle exposition (Grandjean and Landrigan, 2006).

Les Inuits du nord du Québec sont particulièrement exposés à divers contaminants environnementaux, notamment au mercure (Hg), au plomb (Pb) et aux biphényles polychlorés (BPCs). En effet, ces polluants provenant d'un peu partout à travers le monde, mais surtout des grands centres industriels, sont transportés vers les régions nordiques du Canada via les courants océaniques et atmosphériques (Muckle et al., 2001). L'alimentation traditionnelle des Inuits, s'appuyant majoritairement sur la consommation de grands mammifères marins tels que l'omble arctique, le phoque et le bélouga, est le principal facteur menant à une exposition aux contaminants environnementaux dans cette population excédant en général les limites recommandées par Santé Canada (Santé Canada, 2013). Ainsi, les Inuits du Nunavik sont plus à risque de subir des conséquences néfastes relatives à l'exposition chronique à ces contaminants. À titre

d'information, au sein de la cohorte du NCDS, cohorte longitudinale de mères et d'enfants Inuits du Nunavik, les cordons ombilicaux des nouveau-nés contiennent jusqu'à cinq fois plus de BPCs et 17 fois plus de Hg que ceux des nouveau-nés du reste du Canada (Donaldson et al., 2010; Rhainds et al., 1999). De plus, les enfants inuits sont plus à risque d'atteintes neurologiques liées à l'exposition à ces contaminants, lesquelles ont des répercussions sur leur développement physique, cognitif et psychologique (Boucher et al., 2014; Dallaire et al., 2003; Ethier et al., 2015; Jacobson et al., 2015; Muckle et al., 2001).

Parallèlement, les jeunes Inuits connaissent des taux de tabagisme, de toxicomanie, d'alcoolisme, et de jeu pathologique nettement plus élevés que les populations non autochtones du sud du Québec (Muckle et al., 2007). La consommation d'alcool est particulièrement problématique auprès de cette population (Fortin et al., 2015a). En comparaison avec la population du sud, les Inuits ont tendance à avoir davantage d'épisodes d'abus de consommation d'alcool, correspondant à une ingestion de plus de cinq consommations par occasion. En 2004, neuf individus de 15 ans et plus sur dix mentionnaient d'ailleurs avoir au moins un épisode de consommation excessive d'alcool dans la dernière année, ce qui correspond au triple de la proportion retrouvée auprès de la population du reste Québec (Muckle et al., 2007). De plus, entre 1997 et 2004, une hausse de 17% de la consommation d'alcool aurait eu lieu auprès des Inuits du Nunavik, particulièrement auprès des jeunes adultes (Fortin et al., 2015a). Selon le *Youth Smoking Survey* effectué au Canada entre 2008 et 2009, la consommation de tabac serait significativement plus prévalente auprès des jeunes autochtones, en comparaison avec les jeunes non autochtones. Selon la même étude, les jeunes autochtones seraient aussi moins portés à vouloir cesser de fumer ou à avoir déjà essayer de cesser de fumer (Elton-Marshall, Leatherdale & Burkhalter, 2011 (Elton-Marshall et al., 2011). Au Nunavut, c'est près de 65% des jeunes inuits entre 15 et 19 ans qui sont considérés comme fumeurs, contre seulement 11% dans le reste du Canada, et l'âge moyen d'initiation à la cigarette est à 11 ans, contre 19 ans dans le reste du Canada (Jetty et al., 2017). La consommation de drogues illicites est aussi particulièrement prévalente auprès des populations autochtones du nord du Canada (Muckle et al., 2007). En 2004, 60% des Inuits du Nunavik consommaient une ou plusieurs drogues illicites, soit quatre fois plus que les autres Canadiens. Parmi ces drogues, le cannabis (qui n'est plus considéré comme illicite au Canada depuis 2018) est la plus fréquemment consommée, soit quatre fois plus que dans les autres régions du Québec et du Canada (Fortin et al., 2015a). De plus, entre 1992 et 2004, la consommation des jeunes de 15 à 19 ans aurait doublé, passant de 37,5% à 77,7%. Auprès de ces jeunes, la consommation de cocaïne et de solvants est aussi fréquente, particulièrement auprès des populations inuites où la vente de l'alcool est interdite; 12,1% et 13,5% des jeunes âgés entre 15 et 19 ans ont rapporté une consommation régulière

de cocaïne et de solvants, respectivement (Muckle et al., 2007). Enfin, les jeux d'argent sont particulièrement populaires chez les Inuits du nord du Canada. En effet, le manque d'emplois disponibles, d'activités de récréations et d'opportunités académiques conjointement au sentiment d'impuissance lié à la marginalisation sociale et culturelle, mène les individus à se tourner vers les jeux d'argent pour se divertir et pour tenter de s'enrichir financièrement (Wardman et al., 2001). Dans la population inuite du Nunavik, les individus dépensent en moyenne 3300\$ de plus par année sur des jeux d'argent que le reste de la population adulte québécoise (Muckle et al., 2007). Parmi les facteurs de risque pouvant mener les jeunes à s'adonner à des jeux d'argent, on retrouve l'abus de substances, la pauvreté et la participation des parents à de telles activités de loisirs. Plusieurs facteurs socioculturels, comme le statut socio-économique, la qualité de vie, le manque de ressources sociales, mais également la dépossession territoriale et la colonisation dont elles ont été victimes, peuvent notamment être mis de l'avant pour expliquer le développement de comportements à risque auprès de ces individus (National Collaborating Centre for Aboriginal Health, 2012).

La présente étude s'inscrit dans un projet longitudinal à grande échelle, le *Nunavik Child Development Study* (NCDS), dont l'objectif général est d'évaluer de manière prospective les effets cognitifs et comportementaux des contaminants environnementaux sur le développement neuropsychologique d'une cohorte d'enfants inuits du Nunavik, de la naissance jusqu'au début de l'âge adulte. Les concentrations de Hg, de Pb et de BPCs ont ainsi été mesurées dans le cordon ombilical à la naissance, puis durant les suivis au cours du développement de l'enfant, jusqu'à la fin de l'adolescence. À ce jour, les données de la recherche ont permis d'identifier des relations entre l'exposition aux contaminants environnementaux et diverses difficultés sur les plans cognitif, sensoriel, moteur et affectif, ainsi que des altérations des réponses électrophysiologiques (Boucher et al., 2009; Ethier et al., 2015; Jacobson et al., 2015; Plusquellec et al., 2010; Plusquellec et al., 2007; Verner et al., 2010). Toutefois, l'impact des contaminants environnementaux sur les processus liés au traitement de la récompense n'a jamais été étudié dans cette population. L'étude de ces processus semble pertinente étant donné, d'une part, la forte prévalence des problèmes d'alcoolisme, de toxicomanie et de jeu pathologique dans cette population et ce, dès l'adolescence (Muckle et al., 2007) et, d'autre part, le rôle connu des processus de récompenses dans l'adoption de certains comportements à risque (Casey and Jones, 2010; Scott-Parker and Weston, 2017; Steinberg, 2010).

Cette thèse se compose de deux études présentées sous forme d'articles¹. Elle vise l'approfondissement de nos connaissances sur la cohorte NCDS, grâce à l'étude longitudinale de l'impact du Pb, du Hg et des BPCs sur la recherche de sensations fortes et de l'intégrité structurelle des régions clés du circuit de la récompense via l'imagerie cérébrale. Elle est présentée en quatre chapitres. Le Chapitre I se penche sur la littérature scientifique actuelle quant aux contaminants environnementaux d'intérêt, leurs caractéristiques et leurs impacts sur le développement cognitif, émotionnel et comportemental, ainsi que sur le circuit de la récompense. Le Chapitre II inclut l'article s'intitulant « *Pre- and postnatal exposure to legacy environmental contaminants and sensation seeking in Inuit adolescents from Nunavik* » alors que le Chapitre III inclut l'article s'intitulant « *Brain gray matter volume of reward-related structures in Inuit adolescents pre- and postnatally exposed to lead, mercury and polychlorinated biphenyls* ». Le Chapitre IV offre quant à lui une discussion générale portant sur les résultats des deux articles. Il propose également une réflexion critique sur les limites de la thèse, notamment en ce qui a trait à la généralisation des résultats, les biais potentiels et les questions non résolues. La thèse se termine ainsi sur une note d'ouverture, invitant les membres de la communauté scientifique à poursuivre les études dans le domaine et à développer des approches plus robustes pour mieux comprendre l'impact des contaminants environnementaux sur le fonctionnement cérébral et le comportement humain.

¹ Publication 1 : Gagnon-Chauvin A, Jacobson SW, Jacobson JL, Fornasier-Bélanger M, Courtemanche Y, et al. (2023) Pre- and postnatal exposure to legacy environmental contaminants and sensation seeking in Inuit adolescents from Nunavik. *PLOS Global Public Health* 3(10): e0002478. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002478>

Publication 2 : Gagnon-Chauvin A, Fornasier-Bélanger M, Jacobson SW, Jacobson JL, Courtemanche Y, et al. (2024) Brain gray matter volume of reward-related structures in Inuit adolescents pre- and postnatally exposed to lead, mercury and polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology*, 103, 162–174, <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2024.06.009>

CHAPITRE 1

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1 Aspects comportementaux et neurobiologique du traitement de la récompense à l'adolescence

1.1.1 Processus développementaux de la récompense

Une récompense (ou renforcement) est définie comme un stimulus détenant une valeur positive subjective pour un individu et qui l'incite à agir dans l'optique de recevoir ladite récompense. À l'inverse, une punition est un stimulus que l'individu cherche à éviter par l'entremise de ses actions. Ces deux concepts sont fortement associés à l'apprentissage de comportements adaptatifs des êtres vivants (Sutton and Barto, 2017). Il existe deux grandes catégories de renforcements. Les renforcements primaires correspondent à des stimuli qui sont nécessaires à l'individu pour combler un besoin physiologique imminent. On compte entre autres la nourriture, l'eau, les relations sexuelles et l'absence de douleur. La valeur de ces renforcements sur les comportements d'un individu est toutefois limitée par la satiété physiologique. Les renforcements secondaires correspondent quant à eux à des stimuli qui ne répondent pas directement à des besoins physiologiques, mais pour lesquels l'individu a appris, via un conditionnement, qu'ils avaient une valeur positive ou négative. On compte parmi ces renforcements l'argent, les jetons et les encouragements de la part d'autrui. Contrairement aux renforcements primaires, la valeur des renforcements secondaires est moins prône à la saturation et donc plus stable à travers les situations (Lutz, 2014). De plus, les renforcements secondaires, bien qu'ils partagent certains patrons d'activation cérébrale avec les renforcements primaires, sont associés à des activations cérébrales plus antérieures, notamment dans le cortex orbitofrontal (Sescousse et al., 2013). Le système de la récompense est grandement impliqué dans les processus décisionnels. En effet, la récompense et la punition sont connues pour sous-tendre la motivation d'agir dans le but d'obtenir ou d'éviter un stimulus donné. Cette motivation d'agir en fonction des récompenses et des punitions mène à des comportements d'approche ou d'évitement qui modulent nos actions au quotidien ainsi que les décisions prises afin de combler des besoins vitaux ou secondaires (p. ex. survie, affiliation sociale, épanouissement) (Lutz, 2014; O'Doherty et al., 2017).

L'adolescence est une période marquée par le début de la puberté et s'accompagne généralement d'une panoplie de changements sur le plan physiologique, psychologique et social (Spear, 2011). Elle est aussi connue comme la période pendant laquelle les individus sont plus enclins à rechercher la nouveauté et les

sensations fortes, en adoptant des comportements à risque pour y parvenir (Spear, 2000). En effet, c'est durant l'adolescence que la majorité des individus sont plus prompts, en comparaison avec les enfants et les adultes, à s'engager dans des comportements qui présentent un risque substantiel pour leur bien-être et leur santé, notamment la consommation de drogues et d'alcool, la conduite dangereuse et la participation à des jeux de hasard (Scott-Parker and Weston, 2017). Cette tendance à la prise de risque au cours de l'adolescence serait sous-tendue par une exacerbation de la sensibilité aux récompenses et pairées à une plus faible sensibilité aux punitions (Peeters et al., 2017; Scott-Parker and Weston, 2017).

Une hypothèse bien soutenue dans la littérature scientifique (Casey and Jones, 2010; Somerville et al., 2010; Steinberg, 2004, 2010) stipule que cette sensibilité accrue aux récompenses et atténuée face aux punitions et, par le fait même, l'engagement dans des comportements à risque à l'adolescence, sont le fruit de l'asynchronisme entre le développement des centres de contrôles cognitifs et des centres impliqués dans les processus motivationnels. En effet, l'adolescence est marquée biologiquement par un développement curvilinéaire de l'activité des régions sous-corticales, principalement du striatum ventral, impliquées dans le traitement des récompenses, dans les comportements d'approche et d'évitement, ainsi que dans les processus de motivation et de prise de décisions (Casey and Jones, 2010). Ces régions se développent donc rapidement suite à la puberté, atteignant leur paroxysme au cours de l'adolescence (Steinberg, 2004). Toutefois, les régions préfrontales, responsables de la régulation et du contrôle cognitif, se développent quant à elles plus lentement (Steinberg, 2010). Ainsi, l'adolescence est marquée par une très grande activité des systèmes sous-corticaux face aux stimuli sociaux et environnementaux, pairée à une activité préfrontale compensatoire encore immature, entraînant ainsi de manière générale une prédominance des systèmes motivationnels dans la prise de décision et dans l'initiation des comportements (Casey and Jones, 2010; Steinberg, 2004, 2010). Les adolescents présentent donc une plus grande sensibilité aux stimuli plaisants (c.-à-d. récompenses) et une moindre sensibilité aux stimuli déplaisants (c.-à-d. punitions) (Spear, 2011). Cette modification de la sensibilité engendre chez ces individus une plus grande propension à adopter des comportements à risque de manière impulsive, en sous-évaluant les conséquences négatives qui y sont rattachées.

1.1.2 Recherche de sensations fortes

La recherche de sensations fortes est un trait de personnalité décrit par Marvin Zuckerman comme « le besoin de vivre des sensations et des expériences variées, nouvelles et complexes, et la volonté de prendre

des risques physiques et sociaux pour vivre de telles expériences »² (Zuckerman, 1994b, p. 10). Selon plusieurs études, les individus présentant une plus grande propension à la recherche de sensations fortes présenteraient une plus grande sensibilité aux récompenses et une moindre sensibilité aux risques associés à l'obtention de ladite récompense (Bornoalova et al., 2009; Harden et al., 2018; Scott-Parker et al., 2013). Ce rapport serait à la base d'un engagement plus important dans des comportements à risque chez les individus à la recherche de sensations fortes, plus enclins à des actions risquées pour obtenir une récompense (Harden et al., 2018; Scott-Parker et al., 2013).

Divers questionnaires autorapportés permettent d'évaluer la propension à la recherche de sensations fortes (voir Zuckerman and Aluja, 2015). La majorité de ces questionnaires mettent en lumière les quatre construits de la recherche de sensations fortes décrits par Zuckerman, soit la recherche d'aventure et d'émotions fortes, la désinhibition, la recherche de nouvelles expériences et la propension à l'ennui (Zuckerman, 1994b; Zuckerman and Aluja, 2015). La recherche de l'aventure et des émotions fortes est un indice de la propension à s'engager dans des activités extrêmes et intenses (p. ex. sports extrêmes) qui procurent des sensations physiologiques de bien-être. La recherche de nouvelles expériences se rapporte à la propension de l'individu à s'intéresser à des stimuli nouveaux et non conventionnels (p. ex. musique, art, voyage). La désinhibition correspond à la recherche de sensations fortes à travers les expériences sociales et les associations avec des individus prompts à s'engager dans des comportements plaisants à court terme (p. ex. consommation d'alcool et de drogues, comportements sexuels impulsifs). La propension à l'ennui correspond à l'intolérance envers les situations, les stimuli et les individus au caractère répétitif, prédictible et/ou monotone.

Les personnes présentant une forte recherche de sensations fortes ont tendance à être plus sensibles à la récompense tout en présentant une plus grande tolérance à la punition ou à la perte d'un stimulus agréable (Bornoalova et al., 2009; Quinn and Harden, 2013; Zheng et al., 2019). Cette tendance les mène à s'engager dans des comportements à risque à des taux plus élevés (p. ex., l'utilisation et l'abus de substances, la conduite imprudente, les activités sexuelles à risque, le jeu), ces comportements leur procurant des sensations ou expériences intenses et souvent immédiatement gratifiantes (Desrichard and Denarie, 2005; Greene et al., 2000). La recherche de sensations fortes suit une tendance curvilinéaire tout au long du développement, atteignant son paroxysme à la mi-adolescence et se stabilisant au début de

² [Traduction libre]

l'âge adulte (Harden and Tucker-Drob, 2011; Steinberg et al., 2008). De plus, dans tous les groupes d'âge, les hommes ont tendance à présenter une recherche de sensations fortes plus élevée par rapport aux femmes (Cross et al., 2013). Ces tendances temporelles et sexuelles sont corrélées aux taux élevés de comportements à risque pendant l'adolescence (Leather, 2009; Spear, 2000), généralement plus prévalents chez les hommes (Byrnes et al., 1999b).

Des traits et états affectifs ainsi que des altérations de l'humeur ont été associés à la propension à la recherche de sensations fortes. L'urgence positive et négative, définie comme l'impulsivité d'agir de manière précipitée lorsque nous expérimentons des émotions intenses positives ou négatives, respectivement, ont été corrélées à la recherche de sensations fortes durant l'adolescence (Littlefield et al., 2016). De plus, la recherche de sensations fortes a été associée à une moindre incidence de symptômes d'anxiété (Franken et al., 1992), tandis que les sujets cliniquement dépressifs ont signalé des niveaux de recherche de sensations fortes plus faibles par rapport aux contrôles (Carton, et al., 1992 (Carton et al., 1992)). Le fait que le fonctionnement affectif et la recherche de sensations fortes aient tendance à être interdépendants souligne que le premier devrait être pris en compte lors de l'étude du second. Ces associations sont particulièrement pertinentes à explorer dans les cohortes d'adolescents, car cette période de développement est caractérisée à la fois par des altérations du traitement de la récompense et des processus émotionnels (Ernst et al., 2006; Spear, 2000).

1.1.3 Le circuit neurologique de la récompense

1.1.3.1 Boucle corticostriatale limbique et circuit mésolimbique

Les régions cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense sont nombreuses et comptent entre autres le striatum, le noyau accumbens, le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur, la substance noire du mésencéphale et le noyau médio-dorsal du thalamus. D'autres régions telles que l'amygdale, l'hippocampe, l'habénula latérale, le noyau pédonculopontin et le noyau raphé jouent également un rôle de régulation dans le circuit de la récompense (Haber and Knutson, 2010). L'activité préfrontale, et particulièrement celle du cortex préfrontal ventromédian, est modulée par les renforcements primaires et secondaires, tandis que l'activité du cortex orbitofrontal antérieur est davantage modulée par l'exposition à des renforcements secondaires et abstraits. De plus, les récompenses tendent à activer les régions médianes du cortex orbitofrontal, alors que les punitions activent davantage les régions latérales du cortex orbitofrontal (Kringelbach and Rolls, 2004). La région dorsale du cortex cingulaire antérieur joue principalement un rôle de régulation des réponses face aux renforcements, particulièrement dans des

situations conflictuelles et qui exigent une prise de décision quant à l'action à poser (Walton et al., 2003). Les régions préfrontales travaillent donc de pair pour comparer la valeur des renforcements et émettre un choix quant à la meilleure décision à prendre en fonction d'une situation donnée (MacDonald et al., 2000; Ridderinkhof et al., 2004). La boucle corticostriatale limbique relie les régions frontales aux ganglions de la base qui permettent de traiter les informations face aux renforcements. Ainsi, ces régions frontales, et certaines afférences temporales, envoient ces informations vers le striatum ventral, lequel agit comme relai et permet d'intégrer la valeur du renforcement et les processus émotionnels qui y sont reliés (Haber and Knutson, 2010). Tout comme les régions frontales, la région striatale s'active tant en réponse à des renforcements primaires que secondaires. La partie ventrale du noyau accumbens (c.-à-d. la coquille du noyau accumbens située sur le striatum ventral) correspond à une région clé du circuit de la récompense (Milner, 1991) et a pour fonction d'évaluer la valeur des renforcements et de moduler les comportements face à ces renforcements, préalablement perçus et analysés par les régions afférentes (Humphries and Prescott, 2010; Mannella et al., 2013). Cette région s'active principalement lors de l'anticipation d'une récompense secondaire (p. ex. argent), et son activation est proportionnelle à sa magnitude. L'anticipation de la punition active plutôt le noyau caudé et le noyau médio-dorsal du thalamus (Knutson et al., 2003; Knutson et al., 2000). À son tour, le striatum ventral projette principalement sur le pallidum interne et externe ainsi que sur le mésencéphale (Haber et al., 1990; Parent et al., 1997). Le noyau médio-dorsal du thalamus constitue quant à lui le dernier relai de la boucle corticostriatale de la récompense et envoie les informations provenant du striatum ventral, l'aire tegmentale ventrale et la substance noire vers le cortex orbitofrontal et le cortex préfrontal médian (Ray and Price, 1993).

En plus de la boucle corticostriatale, le circuit mésolimbique impliquant notamment le système dopaminergique est un autre système important. Tel qu'établi dans la littérature scientifique (Berridge and Robinson, 1998; Bozarth and Wise, 1986; Ikemoto and Panksepp, 1999; Wise, 2004; Zellner and Rinaldi, 2010), la dopamine est un neurotransmetteur essentiel dans le traitement des récompenses et dans la prise de décisions. L'aire tegmentale ventrale, une région mésencéphalique qui comporte un très grand nombre de neurones dopaminergiques, constitue un centre important de projection de dopamine vers le cortex (Kim et al., 2016; Lammel et al., 2012). Dans le circuit mésolimbique, en présence d'un stimulus renforçant, les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale s'activent et projettent principalement vers le striatum via le faisceau médian du télencéphale (ou *Medial forebrain bundle*). Le striatum ventral, plus précisément la coquille du noyau accumbens, est la région recevant le plus d'afférences dopaminergiques provenant de l'aire tegmentale ventrale. Ces axones projettent aussi, à

moindre intensité, sur l'amygdale, l'hippocampe latéral et le noyau du lit de la strie terminale (Arias-Carrion et al., 2010; Baxter and Murray, 2002; Gardner and Ashby, 2000).

Le circuit dopaminergique mésolimbique s'occupe principalement d'interpréter la valeur du renforcement et d'orienter la motivation d'agir (Berridge and Robinson, 1998; Ikemoto and Panksepp, 1999). De multiples études ayant évalué le lien causal entre l'activité dopaminergique et la motivation envers les stimuli renforçants chez diverses espèces animales (Ettenberg and Camp, 1986; Geary and Smith, 1985; Horvitz and Ettenberg, 1988; Ranaldi and Wise, 2001) ont procédé synthétiquement au blocage des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques dans le circuit mésolimbique et ont pu observer une diminution notable des comportements d'approche envers lesdits stimuli renforçants. L'activité des neurones dopaminergiques dans la région striatale est habituellement plus élevée au cours de l'adolescence, en comparaison avec l'âge adulte (Padmanabhan and Luna, 2014). Dans le même ordre d'idée, le nombre d'innervations dopaminergiques dans le cortex préfrontal provenant des régions striatales et mésencéphaliques est plus important durant cette même période de développement (Benes et al., 2000; Caballero et al., 2016; Naneix et al., 2012; Rosenberg and Lewis, 1994). L'augmentation générale de l'activité dopaminergique au cours de l'adolescence pourrait expliquer en partie la plus grande sensibilité aux récompenses que connaissent les adolescents par rapport aux adultes, ainsi que leur plus grande propension à prendre des décisions basées sur l'obtention d'une récompense (Geier and Luna, 2009; Telzer, 2016).

1.1.3.2 Corrélats structurels du traitement des récompenses et des punitions

Certains corrélats anatomiques du système nerveux central ont été associés à des altérations de la sensibilité et l'impulsivité face à la récompense. Diverses études ont eu recours à l'imagerie structurelle et à des mesures de volume cortical et sous-cortical pour étudier ces corrélations. Barros-Loscertales et al. (2006) ont mesuré le volume de diverses régions cérébrales associées aux processus de récompenses (c.-à-d. striatum, cortex orbitofrontal, amygdale) à l'aide de la technique de morphométrie voxel par voxel (*Voxel-Based Morphometry*) dans le but d'explorer les potentielles corrélations avec la sensibilité à la récompense dans un échantillon de 50 jeunes adultes. Une réduction significative de la matière grise du striatum dorsal a été rapportée par les auteurs chez les participants présentant une plus grande sensibilité à la récompense. Cho et al. (2013) ont quant à eux montré une corrélation négative entre le volume de matière grise dans le putamen ventral et la tendance à l'impulsivité dans la prise de décision chez de jeunes adultes. Une moindre capacité à délayer la gratification, c'est-à-dire à préférer un plus grand renforcement

après un temps d'attente à un moindre renforcement immédiat, a aussi été associée à un plus faible volume de matière grise dans le striatum (Tschernegg et al., 2015). Cette région cérébrale semble donc être une région d'intérêt pour étudier les altérations anatomiques liées aux processus de la récompense. Le noyau accumbens, une région particulièrement importante dans l'anticipation des récompenses, atteint son volume maximal durant l'adolescence, période durant laquelle l'individu présente des comportements d'impulsivité et de prise de risque particulièrement importants (Wright and Kutcher, 2016). Une diminution normale d'environ 8% de volume est retrouvée chez les adolescents au fur et à mesure de leur vieillissement, jusqu'au début de l'âge adulte. Cette diminution de volume est corrélée à une moindre sensibilité aux renforcements qui s'ensuit avec l'âge (Urosevic et al., 2012). Ainsi, un plus grand volume du noyau accumbens pourrait être lié à une plus grande sensibilité à la récompense. Toutefois, d'autres études soutiennent qu'une tendance à la prise de risque est plutôt liée à un volume réduit du noyau accumbens (Schneider et al., 2012; Urosevic et al., 2015). Davantage d'études sont nécessaires pour clarifier l'association entre la prise de risque et le volume de cette région d'intérêt fortement impliquée dans le traitement des récompenses.

En parallèle, le volume du cortex orbitofrontal médian a été associé à la sensibilité aux récompenses au cours de l'adolescence (Urosevic et al., 2012). Un moindre volume dans cette région serait en effet lié à une plus grande probabilité d'initiation à la consommation et à la dépendance aux psychotropes (Cheetham et al., 2017; Hill et al., 2009). Une étude menée par Holmes et ses collègues (2016) a révélé que la recherche de sensations fortes ainsi que l'initiation dans des comportements à risque auprès d'une population non clinique étaient associées à une moindre épaisseur corticale dans les régions préfrontales impliquées dans le contrôle cognitif, telles que le gyrus frontal médian et le cortex cingulaire antérieur. De plus, Benegal et al. (2006) ont démontré que les jeunes à haut risque de développer une dépendance à l'alcool présentaient des volumes réduits de matière grise dans plusieurs régions impliquées dans le traitement des récompenses (p. ex., gyrus cingulaire, gyrus frontal supérieur, amygdale bilatérale).

Nous savons que certains corrélats structuraux associés à la sensibilité aux récompenses peuvent être spécifiques au sexe. Par exemple, Li et al. (2014) soutiennent que, auprès d'un échantillon de 353 individus, les femmes davantage sensibles aux récompenses présentent des volumes plus importants de matière grise dans le cortex préfrontal ventromédian, alors que les hommes davantage sensibles aux récompenses présentent des volumes réduits dans cette même région. Pour leur part, Adrian-Ventura et ses collègues ont montré qu'une plus grande sensibilité aux punitions est associée à un plus grand volume de l'amygdale

(Adrian-Ventura et al., 2019). En parallèle, une plus grande sensibilité aux récompenses est associée à un plus petit volume du cortex préfrontal latéral et médian auprès des deux sexes, alors que les garçons ayant une sensibilité accrue aux récompenses présentent préférentiellement une réduction des volumes de matière grise du noyau accumbens gauche en comparaison aux filles du même échantillon (Adrian-Ventura et al., 2019). Les différences au sein des corrélats neurologiques structurels révèlent l'importance de prendre en compte le sexe lorsque l'on s'attarde à la morphométrie du circuit de la récompense. En effet, cela permet de mieux comprendre les intrications complexes entre les processus de maturation cérébrale et la sensibilité à la récompense chez les hommes et chez les femmes, mais aussi de conceptualiser des interventions personnalisées qui tiennent compte des spécificités neurologiques propres à chaque sexe.

1.2 Les contaminants environnementaux et leurs effets neurocomportementaux

1.2.1 Biphényles polychlorés (BPCs)

Les BPCs sont des composés organochlorés toxiques libérés dans l'environnement principalement via les activités anthropogéniques telles que la fabrication de machinerie électrique (Kodavanti, 2006). Malgré que les BPCs aient été bannis de l'activité industrielle, ils restent omniprésents dans l'environnement étant donné leur structure chimique très résistante à la dégradation (Santé Canada, 2013). On les retrouve alors en grande quantité dans la chaîne alimentaire, plus particulièrement dans les tissus adipeux et les organes. Plus de 200 congénères de BPCs sont connus à ce jour. Leur demi-vie dans le corps humain varie entre quelques mois à plusieurs années en fonction de la position et du nombre d'atomes de chlore qu'ils comportent. Étant donné leur nature lipophile, les BPCs passent aisément à travers le placenta et le lait maternel, affectant directement le développement cérébral des fœtus et des jeunes enfants (Ribas-Fito et al., 2001).

L'exposition prénatale aux BPCs a été associée à un plus faible quotient intellectuel (QI) chez les enfants d'âge scolaire (Stewart et al., 2003), ainsi qu'à des difficultés particulièrement marquées dans les tâches de performance verbale (p. ex., lecture, abstraction verbale, vocabulaire) (Jacobson and Jacobson, 1996). Un déficit généralement retrouvé chez les enfants exposés même à de très faibles doses de BPCs concerne la sphère des fonctions exécutives. En effet, des déficits sur le plan de la mémoire de travail, de la capacité d'inhibition, de la planification et la flexibilité mentale ont été notés auprès de plusieurs cohortes d'enfants exposés de manière pré- et postnatale (Jacobson and Jacobson, 1996; Vreugdenhil et al., 2004). La vitesse de traitement de l'information a elle aussi été rapportée comme étant déficitaire dans ces mêmes cohortes. Les enfants ayant été exposés aux BPCs *in utero* présenteraient aussi un risque accru de

développer des symptômes liés au trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) telles qu'une vigilance amoindrie et une impulsivité dans l'accomplissement de tâches cognitives (Polanska et al., 2013). Finalement, les enfants exposés aux BPCs seraient plus enclins à présenter des symptômes d'anxiété et à moins exprimer d'émotions positives, et les jeunes adultes tendraient à présenter davantage des symptômes dépressifs (Gaum et al., 2014; Plusquellec et al., 2010).

1.2.2 Mercure (Hg)

Le mercure inorganique (Hg) est un métal lourd retrouvé naturellement dans les sols et les milieux marins, mais qui peut aussi être libéré dans l'environnement via les activités industrielles telles que l'extraction de minerais et la combustion fossile (Santé Canada, 2013). Une fois biométhylé par les micro-organismes aquatiques, le Hg est transformé en méthylmercure (MeHg), une substance fortement neurotoxique pour l'être humain (Hintelmann, 2010). À travers la chaîne alimentaire aquatique, le MeHg, substance liposoluble, connaît une bioaccumulation dans les organes des animaux, notamment dans le foie et les reins. Le MeHg connaît aussi une bioamplification importante, menant à des concentrations très élevées dans des prédateurs marins tels que les phoques, les requins et les baleines. Les populations résidant près de grandes étendues d'eau et basant leur alimentation sur leurs activités de pêche sont alors particulièrement plus exposés au MeHg (Grandjean and Landrigan, 2006). Malgré les mesures prises par les gouvernements pour réduire la production industrielle de Hg, les concentrations de cette substance dans les animaux marins continuent de croître, étant donné le réchauffement climatique actuel susceptible d'engendrer l'augmentation de la température des eaux, favorisant ainsi l'accumulation du mercure biométhylé dans les organismes aquatiques (Evans et al., 2005). Une fois absorbé par le système gastro-intestinal, le MeHg possède une demi-vie estimée à près de 70 jours. Il s'accumule dans divers organes et tissus, dont le système nerveux central (SNC) (Hong et al., 2012).

Les enfants exposés au Hg de manière chronique présentent des anomalies du développement moteur, tels qu'une maladresse générale, un délai dans le développement de la locomotion et des réflexes moteurs altérés (Diez, 2009). Des associations entre un traitement des informations visuelles moins efficace et l'exposition chronique au mercure sont aussi rapportées chez les jeunes enfants (Ethier et al., 2015; Saint-Amour et al., 2006). D'un point de vue psychologique, des symptômes de dépression, d'irritabilité et de fatigue chronique ont été associés à une exposition chronique au Hg (Kothari et al., 2015; Ng et al., 2015). Sur le plan cognitif, des associations ont été démontrées entre l'exposition au Hg à l'enfance et de moindres habiletés intellectuelles, des faiblesses sur le plan de mémoire à court-terme, des capacités

visuomotrices et visuoconstructives et de la dénomination d'objets (Chevrier et al., 2009; Debes et al., 2016; Grandjean et al., 1998; Grandjean et al., 1997; Jacobson et al., 2015; Jedrychowski et al., 2007). (Debes et al., 2016). Enfin, l'exposition prénatale à ce contaminant a aussi été associée à la présence de symptômes liés au TDAH (Boucher et al., 2012b).

1.2.3 Plomb (Pb)

Malgré que le Pb soit naturellement présent dans l'environnement, ce sont les activités industrielles qui sont davantage en cause quant à l'omniprésence de cette substance dans l'air, les sols et les eaux. En effet, ce métal lourd a longtemps été issu d'activités anthropogéniques telles que la production de munitions et de batteries et d'essence par l'industrie automobile. Depuis une cinquantaine d'années, l'utilisation du Pb dans les industries a été largement réglementée et considérablement réduite (Santé Canada, 2013). Toutefois, le Pb reste omniprésent dans l'environnement et s'accumule chez l'être humain, principalement via l'alimentation et les voies respiratoires. Le Pb pénétrant dans l'organisme s'accumule de manière préférentielle dans la structure osseuse. Il est ensuite lentement relâché dans le sang, affectant ainsi les divers tissus et organes sur une période prolongée. Le plomb traverse généralement la barrière hématoencéphalique par diffusion passive, sous forme d'ions libres ($PbOH^+$), et par transport actif, via les *divalent metal transporters 1* (DMT1) (Neal and Guilarte, 2013; Yokel, 2006).

L'exposition périnatale au Pb est connue pour affecter une large gamme de sphères cognitives. On relève notamment des associations avec un plus faible potentiel intellectuel (Mason et al., 2014) des altérations sur les plans visuospatiaux et visuoconstructifs (do Nascimento et al., 2014) et des retards du développement de la motricité fine et globale (Chiodo et al., 2004; Ris et al., 2004). Des difficultés d'encodage et de récupération en mémoire épisodique verbale et visuelle ont aussi être observées chez des cohortes d'enfants exposés de manière chronique (Jedrychowski et al., 2008; Ris et al., 2004). Des associations entre l'exposition au Pb au cours du développement et les habiletés langagières, notamment la lecture et la compréhension verbale ont été aussi été démontrées (Needleman et al., 1990). De plus, les associations entre l'exposition chronique au Pb et les symptômes liés au TDAH sont bien documentées : les enfants exposés même à de faibles doses présentent des difficultés attentionnelles marquées, ainsi que des comportements impulsifs et une hyperactivité importante (Polanska et al., 2013). Enfin, l'exposition périnatale au Pb a aussi été liée à davantage de comportements antisociaux et violents à l'adolescence (Dietrich et al., 2001; Needleman et al., 1996; Olympio et al., 2010) et associée à des symptômes d'anxiété et de dépression chez les jeunes adultes (Bouchard et al., 2009).

1.2.4 Mécanismes d'actions neurotoxiques

La neurotoxicité peut être définie comme une modification néfaste de la structure ou de la fonction du SNC à la suite d'une exposition à un agent chimique, physique ou biologique, menant généralement à la mort cellulaire et/ou à un certain degré de neuropathologie (Boyes et al., 1997; Costa et al., 2018). L'excitotoxicité et le stress oxydatif sont deux mécanismes jouant un rôle crucial dans la mort neuronale induite par des contaminants environnementaux d'intérêt. Par exemple, l'excitotoxicité induite par le Hg inhibe la capture du glutamate par les astrocytes (Aschner et al., 2007; Shanker and Aschner, 2001, 2003), menant à la suractivation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ce processus entraîne une augmentation de l'entrée de calcium dans les neurones, activant des processus associés à la mort cellulaire (Antunes Dos Santos et al., 2016). De plus, l'exposition aux contaminants d'intérêt peut engendrer l'épuisement des réserves intracellulaires d'antioxydants (Flora et al., 2012; Kaur et al., 2006; Yang and Lein, 2010) ou encore stimuler la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Flora et al., 2012), radicaux libres formés lors du métabolisme de l'oxygène qui interagissent avec ou endommagent l'ARN, l'ADN, les protéines et les lipides (Wells et al., 2016). Certaines régions spécifiques du cerveau, comme l'hippocampe, le cortex visuel et le cervelet, semblent aussi plus sensibles aux effets toxiques des contaminants d'intérêt (Aschner and Syversen, 2005; Oberto et al., 1996).

Les altérations des systèmes de neurotransmission représentent aussi un mécanisme potentiel sous-jacent aux déficits neurocomportementaux induits par l'exposition aux contaminants environnementaux pendant le développement. Par exemple, l'exposition au Hg pendant la gestation peut altérer l'efficacité des récepteurs dopaminergiques (Bartolome et al., 1984; Cagiano et al., 1990). De même, l'exposition au Pb pendant le développement peut perturber les niveaux de sérotonine et la neurotransmission catécholaminergique, tout en réduisant les niveaux de glutamate et de GABA (Devi et al., 2005; Leret et al., 2002). Les récepteurs NMDA, cruciaux dans l'apprentissage et la mémoire, sont également connus pour être inhibés par l'exposition au Pb et au Hg, ce qui pourrait contribuer aux déficits neurocomportementaux observés chez les individus exposés (Antunes Dos Santos et al., 2016; Neal and Guilarte, 2013). De plus, l'exposition aux BPCs a été associée à des perturbations dans les neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine (Seegal et al., 1986a, 1986b; Seegal et al., 1985). Ces contaminants environnementaux peuvent également altérer les systèmes adrénergiques, cholinergiques, GABAergiques et opioïdes (Coccini et al., 2000; Lindstrom et al., 1991; Yuan and Atchison, 2003; Zanoli et al., 1997).

Chaque substance exogène exerce une gamme d'effets variés sur le SNC, lesquels sont susceptibles de se juxtaposer ou d'interagir. Par exemple, il est courant d'observer les niveaux les plus élevés de Pb dans le sang chez les enfants issus de milieux socio-économiques défavorisés, et les effets neurocomportementaux se voient exacerbés auprès des cohortes d'enfants exposés ayant un faible niveau socioéconomique (Bellinger et al., 1988; White et al., 2016). L'apport en vitamines ou en acides gras peut quant à lui jouer un rôle protecteur contre les effets nocifs des métaux lourds (Flora, 2002) : l'apport en calcium peut inhiber l'absorption du Pb, tandis que le sélénium peut contrer les effets toxiques du Hg. Enfin, les acides gras polyinsaturés, notamment l'acide docosahexaénoïque (DHA), présents en grandes quantités dans les espèces marines, agissent comme facteurs protecteurs face aux effets neurotoxiques du Pb et du Hg (Kaur et al., 2007; Kumar Singh et al., 2018).

Enfin, la période d'exposition joue un rôle essentiel dans la neurotoxicité des contaminants environnementaux. En raison de la sensibilité accrue du système nerveux central à des stades précoces (tels que la division cellulaire, la différenciation et la migration), le fœtus en développement est bien plus vulnérable à l'exposition aux contaminants que l'adulte (Rice and Barone, 2000; Rodier, 2004). D'autres périodes pendant lesquelles les demandes nutritionnelles et énergétiques sont importantes, soit durant la lactation ou le développement du nourrisson, sont aussi des fenêtres de vulnérabilité importantes à une exposition accrue aux contaminants environnementaux, ayant des effets néfastes sur le cerveau en développement (Rice and Barone, 2000).

1.3 Exposition aux contaminants environnementaux et circuit de la récompense

1.3.1 Biphényles polychlorés (BPCs)

Les BPCs ont souvent été associés à des troubles d'inhibition de la réponse liés à l'obtention d'une récompense. Une tâche particulièrement sensible à ce type de difficultés est la *differential reinforcement of low rate* (DRL) lors de laquelle le participant reçoit une récompense si le temps d'attente de sa réponse est respectée (Paule et al., 2012). Une réponse prématurée, c'est-à-dire avant la fin du temps d'attente donné, n'est pas récompensée et réinitialise le temps d'attente. Ainsi, le participant est récompensé si et seulement s'il respecte le temps d'attente établi par la tâche (Austin and Bevan, 2011). Un participant présentant un trouble d'inhibition de la réponse tendrait par exemple à répondre de manière plus impulsive, sans respecter le temps d'attente, au détriment de sa réussite à la tâche (Paule et al., 2012). À ce jour, plusieurs études ont observé, chez des modèles animaux, qu'une exposition aux BPCs était liée à un temps inter-réponse moindre dans des tâches de DRL, menant à moins de comportements renforcés

(Rice, 1998; Sable et al., 2006). Stewart et al. (2006) ont observé des comportements similaires auprès d'une cohorte d'enfants exposés aux BPCs via les eaux contaminées des Grands Lacs canadiens. Dans cette étude, ces enfants donnaient un nombre de réponses excessif durant la tâche de DRL, présentant eux aussi des temps inter-réponses réduits et un taux faible de récompenses obtenues. Ces résultats vont dans le sens qu'une exposition aux BPCs tend à être associée à une difficulté à tolérer la gratification différée ainsi qu'à une impulsivité à l'égard de la réception d'une récompense. La performance dans une tâche à intervalles fixes, paradigme selon lequel une récompense est attribuée si le sujet répond une fois après un laps de temps déterminé, a aussi été étudiée auprès d'animaux exposés aux BPCs. Les conclusions sont similaires à celles obtenues avec les tâches de DRL; les animaux exposés aux BPCs tendent à présenter des temps inter-réponses réduits, résultant en un plus grand nombre de réponses que les contrôles. Ces animaux semblent donc présenter une difficulté d'ajustement quant aux consignes de la tâche ; ils ajustaient leurs temps inter-réponses aux exigences de la tâche au terme de davantage d'essais que les contrôles (Rice, 1999).

L'exposition à divers congénères de BPCs pourrait être associée à une déplétion de la dopamine de manière non spécifique à travers le cerveau (Meyer et al., 2015). Aussi, un manque de dopamine dans certaines régions frontales et limbiques est souvent associé à des problèmes d'inhibition de la réponse (Miller and Sable, 2018). Une hypothèse plausible est donc que les troubles d'inhibition chez les individus exposés aux BPCs pourraient être médiés par les altérations dopaminergiques dans ces régions cérébrales, notamment dans le striatum, dans le noyau accumbens et dans l'hippocampe (Meyer et al., 2015). Davantage d'études sont toutefois nécessaires pour vérifier ces hypothèses auprès d'êtres humains exposés à divers congénères de BPCs.

1.3.2 Mercure (Hg)

Chez les modèles animaux tels que les rongeurs et les primates, l'exposition au Hg a été liée à diverses altérations des neurotransmetteurs dopaminergiques, provoquant entre autres une libération spontanée de dopamine (Minnema et al., 1989) et une inhibition de sa recapture dans la fente synaptique (Rajanna and Hobson, 1985). Dans le contexte d'une exposition développementale au Hg, l'activité des monoamines oxydases, principales enzymes responsables de l'oxydation et de la dégradation de la dopamine intrasynaptique, est inhibée, menant à une libération dopaminergique anormalement élevée (Beyrouy et al., 2006). Plusieurs études ont révélé que les rats exposés *in utero* au Hg présentaient une sensibilité

accrue aux agonistes de dopamine tels que la d-amphétamine (Rasmussen and Newland, 2001). Ainsi, les comportements impliquant le système de la dopamine se voient altérés chez les animaux exposés au Hg.

Reed et al. (2008) et Paletz et al. (2006) ont examiné l'effet de l'exposition au MeHg sur les comportements des animaux à l'égard d'une tâche de renforcement à ratio progressif. Dans ce type de tâche, l'obtention de la récompense est précédée d'un nombre de réponses augmentant progressivement au fur et à mesure des essais. Le nombre maximal de réponses données avant l'abandon de la tâche permet de déterminer l'efficacité du renforcement auprès d'un individu. Les deux études nommées précédemment ont conclu que l'exposition prénatale au Hg augmentait l'efficacité de la récompense, c'est-à-dire que les animaux exposés toléraient un ratio réponse-récompense significativement plus important par rapport aux contrôles. Une altération du processus d'extinction de la réponse face à un renforcement a aussi été observée dans le contexte d'une exposition développementale au Hg. En effet, les animaux exposés au Hg connaissaient des difficultés à ajuster leurs comportements suite à une diminution du ratio réponse-récompense ou un changement de règles ou de paradigme lors d'une tâche de renforcement. Par exemple, dans l'étude de Newland et ses collègues (1994), les primates exposés *in utero* au Hg étaient significativement plus lents à ajuster leurs taux de réponse, voire persistaient dans leurs réponses à un taux élevé malgré le changement de consignes. Une des rares études effectuées auprès d'une population d'enfants ont aussi démontré que les enfants plus fortement exposés au Hg présentaient un nombre de réponses excessif, ne correspondant pas aux exigences de la tâche, résultant ainsi en un plus petit nombre de renforcements à la fin de la tâche (Stewart et al., 2006). Finalement, une étude portant sur l'impact de l'exposition au Hg sur le processus de punitions auprès de modèles animaux a été effectuée. Hughes et Annau (1976) ont démontré que les rats exposés prénatalement au Hg présentaient moins de comportements d'évitement face à un stimulus négatif comparativement aux contrôles. Bien que davantage d'études soient nécessaires pour confirmer ces résultats, les conclusions de cette étude contribuent à comprendre les impacts du Hg sur les processus liés aux récompenses et aux punitions.

1.3.3 Plomb (Pb)

L'impact de l'exposition au Pb sur les processus de récompenses a majoritairement été démontré via des altérations comportementales à des tâches de renforcements à intervalles fixes, un type de tâche au cours de laquelle l'individu est récompensé après un intervalle de temps donné (Cory-Slechta et al., 1996). En effet, diverses études ont démontré que les animaux même faiblement exposés au Pb semblaient connaître des taux de réponse jusqu'à 200% plus élevés par rapport à leurs homologues contrôles (Cory-

Slechta et al., 1998; Cory-Slechta et al., 1996). Un taux de réponse élevé, quoiqu'en apparence stratégique, est en fait contre-productif pour l'animal exposé au Pb ; ce dernier émet en fait plus de réponses qu'exigé pour une même récompense. Dans une autre tâche, dont l'objectif était d'inhiber sa réponse durant un intervalle donné pour obtenir la récompense, les primates exposés à 40 ug/dL de Pb présentaient un nombre de réponses inapproprié et significativement plus élevé que les contrôles (Rice, 1992a). Ces études révèlent qu'une exposition au Pb peut être liée à une difficulté d'inhiber les comportements lors d'une tâche offrant un renforcement potentiel.

L'altération des taux de réponse chez les animaux exposés au Pb serait notamment médiée par l'activité dopaminergique dans le noyau accumbens (Cory-Slechta et al., 1997). Alors que les antagonistes de la dopamine réduiraient le taux de réponse dans des tâches à ratio fixe, le Pb agirait comme un agoniste dopaminergique en augmentant le taux de réponse dans ce type de tâche (Cory-Slechta et al., 1998; Zuch et al., 1998). Toutefois, cet effet connaîtrait une relation dose-réponse en forme de U inversé. En effet, une très grande dose de dopamine dans le noyau accumbens est reliée à une baisse du niveau de réponse dans une tâche à ratio fixe chez des sujets normaux. Comme le Pb augmente la disponibilité de dopamine dans le noyau accumbens, une dose trop importante de Pb est susceptible de mener à une chute du taux de réponse (Cory-Slechta et al., 1998). Ainsi, le Pb joue bel et bien un rôle sur le système dopaminergique des régions mésolimbiques et les processus de récompenses, mais semble présenter des effets variés en fonction de la dose d'exposition, de la durée et du stade d'exposition, du moins chez les modèles animaux (Areola and Jadhav, 2001).

Pour finir, Stewart et al. (2006) sont les seuls à ce jour à avoir étudié les processus de récompenses chez les enfants exposés au Pb de manière postnatale. Ces auteurs ont conclu qu'une plus forte exposition postnatale au Pb était liée à des temps de réponses plus courts lors de tâches de récompenses, résultats similaires à ce qui a été démontré auprès d'animaux exposés modérément à ce métal lourd. Davantage d'études sont toutefois nécessaires pour contribuer à examiner l'impact de l'exposition au Pb sur le système de la récompense chez les êtres humains.

1.4 L'apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Seules quelques études ont examiné les substrats neurologiques sous-jacents aux altérations cognitives et comportementales associées à l'exposition chronique au Pb, au Hg, et aux BPCs, les effets néfastes de ces contaminants sur le neurodéveloppement ayant plutôt été étudiés à l'aide de questionnaires standardisés

et de tâches comportementales à ce jour. L'étude des changements sur le plan neurologique chez les individus exposés peut toutefois offrir une compréhension plus exhaustive du phénomène. L'IRM est une technique sécuritaire et non invasive offrant à la fois une bonne reproductibilité et une haute résolution spatiale permettant une quantification morphométrique précise du cerveau (Cleary and Guimarães, 2014; Morgan et al., 2022). L'IRM est communément divisée en l'IRM structurelle, qui s'intéresse aux aspects neuroanatomiques cérébraux, et l'IRM fonctionnelle, qui permet de mesurer l'aspect dynamique du fonctionnement physiologique du cerveau. Très brièvement, l'IRM structurelle permet de segmenter la matière grise, la matière blanche et le liquide céphalo-rachidien à partir d'une séquence T1 (ou pondération T1), soit la séquence d'acquisition d'IRM structurelle la plus couramment utilisée. Elle produit des images qui mettent en évidence les contrastes entre les différentes structures anatomiques, en particulier entre la matière grise et la matière blanche du cerveau. La séquence T2 (ou pondération T2) est une autre séquence couramment utilisée en IRM structurelle, particulièrement sensible aux variations de quantité d'eau (densité de protons), comme le liquide céphalo-rachidien et utile pour détecter des anomalies telles que des tumeurs, des kystes ou des lésions inflammatoires (Symms et al., 2004).

L'utilisation de la neuroimagerie permet une compréhension plus approfondie des mécanismes neurologiques sous-tendus par l'exposition aux contaminants environnementaux chez les individus exposés (Taber and Hurley, 2008). De plus, elle favorise l'identification de biomarqueurs de la neurotoxicité développementale associée aux contaminants environnementaux (Bleecker et al., 2007; Jiang et al., 2008) et fournit des informations précieuses sur les effets à long terme de ces contaminants sur les structures cérébrales. La neuroimagerie permet aussi de distinguer les effets différentiels et de comprendre les effets mixtes de l'exposition à divers contaminants sur l'organisation cérébrale, tant du point de vue fonctionnel que structurel, de déterminer l'impact de l'exposition sur le cerveau et éventuellement de relier ces déficits anatomo-fonctionnels aux altérations cognitives et comportementales observées (White et al., 2011).

1.5 Objectifs et hypothèses de recherche

L'objectif général de la présente thèse de recherche est d'évaluer l'impact d'une exposition chronique prénatale, à 11 ans et à 18 ans à trois contaminants environnementaux (Pb, Hg, BPCs) sur les manifestations comportementales et les corrélats neurologiques liés au traitement des récompenses chez des adolescents inuits du Nunavik. Autrement dit, elle vise à déterminer si les contaminants

environnementaux auxquels les jeunes Inuits sont exposés dès le stade prénatal ont un impact sur le traitement des récompenses et les substrats neurologiques qui les sous-tendent.

1.5.1 Étude 1

L'objectif de la première étude est d'évaluer, auprès d'adolescents inuits du Nunavik, les relations entre l'exposition chronique au Pb, au Hg et aux BPCs et la recherche de sensations fortes à la fin de l'adolescence, soit vers l'âge de 18 ans. De manière exploratoire, nous nous penchons aussi sur l'influence potentielle du fonctionnement affectif, ainsi que les effets potentiels de la modulation par le sexe, sur les associations entre l'exposition aux contaminants et la recherche de sensations fortes.

En se basant sur des études antérieures ayant montré des liens entre la sensibilité à la récompense et les expositions aux contaminants d'intérêt, nous formulons l'hypothèse que des niveaux plus élevés de contaminants sanguins mesurés à des périodes de développement précoces (p. ex. prénatal vs postnatal) seraient associés à des scores plus élevés de recherche de sensations fortes.

1.5.2 Étude 2

L'objectif de la seconde étude est d'examiner pour la première fois les impacts d'une exposition prénatale, à 11 ans et à 18 ans aux trois contaminants environnementaux d'intérêt sur l'intégrité structurelle de la matière grise dans les régions clés du circuit de la récompense auprès d'adolescents inuits du Nunavik. Le choix de s'intéresser d'abord aux corrélats structuraux se base sur l'un des principes fondateurs en neurologie qui suppose que la structure est intrinsèquement liée à la fonction, et qu'une altération neurostructurelle est susceptible de mettre en lumière un dysfonctionnement au sein des circuits atteints.

En nous appuyant sur des études antérieures montrant des associations entre la sensibilité à la récompense et des expositions chroniques au Pb, au Hg et aux BPCs, nous posons l'hypothèse que des niveaux plus élevés de contaminants dans le sang seraient associés à au moins certaines anomalies volumétriques dans les structures clés du circuit neuronal de la récompense. De manière plus spécifique, en se basant sur la littérature actuelle, les expositions précoces (prénatales) aux deux métaux lourds étudiés (Pb et Hg) sont plus susceptibles d'être associées à de plus petits volumes de matière grise dans certaines régions d'intérêts. Compte tenu des disparités sexuelles observées dans les comportements liés à la récompense (Byrnes et al., 1999b; Cross et al., 2013; Silverman, 2003) dans les aspects structurels et fonctionnels du circuit cérébral de la récompense (Becker and Chartoff, 2019; Dhingra et al., 2021), et

également dans la vulnérabilité neurodéveloppementale aux contaminants environnementaux (Cauli et al., 2013; Ris et al., 2004; Sagiv et al., 2012), nous examinons également de manière exploratoire les effets potentiels de la modulation par le sexe sur les associations entre l'exposition aux contaminants et le volume des régions cérébrales liées à la récompense. Enfin, nous explorons la relation entre le volume des régions cérébrales liées à la récompense et la recherche de sensations fortes dans cet échantillon.

CHAPITRE 2

ÉTUDE 1 – Pre- and postnatal exposure to legacy environmental contaminants and sensation seeking in Inuit adolescents from Nunavik

Publiée dans la revue PLOS Global Public Health en octobre 2023

La présente étude visait à examiner les associations entre l'exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux d'héritage et la recherche de sensations, une caractéristique comportementale de la récompense. Un total de 207 adolescents inuits (âge moyen = 18,5, ÉT = 1,2) du Nunavik, au Canada, ont complété le Brief Sensation Seeking Scale (BSSS-4) et le Sensation Seeking – 2 (SS-2), deux questionnaires auto-rapportés évaluant la propension à la recherche de sensations fortes. L'exposition prénatale, à l'enfance et à l'adolescence au Pb, au Hg et aux BPCs a été mesurée dans le sang du cordon à la naissance, et dans des échantillons de sang prélevés à 11 ans et au moment de la passation des questionnaires, vers 18 ans. Des modèles de régressions linéaires multiples ont été effectués, en tenant compte de potentiels facteurs de confusion tels que les caractéristiques sociodémographiques des participants et l'apport en nutriments. Les résultats ont montré que des niveaux plus élevés de plomb ($b = -0,18$, $p = 0,01$) et de BPC-153 ($b = -0,16$, $p = 0,06$) à 11 ans étaient associés à des scores totaux plus faibles au BSSS-4, tandis que les niveaux de BPC-153 dans le sang de cordon et à l'adolescence étaient significativement liés à des scores totaux plus faibles au SS-2 ($b = -0,15$, $p = 0,04$; $b = -0,24$, $p = 0,004$). Ces associations persistaient après l'ajustement pour la co-exposition aux autres contaminants à la même période de développement. Ces associations étaient influencées par l'affect positif et en partie modérées par le sexe; l'exposition au BPC-153 à l'enfance était associée à la recherche de sensations fortes liées à la prise de risques uniquement chez les filles. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer dans quelle mesure la diminution de la recherche de sensations fortes chez les individus exposés de manière chronique affecte leurs comportements, leur bien-être et leur régulation émotionnelle.

Pre- and postnatal exposure to legacy environmental contaminants and sensation seeking in Inuit adolescents from Nunavik

Avril Gagnon-Chauvin BSc^{1,2}, Sandra W. Jacobson PhD³, Joseph L. Jacobson PhD³, Mathieu Fornasier-Bélanger BSc^{1,2}, Yohann Courtemanche MSc⁴, Pierre Ayotte PhD^{4,6}, Richard E. Bélanger MD^{4,5}, Gina Muckle PhD^{4,7}, Dave Saint-Amour PhD^{1,2} *

¹ Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, 100 Sherbrooke Ouest, Montréal (Québec), Canada, H2X 3P2.

² Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, 3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada, H3T 1C5.

³ Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University School of Medicine, 3901 Chrysler Drive, Detroit, Michigan, United States, 48201.

⁴ Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval, 2400 Av. D'Estimauville, Québec (Québec), Canada, G1E 6W2.

⁵ Département de Pédiatrie, Université Laval, Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec, 2705, Boulevard Laurier, Québec (Québec), Canada, G1V 4G2.

⁶ Département de Médecine Sociale et Préventive, Faculté de Médecine, 1050, Avenue de la Médecine, Pavillon Ferdinand-Vandry, Université Laval, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6.

⁷ École de Psychologie, Université Laval, 2325, rue des Bibliothèques, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6.

* Phone (514) 987-3000 # 7698, fax: (514) 987-7953; email: saint-amour.dave@uqam.ca

2.1 Abstract

Despite extensive evidence from cohort studies linking exposure to lead (Pb), mercury (Hg) and polychlorinated biphenyls (PCBs) to numerous cognitive outcomes in children and adolescents, very few studies addressed reward sensitivity, a key dimension of emotional regulation. The present study aimed to examine associations between pre- and postnatal exposure to these environmental neurotoxicants and sensation seeking, a behavioral feature of reward. A total of 207 Inuit adolescents (mean age = 18.5, SD = 1.2) from Nunavik, Canada, completed the Brief Sensation Seeking Scale (BSSS-4) and Sensation Seeking – 2 (SS-2), two self-report questionnaires assessing proneness to sensation seeking. Prenatal, childhood and adolescent exposure to Pb, Hg and PCBs were measured in cord blood at birth and blood samples at 11 years of age and at time of testing. Multiple linear regression models were performed, potential confounders including participants' sociodemographic characteristics and nutrient fish intake were considered. Results showed that higher child blood levels of Pb ($b = -0.18$, $p = 0.01$) and PCB-153 ($b = -0.16$, $p = 0.06$) were associated with lower BSSS-4 total scores, while cord and adolescent blood PCB-153 levels were significantly related to lower SS-2 total scores ($b = -0.15$, $p = 0.04$; $b = -0.24$, $p = 0.004$). Such associations persisted after further adjustment for co-exposure to concurrent contaminants. These associations were influenced by self-report positive affect and marginally moderated by sex. Sex differences were only observed for child PCB exposure, with the association for risk-taking sensation seeking observed only in girls but not in boys. Further research is warranted to assess the extent to which reduced sensation seeking in chronically exposed individuals affects their behaviors, well-being, and emotional regulation.

Keywords: adolescent; sensation seeking; affect; lead; mercury; polychlorinated biphenyls; Nunavik

2.2 Introduction

Inuit communities from Nunavik, a region located in Northern Quebec, Canada, are particularly exposed to legacy (i.e., recognized) environmental contaminants, such as lead (Pb), mercury (Hg) and polychlorinated biphenyls (PCBs). In fact, long-range atmospheric transport, waterways, and oceanic currents are known to transport large amounts of toxic compounds from industrialized countries to the Arctic, including Nunavik coastal regions (Barrie et al., 1992; Muckle et al., 2001). Inuit populations from Nunavik show significantly higher exposure levels than general Canadian population (2020), as they traditionally base their diet on hunting and fishing, including consumption of large fish and marine mammals (e.g., Arctic char, beluga) (Blanchet and Rochette, 2008).

People in Nunavik appear at greater risk to experience so-called risky behaviors, such as psychoactive substance uses, including cigarette smoking, episodic excessive alcohol consumption, and cannabis use, as well as gambling (Bélanger et al., 2020a; Bélanger et al., 2020b). Various factors such as low socioeconomic status (SES), colonial policies, decreased opportunities, lack of psychosocial health services, victimization and acculturation, can contribute to the high prevalence of such risky behaviors in Inuit communities (National Collaborating Centre for Aboriginal Health, 2012). However, the potential contribution of neurotoxicant exposure to these behaviors has yet to be studied. Despite numerous large cohort studies showing alterations of cognitive function with prenatal exposure to legacy contaminants, limited attention has been directed towards emotional and motivational outcomes (Gagnon-Chauvin et al., 2020) (Annexe J). While several studies have shown higher rates of depression and anxiety symptoms as well as a lack of positive affect in various cohorts of chronically-exposed individuals (Bellinger et al., 1994; Bouchard et al., 2009; Gaum et al., 2014; Lamoureux-Tremblay et al., 2020; Plusquellec et al., 2010), very few have examined reward processes. Reward dysregulation is thought to play a key role in various psychopathologies (e.g., depression, addiction, substance abuse, attention and deficit disorder) and risk-taking behaviors (Zald and Treadway, 2017) and is a central aspect of hedonic experiences, motivation towards goal-oriented actions, reinforcement learning and reward-related decision making (Schultz, 2010).

Our current knowledge of how neurotoxicants can alter reward processing comes from animal studies. Animals exposed to Pb postnatally showed higher response rates in fixed-interval (Cory-Slechta et al., 1996; Rice, 1992b) and fixed-ratio schedule paradigms (Brockel and Cory-Slechta, 1998), suggesting an inability to inhibit inappropriate responses toward reinforcement. Experimental models have also repeatedly shown that higher gestational Hg exposure was associated with motor impulsivity in operant tasks (Newland et al., 2013; Paletz et al., 2006; Reed et al., 2008). Similarly, animals both prenatally and/or postnatally exposed to PCBs presented shorter inter-response times (IRTs) in differential reinforcement of low-rate (DRL) paradigms and in fixed-interval reinforcement schedules (Rice, 1997, 1999; Sable et al., 2006), pointing to a marked motor impulsivity during reward-related tasks in exposed subjects. In sum, these studies suggest an enhanced sensitivity to reinforcement and deficits in inhibitory control towards reinforcement following exposure to Pb, Hg and PCBs.

Only one study assessing neurotoxicant effects specifically on behavioral reward processing has been conducted in humans. Stewart et al. examined reward behaviors in 167 children at 9.5 years of age who were exposed to Pb, Hg and PCBs, using a differential reinforcement of low rates (DRL) 20-second fixed-

interval schedule. In this task, the ongoing interval was reset, and no reinforcement (5 cents worth of marbles) was delivered if the participant responded before the end of the interval delay, thus reducing the total amount of money earned at the end of the task. In line with experimental studies, Stewart et al. (2006) observed that postnatal exposure to Pb, as well as prenatal exposure to organic Hg and PCBs, were significantly associated with excessive responding, lower inter-response times and fewer reinforced responses across the task, suggesting impaired inhibition control and difficulty delaying rewards as a result of chronic contaminant exposure.

Self-report measures of reward-related behaviors is complementary to behavioral tasks and may be more appropriate for studying large human cohorts. Among these measures, self-reported sensation seeking is a widely used behavioral feature allowing reward processing assessment. Sensation seeking can be defined as the search for novelty, sensations and experiences that are varied, intense and complex, and as the propensity to engage in risky physical, social, legal and financial behaviors to attain such experiences (Zuckerman, 1994a). Compared to low sensation-seekers, high sensation-seekers tend to be more sensitive to reward, while presenting greater tolerance to loss (Bornovalova et al., 2009; Quinn and Harden, 2013; Zheng et al., 2019). Therefore, they tend to engage in more risky behaviors (e.g., substance use and abuse, reckless driving, risky sexual activities, gambling) that provide intense and often immediate rewarding sensations or experiences (Desrichard and Denarie, 2005; Greene et al., 2000).

Throughout development, sensation seeking is thought to follow a curvilinear trend, reaching its peak in the middle of adolescence and stabilizing in early adulthood (Harden and Tucker-Drob, 2011; Steinberg et al., 2008). Across all age groups, males tend to present heightened sensation seeking compared to females (Cross et al., 2013). Such temporal and sex-related trends correlate with the well-established high rates of risk-taking behaviors during adolescence (Leather, 2009; Spear, 2000). Moreover, affective traits and states as well as mood impairments have been shown to be associated with sensation seeking (Carton et al., 1995; Franken et al., 1991; Littlefield et al., 2016), pointing out the importance of taking into account emotional states when studying reward processes, particularly in adolescence, which is a critical developmental period during which health-related behaviors are likely to establish and persist through adulthood (Ernst et al., 2006; Spear, 2000).

In the present study, our aim was to investigate whether Pb, Hg or PCBs measured at birth, childhood and adolescence are associated with sensation seeking in Inuit adolescents. Based on previous studies

showing associations between reward sensitivity and Pb, Hg and PCB exposures, we hypothesized that higher blood contaminant levels will be associated with higher sensation seeking scores. We also explored the potential influence of affective functioning, as well as potential sex moderation effects, on associations between contaminant exposure and sensation seeking.

2.3 Materials and Methods

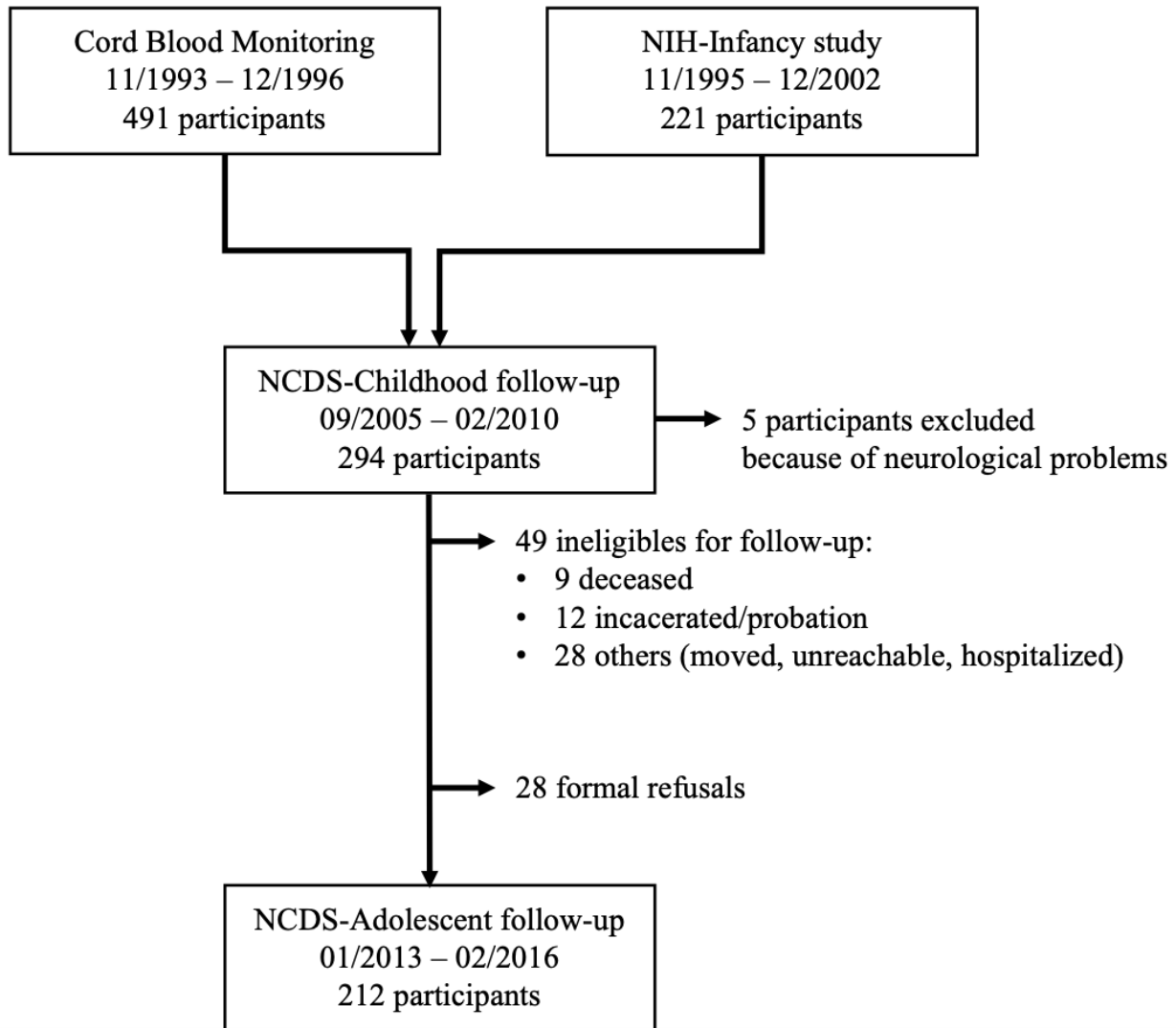
2.3.1 Study setting and population

The present study is part of a larger adolescent follow-up of the Nunavik Child Development Study (NCDS), originally conducted among the Nunavik Cord Blood Monitoring Program and the National Institutes of Health (NIH) prospective infancy study (Muckle et al., 2001; Muckle et al., 1998). As illustrated in Figure 2.1, pregnant Inuit women from Nunavik were initially recruited between 1993 and 1998 in the Cord Blood Monitoring Program (N = 491) (Dewailly et al., 1993b) and between 1995 and 2002 in the NIH prospective infancy study (N = 221) (Muckle et al., 2001) to document prenatal exposure to environmental contaminants in Nunavik, using an observational cohort design. An NCDS follow-up study (N = 294) was conducted among these Inuit families (NCDS-Childhood) to examine associations between pre- and postnatal exposures to environmental contaminants and neurobehavioral outcomes in children at 11 years of age (Jacobson et al., 2015). Recruitment methodologies for the Cord Blood Monitoring Program, the NIH Prospective Infancy Study and the NCDS-Childhood are described elsewhere (Dallaire et al., 2014; Jacobson et al., 2008; Muckle et al., 2001).

Between January 2013 and February 2016, NCDS-Childhood participants were examined again as part of an adolescent follow-up study. Inclusion criteria for the NCDS-Adolescent follow-up included being a resident of Nunavik and, for cost-efficiency reasons, being able to meet with the research team in one of the three largest Nunavik villages for assessment. During recruitment, 5 adolescents were excluded due to severe health or neurological problems unrelated to exposure at the time of the NCDS-Childhood interview (epilepsy n = 2; head trauma n = 1, meningitis n = 1, multiple sclerosis n = 1). An additional 49 participants from the NCDS-Childhood study were not eligible for follow-up because they were deceased (n = 9), incarcerated or in probation (n = 12), or had moved away, were hospitalized, or could not be located (n = 28). Additionally, 28 adolescents declined to participate. The remaining 212 adolescents participated in the NCDS-Adolescent follow-up, including the present study. Inuit participants came from 14 Hudson Bay Coastal villages of Nunavik (Northern Quebec), around Puvirnituk (50%) Inukjuak (37%),

and Kuujjuaraapik (13%). Participants from smaller villages in this region were transported by plane to meet with the research team.

Figure 2.1 Flowchart for recruitment and follow-up of study participants from November 1993 to February 2016



NIH, National Institutes of Health; NCDS, Nunavik Child Development Study.

2.3.2 Ethical considerations

Interviews were conducted by a non-Inuit experienced research assistant in French or in English or by a native Inuit interpreter in Inuktituk. At the NCDS-Adolescent follow-up study, written informed consent was obtained from all participants aged 18 years and older. For participants under the age of 18, parental written informed consent was obtained together with the participant's assent, as per ethical guidelines.

The consent form stated that individual participant information would be kept confidential and anonymous by substituting codes for participant identifiers. Additionally, the form indicated that only anonymized data and study results would be disseminated and published. Data analysis and writing of the present study were conducted between January 2021 and September 2021. The research procedures were approved by Université Laval (Project #812-08-980-21) and CHU Sainte-Justine Research Centre (Project # 2934) ethics committees. This research was also approved by the Nunavik communities, the Nunavik Regional Board of Health and Social Services and of the Kativik Regional Government. Additional information regarding the ethical, cultural, and scientific considerations specific to inclusivity in global research is included in the Supporting information (S1 Checklist).

2.3.3 Biospecimen collection and chemical analyses

Prenatal exposure to Pb, Hg and PCBs as well as nutrients, such as omega-3 fatty acids and selenium (Se), were obtained by collecting blood samples (30 mL) from the umbilical cord at birth (Dewailly et al., 1993c; Muckle et al., 1998). Child and adolescent exposures were obtained from venous blood sample at age 11 (20 mL) and 18 (30 mL), respectively. Pb levels were measured by graphite furnace atomic absorption spectroscopy with Zeeman background correction in umbilical cord blood samples and by inductively coupled plasma mass spectrometry (Perkin Elmer Sciex Elan 6000 ICP-MS instrument) in the child blood samples. Total (inorganic and organic) Hg concentrations were measured by cold vapor atomic absorption spectrometry in umbilical cord blood samples and by inductively coupled plasma mass spectrometry (PE DRC II instrument) in the child blood samples. Pb and Hg adolescent blood samples were both analyzed using inductively coupled plasma mass spectrometry (PerkinElmer ELAN ICP-MS DRC II). Concentrations of PCBs congeners (28, 52, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183 and 187) were measured in blood plasma by dual capillary column high-resolution gas chromatography coupled with an electron capture detector. Because individual PCBs congeners are highly inter-correlated, only the most prevalent, non-dioxin-like congener 153, was used as a marker of total PCBs exposure (Ayotte et al., 2003). Se concentration was obtained by using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Cord and venous blood samples of environmental contaminants, selenium and total lipids were analyzed at the Centre de Toxicologie du Québec (Canada). Concentrations of docosahexaenoic acid (DHA) were expressed as percentage of the total area of all fatty acid peaks from C14:0 to C24:1 (percent weight), as described in Jacobson et al. (2008). DHA cord and child samples were analyzed by the Lipid Analytical Laboratory at the University of Guelph, and DHA adolescent samples were analyzed at CHU de Québec.

2.3.4 Sensation seeking assessment

Sensation seeking was assessed in all adolescent participants using two standardized self-report scales: the Brief Sensation Seeking Scale – 4 items scale (BSSS-4) (Stephenson et al., 2003), which targets general aspects of sensation seeking, and the Sensation Seeking – 2 items scale (SS-2) (Slater, 2003a), which focuses on thrill and danger-related sensation seeking. We made sure that all participants were sufficiently fluent in English before administering both questionnaires. The BSSS-4 (Stephenson et al., 2003) is a shortened version of the original Sensation Seeking Scale V (SSS-V) (Zuckerman et al., 1978). The BSSS-4 items represent a construct of sensation seeking with four factors (Cronbach $\alpha = 0.66$) (Stephenson et al., 2003), namely, experience and novelty seeking (ENS, I would like to explore strange places), disinhibition (Dis, I like to do frightening things), thrill and adventure seeking (TAS, I like new and exciting experiences) and boredom susceptibility (BS, I prefer friends who are exciting and unpredictable) (Zuckerman, 1994a). Each item is scored on a 5-point Likert scale ranging from “strongly disagree” to “strongly agree”, with a higher total score indicating greater sensation seeking. Although the BSSS-4 has not been validated in Inuit populations, it has been validated in various ethnic youth groups, including Caucasian, Hispanic and African American as well as Mexican, Peruvian and Italian youth (Merino-Soto and Salas Blas, 2018; Merino-Soto et al., 2022; Vallone et al., 2007). The SS-2 is a 2-item questionnaire (Cronbach $\alpha = 0.83$) (Slater, 2003a), assessing thrill and danger seeking behaviors (Stephenson et al., 2003). The two items, rated on a reversed 5-point Likert scale from “very often” to “not at all” are: (a) How often do you do dangerous things for fun? and (b) How often do you do exciting things even if they are dangerous? In comparison to more exhaustive sensation seeking questionnaires, this index was designed to assess excitement more directly in relation to social and physical risk-taking (Slater, 2003b). The SS-2 has previously been validated as a predictive measure of adolescent substance use behaviors (Slater et al., 2001) and violence-related media use (Slater, 2003a).

2.3.5 Potential confounding variables

A broad list of potential confounders was examined based on previous research. IQ was obtained from an estimated score of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV), i.e., adapted for use in the Inuit culture (Jacobson et al., 2015). Principal provider’s SES was assessed at 11 and 18 years of age on the Hollingshead Index of Social Status, based on a weighted score of occupation and education level (Hollingshead, 2011). Participant’s household food security status was obtained using a modified version of the Household Food Security Survey Module (Bickel et al., 2000). As used in Bradette-Laplante et al. (2020), 8 of the initial 18 items were used to collect food security data, such as whether the household

could afford the food needed or whether members had to cut down the size of the meal. The final measure used was dichotomous for childhood food security status (secure vs insecure) and categorical for adolescent food security status (1 = food secure, 2 = food insecure without hunger, 3 = food insecure with hunger), based on Health Canada food security norms (Office of Nutrition Policy and Promotion Health Products and Food Brand, 2007). The following maternal characteristics were also included: age at delivery (years), whether the participants were breastfed (y/n), and whether the mother used tobacco (y/n), alcohol (y/n) and/or marijuana (y/n) during pregnancy. Nutrient concentrations, namely Se and DHA, were also examined as potential covariates, given their putative protective actions against environmental contaminants toxicity (Choi et al., 2008; Skoczynska et al., 2015). Given the association between affective state and sensation seeking (Carton et al., 1995; Franken et al., 1991; Littlefield et al., 2016), affect was assessed using the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Watson et al., 1988), which consists of two 10-item self-report questionnaires that measure the extent to which an individual has experienced positive and negative affect over the last month (Cronbach α = 0.86 and 0.87) (Watson et al., 1988). Each item corresponds to a single-word adjective (i.e., Disgusted, Alert, Inspired) and is rated on a 5-point Likert Scale from “very slightly or not at all” to “extremely”. On this scale, high positive affect refers to pleasurable engagement with the environment, reflected by positive emotions, such as interest and enthusiasm, while low positive affect refers to lack of positive emotions, namely, lethargy and sadness. High negative affect represents one’s unpleasurable engagement with the environment, reflected by aversive emotions, such as distress and nervousness, while low negative affect refers to the absence of such aversive states and represents states of calmness and tranquility (Crawford and Henry, 2004; Watson et al., 1988).

2.3.6 Statistical analyses

The distribution of continuous variables was checked for normality. The total score on the BSSS-4 and SS-2 were normally distributed. Cord, child and adolescent Pb, Hg and PCB-153 concentrations as well as nutrient concentrations (i.e., Se and DHA) were log₁₀-transformed because they were positively skewed. Maternal cannabis and alcohol use during pregnancy were missing for 13.21% of the cases (n = 28); cord blood selenium concentrations, for 8.02% (n = 17); and current food security status, for 5.19% (n = 11). We performed Little’s Test of Missing Completely at Random (MCAR) and found no indication of systematic bias arising from missingness ($\chi^2 = 168.60$, $df = 193$, $p = 0.90$) (Little, 1988). Full information maximum likelihood (FIML) estimation was used in all analyses to minimize exclusion of participants due to missing data (Enders and Bandalos, 2001).

The associations between contaminants and self-report sensation seeking were assessed with a three-step hierarchical linear regression model. All dependent variables were Z-score standardized. In the first block, the exposure of interest (i.e., lead, mercury or PCB-153) for a given window of exposure (i.e., prenatal, child, or adolescent) was entered without adjustment. In the second block, positive and negative affect scores from the PANAS were entered as affective functioning known to be altered in chronically exposed individuals and those which may influence sensation seeking propensity. Age at assessment and sex of participant were systematically included in the third block, as well as total blood lipid concentrations in analyses in which PCB-153 was the independent variable. Additional covariates were included as confounders in the third block, if they were correlated with at least one contaminant and one sensation seeking total score at $p \leq 0.20$. Regarding nutrients, blood nutrient levels from the same developmental period as the contaminant of interest were selected. Sensitivity analyses were performed to further adjust for simultaneous exposure to other contaminants by re-running the final model with adjustment for exposure to other toxicants during the same period of exposure (e.g., control for adolescent Pb and Hg exposure when assessing adolescent blood PCB-153 levels). To explore potential moderation of sex in the association between contaminant exposure and sensation seeking, secondary interaction analyses between sex and exposure were conducted. Interaction terms of sex by Pb, Hg or PCB-153 exposure were included in the final regression models. A statistical criterion of $p \leq 0.10$ was used to justify follow-up sex-specific stratified regression analyses. All analyses were conducted with RStudio v. 1.4.1717. Results were considered statistically significant if $p \leq 0.05$.

2.4 Results

Descriptive characteristics of the study sample are presented in Table 2.1. Among the 212 participants, 207 had completed both BSSS-4 and SS-2, and no outliers ($SD > 3$) were detected. Age at completion of the sensation seeking questionnaires ranged between 16.01 and 21.88 years old ($M = 18.47$, $SD = 1.15$), and the sample consisted of a slightly higher proportion of females (55.67%). The vast majority of participants' mothers (85.92%) reported smoking tobacco while pregnant. Males ($M = 5.80$, $SD = 2.12$) rated higher than females ($M = 4.98$, $SD = 2.23$) on the SS-2 questionnaire ($t(205) = 2.69$, $p < 0.01$), whereas no difference was found between males ($M = 12.14$, $SD = 2.88$) and females ($M = 11.82$, $SD = 3.34$) on the BSSS-4 questionnaire ($t(205) = 0.72$, $p = 0.47$). Considering that scores on the BSSS-4 (Cronbach $\alpha = 0.66$) and the SS-2 (Cronbach $\alpha = 0.70$) were weakly correlated ($r_s = 0.27$, $p < 0.01$), both outcomes were examined in separate analyses in the regression models. The mean and the variability of the scores as well as the internal consistency (Cronbach) for both the BSSS-4 and SS-2 scales were consistent with those

observed in other adolescent studies (Merino-Soto and Salas Blas, 2018; Merino-Soto et al., 2022; Slater, 2003a; Stephenson et al., 2003), thus supporting the validity of these questionnaires within our study. Intercorrelations between sensation seeking scores, PANAS scores and contaminants blood concentrations (log10) are shown in the supporting information (Table S2.1; see Annexe A).

Table 2.1 Descriptive characteristics of the study sample

	N	%	Median	Mean	SD	Min-Max
Participant characteristics						
Age at assessment (yr)	212		18.48	18.47	1.15	16.01-21.88
Sex (% female)	212	55.67				
Estimated IQ at age 11 yr	212		90.50	92.38	11.58	70.00-125.00
Primary caregiver SES at 11-yr visit	212		28.25	28.59	11.38	8.00-66.00
Primary caregiver SES at 18-yr visit	210		21.00	21.58	9.03	11.00-47.00
Food security (% secure) at 11-yr visit	210	59.05				
Food security (% secure) at 18-yr visit	201	18.41				
Maternal characteristics						
Age at delivery (yr)	212		22.24	23.69	5.67	15.00-42.00
Breastfeeding (% yes)	207	74.88				
Alcohol use during pregnancy (% yes)	184	54.35				
Tobacco use during pregnancy (% yes)	206	85.92				
Marijuana use during pregnancy (% yes)	184	34.24				
Nutrient blood concentrations						
Cord Se (umol/L)	195		3.40	4.02	1.89	1.40-14.00
Cord DHA (% fatty acids)	212		3.50	3.60	1.27	1.12-7.73
Child Se (umol/L)	210		2.30	2.54	1.09	0.90-9.50
Child DHA (% fatty acids)	209		2.21	2.40	0.97	0.60-4.96
Adolescent Se (umol/L)	212		2.99	3.59	2.02	1.40-14.00
Adolescent DHA (% fatty acids)	212		3.32	3.35	1.21	0.60-7.12
Contaminant blood concentrations						
Cord Pb (umol/L)	204		0.18	0.22	0.15	0.04-0.86
Cord Hg (nmol/L)	204		76.50	100.13	79.14	9.00-495.00
Cord PCB-153 (ug/L)	205		0.22	0.30	0.28	0.04-2.42
Child Pb (umol/L)	210		0.10	0.13	0.11	0.03-0.62
Child Hg (nmol/L)	210		16.00	23.49	21.97	0.30-140.00
Child PCB-153 (ug/L)	209		0.23	0.38	0.43	0.02-3.40
Adolescent Pb (umol/L)	212		0.07	0.10	0.10	0.02-0.88
Adolescent Hg (nmol/L)	212		21.00	29.76	29.82	0.70-180.00
Adolescent PCB-153 (ug/L)	211		0.18	0.26	0.26	0.02-1.90
PANAS scores						
Negative affect	204		19.00	19.28	6.26	10.00-40.00
Positive affect	204		28.00	28.35	7.29	12.00-43.00
Sensation seeking scores						
BSSS-4	207		12.00	11.97	3.13	5.00-19.00
SS-2	207		5.00	5.36	2.21	1.00-10.00

SES: Socioeconomic status, IQ: Intelligence quotient, PANAS: Positive and Negative Affect Schedule, Se: Selenium, DHA: Docosahexaenoic acid, Pb: Lead, Hg: Mercury, PCBs: Polychlorinated biphenyls, BSSS-4: Brief Sensation Seeking Scale – 4, SS-2: Sensation Seeking – 2.

As shown in Table 2.2 (Model 1), results from unadjusted regression analyses indicated that child blood Pb levels were significantly associated with lower BSSS-4 total scores ($b = -0.23$, $p = 0.001$), while adolescent blood levels of Pb were only marginally linked to this outcome ($b = -0.13$, $p = 0.08$). Also, whereas child blood Hg levels fell just short of statistical significance ($b = -0.11$, $p = 0.10$), cord and adolescent blood Hg levels ($b = -0.22$, $p = 0.001$; $b = -0.14$, $p = 0.04$), were significantly associated with lower BSSS-4 total scores. As for PCB-153, blood concentrations at all three developmental time periods were significantly related to lower BSSS-4 total scores ($b = -0.19$, $p = 0.007$; $b = -0.24$, $p = 0.001$; $b = -0.16$, $p = 0.02$, respectively). Regarding risk-taking sensation seeking measured by the SS-2, no significant associations were found between Pb or Hg blood levels at any developmental period and SS-2 total scores. Cord and child blood PCB-153 levels were significantly associated with lower SS-2 total score ($b = -0.18$, $p = 0.01$; $b = -0.16$, $p = 0.04$), while adolescent blood PCB-153 levels were marginally linked to this outcome ($b = -0.13$, $p = 0.06$).

To determine whether positive and negative affects act as confounders on the associations, regression models were adjusted by adding the PANAS positive and negative scores to the models (Table 2.2, Model 2). Significant changes defined by a Beta coefficient change of $\geq 10\%$ were observed on the BSSS-4 when adjusting for positive and negative affect scores in all significant or marginally significant unadjusted models. PANAS scores also significantly influenced relations between the PCB-153 blood levels at all developmental periods and risk-taking sensation seeking scores measured by the SS-2. Of note, all associations remained in the same (negative) direction, so that more exposure was associated with lower sensation seeking. A further look at the individual PANAS regression coefficients revealed that self-report positive affect acted as a significant predictor of lower sensation seeking measured by the BSSS-4 in cord ($b = 0.20$, $p = 0.01$), child ($b = -0.19$, $p = 0.01$) and adolescent ($b = -0.19$, $p = 0.01$), such that higher positive affect scores were related to higher rates of global sensation seeking during adolescence. Negative affect did not significantly predict BSSS-4 total scores. For its part, lower risk-taking sensation seeking as assessed using the SS-2 was shown to be only marginally predicted by negative affect scores ($b = -0.12$, $p = 0.08$) in the adolescent model — higher rates of negative affect scores were related to higher rates of risk-taking sensation seeking. Positive affect scores did not act as a significant predictor of the SS-2 outcome.

The last of the regression models adjusting for all potential confounders are presented in Table 2.2 (Model 3). Results indicated that higher child blood levels of Pb ($b = -0.18, p = 0.01$) and PCB-153 ($b = -0.16, p = 0.06$) remained significantly associated with lower BSSS-4 total scores. The magnitude of these associations remained similar after controlling for exposure to other contaminants at the same time (Table S2.2 Table; see Annexe B), i.e., child Hg and child PCB-153 for the child Pb model ($b = -0.16, p = 0.03$) and child Hg and child Pb for the child PCB-153 model ($b = -0.15, p = 0.09$). Adolescent blood levels for Hg were also associated with lower BSSS-4 total scores, when controlling for sociodemographic and nutrients confounders ($b = -0.17, p = 0.03$), but this association was no longer significant after adjustment for simultaneous exposure to other contaminants (S2 Table). Regarding risk-taking sensation seeking, after adjusting for relevant potential confounders, cord and adolescent blood PCB-153 levels remained significantly related to lower SS-2 total scores ($b = -0.15, p = 0.04$; $b = -0.24, p = 0.004$). The magnitude of the association remained similar in the cord PCB-153 model, after controlling for cord co-exposure to Pb and Hg ($b = -0.16, p = 0.04$), while the magnitude of the association increased in the adolescent PCB-153 model after control for adolescent co-exposures to Pb and Hg ($b = -0.24, p = 0.005$). Interestingly, whereas child PCB-153 blood levels were not significantly associated with SS-2 total scores after controlling for potential confounders (see Table 2.2, Model 3) ($b = -0.12, p = 0.15$), additional adjustment for Pb and Hg co-exposure during childhood showed a negative but marginal association between child PCB-153 blood levels and SS-2 total scores ($b = -0.18, p = 0.05$).

Table 2.2 Associations between cord, child and adolescent environmental contaminant exposures and sensation seeking scores during adolescence (N = 212)

	Model 1 Unadjusted b (CI 95%)	Model 2 Adjusted b (CI 95%)	Model 3 Adjusted b (CI 95%)
BSSS-4 total score			
Cord			
Pb	-0.08 (-0.22, 0.05)	-0.09 (-0.22, 0.04)	-0.03 (-0.16, 0.10)
Hg	-0.22 (-0.36, -0.09)**	-0.17 (-0.30, -0.04)*	-0.10 (-0.25, 0.05)
PCB-153	-0.19 (-0.33, -0.05)**	-0.14 (-0.28, -0.001)*	-0.09 (-0.23, 0.04)
Child			
Pb	-0.23 (-0.36, -0.10)**	-0.19 (-0.32, -0.06)**	-0.18 (-0.32, -0.04)*
Hg	-0.11 (-0.25, 0.02)	-0.07 (-0.21, 0.06)	-0.04 (-0.20, 0.13)
PCB-153	-0.24 (-0.39, -0.10)**	-0.19 (-0.34, -0.05)**	-0.16 (-0.32, 0.004)†
Adolescent			
Pb	-0.13 (-0.26, 0.01)†	-0.10 (-0.23, 0.04)	-0.09 (-0.23, 0.05)
Hg	-0.14 (-0.27, -0.01)*	-0.12 (-0.25, 0.01)†	-0.17 (-0.33, -0.02)*
PCB-153	-0.16 (-0.30, -0.03)*	-0.12 (-0.25, 0.02)†	-0.10 (-0.26, 0.06)

SS-2 total score			
Cord			
Pb	-0.07 (-0.20, 0.07)	-0.07 (-0.20, 0.07)	-0.06 (-0.19, 0.08)
Hg	-0.02 (-0.15, 0.12)	0.02 (-0.12, 0.15)	0.02 (-0.14, 0.17)
PCB-153	-0.18 (-0.32, -0.04)*	-0.16 (-0.30, -0.01)*	-0.15 (-0.29, -0.01)*
Child			
Pb	-0.03 (-0.16, 0.11)	-0.004 (-0.14, 0.13)	-0.07 (-0.22, 0.07)
Hg	-0.05 (-0.19, 0.09)	-0.04 (-0.18, 0.10)	0.02 (-0.15, 0.19)
PCB-153	-0.16 (-0.31, -0.01)*	-0.14 (-0.29, 0.01)†	-0.12 (-0.29, 0.05)
Adolescent			
Pb	0.07 (-0.06, 0.21)	0.09 (-0.04, 0.23)	0.03 (-0.12, 0.17)
Hg	-0.03 (-0.17, 0.10)	-0.03 (-0.16, 0.11)	-0.09 (-0.26, 0.07)
PCB-153	-0.13 (-0.26, 0.01)†	-0.10 (-0.24, 0.03)	-0.24 (-0.39, -0.08)**

† p < 0.10. * p < 0.05. ** p < 0.01

Model 1 : unadjusted standardized regression coefficients.

Model 2 : adjusted for PANAS positive and negative scores.

Model 3 : adjusted for PANAS positive and negative scores and additional adjustment for sex, age at assessment, primary caregiver SES at testing time, IQ and food security status at age 11, breastfeeding status, prenatal tobacco exposure and concomitant selenium exposure.

Results from secondary analyses regarding sex interactions are presented in Table S2.3 (see Annexe C). The only sex interaction term to reach our statistical criterion ($p < 0.10$) was for child blood PCB-153 concentrations ($b = -0.28$, $p = 0.05$). Sex-stratified analyses showed that child blood PCB-153 concentrations were associated with lower SS-2 total score for the girls ($b = -0.28$, $p = 0.01$), whereas no significant associations were found for the boys ($b = 0.11$, $p = 0.40$).

2.5 Discussion

The aim of the present study was to evaluate the associations between Pb, Hg and PCBs developmental exposures and sensation seeking in adolescents from Northern Quebec (Nunavik). We expected the exposure levels and sensation seeking to be positively related. Contrary to our hypotheses, contaminant levels were, in general, associated with lower global sensation seeking. Associations of both child blood Pb and child blood PCB-153 levels with lower scores on the BSSS-4 scale remained significant after statistical adjustment for simultaneous exposure to other contaminants. Consistent with previous cohort studies showing detrimental effects of early childhood exposure to Pb on neurodevelopment (Bellinger et al., 1994; Plusquellec et al., 2010), we observed associations only in relation to child blood Pb concentrations, while none were found with either cord or concurrent (adolescent) blood levels. Furthermore, cord, child and adolescent PCB-153 concentrations were all linked to lower risk-related

sensation seeking on the SS-2 scale, even after controlling for both Pb and Hg exposure. The latter findings raise the importance of examining postnatal exposures to toxic compounds together with prenatal exposures when assessing neurobehavioral outcomes in adolescence, as the brain is vulnerable to continuous changes throughout this critical developmental period.

Although our findings generally point towards negative associations between exposures and self-reported sensation seeking, there were some differences between results found on the BSSS-4 and the SS-2. Such discrepancies can be explained by the weak correlation that we found between the two questionnaires in our sample ($r_s = 0.27$), suggesting that they do not assess the same constructs. The BSSS-4 measures general sensation seeking, including novelty seeking, thrill and adventure seeking, disinhibition, boredom susceptibility; whereas the SS-2 more specifically assesses thrill and danger-related sensation seeking (Stephenson et al., 2003). Therefore, the two questionnaires appear complementary, resulting in a broader assessment of sensation seeking constructs and a more detailed understanding of the associations being studied.

As shown in our study, PANAS scores exacerbated the relation between sensation seeking scores and contaminant exposures for several biomarkers (see Table 2.2, Model 2). These results suggest that sensation seeking acts as a function of contaminant blood levels, which are likely to be influenced by positive affect, and to a lesser extent, by negative affect, in Inuit adolescents. Various cross-sectional studies have shown associations between chronic low-level Pb exposure and mood problems, namely fatigue, anxiety and depressive symptoms in adult populations (Bouchard et al., 2009; Rhodes et al., 2003). Similarly, chronic exposure to Hg have been linked to depressive symptomatology in numerous cohorts (Bagheri Hosseinabadi et al., 2020; Kim et al., 2020; Yorifuji et al., 2011). Moreover, Plusquellec et al. (2010) showed that Inuit preschoolers prenatally exposed to PCB-153 exhibited lower positive affect, according to examiner ratings of positive expressions (i.e., smiling, laughing). In addition, postnatal PCB exposure has been associated with higher rates of depressive symptoms in adults with occupational chronic exposure (Gaum et al., 2014), while sensation seeking and reward approach behaviors have been correlated with higher rates of positive affect (Herman et al., 2018; Merchan-Clavellino et al., 2019). By contrast, anhedonic and clinically-depressed individuals show less sensation seeking and lower motivation to incur risky decisions (Carton et al., 1992; Padrao et al., 2013). In our sample, higher rates of negative affect (e.g., nervousness, distress) did not have significant effects on the relations between contaminant exposure and sensation seeking, whereas positive affect did influence associations of contaminant exposure to global

sensation seeking. Given the negative correlations between contaminant exposure and positive affect at 18 years of age in our sample, our results suggest that developmental exposure to Pb, Hg and PCBs may be linked to lower positive interaction with one's environment, including lethargy and sadness, which could, in turn, induce decreased motivation to seek pleasurable experiences and sensations in exposed adolescents. Additional, more in-depth studies are needed to assess the role of affect in the relations between contaminant exposure and sensation seeking tendencies in adolescent populations.

In our study sample, sexual dimorphism in sensation seeking was not clearly evident, although males rated higher than females on the risk-taking sensation seeking questionnaires, which is consistent with many studies showing less of a propensity for risk-taking in female adolescents (Byrnes et al., 1999a; Shulman et al., 2015). However, a sex-specific moderation of child blood PCB-153 levels was observed, with higher concentrations associated with lower risk-related sensation seeking in girls only. The fact that no other interaction effect was found between sex and exposures in relation to sensation seeking is somewhat surprising given, on the one hand, that PCBs can disrupt sex-specific hormonal activities (Fossato da Silva et al., 2011; Goncharov et al., 2009; Ronis et al., 1998), and, on the other, that sex-specific associations are often reported between legacy contaminants and neurobehavioral measures (Cauli et al., 2013; Ris et al., 2004; Sagiv et al., 2012). Although we cannot exclude the possibility of a spurious finding (only one significant interaction ($p < 0.1$) was found among all analyses), further studies are needed to replicate our moderation effect findings, not only for PCB but also for Pb and Hg.

To our knowledge, this is the first study to assess self-reported sensation seeking as a function of prenatal and postnatal exposure to legacy contaminants. Previous animal studies have assessed associations between chronic developmental exposures to Pb, Hg and PCBs and impulsivity extensively (see Perez-Fernandez et al. (2019) for review), a behavioral characteristic also linked to reward sensitivity and risk-taking behaviors (Martin and Potts, 2004). In line with these studies, Stewart et al. (2006) showed that in humans, prenatal exposure to Hg and PCBs as well as postnatal exposure to Pb were associated with deficits in impulse control in reaction to reinforcement. Furthermore, developmental exposure to heavy metals, principally Pb and PCBs, have been identified as risk factors for engagement in disinhibitory and externalizing behaviors (e.g., substance use, antisocial behaviors, hyperactivity) (Boucher et al., 2012a; Desrochers-Couture et al., 2019; Dickerson et al., 2019). More recently, Vieira et al. (2021) assessed relations between cord blood Pb, Hg and PCBs levels and maladaptive behavioral regulation in adolescent risk-taking behaviors but failed to find any significant associations between these prenatal exposures and

self-reported sensation seeking at age 15 years. This inconsistency with our findings underscores the importance of considering postnatal exposure in addition to prenatal exposure when assessing behaviors, such as propensity for sensation seeking, in exposed adolescence.

Our findings contribute to the current literature by showing that inverse relations between chronic exposure to legacy contaminants and sensation seeking could be due to other factors, including heightened impulsivity (Plusquellec et al., 2010; Stewart et al., 2006) and cognitive deficits and/or emotional impairment (Fruh et al., 2019; Gagnon-Chauvin et al., 2020; Gump et al., 2017). Implications of high impulsivity combined with low sensation seeking in chronically-exposed individuals should be further examined in studies of general functioning and well-being as well as those involving risky behaviors occurring during adolescence. Although commonly associated with adverse outcomes, increased sensation seeking during adolescence can also promote the search for novel experiences from which individuals are likely to learn adaptative responses, acquire self-knowledge and develop self-sufficiency (Ellis et al., 2012; Norbury and Husain, 2015; Yoneda et al., 2019). High levels of sensation seeking have also been associated with greater stress resiliency (Norbury et al., 2015) and less physiological (De Pascalis et al., 2007; Lissek and Powers, 2003) and behavioral (Blankstein, 1975; Franken et al., 1991) reactivity to potential threats and aversive stimuli. Therefore, lower sensation seeking in Pb, Hg and PCBs chronically exposed Inuit adolescents can have potential repercussions on motivational and behavioral outcomes.

2.5.1 Strengths and limitations

A strength of the study was the use of two distinct brief self-report questionnaires as measures of sensation seeking in adolescents, which improved our confidence in the observed associations. Moreover, the longitudinal design of the study enabled us to assess prenatal, childhood and current blood concentrations of environmental contaminants on sensation seeking using reliable and objective biomarkers of exposure, while taking into account numerous potential confounders from the prenatal period to late adolescence. Finally, we explored the role of emotional disturbances in the relation between contaminant exposure and behavioral features and demonstrated the need to account emotional factors when assessing associations between exposure to contaminants and reward-related behaviors.

Since some of our findings may be specific to the Inuit adolescent population from Nunavik, we should remain cautious regarding generalization of results to non-Inuit populations, given the unique sociocultural context of the Inuit population as well as their high levels of exposure to environmental

contaminants compared to southern populations. In addition, neither the BSSS-4 nor the SS-2 questionnaires were previously validated in the Inuit populations. Therefore, there is a possibility that Inuit adolescents may express sensation seeking in a different way than that initially targeted by the questionnaire's items. As with other epidemiological studies, it was not possible to consider all potential confounding variables. For instance, early life adversity (e.g., poverty, abuse, neglect) warrants consideration, given its link to lower sensation seeking in adolescents (Kopetz et al., 2019; Loman et al., 2014) and that rates of early life adversity are elevated in Inuit population from Nunavik (Fortin et al., 2015b).

2.6 Conclusion

The present study shows negative associations between developmental exposure to Pb, Hg and PCBs and self-reported sensation seeking in Inuit adolescents. Some of these associations were seemingly influenced by rates of positive affect in our participants. Sex differences observed in child blood PCB levels were associated with lower risk-taking sensation seeking in adolescent girls but not boys. Further research is needed to assess the extent to which lower sensation seeking in adolescents who are chronically exposed to environmental contaminants affects their behavior and well-being, paying particular attention to both emotional and neurochemical underlying mechanisms. More broadly, it is crucial to continue documenting effects of contaminant exposure on various neurobehavioral and neurocognitive features. By contributing to a better understanding of ways in which these contaminants impact neurodevelopment, we provide evidence-based data helping inform policy decision-makers. These data can also be used to promote reduction of contaminant production by large international industries, thereby helping to protect Inuit health and rights and support the continued wide-spread use of their highly nutritious country foods.

2.7 Acknowledgements

We express our sincere gratitude to the Nunavik population for their participation in this long-term research. This study 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.

2.8 Funding

This longitudinal research was funded by grants from the Canadian Institutes of Health Research (NRF-130242 to G. M. and NRF-115081 to D.S.A.), the NIH/National Institute of Environmental Health Sciences (R01-ES007902 to J.L.J.), the Northern Contaminants Program from the Government of Canada (20112014 to G.M.), as well as by the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQ-S) (CB32885 to D.S.A.). The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report, or in the decision to submit the paper for publication.

2.9 References

- Adamou, T. Y., Riva, M., Muckle, G., Laouan Sidi, E. A., Lemire, M., & Ayotte, P. (2020). Blood mercury and plasma polychlorinated biphenyls concentrations in pregnant Inuit women from Nunavik: Temporal trends, 1992-2017. *Sci Total Environ*, 743, 140495. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140495>
- Ayotte, P., Muckle, G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Dewailly, E., & Inuit Cohort, S. (2003). Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ Health Perspect*, 111(9), 1253-1258. <https://doi.org/10.1289/ehp.6054>
- Bagheri Hosseinabadi, M., Khanjani, N., Mobarake, M. D., & Shirkhanloo, H. (2020). Neuropsychological effects of long-term occupational exposure to mercury among chloralkali workers. *Work*, 66(3), 491-498. <https://doi.org/10.3233/WOR-203194>
- Barrie, L. A., Gregor, D., Hargrave, B., Lake, R., Muir, D., Shearer, R., Tracey, B., & Bidleman, T. (1992). Arctic contaminants: sources, occurrence and pathways. *Sci Total Environ*, 122(1-2), 1-74. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(92\)90245-n](https://doi.org/10.1016/0048-9697(92)90245-n)
- Bélanger, R. E., Muckle, G., Courtemanche, Y., & Poliakova, N. (2020a). *Substance use - Qanuilirpitaa? 2017 - Nunavik Inuit Health Survey*. Quebec, Canada: Nunavik Regional Board of Health and Social Services
- Bélanger, R. E., Muckle, G., Courtemanche, Y., Poliakova, N., Fletcher, C., & Lyonnais, M. C. (2020b). *Gambling, internet and media use - Qanuilirpitaa? 2017 - Nunavik Inuit Health Survey*. Nunavik Regional Board of Health and Social Services
- Bellinger, D., Leviton, A., Allred, E., & Rabinowitz, M. (1994). Pre- and postnatal lead exposure and behavior problems in school-aged children. *Environ Res*, 66(1), 12-30. <https://doi.org/10.1006/enrs.1994.1041>
- Bickel, G., Nord, M., Price, C., Hamilton, W., & Cook, J. (2000). Guide to measuring household food security. Revised.
- Blanchet, C., & Rochette, L. (2008). *Nutrition and Food Consumption among the Inuit of Nunavik*. Quebec, Canada: Institut national de Santé Publique du Québec & Nunavik Regional Board of Health and Social Services
- Blankstein, K. R. (1975). The sensation seeker and anxiety reactivity: relationships between the sensation-seeking scales and the activity preference questionnaire. *J Clin Psychol*, 31(4), 677-681. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1194425>
- Bornoalova, M. A., Cashman-Rolls, A., O'Donnell, J. M., Ettinger, K., Richards, J. B., deWit, H., & Lejuez, C. W. (2009). Risk taking differences on a behavioral task as a function of potential reward/loss magnitude and individual differences in impulsivity and sensation seeking. *Pharmacol Biochem Behav*, 93(3), 258-262. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.10.023>

- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Weuve, J., Matthews-Bellinger, J., Gilman, S. E., Wright, R. O., Schwartz, J., & Weisskopf, M. G. (2009). Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder in US young adults. *Arch Gen Psychiatry*, *66*(12), 1313-1319. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.164>
- Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, E., 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. *Environ Health Perspect*, *120*(4), 608-615. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103828>
- Bradette-Laplante, M., Courtemanche, Y., Desrochers-Couture, M., Forget-Dubois, N., Belanger, R. E., Ayotte, P., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., & Muckle, G. (2020). Food insecurity and psychological distress in Inuit adolescents of Nunavik. *Public Health Nutr*, *23*(14), 2615-2625. <https://doi.org/10.1017/S1368980020000117>
- Brockel, B. J., & Cory-Slechta, D. A. (1998). Lead, attention, and impulsive behavior: changes in a fixed-ratio waiting-for-reward paradigm. *Pharmacol Biochem Behav*, *60*(2), 545-552. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(98\)00023-9](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(98)00023-9)
- Byrnes, J. P., Miller, D. C., & Schafer, W. D. (1999). Gender differences in risk taking : A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *125*(3), 367-383.
- Carton, S., Bungener, C., Montreuil, M., Allilaire, J. F., Widlocher, D., & Jouvent, R. (1992). [Sensation seeking and mood dimensions in depressive states]. *Encephale*, *18*(5), 567-574. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1340805> (Recherche de sensations et dimensions de l'humeur dans les états dépressifs.)
- Carton, S., Morand, P., Bungener, C., & Jouvent, R. (1995). Sensation-seeking and emotional disturbances in depression: relationships and evolution. *J Affect Disord*, *34*(3), 219-225. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(95\)00020-n](https://doi.org/10.1016/0165-0327(95)00020-n)
- Cauli, O., Piedrafita, B., Llansola, M., & Felipo, V. (2013). Gender differential effects of developmental exposure to methyl-mercury, polychlorinated biphenyls 126 or 153, or its combinations on motor activity and coordination. *Toxicology*, *311*(1-2), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.016>
- Choi, A. L., Budtz-Jorgensen, E., Jorgensen, P. J., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2008). Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res*, *107*(1), 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.07.006>
- Cory-Slechta, D. A., Pokora, M. J., & Preston, R. A. (1996). The effects of dopamine agonists on fixed interval schedule-controlled behavior are selectively altered by low-level lead exposure. *Neurotoxicol Teratol*, *18*(5), 565-575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8888021>
- Crawford, J. R., & Henry, J. D. (2004). The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*, *43*(Pt 3), 245-265. <https://doi.org/10.1348/0144665031752934>
- Cross, C. P., Cyrenne, D. L., & Brown, G. R. (2013). Sex differences in sensation-seeking: a meta-analysis. *Sci Rep*, *3*, 2486. <https://doi.org/10.1038/srep02486>
- Dallaire, R., Dewailly, E., 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. *Environ Res*, *134*, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.023>
- De Pascalis, V., Valerio, E., Santoro, M., & Cacace, I. (2007). Neuroticism-Anxiety, Impulsive-Sensation Seeking and autonomic responses to somatosensory stimuli. *Int J Psychophysiol*, *63*(1), 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.06.004>
- Desrichard, O., & Denarie, V. (2005). Sensation seeking and negative affectivity as predictors of risky behaviors: a distinction between occasional versus frequent risk-taking. *Addict Behav*, *30*(7), 1449-1453. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.01.011>

- Desrochers-Couture, M., Courtemanche, Y., Forget-Dubois, N., Belanger, R. E., 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. *Environ Res*, *178*, 108679. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108679>
- Dewailly, E., Bruneau, S., Ayotte, P., Laliberté, C., Gingras, S., Bélanger, D., & Ferron, L. (1993a). Health status at birth of inuit newborn prenatally exposed to organochlorines. *Chemosphere*, *27*(1-3), 359-366.
- Dewailly, E. E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberte, C., Muir, D. C., & Norstrom, R. J. (1993b). Inuit exposure to organochlorine through the aquatic food chain in arctic québec. *Environ Health Perspect*, *101*(7), 618-620. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101618>
- Dickerson, A. S., Ransome, Y., & Karlsson, O. (2019). Human prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk behaviors in adolescence. *Environ Int*, *129*, 247-255. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.051>
- Ellis, B. J., Del Giudice, M., Dishion, T. J., Figueredo, A. J., Gray, P., Griskevicius, V., Hawley, P. H., Jacobs, W. J., James, J., Volk, A. A., & Wilson, D. S. (2012). The evolutionary basis of risky adolescent behavior: implications for science, policy, and practice. *Dev Psychol*, *48*(3), 598-623. <https://doi.org/10.1037/a0026220>
- Enders, C. K., & Bandalos, D. L. (2001). The relative performance of full information maximum likelihood estimation for missing data in structural equation models. *Struct. Equ. Model. A Multidiscip. J.*, *8*(3), 430-457. https://doi.org/10.1207/S15328007SEM0803_5
- Ernst, M., Pine, D. S., & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med*, *36*(3), 299-312. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005891>
- Fortin, S., Jacobson, S. W., Gagnon, J., Forget-Dubois, N., Dionne, G., Jacobson, J. L., & Muckle, G. (2015). Socioeconomic and psychosocial adversity in Inuit mothers from Nunavik during the first postpartum year. *Journal of Aboriginal Health*, 63-75.
- Fossato da Silva, D. A., Teixeira, C. T., Scarano, W. R., Favareto, A. P., Fernandez, C. D., Grotto, D., Barbosa, F., Jr., & Kempinas Wde, G. (2011). Effects of methylmercury on male reproductive functions in Wistar rats. *Reprod Toxicol*, *31*(4), 431-439. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.01.002>
- Franken, R. E., Gibson, K. J., & Rowland, G. L. (1991). Sensation seeking and the tendency to view the world as threatening. *Pers Individ Dif*, *13*(1), 31-38.
- Fruh, V., Rifas-Shiman, S. L., Amarasiriwardena, C., Cardenas, A., Bellinger, D. C., Wise, L. A., White, R. F., Wright, R. O., Oken, E., & Claus Henn, B. (2019). Prenatal lead exposure and childhood executive function and behavioral difficulties in project viva. *Neurotoxicology*, *75*, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.09.006>
- Gagnon-Chauvin, A., Bastien, K., & Saint-Amour, D. (2020). Environmental toxic agents: The impact of heavy metals and organochlorides on brain development. *Handb Clin Neurol*, *173*, 423-442. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00030-7>
- Gaum, P. M., Esser, A., Schettgen, T., Gube, M., Kraus, T., & Lang, J. (2014). Prevalence and incidence rates of mental syndromes after occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *Int J Hyg Environ Health*, *217*(7), 765-774. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.04.001>
- Goncharov, A., Rej, R., Negoita, S., Schymura, M., Santiago-Rivera, A., Morse, G., Akwesasne Task Force on the, E., & Carpenter, D. O. (2009). Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men. *Environ Health Perspect*, *117*(9), 1454-1460. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800134>
- Greene, K., Krmar, M., Walters, L. H., Rubin, D. L., Jerold, & Hale, L. (2000). Targeting adolescent risk-taking behaviors: the contributions of egocentrism and sensation-seeking. *J Adolesc*, *23*(4), 439-461. <https://doi.org/10.1006/jado.2000.0330>

- Gump, B. B., Dykas, M. J., MacKenzie, J. A., Dumas, A. K., Hruska, B., Ewart, C. K., Parsons, P. J., Palmer, C. D., & Bendinskas, K. (2017). Background lead and mercury exposures: Psychological and behavioral problems in children. *Environ Res*, *158*, 576-582. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.06.033>
- Harden, K. P., & Tucker-Drob, E. M. (2011). Individual differences in the development of sensation seeking and impulsivity during adolescence: further evidence for a dual systems model. *Dev Psychol*, *47*(3), 739-746. <https://doi.org/10.1037/a0023279>
- Herman, A. M., Critchley, H. D., & Duka, T. (2018). Risk-Taking and Impulsivity: The Role of Mood States and Interoception. *Front Psychol*, *9*, 1625. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01625>
- Hollingshead, A. B. (2011). Four factor index of social status. *Yale J Social*, *8*, 21-51.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J Pediatr*, *152*(3), 356-364. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.07.008>
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., & Jacobson, S. W. (2015). Relation of Prenatal Methylmercury Exposure from Environmental Sources to Childhood IQ. *Environ Health Perspect*, *123*(8), 827-833. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408554>
- Kim, K. W., Sreeja, S. R., Kwon, M., Yu, Y. L., & Kim, M. K. (2020). Association of Blood Mercury Level with the Risk of Depression According to Fish Intake Level in the General Korean Population: Findings from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2013. *Nutrients*, *12*(1). <https://doi.org/10.3390/nu12010189>
- Kopetz, C., Woerner, J. I., MacPherson, L., Lejuez, C. W., Nelson, C. A., Zeanah, C. H., & Fox, N. A. (2019). Early psychosocial deprivation and adolescent risk-taking: The role of motivation and executive control. *J Exp Psychol Gen*, *148*(2), 388-399. <https://doi.org/10.1037/xge0000486>
- Lamoureux-Tremblay, V., Muckle, G., Maheu, F., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Ayotte, P., Belanger, R. E., & Saint-Amour, D. (2020). Risk factors associated with developing anxiety in Inuit adolescents from Nunavik. *Neurotoxicol Teratol*, *81*, 106903. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106903>
- Leather, N. C. (2009). Risk-taking behaviour in adolescence: a literature review. *J Child Health Care*, *13*(3), 295-304. <https://doi.org/10.1177/1367493509337443>
- Lissek, S., & Powers, A. S. (2003). Sensation seeking and startle modulation by physically threatening images. *Biol Psychol*, *63*(2), 179-197. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(03\)00053-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(03)00053-x)
- Little, R. J. A. (1988). A Test of Missing Completely at Random for Multivariate Data with Missing Values. *Journal of the American Statistical Association*, *83*(404), 1198-1202. <https://doi.org/10.1080/01621459.1988.10478722>
- Littlefield, A. K., Stevens, A. K., Ellingson, J. M., King, K. M., & Jackson, K. M. (2016). Changes in negative urgency, positive urgency, and sensation seeking across adolescence. *Pers Individ Dif*, *90*, 332-337. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.11.024>
- Loman, M. M., Johnson, A. E., Quevedo, K., Lafavor, T. L., & Gunnar, M. R. (2014). Risk-taking and sensation-seeking propensity in postinstitutionalized early adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, *55*(10), 1145-1152. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12208>
- Martin, L. E., & Potts, G. F. (2004). Reward sensitivity in impulsivity. *Neuroreport*, *15*(9), 1519-1522. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000132920.12990.b9>
- Merchan-Clavellino, A., Alameda-Bailen, J. R., Zayas Garcia, A., & Guil, R. (2019). Mediating Effect of Trait Emotional Intelligence Between the Behavioral Activation System (BAS)/Behavioral Inhibition System (BIS) and Positive and Negative Affect. *Front Psychol*, *10*, 424. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00424>
- Merino-Soto, C., & Salas Blas, E. (2018). Brief Sensation Seeking Scale: Latent structure of 8-item and 4-item versions in Peruvian adolescents. *Adicciones*, *30*(1), 41-53. <https://doi.org/10.20882/adicciones.842> (Escala breve de búsqueda de sensaciones (BSSS): estructura latente de las versiones de 8 y 4 items en adolescentes peruanos.)

- Merino-Soto, C., Salas-Blas, E., Perez-Amezcuca, B., Garcia-Rivas, J., Pena, O. I. G., & Toledano-Toledano, F. (2022). Brief Sensations Seeking Scale (BSSS): Validity Evidence in Mexican Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*, *19*(13). <https://doi.org/10.3390/ijerph19137978>
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect*, *109*(12), 1291-1299. <https://doi.org/10.1289/ehp.011091291>
- Muckle, G., Dewailly, E., & Ayotte, P. (1998). Prenatal exposure of Canadian children to polychlorinated biphenyls and mercury. *Can J Public Health*, *89 Suppl 1*, S20-25, 22-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654788>
- National Collaborating Centre for Aboriginal Health. (2012). *The State of Knowledge of Aboriginal Health: A Review of Aboriginal Public Health in Canada*. Prince George, BC
- Newland, M. C., Hoffman, D. J., Heath, J. C., & Donlin, W. D. (2013). Response inhibition is impaired by developmental methylmercury exposure: acquisition of low-rate lever-pressing. *Behav Brain Res*, *253*, 196-205. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.038>
- Norbury, A., & Husain, M. (2015). Sensation-seeking: Dopaminergic modulation and risk for psychopathology. *Behav Brain Res*, *288*, 79-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.015>
- Norbury, A., Kurth-Nelson, Z., Winston, J. S., Roiser, J. P., & Husain, M. (2015). Dopamine Regulates Approach-Avoidance in Human Sensation-Seeking. *Int J Neuropsychopharmacol*, *18*(10), pyv041. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv041>
- Office of Nutrition Policy and Promotion Health Products and Food Brand. (2007). *Canadian Community Health Survey, Cycle 2.2, Nutrition (2004) : income-related household food security in Canada*. Ottawa, Ontario: Health Canada
- Padrao, G., Mallorqui, A., Cucurell, D., Marco-Pallares, J., & Rodriguez-Fornells, A. (2013). Neurophysiological differences in reward processing in anhedonics. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *13*(1), 102-115. <https://doi.org/10.3758/s13415-012-0119-5>
- Paletz, E. M., Craig-Schmidt, M. C., & Newland, M. C. (2006). Gestational exposure to methylmercury and n-3 fatty acids: effects on high- and low-rate operant behavior in adulthood. *Neurotoxicol Teratol*, *28*(1), 59-73. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2005.11.003>
- Perez-Fernandez, C., Flores, P., & Sanchez-Santed, F. (2019). A Systematic Review on the Influences of Neurotoxicological Xenobiotic Compounds on Inhibitory Control. *Front Behav Neurosci*, *13*, 139. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00139>
- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Begin, G., Desrosiers, C., Despres, C., Saint-Amour, D., & Poitras, K. (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, *31*(1), 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.10.008>
- Quinn, P. D., & Harden, K. P. (2013). Differential changes in impulsivity and sensation seeking and the escalation of substance use from adolescence to early adulthood. *Dev Psychopathol*, *25*(1), 223-239. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000284>
- Reed, M. N., Banna, K. M., Donlin, W. D., & Newland, M. C. (2008). Effects of gestational exposure to methylmercury and dietary selenium on reinforcement efficacy in adulthood. *Neurotoxicol Teratol*, *30*(1), 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2007.10.003>
- Rhodes, D., Spiro, A., 3rd, Aro, A., & Hu, H. (2003). Relationship of bone and blood lead levels to psychiatric symptoms: the normative aging study. *J Occup Environ Med*, *45*(11), 1144-1151. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000094995.23808.7b>
- Rice, D. C. (1992). Lead exposure during different developmental periods produces different effects on FI performance in monkeys tested as juveniles and adults. *Neurotoxicology*, *13*(4), 757-770. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1302302>

- Rice, D. C. (1997). Effect of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on multiple fixed interval-fixed ratio performance. *Neurotoxicol Teratol*, 19(6), 429-434. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)87364-3](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(97)87364-3)
- Rice, D. C. (1999). Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure in monkeys. *Environ Res*, 80(2 Pt 2), S113-S121. <https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3917>
- Ris, M. D., Dietrich, K. N., Succop, P. A., Berger, O. G., & Bornschein, R. L. (2004). Early exposure to lead and neuropsychological outcome in adolescence. *J Int Neuropsychol Soc*, 10(2), 261-270. <https://doi.org/10.1017/S1355617704102154>
- Ronis, M. J., Gandy, J., & Badger, T. (1998). Endocrine mechanisms underlying reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to dietary lead. *J Toxicol Environ Health A*, 54(2), 77-99. <https://doi.org/10.1080/009841098158935>
- Sable, H. J., Powers, B. E., Wang, V. C., Widholm, J. J., & Schantz, S. L. (2006). Alterations in DRH and DRL performance in rats developmentally exposed to an environmental PCB mixture. *Neurotoxicol Teratol*, 28(5), 548-556. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.06.005>
- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2012). Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. *Environ Health Perspect*, 120(6), 904-909. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104372>
- Schultz, W. (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav Brain Funct*, 6, 24. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-24>
- Shulman, E. P., Harden, K. P., Chein, J. M., & Steinberg, L. (2015). Sex differences in the developmental trajectories of impulse control and sensation-seeking from early adolescence to early adulthood. *J Youth Adolesc*, 44(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s10964-014-0116-9>
- Skoczynska, A., Wojakowska, A., Nowacki, D., Bobak, L., Turczyn, B., Smyk, B., Szuba, A., & Trziszka, T. (2015). Unsaturated fatty acids supplementation reduces blood lead level in rats. *Biomed Res Int*, 2015, 189190. <https://doi.org/10.1155/2015/189190>
- Slater, M. D. (2003a). Alienation, aggression, and sensation-seeking as predictors of adolescent use of violent film, computer and website content. *J Commun*, 53, 105-121.
- Slater, M. D. (2003b). Sensation-seeking as a moderator of the effects of peer influences, consistency with personal aspirations, and perceived harm on marijuana and cigarette use among younger adolescents. *Subst Use Misuse*, 38(7), 865-880. <https://doi.org/10.1081/ja-120017614>
- Slater, M. D., Hoyle, R., Stephenson, M. T., & Palmgreen, P. (2001). *A reliable two-item sensation-seeking index and prediction of substance use* Society for Prevention Research, Washington, DC.
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(4), 417-463. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10817843>
- Steinberg, L., Albert, D., Cauffman, E., Banich, M., Graham, S., & Woolard, J. (2008). Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self-report: evidence for a dual systems model. *Dev Psychol*, 44(6), 1764-1778. <https://doi.org/10.1037/a0012955>
- Stephenson, M. T., Hoyle, R. H., Palmgreen, P., & Slater, M. D. (2003). Brief measures of sensation seeking for screening and large-scale surveys. *Drug Alcohol Depend*, 72(3), 279-286. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2003.08.003>
- Stewart, P. W., Sargent, D. M., Reihman, J., Gump, B. B., Lonky, E., Darvill, T., Hicks, H., & Pagano, J. (2006). Response inhibition during Differential Reinforcement of Low Rates (DRL) schedules may be sensitive to low-level polychlorinated biphenyl, methylmercury, and lead exposure in children. *Environ Health Perspect*, 114(12), 1923-1929. <https://doi.org/10.1289/ehp.9216>
- Vallone, D., Allen, J. A., Clayton, R. R., & Xiao, H. (2007). How reliable and valid is the Brief Sensation Seeking Scale (BSSS-4) for youth of various racial/ethnic groups? *Addiction*, 102 Suppl 2, 71-78. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01957.x>

- Vieira, V. M., Levy, J. I., Fabian, M. P., & Korrick, S. (2021). Assessing the relation of chemical and non-chemical stressors with risk-taking related behavior and adaptive individual attributes among adolescents living near the New Bedford Harbor Superfund site. *Environ Int*, *146*, 106199. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106199>
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, *54*(6), 1063-1070. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.54.6.1063>
- Yoneda, T., Ames, M. E., & Leadbeater, B. J. (2019). Is there a positive side to sensation seeking? Trajectories of sensation seeking and impulsivity may have unique outcomes in young adulthood. *J Adolesc*, *73*, 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2019.03.009>
- Yorifuji, T., Tsuda, T., Inoue, S., Takao, S., & Harada, M. (2011). Long-term exposure to methylmercury and psychiatric symptoms in residents of Minamata, Japan. *Environ Int*, *37*(5), 907-913. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.03.008>
- Zald, D. H., & Treadway, M. T. (2017). Reward Processing, Neuroeconomics, and Psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, *13*, 471-495. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-044957>
- Zheng, Y., Tian, M., Li, Q., & Liu, X. (2019). Greater tolerance to losses in sensation seeking: Evidence from probability and delay discounting. *Drug Alcohol Depend*, *194*, 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.027>
- Zuckerman, M. (1994). *Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking*. Cambridge University Press.
- Zuckerman, M., Eysenck, S., & Eysenck, H. J. (1978). Sensation seeking in England and America: cross-cultural, age, and sex comparisons. *J Consult Clin Psychol*, *46*(1), 139-149. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.46.1.139>

CHAPITRE 3

ÉTUDE 2 – Brain gray matter volume of reward-related structures in Inuit adolescents pre- and postnatally exposed to lead, mercury and polychlorinated biphenyls

Publiée dans la revue Neurotoxicology en juillet 2024

Dans ce chapitre, nous examinons les associations entre l'exposition prénatale et postnatale au plomb (Pb), au mercure (Hg) et aux biphényles polychlorés (BPC) et le volume de matière grise des régions clés du circuit de récompense cérébral, à savoir le noyau caudé, le putamen, le noyau accumbens (nAcc), l'amygdale, le cortex orbitofrontal (OFC) et le cortex cingulaire antérieur (ACC). Des données d'imagerie par résonance magnétique structurelle (IRM) ont été collectées auprès de 77 adolescents inuits (âge moyen = 18,39) du Nunavik, Canada, qui ont également complété le Brief Sensation Seeking Scale (BSSS-4) et le Sensation Seeking – 2 (SS-2), deux questionnaires auto-rapportés évaluant la tendance à la recherche de sensations fortes, un indicateur des comportements d'approche face à la récompense. Les expositions au Pb, au Hg et au BPC-153 ont été mesurées dans le sang du cordon à la naissance, et dans les échantillons de sang à l'âge de 11 ans et lors de la collecte de données de neuroimagerie, à 18 ans. Des régressions linéaires multiples, corrigées pour des comparaisons multiples et ajustées pour des facteurs de confusion potentiels, tels que les caractéristiques sociodémographiques des participants et l'apport en nutriments provenant des poissons, ont montré que des niveaux plus élevés de Pb dans le sang du cordon prédisaient un volume plus faible de matière grise dans le nAcc bilatéral, le noyau caudé, l'amygdale et l'OFC ainsi que dans l'ACC gauche. Des analyses stratifiées par sexe ont révélé des effets préférentiels dans le nAcc et le noyau caudé chez les femmes, et dans l'OFC chez les hommes, bien que les associations n'aient pas résisté à la correction pour comparaisons multiples. Des niveaux plus élevés de Hg dans le sang à l'âge de 11 ans étaient associés à de plus petits volumes de matière grise dans l'amygdale, indépendamment du sexe. Aucune association significative n'a été trouvée pour les niveaux de BPCs dans le sang aux trois moments d'exposition. Cette étude fournit un soutien scientifique aux effets néfastes des concentrations de Pb prénatal et de Hg à l'enfance sur le volume de matière grise dans des structures cérébrales clés liées à la récompense.

Brain gray matter volume of reward-related structures in Inuit adolescents pre- and postnatally exposed to lead, mercury and polychlorinated biphenyls

Avril Gagnon-Chauvin BSc^{1,2}, Mathieu Fornasier-Bélanger BSc^{1,2}, Sandra W. Jacobson PhD³, Joseph L. Jacobson PhD³, Yohann Courtemanche MSc⁴, Pierre Ayotte PhD^{4,6}, Richard E. Bélanger MD^{4,5}, Gina Muckle PhD^{4,7}, Dave Saint-Amour PhD^{1,2} *

¹ Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, 100 Sherbrooke Ouest, Montréal (Québec), Canada, H2X 3P2.

² Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, 3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada, H3T 1C5.

³ Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University School of Medicine, 3901 Chrysler Drive, Detroit, Michigan, United States, 48201.

⁴ Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval, Hôpital Saint-Sacrement, 1050 Ch Ste-Foy, Québec (Québec), Canada, G1S 4L8.

⁵ Département de Pédiatrie, Université Laval, Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec, 2705, Boulevard Laurier, Québec (Québec), Canada, G1V 4G2.

⁶ Département de Médecine Sociale et Préventive, Faculté de Médecine, 1050, Avenue de la Médecine, Pavillon Ferdinand-Vandry, Université Laval, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6.

⁷ École de Psychologie, Université Laval, 2325, rue des Bibliothèques, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6.

* Phone (514) 987-3000 # 7698, fax: (514) 987-7953; email: saint-amour.dave@uqam.ca

3.1 Abstract

This study aimed to assess associations between prenatal and postnatal exposure to lead (Pb), mercury (Hg) and polychlorinated biphenyls (PCBs) and gray matter volume of key regions of the brain reward circuit, namely the caudate nucleus, putamen, nucleus accumbens (nAcc), the amygdala, the orbitofrontal cortex (OFC) and the anterior cingulate cortex (ACC). Structural magnetic resonance imaging (MRI) was conducted in 77 Inuit adolescents (mean age = 18.39) from Nunavik, Canada, who also completed the Brief Sensation Seeking Scale (BSSS-4) and Sensation Seeking – 2 (SS-2), two self-report questionnaires evaluating the tendency toward sensation seeking, which is a proxy of reward-related behaviors. Exposures to Pb, Hg and PCBs were measured in cord blood at birth, in blood samples at 11 years old and at time of testing (18 years old). Multivariate linear regressions were corrected for multiple comparisons and adjusted for potential confounders, such as participants' sociodemographic characteristics and nutrient fish intake. Results showed that higher cord blood Pb levels predicted smaller gray matter volume in bilateral nAcc, caudate nucleus, amygdala and OFC as well as in left ACC. Sex-stratified analyses revealed preferential effects in nAcc and caudate nucleus for females, and in OFC for males, although the associations did not survive correction for multiple comparisons. Higher blood Hg levels at age 11 predicted smaller right amygdala independently of sex. No significant associations were found between blood PCBs levels at all three times of exposure. This study provides scientific support for the detrimental effects of prenatal Pb and childhood Hg blood concentrations on gray matter volume in key reward-related brain structures.

Keywords: brain reward circuit; sensation seeking; lead; mercury; polychlorinated biphenyls; magnetic resonance imaging

3.1.1 Highlights

- Higher prenatal Pb exposure was associated with smaller subcortical and frontal gray matter volume at age 18 in a sex-specific manner, while childhood Pb exposure was not.
- Higher childhood Hg exposure, but not prenatal, was associated with reduced gray matter volume in bilateral amygdala.
- Developmental PCBs exposure was not related to brain volume of reward-related regions.

3.2 Introduction

Substantial evidence from cohort studies has demonstrated associations between prenatal and postnatal exposure to lead (Pb), mercury (Hg), and polychlorinated biphenyls (PCBs) and a wide range of cognitive and neurobehavioral outcomes (see Gagnon-Chauvin et al. (2020) for review). Nevertheless, effects of such chemicals on emotional and motivational outcomes are not as well established. While studies have reported elevated rates of depression and anxiety symptoms as well as reduced positive affect in chronically-exposed cohorts (Bellinger et al., 1994; Bouchard et al., 2009; Gaum et al., 2014; Lamoureux-Tremblay et al., 2020; Plusquellec et al., 2010), there is few data on reward processing in association with exposure to these contaminants.

The current knowledge on the impact of contaminant exposure on reward processing comes mostly from animal models. An increased sensitivity to reinforcement and a reduction in the ability to inhibit responses to reinforcement have been demonstrated following exposure to Pb (Brockel and Cory-Slechta, 1998; Cory-Slechta et al., 1996), Hg (Newland et al., 2013; Paletz et al., 2006; Reed et al., 2008), and PCBs (Rice, 1992b, 1997, 1998; Sable et al., 2006). In humans, however, reward sensitivity in association with exposure has been investigated by very few studies. Using a delayed reinforcement paradigm, Stewart et al. (2006) showed that prenatal exposure to Hg and PCBs as well as postnatal exposure to Pb in children were associated with deficits in impulse control toward reinforcements, which is consistent with findings from the experimental research. Other data suggest that developmental exposure is a risk factor for engagement in disinhibitory and externalizing behaviors (e.g., substance use, antisocial behaviors, hyperactivity) (Boucher et al., 2012a; Desrochers-Couture et al., 2019; Dickerson et al., 2019).

Self-report measure, which is common in environmental epidemiology for studying human cohorts, can be used to assess sensation seeking. Sensation seeking can be considered as a proxy of reward-related behaviors, as it involves seeking intense and varied experiences, often leading high sensation-seekers to engage in risky behaviors for immediate rewarding sensations (Greene et al., 2000; Quinn and Harden, 2013; Zuckerman, 1994a). It is influenced by emotional traits and mood (Carton et al., 1995; Littlefield et al., 2016) and follows a curvilinear development, peaking in mid-adolescence and stabilizing in early adulthood (Harden and Tucker-Drob, 2011), with higher sensation seeking in males (Cross et al., 2013). We recently showed that higher child blood levels of Pb and higher cord and adolescent blood PCB-153 levels were significantly related to lower sensation seeking scores in Inuit adolescents from Nunavik (Gagnon-Chauvin et al., 2023).

To go beyond behavioral assessments and self-report questionnaires, neuroimaging techniques can provide valuable insights into the effects of chronic exposure to various chemicals on human brain integrity as well as into underlying neurobiological mechanisms (Cedillo-Pozos et al., 2020). Structural magnetic resonance imagery (MRI) has been successfully used in adult individuals exposed to Pb during childhood to identify changes in both white and gray matter volume, with the strongest effects in the frontal lobes, and in male individuals (Beckwith et al., 2018; Brubaker et al., 2010; Cecil et al., 2008). Recent studies have also shown associations between both prenatal and postnatal chronic Hg exposure and lower gray matter volume of the thalamus, hippocampus as well as the frontal and temporal lobes. Altered regional white matter volume as well as structural connectivity in both cerebellar and cerebral regions have been observed in young adults chronically exposed to Hg (Hirai et al., 2023a; Migneron-Foisly et al., 2022; Shen et al., 2021; Takeuchi et al., 2022b). As for PCBs chronic exposure, Chu et al. (2019) showed significant associations between prenatal blood levels and increased gray matter volume in the right inferior parietal lobule in Taiwanese adult males. Moreover, both prenatal and postnatal chronic exposure to PCBs have been associated with higher fractional anisotropy in the corpus callosum in the Inuit adolescents from Nunavik, Northern Quebec, Canada, (Migneron-Foisly et al., 2022).

To date, no studies have examined effects of chronic exposure to legacy contaminants on structural alterations of the brain reward circuit, a complex network of interconnected regions that play a crucial role in motivating and reinforcing behaviors, including in the experience of sensation-seeking, pleasure, learning, and decision-making, as well as in addiction behaviors and mood disorders (Haber, 2017b; Haber and Knutson, 2010). The nucleus accumbens (nAcc), also known as the ventral striatum, is a key structure within the reward circuit, as it relays and allows for the integration of reinforcement value and the related emotional processes (Haber and Knutson, 2010) and functions to modulate behaviors in response to these reinforcements (Humphries and Prescott, 2010; Mannella et al., 2013). Other regions include the dorsal striatum, composed of the caudate nucleus and the putamen, implicated in both reward anticipation and feedback (Delgado et al., 2005; Grahn et al., 2008; Haruno and Kawato, 2006) and the amygdala, conferring emotional valence upon stimuli and thus modulating stimulus-reward learning (Baxter and Murray, 2002; Murray, 2007). Regions of the prefrontal cortex, namely the orbitofrontal cortex (OFC) and the anterior cingulate cortex (ACC), also play a crucial role in reward-related decision-making (Krain et al., 2006; Wallis and Kennerley, 2011).

In the present study, we aimed to investigate whether Pb, Hg or PCBs measured at birth, during childhood and during adolescence were associated with volumetric changes in the key regions of the brain reward system, namely the nAcc, the caudate nucleus, the putamen, the amygdala, the OFC and the ACC, in The Nunavik Child Development Study (NCDS), a well-documented prospective mother–child cohort in Arctic Quebec. Previous studies reported that Inuit communities from Nunavik were highly exposed to legacy environmental contaminants such as Pb, Hg and PCBs via oceanic and atmospheric currents transporting large amounts of toxic compounds from industrial centres across the globe (Barrie et al., 1992; Muckle et al., 2001), as their diet traditionally rely on hunting and fishing practices, including the consumption of large fish and marine mammals (e.g., arctic char, beluga) (Blanchet and Rochette, 2008). Based on previous works having shown associations between reward sensitivity and exposure to such contaminants, we hypothesized that higher blood contaminant concentrations are associated with volumetric changes in key structures of the brain reward system. However, the direction of this hypothesis cannot be predicted due to the variability in the relationships between gray matter volume and reward; some studies report negative associations (Adrian-Ventura et al., 2019; Holmes et al., 2016; Tschernegg et al., 2015; Urosevic et al., 2015), while others report positive ones (Li et al., 2014; Urosevic et al., 2012; Wade et al., 2019). Given sexual discrepancies in reward-related behaviors (Byrnes et al., 1999b; Cross et al., 2013; Silverman, 2003) and brain reward circuitry (Becker and Chartoff, 2019; Dhingra et al., 2021) as well as in neurodevelopmental vulnerability to environmental contaminants (Cauli et al., 2013; Ris et al., 2004; Sagiv et al., 2012), we further explored the potential moderation of sex on associations between contaminant exposure and volumetry of reward-related brain regions.

3.3 Materials and Methods

3.3.1 Study setting and population

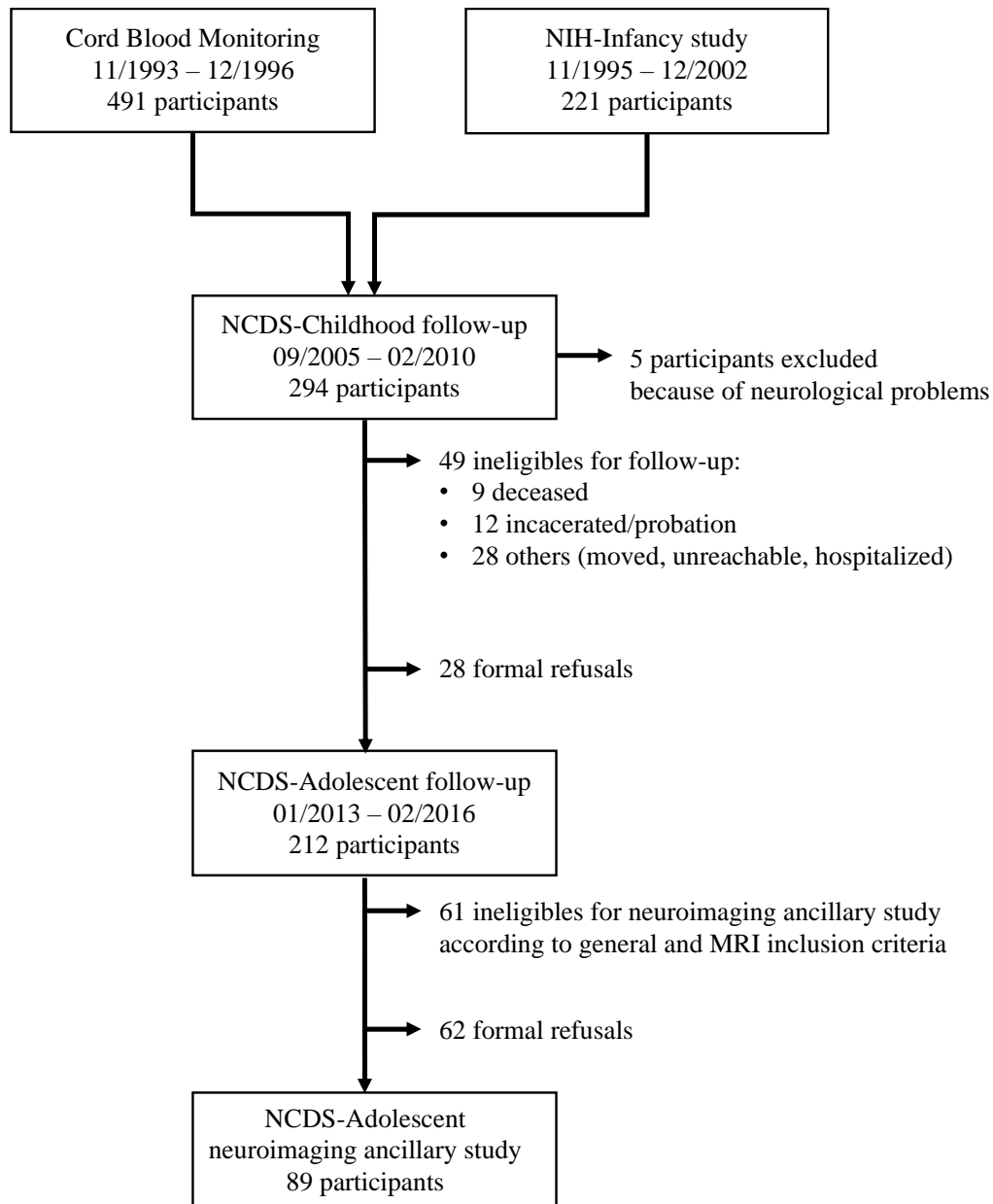
This study is part of a larger adolescent follow-up of NCDS, originally conducted among the Nunavik Cord Blood Monitoring Program and the National Institutes of Health (NIH) prospective infancy study (Muckle et al., 2001; Muckle et al., 1998). As shown in Figure 3.1, Inuit pregnant women from Nunavik were first recruited between 1993 and 1998 in the Cord Blood Monitoring Program (N = 491) (Dewailly et al., 1993a) and between 1995 and 2002 in the NIH prospective infancy study (N = 221) (Muckle et al., 2001) to document prenatal exposure to environmental contaminants in Nunavik and maternal sociodemographic data. A follow-up study (N = 294) was conducted among these Inuit families (NCDS-childhood) to assess relationships between prenatal and postnatal exposures to environmental contaminants and neurobehavioral outcomes 11 years old children (Jacobson et al., 2015). Recruitment methodologies for

the Cord Blood Monitoring Program, the NIH prospective infancy study and the NCDS-childhood have been outlined in detail elsewhere (Dallaire et al., 2014; Jacobson et al., 2008; Muckle et al., 2001).

NCDS-childhood participants were examined again between 2013 and 2016 as part of an adolescent follow-up study (Bradette-Laplante et al., 2020; Desrochers-Couture et al., 2019; Gagnon-Chauvin et al., 2023). The criteria for including participants in the NCDS-adolescent follow-up required individuals to live in Nunavik and to have the ability to meet with the research team in one of the three largest villages in Nunavik, primarily for cost-efficiency reasons. Information concerning excluded and non-eligible participants are illustrated in Figure 3.1 and detailed elsewhere (Bradette-Laplante et al., 2020; Desrochers-Couture et al., 2019; Gagnon-Chauvin et al., 2023). Interviews, including administration of sensation seeking and affect questionnaires, were conducted by a research assistant in French or in English or by an interpreter in Inuktituk. Biospecimen collection was conducted by a qualified nurse. Written informed consent was obtained from the biological mother at time of recruitment, the primary caregiver at the NCDS-childhood follow-up and the adolescents at the NCDS-adolescent follow-up.

Among the 212 participants of the NCDS-adolescent follow-up, a neuroimaging sub-study was conducted. Those who met the general inclusion criteria (no diagnosed neurological condition, no developmental disorder or severe chronic disease, no exposure to maternal medication during pregnancy, and English fluency) as well as the magnetic resonance imaging (MRI) inclusion criteria (no implanted medical devices, heart pacemakers, cochlear implants and not currently pregnant), were asked if they want to participate in an ancillary study conducted in Montreal, Québec, where the research team had access to neuroimaging facilities. From those eligible participants (N = 151 of the 212), 89 agreed to take part in the present sub-study. All 89 adolescents interested in participating travelled with their mother (2 with their father) from 1 of the 14 Nunavik villages for a 3-days stay in Montreal following interviews and biospecimen collection conducted in Nunavik. The research staff provided continuous assistance and transportation during the stay in Montreal. The timeline of data collection is illustrated in Figure S3.1 (see Annexe D).

Figure 3.1 Flowchart for recruitment and follow-up of study participants from November 1993 to February 2016



NIH, National Institutes of Health; NCDS, Nunavik Child Development Study.

3.3.2 Ethical considerations

During the NCDS-Adolescent follow-up, interviews were conducted by a research assistant in French or in English or by an interpreter in Inuktituk. All participants over 18 years of age provided their written informed consent, while written consent from the parent was obtained for those under 18 years of age (n = 35). Data analysis and writing of the present study were conducted between January 2023 and

September 2023. The research procedures of the adolescent follow-up were authorized by Université Laval (Project #812-08-980-21) and CHU Sainte-Justine Research Centre (Project # 2934) ethics committees.

3.3.3 Biospecimen collection and chemical analyses

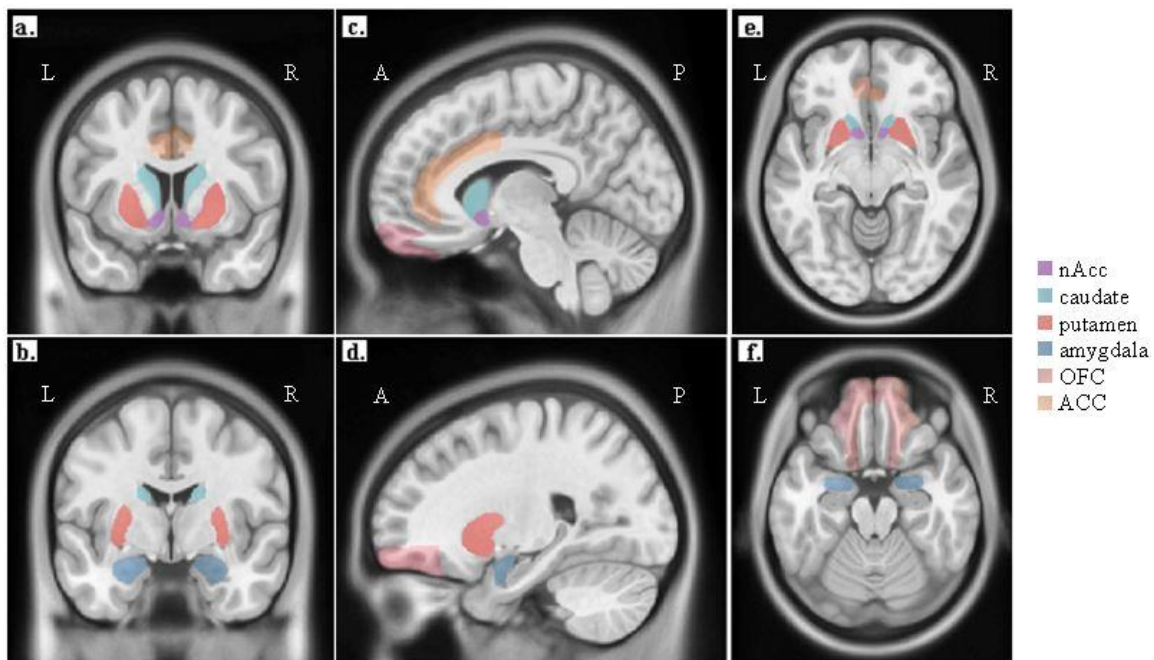
Pb, Hg and PCBs concentrations at birth, along with nutrients (e.g., omega-3 fatty acids and selenium (Se)), was assessed by collecting 30 mL of blood from the umbilical cord (Dewailly et al., 1993c; Muckle et al., 1998). Venous blood sample at age 11 (20 mL) and 18 (30 mL) were obtained to estimate child and adolescent exposure, respectively. Details on the measurement techniques for Pb, Hg, and PCBs levels, as well as the assessment of nutrients like selenium (Se) and docosahexaenoic acid (DHA), are provided in Gagnon-Chauvin et al. (2023). Because individual PCBs congeners are highly inter-correlated, only the most prevalent, non-dioxin-like congener 153, was used as a marker of total PCBs exposure (Ayotte et al., 2003). Most analyses were conducted at the Centre de Toxicologie du Québec. Cord and child DHA samples were analyzed at the Lipid Analytical Laboratory at the University of Guelph, while adolescent DHA samples were analyzed at CHU de Québec.

3.3.4 Structural magnetic resonance imaging

MRI acquisition was conducted at the Unité d'Imagerie Fonctionnelle de l'Institut Gériatrique de Montréal. For template registration and gray matter volume analysis, we acquired a whole-brain, three-dimensional, high-resolution T1-weighted MPAGE sequence (TR/TE: 2300/2.98 ms, FA: 9°, NEX: 1; bandwidth: 240 Hz/Px, voxel size: 1 mm³, TI: 900 ms, matrix size of 256x256x176 mm, FOV: 256 mm) with a Siemens TRIO 3T scanner. Prior to preprocessing, all raw images were visually inspected for potential artifacts (morphological abnormalities, movement, scanner artifacts, etc.). Briefly, preprocessing was conducted with the vCAT12.8 toolbox (Gaser et al., 2022) of the Statistical Parametric Mapping (SPM) software package. T1-weighted MRI scans were segmented into gray matter, white matter and cerebrospinal fluid tissue classes and then normalized to the CAT12 Geodesic Shooting reference template, derived from 555 health adults of the IXI database (<https://brain-development.org/ixi-dataset/>) and fitted in the MNI152-NLin2009cAsym stereotactic space. This procedure was done automatically using the default settings of the CAT12 pipeline, except for spatial registration, which was done using the now-default Geodesic Shooting procedure. This approach can achieve a better alignment accuracy than the standard Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) algorithm (Ashburner and Friston, 2011). Total intracranial volume (ICV), the sum of all voxels classified as gray matter, white matter, or cerebrospinal fluid, was estimated using this procedure. Mean gray matter

volumes of a priori selected regions of interests (ROIs) are then estimated by transposing the Hammers atlas map, which is defined in the reference template space, to the native space. This is done by using the inverse warping-field that aligned the individual subject to the reference template. Selected ROIs are illustrated in Figure 3.2 (nucleus accumbens (nAcc), caudate nucleus, putamen, amygdala, orbitofrontal gyrus (OFC), anterior cingulate cortex (ACC)) (Hammers et al., 2003). Full technical information regarding each step of the preprocessing pipeline (denoising, interpolation, affine preprocessing, etc.) is provided in the Computational Anatomy Toolbox Manual (Gaser et al., 2022).

Figure 3.2 Brain T1 MRI approximate template showing bilateral nucleus accumbens, caudate nucleus, putamen, amygdala, orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex



Coronal planes (a, b), medial sagittal plane (c), lateral sagittal plane (d), and horizontal planes (e,f). L : left; R : right; A : anterior; P : posterior; nAcc : nucleus accumbens; caudate : caudate nucleus; OFC : orbitofrontal cortex; ACC : anterior cingulate cortex.

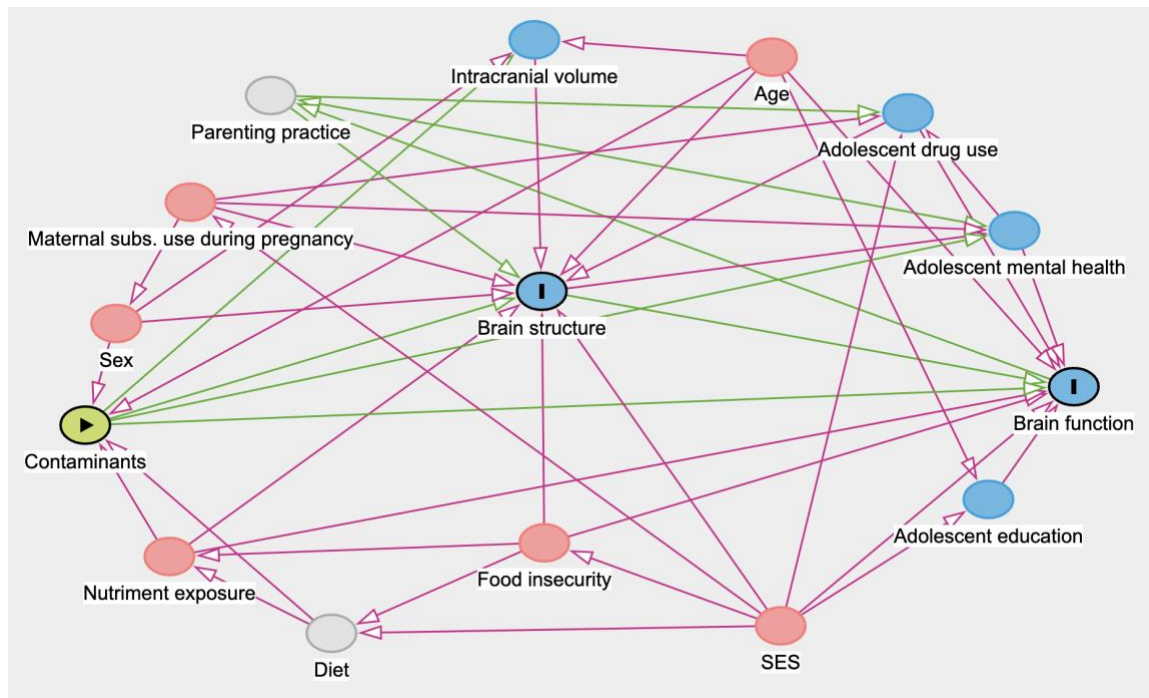
3.3.5 Potential confounding variables

An extensive examination of potential confounders was conducted based on existing literature. Intelligence quotient (IQ) at age 11 years was obtained from an estimated score, i.e., adapted for use in the Inuit culture context, of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) (Jacobson et al., 2015). Socioeconomic status (SES) was measured at age 18 using the Hollingshead Index of Social Status, based on a weighted score of education and occupation level (Hollingshead, 2011). Food security status of participant's household at 18 was obtained using a modified version of the Household Food Security

Survey Module (Bickel et al., 2000). As in Bradette-Laplante et al. (2020), eight of the original 18 items were used to collect food security data (i.e. whether the household can afford the food needed, whether members had to cut down meal sizes). The final used measure was continuous and based on Health Canada food security norms (Office of Nutrition Policy and Promotion Health Products and Food Brand, 2007). Maternal characteristics were also included, namely age at delivery (in years), consumption of tobacco (y/n), alcohol (y/n) and/or marijuana (y/n) during pregnancy and whether infants were breastfed or not (y/n). Concentrations of selenium (Se) and docosahexaenoic acid (DHA) were also considered as potential covariates due to their presumed protective roles against the toxic effects of environmental contaminants. (Choi et al., 2008; Skoczynska et al., 2015).

A directed acyclic graph (DAG) (Figure 3.3) was constructed with the DAGitty program to identify confounding variables to include in our regression analyses. The same adjustment set was used for each period of exposure. The minimal and sufficient adjustment set contained participant age, sex at birth, SES and food security status at age 18, cord blood nutrients concentrations (for cord exposure models), child blood nutrients concentrations (for child exposure models) and adolescent blood nutrients concentrations, (for adolescent exposure models). Additionally, ICV was forced into the adjustment set, as well as positive and negative affect scores on the PANAS given the association between affective state and reward-related behaviors such as sensation seeking (Carton et al., 1992; Herman et al., 2018; Merchan-Clavellino et al., 2019; Padrao et al., 2013).

Figure 3.3 Directed acyclic graph (DAG) showing the minimal and sufficient adjustment set (in pink) included in regression models assessing associations between exposure to contaminants and grey matter volumes in selected ROIs



This figure was constructed with DAGitty.net. Abbreviations - ROIs: regions-of-interest; SES: socio-economic status at age 18; subs.: substance.

3.3.6 Sensation seeking and affect assessment

Sensation seeking was assessed using two standardized self-report questionnaires: the Brief Sensation Seeking Scale – 4 items scale (BSSS-4; Cronbach $\alpha = 0.66$) (Stephenson et al., 2003), addressing broad aspects of sensation seeking, and the Sensation Seeking – 2 items scale (SS-2; Cronbach $\alpha = 0.83$) (Slater, 2003a), addressing specifically thrill and danger-related sensation seeking. Before the administration of these scales, it was ensured that all participants had a sufficient level of English proficiency. Given that affective traits and states as well as mood impairments have been shown to be associated with sensation seeking (Carton et al., 1995; Littlefield et al., 2016) affect was assessed at the time of testing using the Positive and Negative Affect Scale (PANAS) (Watson et al., 1988), a self-report questionnaire consisting of two sets of 10 items each designed to assess the levels of positive and negative affect an individual has experience in the past month. (Cronbach $\alpha = 0.86$ and 0.87) (Watson et al., 1988).

3.3.7 Statistical analyses

The distribution of continuous variables was checked for normality. All ROI gray matter volume, as well as total scores on the BSSS-4, the SS-2 and the PANAS, were normally distributed. Cord, child and adolescent Pb, Hg and PCB-153 concentrations as well as nutrients (Se and DHA) concentrations were log-transformed because they were positively skewed. All variables were Z-score standardized. Maternal cannabis and alcohol use during pregnancy were missing for 13.2% of the cases (n = 28), cord blood selenium concentrations for 8.0% (n = 17), and current food security status for 5.2% (n = 11). We performed Little's missing completely at random (MCAR) test and found no indication of systematic bias arising from missingness ($\chi^2 = 302,056$, $df = 296$, $p = 0.392$) (Little, 1988). Full information maximum likelihood (FIML) estimation was used in all analyses to minimize exclusion of participants due to missing data (Enders and Bandalos, 2001).

As sensation seeking in relation to exposure was recently investigated in the whole sample of the NCDS-adolescent study (n=212) by our research team (Gagnon-Chauvin et al., 2023), we explored if the observed associations could be replicated in the current study sub-sample (n=77) using simple (unadjusted) regression analyses (Table S3.1; see Annexe E). We also explored if the reward-related ROIs selected in the present study were linked to sensation seeking, while adjusting for total intracranial volume, age at assessment, sex and PANAS scores.

The main statistical analyses tested the associations between exposures and ROI gray matter volume using a two-step hierarchical linear regression model. Estimated betas reflected the change in the standard deviation (SD) of dependent variables, resulting from a change of 1 SD in the log-transformed contaminant concentration variable. In the first block, the exposure of interest (i.e., Pb, Hg or PCB-153) for a given window of exposure (i.e., at birth, at age 11, or at age 18) was entered without statistical adjustment. Total intracranial volume, age at assessment and sex were systematically included in the second block, as well as total blood lipid concentrations in analyses in which PCB-153 was the independent variable. Additional covariates were included as confounders in the second block following the DAG. Sensitivity analyses were carried out to account for concurrent exposures by adding adjustments in the final model for exposure to other toxic substances of the same period of exposure (e.g., controlling for adolescent Pb and Hg exposure when assessing adolescent blood PCB-153 levels). Potential moderation by sex among significant associations between contaminant exposure and ROIs gray matter volume were assessed through sensitivity analysis of the interaction between sex and exposure. Thus, interaction terms of sex by Pb, Hg

or PCB-153 exposure were included in the final regression models. A statistical criterion of $p \leq 0.10$ was used to assess a significant interaction. When present, follow-up sex-stratified analyses were conducted.

All analyses were performed with RStudio v. 1.4.1717. Results from multiple regression analyses were considered significant if $p < 0.05$ after False Discovery Rate (FDR) correction for multiple comparisons, using the Benjamini-Hochberg method (Benjamini and Hochberg, 1995). Results from non-adjusted regression, Pearson correlation, Student's t-test and Chi-square analyses were not corrected for multiple comparisons and were considered significant if $p < 0.05$.

3.4 Results

Descriptive characteristics of the study sample are presented in Table 3.1. Among the 89 participants, 12 were excluded due to head movement artifacts. The 77 remaining participants showed sufficient imaging quality and were included in the analyses. Age at time of enrollment ranged between 16.22 and 21.55 years old ($M = 18.39$), with slightly higher proportion of females (58.4%). More than half of the participant were exposed to alcohol during pregnancy (54.3%), while most of them were prenatally exposed to tobacco (84.0%). BSSS-4 correlated moderately with the PANAS positive affect subscale ($r = 0.358$, $p = 0.003$) while SS-2 was correlated weakly with the PANAS negative subscale ($r = 0.297$, $p = 0.012$). Considering that weak correlation between the BSSS-4 and the SS-2 scores ($r = 0.298$, $p = 0.004$), both outcomes were examined in separate models. As presented in Table 3.1, in comparing our subsample of 77 participants with the remaining participants from the NCDS-Adolescent follow-up study ($n=135$), no statistical differences were observed for socio-demographic characteristic, exposure concentrations nor self-report questionnaires scores (all t-test and chi-square p-values > 0.10). Associations between contaminant exposures and sensation seeking scores as measured by the BSSS-4 and the SS-2 were similar to those reported in Gagnon-Chauvin et al. (2023), albeit statistical significance levels were reduced (Table S3.2; see Annexe H).

Table 3.1 Descriptive characteristics of the neuroimaging study sample (n = 77) and the remaining NCDS-adolescent participants (n = 135)

	Neuroimaging study sample (n=77)				NCDS-adol study sample (n=135)			Comparison	
	n	%	Mean	SD	%	Mean	SD	T or χ^2	p
Participant characteristics									
Age at assessment	77		18.39	1.19		18.52	1.07	0.84	0.40
Sex (% female)	77	58.4			54.10			0.52 ^a	0.47
Estimated IQ at age 11	77		94.00	11.45		91.45	11.58	-1.55	0.12
SES at age 18	77		22.17	9.00		21.24	9.07	-0.72	0.47
Food security at age 18	76		4.57	2.77		4.88	2.87	0.75	0.46
Self-report questionnaires									
PANAS positive score	77		28.89	7.68		28.02	7.05	-0.83	0.41
PANAS negative score	77		19.20	5.94		19.33	6.47	0.13	0.90
BSSS-4	77		12.38	3.34		11.72	2.99	-1.45	0.15
SS-2	77		5.53	2.16		5.25	2.25	-0.88	0.38
Maternal characteristics									
Age at delivery	77		23.54	5.65		23.77	5.70	0.28	0.78
Breastfeeding (% yes)	76	78.9			72.50			1.06 ^a	0.30
Alcohol use ^b (% yes)	70	54.3			54.40			0.00 ^a	0.99
Tobacco use ^b (% yes)	75	84.0			87.00			0.36 ^a	0.55
Marijuana use ^b (% yes)	70	35.7			33.33			0.11 ^a	0.74
Nutrient blood concentrations									
Cord Se (umol/L)	70		3.96	1.99		4.06	1.84	0.49	0.63
Cord DHA (% fatty acids)	77		3.61	1.24		3.59	1.29	-0.94	0.35
Child Se (umol/L)	76		2.52	1.12		2.55	1.08	0.33	0.75
Child DHA (% fatty acids)	76		2.47	1.02		2.37	0.93	-0.44	0.66
Adol. Se (umol/L)	77		3.46	1.67		3.66	2.20	0.28	0.78
Adol. DHA (% fatty acids)	77		3.28	1.27		3.39	1.17	0.74	0.46
Contaminant blood concentrations									
Cord Pb (umol/L)	74		0.23	0.16		0.22	0.15	-0.53	0.60
Cord Hg (nmol/L)	74		90.78	80.02		105.45	78.44	1.62	0.11
Cord PCB-153 (ug/L)	74		0.28	0.22		0.32	0.31	0.52	0.60
Child Pb (umol/L)	76		0.14	0.11		0.13	0.11	-0.44	0.66
Child Hg (nmol/L)	76		25.03	26.51		22.62	18.98	-0.02	0.98
Child PCB-153 (ug/L)	76		0.40	0.50		0.37	0.38	-0.26	0.78
Adol. Pb (umol/L)	77		0.09	0.05		0.11	0.12	1.06	0.29
Adol. Hg (nmol/L)	77		30.84	29.07		29.15	30.33	-0.64	0.53
Adol. PCB-153 (ug/L)	77		0.26	0.25		0.26	0.27	-0.49	0.62
Regional brain volumes (mm³)									
Total intracranial volume	77		1520.20	144.03					
Left nucleus accumbens	77		0.40	0.04					
Right nucleus accumbens	77		0.37	0.05					
Left caudate nucleus	77		3.46	0.44					
Right caudate nucleus	77		3.50	0.45					
Left putamen	77		4.47	0.55					

Right putamen	77	4.85	0.58
Left amygdala	77	1.78	0.18
Right amygdala	77	1.98	0.21
Left orbitofrontal gyrus	77	14.50	1.25
Right orbitofrontal gyrus	77	16.18	1.66
Left anterior cingulate gyrus	77	4.93	0.58
Right anterior cingulate gyrus	77	4.74	0.73

IQ: Intelligence quotient, SES: Socioeconomic status, PANAS: Positive and Negative Affect Schedule, BSSS-4: Brief Sensation Seeking Scale – 4, SS-2: Sensation Seeking – 2, Se: Selenium, DHA: Docosahexaenoic acid, Pb: Lead, Hg: Mercury, PCB: Polychlorinated biphenyl, SD: Standard deviation, t : t-value, p : p-value. ^aChi-square tests were used to compare mean differences for dichotomous variables across groups; ^bduring pregnancy. Adol. = Adolescence

Regardless of exposure, results from regression analyses revealed significant associations between some brain-reward ROIs gray matter volume and sensation seeking for the SS-2 before correcting for multiple comparisons. Regression residual plots illustrating associations between selected ROIs and SS-2 are presented in Supplementary Materials (Figure S3.2; see Annexe F). The strongest associations were found between bilateral nAcc gray matter volume and SS-2 total scores (left: $\beta = -0.345$, 95% CI [-0.648, -0.042]; right: $\beta = -0.302$, 95% CI [-0.578, -0.026]). Associations were also found between left OFC gray matter volume and SS-2 total scores ($\beta = 0.300$, 95% CI [-0.028, 0.628]) and between right ACC gray matter volume and SS-2 total scores ($\beta = -0.186$, 95% CI [-0.408, 0.035]), although marginally significant (p s < 0.1). The statistical significance of these associations was all at $p > 0.1$ after correcting for multiple comparisons. No evidence of association was found for the caudate nucleus, the putamen and the amygdala.

Pearson inter-correlations between all predictors of the primary regression models are illustrated in Supplementary Materials (Figure S3.3; see Annexe G). As presented in Table 3.2, multiple regression analyses, after statistical adjustment for covariates and multiple comparison, showed that cord blood Pb levels were significantly associated with smaller gray matter volume in bilateral nAcc (left : $\beta = -0.202$, 95% CI [-0.353, -0.052] ; right : $\beta = -0.264$, 95% CI [-0.426, -0.101]), bilateral caudate nucleus (left : $\beta = -0.224$, 95% CI [-0.396, -0.052]; right : $\beta = -0.220$, 95% CI [-0.391, -0.049]), bilateral amygdala (left : $\beta = -0.226$, 95% CI [-0.346, -0.106]; right : $\beta = -0.141$, 95% CI [-0.257, -0.025]), bilateral OFC (left : $\beta = -0.239$, 95% CI [-0.378, -0.100]; right : $\beta = -0.175$, 95% CI [-0.320, -0.029]), and left ACC ($\beta = -0.227$, 95% CI [-0.405, -0.048]). Although sex-interaction factors were non-significant after FDR correction, uncorrected sex-interaction analyses suggested that cord blood Pb levels in females were preferentially associated with smaller right nAcc ($\beta = -0.502$, 95% CI [-1.009, 0.005]) and bilateral caudate (left: $\beta = -0.483$, 95% CI [-1.023, 0.058]; right: $\beta = -0.632$, 95% CI [-1.160, -0.104]), while they preferentially predicted smaller gray matter volume in left

OFC in males ($\beta = -0.382$, 95% CI [-0.059, 0.823]). Child blood Pb levels were not associated with any selected ROI, regardless of sex. Higher adolescent blood Pb levels were associated with smaller gray matter volume in the left OFC ($\beta = -0.209$, 95% CI [-0.362, -0.056]), and in the left ACC ($\beta = -0.261$, 95% CI [-0.447, -0.074]). Sex interaction terms did not reach the statistical criterion ($p < 0.1$); therefore, no further sex-stratified analyses were conducted. Sensitivity analyses (see Table S3.2; Annexe H) showed that all associations presented above remained globally similar when further adjusting for blood Hg and PCB-153 levels at selected time of exposure, although with less statistical significance.

Table 3.2 Associations between cord, child and adolescent blood Pb, Hg and PCB-153 concentrations (log) and gray matter volume (mm^3) of reward-related brain regions at age 18 (n=77)

	Blood Pb concentrations			Blood Hg concentrations			Blood PCB-153 concentrations		
	Cord	Child	Adol.	Cord	Child	Adol.	Cord	Child	Adol.
Accumbens									
Left	-0.202 *	-0.078	0.002	-0.075	-0.068	0.036	-0.116	0.029	0.068
Right	-0.264 **	-0.129	-0.007	-0.014	0.009	0.010	-0.157	0.112	0.116
Caudate									
Left	-0.224 *	-0.059	0.003	-0.086	0.059	0.014	-0.112	0.114	0.202
Right	-0.220 *	-0.068	0.018	-0.089	0.084	0.026	-0.097	0.130	0.219
Putamen									
Left	-0.075	-0.045	0.081	0.026	0.059	0.015	-0.005	0.045	0.041
Right	-0.111	-0.046	0.065	0.021	0.070	0.032	0.008	0.062	0.059
Amygdala									
Left	-0.226 **	-0.072	-0.096	-0.126	-0.240 *	-0.132	-0.026	-0.018	-0.113
Right	-0.141 *	-0.025	-0.058	-0.083	-0.121	-0.105	-0.043	-0.101	-0.140
OFC									
Left	-0.239 **	0.002	-0.209 *	-0.157	-0.067	-0.161	0.016	0.064	-0.056
Right	-0.175 *	0.034	-0.128	-0.097	0.011	-0.054	0.034	0.011	-0.042
ACC									
Left	-0.227 *	0.180	-0.261†	-0.223	-0.112	-0.208	-0.032	-0.069	-0.137
Right	-0.117	-0.050	-0.128	-0.040	-0.043	-0.093	0.088	-0.153	0.126

All p-value are shown following FDR correction; ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$, † : $p < 0.10$. Values are standardized regression coefficients. Model adjusted for ICV, sex, age at testing, SES at age 18, food security status at age 18, nutrients blood concentrations at time of exposure (selenium and DHA). Accumbens: Nucleus accumbens, Caudate: Caudate nucleus, OFC: Orbitofrontal cortex, ACC: Anterior cingulate cortex, Pb: Lead, Hg: Mercury, PCB-153: Polychlorinated biphenyls – congener 153, Adol.: Adolescent.

Higher of concentrations child blood Hg were significantly related to smaller gray matter volume in the left amygdala ($\beta = -0.240$, 95% CI [-0.404, -0.076]), while cord and adolescent blood Hg levels were not significantly associated to any gray matter volume in brain reward-related ROIs (Table 3.2). Further sex interaction analyses did not reach established statistical criterion of $p < 0.10$, suggesting that sex did not

moderate the association. Sensitivity analyses (see Table S3.3; Annexe I) showed that such association remained marginally significant after FDR correction when further adjusting for blood Pb and PCB-153 levels at selected time of exposure ($\beta = -0.233$, 95% CI [-0.402, -0.064]).

Results for PCB-153 exposure are presented in Table 3.2. No significant associations between blood levels at all three times of exposure and gray matter volume in selected reward-related brain regions were observed. Further adjustment for concomitant exposures to Pb and Hg did not influence the results.

3.5 Discussion

The aim of the study was to examine the associations between Pb, Hg and PCB-153 developmental exposures and volumetric alterations in key regions of the brain reward circuit in adolescents. The selected ROIs were found to be partially relevant to self-report sensation seeking, a behavioral feature related to reward sensitivity and risk-taking tendencies (Greene et al., 2000; Quinn and Harden, 2013; Zuckerman, 1994a). While some selected ROIs were associated with total scores on the SS-2, none were linked to the BSSS-4 total scores. This difference between SS-2 and BSSS-4 may be explained by the weak-to-moderate correlation between the two questionnaires ($r = 0.30$ in the present study and 0.27 in Gagnon-Chauvin et al. (2023)), suggesting that they do not assess the same constructs, as the BSSS-4 measures general sensation seeking, including novelty seeking, thrill and adventure seeking, disinhibition, boredom susceptibility, whereas the SS-2 assesses more specifically thrill and danger-related sensation seeking (Stephenson et al., 2003).

Regarding the nAcc, which is one of the most important structures of the brain reward system (Daniel and Pollmann, 2014), we found that smaller nAcc gray matter volume was associated with higher rates of danger-related sensation seeking as assessed by the SS-2. This result is consistent with some evidence showing negative associations between nAcc gray matter volume and impulsive and risk-taking behaviors (Carpenter and Nevin, 2010; Muhlert and Lawrence, 2015; Olympio et al., 2010; Urosevic et al., 2015), while it diverges from other works reporting positive relationships between nAcc gray matter volume and reward sensitivity (Li and Hu, 2022; Morales et al., 2019; Urosevic et al., 2012). We also observe that greater left OFC and smaller right ACC gray matter volumes were linked to heightened SS-2 sensation seeking. As the OFC is known to play a crucial role in emotional processing and reward evaluation (Rolls et al., 2020; Wallis and Kennerley, 2011) and the ACC is involved in inhibitory control and risk assessment (Alexander and Brown, 2019; Brown and Braver, 2007; Kennerley et al., 2006), it is possible that volumetric

imbalance between these two regions may contribute to individuals pursuing thrilling experiences without fully assessing associated risks, thus exhibiting higher sensation-seeking scores. This hypothesis aligns with recent work indicating that resting-state connectivity between medial OFC and ACC is positively linked to sensation seeking (Wan et al., 2020).

As a result of the main analyses, we found associations between exposure to Pb prenatally and at time of testing at 18, as well as 11-year Hg levels and smaller gray matter volume in subcortical and frontal regions, but no evidence of association for PCB-153 exposure. The most robust effects were found between cord blood Pb concentrations and reduced gray matter volume in various brain regions, namely bilateral nAcc, bilateral caudate nucleus, bilateral amygdala, bilateral OFC and left ACC, even after controlling for Hg and PCB-153 concomitant exposures. As these regions play an important role in reward processing, impulse control, delay-discounting and decision-making (Haber, 2017b; Haber and Knutson, 2010), our findings are likely to be in line with previous studies showing deleterious effects of perinatal Pb exposure on executive functioning and risk-taking behaviors (Canfield et al., 2003b; Polanska et al., 2013; Wright et al., 2008).

Several factors have been proposed to account for sexual differences in brain vulnerability to toxic agents such as complex interactions of gonadal hormones (Peper et al., 2011), epigenetic profiles (Senut et al., 2012), susceptibility to environmental stressors (Cowell and Wright, 2017) and brain maturation processes (Andersen, 2003). To date, current evidence point to more consistent and stronger associations between Pb exposure and impairment of neurobehavioral function in males compared to females (Jedrychowski et al., 2009; Ris et al., 2004; Vermeir et al., 2005), although these findings appear to be outcome- and age-dependent (Searle et al., 2014; Singh et al., 2018). In the present study, the interaction effects between sex and exposure were not statistically significant after adjusting for multiple comparisons. However, a significant sex-exposure interaction was detected in the uncorrected analyses, so that cord blood Pb was associated with a reduced left OFC gray matter volume only in males. This finding suggests that cord blood Pb concentrations might be associated with smaller gray matter volume in a sex-specific manner in at least some reward-related brain regions. In line with this hypothesis, reduced frontal gray matter volume have been reported in Pb-exposed young adults preferentially in males (Brubaker et al., 2010; Cecil et al., 2008). Volumetric alterations in the prefrontal regions, known to play a crucial role in executive functions, decision-making (Krain et al., 2006; Wallis and Kennerley, 2011), impulsivity and aggressivity (Raine et al., 2000; Yang et al., 2005), is in accordance with higher rates of behavioral disorders in males exposed to Pb during pre- and postnatal development (Bellinger, 2008; Wright et al., 2008). On the other hand, the sex-

stratified analyses revealed in females that higher cord blood Pb levels was linked with smaller volumes in the right nAcc and the bilateral caudate nucleus. As these subcortical regions are implicated in attributing value to rewarding information (Haber and Knutson, 2010; Humphries and Prescott, 2010; Mannella et al., 2013), and in allowing adaptative decision-making (Doi et al., 2020), these findings suggest preferential alterations of reward processing in prenatally Pb-exposed females. Considering that reduced nAcc and caudate nucleus gray matter volume have previously been linked to higher rates of depressive symptoms in females (Auerbach et al., 2017; Kim et al., 2008), it possible that these brain regions in females are involved in broader emotional processing, i.e., beyond reward-related functioning (Disner et al., 2011; Thayer et al., 2003). Further research with larger sample sizes is needed to delve deeper into the underlying mechanisms driving sex-specific differences, and thus offering a more comprehensive understanding of the neurological consequences of Pb exposure as a function of sex.

In the present study, blood Pb concentrations measured at age 11 were not found to be significantly linked to volumetric changes in selected ROIs. Moreover, although blood Pb concentrations at age 18 were related to smaller left OFC and ACC grey matter volumes, such associations did not remain after further adjustment for co-exposure to Hg and PCBs. These results were not expected as previous MRI studies in the Cincinnati cohort having linked postnatal exposure to Pb with volumetric reductions in frontal and subcortical brain regions (Brubaker et al., 2009; Cecil et al., 2008; Yuan et al., 2006). For instance, young adults chronically exposed to Pb during childhood (i.e., from birth to 70 months old) showed region-specific reductions in gray matter volume, including portions of the prefrontal cortex and ACC (Brubaker et al., 2010; Cecil et al., 2008). More recently, Reuben et al. (2020) demonstrated in adults that childhood blood Pb levels measured at age 11 was associated with smaller cortical surface area, smaller hippocampal volume and lower global fractional anisotropy. Discrepancies between our results and the literature may explained by differences in the sources and/or level of exposure between studies. For instance, Pb mean concentration measured in the Cincinnati cohort studies (13.36 ± 5.9 g/dL, i.e. corresponding to 0.65 umol/L) was more than three times higher in comparison to that of our study (0.18 umol/L). Furthermore, these studies have assessed structural brain changes in exposed participants using a whole-brain approach, while a hypothesis-driven ROI approach restricted to six specific brain regions was used in the present study. Moreover, age at assessment plays a crucial role when comparing brain imaging studies given developmental changes and brain vulnerability throughout lifetime. For instance, Feng et al. (2019) showed in a rodent experimental model that lifetime Pb exposure induced neurodegenerative processes such as oxidative stress in early life as well as in older age, whereas such processes were not objectified at

adulthood. Therefore, the lack of postnatal Pb exposure effects on the brain region volumes examined in late adolescence in our study does not guarantee an absence of effects later in life, as demonstrated in other cohort studies (Bleecker et al., 2007; Reuben et al., 2020; Stewart and Schwartz, 2007). In sum, our findings point to the importance of taking into account period of exposure, level of exposure, age at assessment, as well as neuroimaging techniques when exploring brain alterations in chronically-exposed individuals.

In our study sample, the relationship between Hg exposure and gray matter volume in selected ROIs was generally found to be statistically insignificant. Although we cannot exclude a spurious finding, we nevertheless observed that Hg exposure during childhood was significantly associated with smaller left amygdala gray matter volume in both sexes, even after adjustment for Pb and PCB-153 child blood concentrations. Such result concurs with an experimental study found that intrauterine exposure to Hg decreased the number of neurons in the hippocampus and amygdala in young rodents (Kakita et al., 2000). The end of childhood and the beginning of adolescence have been identified to be a particularly sensitive window of vulnerability for the development of the amygdala, as demonstrated by MRI studies in relation to parental adversity during childhood (Pechtel et al., 2014; Suffren et al., 2022). In a population-based Japanese cohort, current hair Hg levels in young adults have also been associated with lower gray matter volume in limbic structures such as the hippocampus, as well as with lower mean diffusivity in frontal and the right amygdala (Takeuchi et al., 2022a). Hence, the present findings add to existing literature showing that childhood exposure to Hg can impact brain structure later in life.

Noteworthy, blood PCB-153 levels at all three periods of exposure were not linked to gray matter volume in key reward-related brain regions in our participants after statistical corrections for multiple comparisons. This finding was rather unexpected as PCBs exposure during development have previously been linked, in both animal and human studies, to increased behavioral impulsivity (Boucher et al., 2012a) and delaying rewards difficulties (Rice, 1999; Sable et al., 2006; Stewart et al., 2006). The discrepancy may be attributed to variations in PCBs congener profiles and exposure levels across studies. This highlights the necessity for further research to explore the specific effects of different PCBs congeners and exposure dosages on brain development and function within the brain reward circuit.

We previously reported negative associations between exposures in relation to self-report sensation seeking within the same cohort (Gagnon-Chauvin et al., 2023). In this study, higher child blood Pb and PCB-

153 concentrations were linked to lower BSSS-4 total scores, while cord and adolescent blood PCB-153 concentrations were significantly related to lower SS-2 total scores. Such associations were also observed in the present sub-study, although the effect sizes were lower. Combined with our results showing associations between contaminant exposure and reduced volume in the brain reward key regions, these findings, although preliminary, suggest that environmental exposures may influence sensation seeking behaviors through alterations in the brain reward circuit. This interpretation must be taken with high caution as, on the one hand, mediation analyses were not conducted (due to our too small sample size) and, on the other hand, the exposures found to affect brain volume in the present MRI study were not necessarily the same as those identified by Gagnon-Chauvin et al.'s study.

Assessing self-reported sensation seeking to estimate reward system functioning is necessary indirect and most likely not specific. Indeed, sensation seeking is a multifaceted trait that encompasses more than reward-related behaviors, relying on a vast and dynamic brain network (Demidenko et al., 2022; Escelsior et al., 2023). Although there is strong experimental and epidemiological evidence showing the reward system is altered by exposure to Pb, Hg and/or PCBs (Brockel and Cory-Slechta, 1998; Cory-Slechta et al., 1996; Newland et al., 2013; Paletz et al., 2006; Reed et al., 2008; Rice, 1992b, 1997, 1998; Sable et al., 2006; Stewart et al., 2006), Vieira et al. (2021) found no associations between cord blood Pb, Hg and PCBs levels and self-reported sensation seeking at age 15 years. Moreover, the interplay of cognitive and emotional factors influencing self-report measures may contribute to the observed disparities between the two studies. In fact, self-report sensation seeking questionnaires can be influenced by various factors such as social desirability bias, individual interpretation, as well as mood at the time of assessment. In contrast, the analysis of gray matter volume in specific ROIs provides a more precise and anatomically grounded understanding of the neural substrates implicated in reward processing. Thus, one can hypothesize that the impact of PCBs on reward-related behaviors such as sensation seeking might be indirect, mediated through alterations of i.e. cognitive function (Ethier et al., 2015; Jacobson and Jacobson, 2003; Sagiv et al., 2012; Vreugdenhil et al., 2002), emotional regulation (Gaum et al., 2014; Plusquellec et al., 2010), brain connectivity (Chu et al., 2019; Migneron-Foisy et al., 2022) and/or brain activation (Lamoureux-Tremblay et al., 2021; White et al., 2011). The same rationale can be applied for child Pb exposure, which has been associated with global behavioral, cognitive, and emotional impairments (Bellinger et al., 1994; Lanphear et al., 2005; Wright et al., 2008), as well as with various brain anomalies (Brubaker et al., 2010; Cecil et al., 2008; Yuan et al., 2006).

3.5.1 Strengths and limitations

The major strength of our study was its longitudinal design that allowed assessment of cord, childhood and current blood levels of environmental contaminants on reward-related brain structural volumetry using reliable and objective biomarkers of exposure. Nonetheless, we should be cautious in extending the results to non-Inuit populations, considering the distinct sociocultural context in which Inuit evolve as well as their higher concentrations of exposure to contaminants compared to southern populations in Canada or other countries. Various factors such as low socioeconomic status, colonial policies, lack of psychosocial health services, victimization and acculturation, can contribute motivational and emotional burden in this population (National Collaborating Centre for Aboriginal Health, 2012). Consequently, it is imperative to replicate this study among other adolescent populations and expand the research to include adults to ensure the robustness and generalizability of our findings. Also, the BSSS-4 and the SS-2 questionnaires were not previously validated in the Inuit populations. Moreover, while our analyses accounted for various potential confounders from the prenatal period to late adolescence, it was not feasible to consider all potential confounding variables. Namely, early life adversity (e.g., abuse, neglect, poverty) demands attention, given its link to higher risk-taking behaviors and sensation seeking in adolescents (Kopetz et al., 2019; Loman et al., 2014) as well as altered brain reward circuitry (Hanson et al., 2021), while rates of early life adversity are particularly prevalent in Inuit population from Nunavik (Fortin et al., 2015b).

Our study is the largest MRI investigation ever conducted within an Inuit community. However, it remains with a relatively small sample size, which can limit the statistical power and preclude the feasibility of conducting mediation analyses to better understand the role of brain structures in the associations between contaminant exposures and behavioral outcomes. Also, our assessment of chronic environmental contaminant exposure relies on only three timepoints, which may not accurately represent the accumulation of mercury and lead during development given their short half-life (Brito et al., 2000; Yaginuma-Sakurai et al., 2012). Nonetheless, we assume stability in factors such as diet, occupation, and environment for most participants, reasonably estimating chronic environmental contaminant exposure. These limitations underscore the need for cautious interpretation and potential avenues for future research.

3.6 Conclusion

The present study showed associations between developmental exposure to environmental contaminants and changes in reward-related brain structures in Inuit adolescents from Nunavik. Negative associations

were found between cord blood exposure to Pb and gray matter volume of various reward-related brain regions. In parallel, exposure to Hg at age 11 was related to volumetric changes in left amygdala at age 18 while PCBs-exposed participants did not show any significant structural alterations in the reward-related brain structures. These findings allow us to speculate that early life Pb exposure might specifically affect reward processing in Inuit adolescents, while developmental Hg, and PCBs exposure are more likely to impact distinct features of emotional and motivational functioning. This study also highlights associations between volumetric alterations in striatal and prefrontal regions and self-report sensation seeking. Additional studies are needed to assess the extent to which brain reward-related structural changes in adolescents chronically exposed to environmental contaminants affect reward processing as well as emotional functioning.

3.7 Acknowledgements

We express our sincere gratitude to the Nunavik population for their participation in this long-term research. This study 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.

3.8 Funding

This longitudinal research was funded by grants from the Canadian Institutes of Health Research (NRF-130242 to G. M. and NRF-115081 to D.S.A.), the NIH/National Institute of Environmental Health Sciences (R01-ES007902 to J.L.J.), the Northern Contaminants Program from the Government of Canada (20112014 to G.M.), as well as by the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQ-S) (CB32885 to D.S.A.). The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report, or in the decision to submit the paper for publication.

3.9 References

- Adrian-Ventura, J., Costumero, V., Parcet, M. A., & Avila, C. (2019). Linking personality and brain anatomy: a structural MRI approach to Reinforcement Sensitivity Theory. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 14(3), 329-338. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz011>
- Alexander, W. H., & Brown, J. W. (2019). The Role of the Anterior Cingulate Cortex in Prediction Error and Signaling Surprise. *Top Cogn Sci*, 11(1), 119-135. <https://doi.org/10.1111/tops.12307>
- Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*, 27(1-2), 3-18. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00005-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00005-8)

- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2011). Diffeomorphic registration using geodesic shooting and Gauss-Newton optimisation. *Neuroimage*, 55(3), 954-967. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.049>
- Auerbach, R. P., Pisoni, A., Bondy, E., Kumar, P., Stewart, J. G., Yendiki, A., & Pizzagalli, D. A. (2017). Neuroanatomical Prediction of Anhedonia in Adolescents. *Neuropsychopharmacology*, 42(10), 2087-2095. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.28>
- Ayotte, P., Muckle, G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Dewailly, E., & Inuit Cohort, S. (2003). Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ Health Perspect*, 111(9), 1253-1258. <https://doi.org/10.1289/ehp.6054>
- Barrie, L. A., Gregor, D., Hargrave, B., Lake, R., Muir, D., Shearer, R., Tracey, B., & Bidleman, T. (1992). Arctic contaminants: sources, occurrence and pathways. *Sci Total Environ*, 122(1-2), 1-74. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(92\)90245-n](https://doi.org/10.1016/0048-9697(92)90245-n)
- Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2002). The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci*, 3(7), 563-573. <https://doi.org/10.1038/nrn875>
- Becker, J. B., & Chartoff, E. (2019). Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 166-183. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0125-6>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.04.004>
- Bellinger, D., Leviton, A., Allred, E., & Rabinowitz, M. (1994). Pre- and postnatal lead exposure and behavior problems in school-aged children. *Environ Res*, 66(1), 12-30. <https://doi.org/10.1006/enrs.1994.1041>
- Bellinger, D. C. (2008). Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*, 20(2), 172-177. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f4f97b>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1). <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Bickel, G., Nord, M., Price, C., Hamilton, W., & Cook, J. (2000). Guide to measuring household food security. Revised.
- Blanchet, C., & Rochette, L. (2008). *Nutrition and Food Consumption among the Inuit of Nunavik*. Quebec, Canada: Institut national de Santé Publique du Québec & Nunavik Regional Board of Health and Social Services
- Bleecker, M. L., Ford, D. 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(2), 318-323. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.04.008>
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Weuve, J., Matthews-Bellinger, J., Gilman, S. E., Wright, R. O., Schwartz, J., & Weisskopf, M. G. (2009). Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder in US young adults. *Arch Gen Psychiatry*, 66(12), 1313-1319. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.164>
- Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, E., 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. *Environ Health Perspect*, 120(4), 608-615. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103828>
- Bradette-Laplante, M., Courtemanche, Y., Desrochers-Couture, M., Forget-Dubois, N., Belanger, R. E., Ayotte, P., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., & Muckle, G. (2020). Food insecurity and psychological distress in Inuit adolescents of Nunavik. *Public Health Nutr*, 23(14), 2615-2625. <https://doi.org/10.1017/S1368980020000117>

- Brito, J. A., McNeill, F. E., Chettle, D. R., Webber, C. E., & Vaillancourt, C. (2000). Study of the relationships between bone lead levels and its variation with time and the cumulative blood lead index, in a repeated bone lead survey. *J Environ Monit*, *2*(3), 271-276. <https://doi.org/10.1039/b002855j>
- Brockel, B. J., & Cory-Slechta, D. A. (1998). Lead, attention, and impulsive behavior: changes in a fixed-ratio waiting-for-reward paradigm. *Pharmacol Biochem Behav*, *60*(2), 545-552. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(98\)00023-9](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(98)00023-9)
- Brown, J. W., & Braver, T. S. (2007). Risk prediction and aversion by anterior cingulate cortex. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *7*(4), 266-277. <https://doi.org/10.3758/cabn.7.4.266>
- 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.07.007>
- Byrnes, J. P., Miller, D. C., & Schafer, W. D. (1999). Gender differences in risk taking: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *125*(3), 367-383. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.125.3.367>
- Canfield, R. L., Kreher, D. A., Cornwell, C., & Henderson, C. R., Jr. (2003). Low-level lead exposure, executive functioning, and learning in early childhood. *Child Neuropsychol*, *9*(1), 35-53. <https://doi.org/10.1076/chin.9.1.35.14496>
- Carpenter, D. O., & Nevin, R. (2010). Environmental causes of violence. *Physiol Behav*, *99*(2), 260-268. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.09.001>
- Carton, S., Bungener, C., Montreuil, M., Allilaire, J. F., Widlocher, D., & Jouvent, R. (1992). [Sensation seeking and mood dimensions in depressive states]. *Encephale*, *18*(5), 567-574. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1340805> (Recherche de sensations et dimensions de l'humeur dans les états dépressifs.)
- Carton, S., Morand, P., Bungener, C., & Jouvent, R. (1995). Sensation-seeking and emotional disturbances in depression: relationships and evolution. *J Affect Disord*, *34*(3), 219-225. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(95\)00020-n](https://doi.org/10.1016/0165-0327(95)00020-n)
- Cauli, O., Piedrafita, B., Llansola, M., & Felipo, V. (2013). Gender differential effects of developmental exposure to methyl-mercury, polychlorinated biphenyls 126 or 153, or its combinations on motor activity and coordination. *Toxicology*, *311*(1-2), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.016>
- 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 Med*, *5*(5), e112. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050112>
- Cedillo-Pozos, A., Ternovoy, S. K., & Roldan-Valadez, E. (2020). Imaging methods used in the assessment of environmental disease networks: a brief review for clinicians. *Insights Imaging*, *11*(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0814-7>
- Choi, A. L., Budtz-Jorgensen, E., Jorgensen, P. J., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2008). Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res*, *107*(1), 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.07.006>
- 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. *Environ Pollut*, *250*, 960-968. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.105>
- Cory-Slechta, D. A., Pokora, M. J., & Preston, R. A. (1996). The effects of dopamine agonists on fixed interval schedule-controlled behavior are selectively altered by low-level lead exposure. *Neurotoxicol Teratol*, *18*(5), 565-575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8888021>

- Cowell, W. J., & Wright, R. J. (2017). Sex-Specific Effects of Combined Exposure to Chemical and Non-chemical Stressors on Neuroendocrine Development: a Review of Recent Findings and Putative Mechanisms. *Curr Environ Health Rep*, 4(4), 415-425. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0165-9>
- Cross, C. P., Cyrenne, D. L., & Brown, G. R. (2013). Sex differences in sensation-seeking: a meta-analysis. *Sci Rep*, 3, 2486. <https://doi.org/10.1038/srep02486>
- Dallaire, R., Dewailly, E., 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. *Environ Res*, 134, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.023>
- Daniel, R., & Pollmann, S. (2014). A universal role of the ventral striatum in reward-based learning: evidence from human studies. *Neurobiol Learn Mem*, 114, 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.05.002>
- Delgado, M. R., Miller, M. M., Inati, S., & Phelps, E. A. (2005). An fMRI study of reward-related probability learning. *Neuroimage*, 24(3), 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.002>
- Demidenko, M. I., Huntley, E. D., Weigard, A. S., Keating, D. P., & Beltz, A. M. (2022). Neural heterogeneity underlying late adolescent motivational processing is linked to individual differences in behavioral sensation seeking. *J Neurosci Res*, 100(3), 762-779. <https://doi.org/10.1002/jnr.25005>
- Desrochers-Couture, M., Courtemanche, Y., Forget-Dubois, N., Belanger, R. E., 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. *Environ Res*, 178, 108679. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108679>
- Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberte, C., Muir, D. C., & Norstrom, R. J. (1993a). Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in arctic quebec. *Environ Health Perspect*, 101(7), 618-620. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101618>
- Dewailly, E. E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberte, C., Muir, D. C., & Norstrom, R. J. (1993b). Inuit exposure to organochlorine through the aquatic food chain in arctic québec. *Environ Health Perspect*, 101(7), 618-620. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101618>
- Dhingra, I., Zhang, S., Zhornitsky, S., Wang, W., Le, T. M., & Li, C. R. (2021). Sex differences in neural responses to reward and the influences of individual reward and punishment sensitivity. *BMC Neurosci*, 22(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00618-3>
- Dickerson, A. S., Ransome, Y., & Karlsson, O. (2019). Human prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk behaviors in adolescence. *Environ Int*, 129, 247-255. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.051>
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*, 12(8), 467-477. <https://doi.org/10.1038/nrn3027>
- Doi, T., Fan, Y., Gold, J. I., & Ding, L. (2020). The caudate nucleus contributes causally to decisions that balance reward and uncertain visual information. *Elife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.56694>
- Enders, C. K., & Bandalos, D. L. (2001). The relative performance of full information maximum likelihood estimation for missing data in structural equation models. *Struct. Equ. Model. A Multidiscip. J.*, 8(3), 430-457. https://doi.org/10.1207/S15328007SEM0803_5
- Escelsior, A., Inuggi, A., Amadeo, M. B., Engel-Yeger, B., Trabucco, A., Esposito, D., Campus, C., Bovio, A., Comparini, S., Pereira da Silva, B., Serafini, G., Gori, M., & Amore, M. (2023). Sensation seeking correlates with increased white matter integrity of structures associated with visuospatial processing in healthy adults. *Front Neurosci*, 17, 1267700. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1267700>
- Ethier, 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. *Neurotoxicol Teratol*, 51, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.07.005>
- Feng, C., Liu, S., Zhou, F., Gao, Y., Li, Y., Du, G., Chen, Y., Jiao, H., Feng, J., Zhang, Y., Bo, D., Li, Z., & Fan, G. (2019). Oxidative stress in the neurodegenerative brain following lifetime exposure to lead in rats: Changes in lifespan profiles. *Toxicology*, 411, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.11.003>
- Fortin, S., Jacobson, S. W., Gagnon, J., Forget-Dubois, N., Dionne, G., Jacobson, J. L., & Muckle, G. (2015). Socioeconomic and psychosocial adversity in Inuit mothers from Nunavik during the first postpartum year. *Journal of Aboriginal Health*, 63-75.
- Gagnon-Chauvin, A., Bastien, K., & Saint-Amour, D. (2020). Environmental toxic agents: The impact of heavy metals and organochlorides on brain development. *Handb Clin Neurol*, 173, 423-442. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00030-7>
- Gagnon-Chauvin, A., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Fornasier-Belanger, M., Courtemanche, Y., Ayotte, P., Belanger, R. E., Muckle, G., & Saint-Amour, D. (2023). Pre- and postnatal exposure to legacy environmental contaminants and sensation seeking in Inuit adolescents from Nunavik. *PLOS Glob Public Health*, 3(10), e0002478. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002478>
- Gaser, C., Dahnke, R., Thompson, P. M., Kurth, F., & Luders, E. (2022). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *bioRxiv doc*.
- Gaum, P. M., Esser, A., Schettgen, T., Gube, M., Kraus, T., & Lang, J. (2014). Prevalence and incidence rates of mental syndromes after occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *Int J Hyg Environ Health*, 217(7), 765-774. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.04.001>
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol*, 86(3), 141-155. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.004>
- Greene, K., Krcmar, M., Walters, L. H., Rubin, D. L., Jerold, & Hale, L. (2000). Targeting adolescent risk-taking behaviors: the contributions of egocentrism and sensation-seeking. *J Adolesc*, 23(4), 439-461. <https://doi.org/10.1006/jado.2000.0330>
- Haber, S. N. (2017). Chapter 1 - Anatomy and Connectivity of the Reward Circuit. In J.-C. Dreher & L. Tremblay (Eds.), *Decision Neuroscience* (pp. 3-19). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00001-4>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Hammers, A., Allom, R., Koepp, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., Mitchell, T. N., Brooks, D. J., & Duncan, J. S. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*, 19(4), 224-247. <https://doi.org/10.1002/hbm.10123>
- Hanson, J. L., Williams, A. V., Bangasser, D. A., & Pena, C. J. (2021). Impact of Early Life Stress on Reward Circuit Function and Regulation. *Front Psychiatry*, 12, 744690. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.744690>
- Harden, K. P., & Tucker-Drob, E. M. (2011). Individual differences in the development of sensation seeking and impulsivity during adolescence: further evidence for a dual systems model. *Dev Psychol*, 47(3), 739-746. <https://doi.org/10.1037/a0023279>
- Haruno, M., & Kawato, M. (2006). Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *J Neurophysiol*, 95(2), 948-959. <https://doi.org/10.1152/jn.00382.2005>
- Herman, A. M., Critchley, H. D., & Duka, T. (2018). Risk-Taking and Impulsivity: The Role of Mood States and Interoception. *Front Psychol*, 9, 1625. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01625>
- Hirai, T., Abe, O., Nakamura, M., Inui, S., Uetani, H., Ueda, M., & Azuma, M. (2023). Brain structural changes in patients with chronic methylmercury poisoning in Minamata. *Brain Research*, 1805, 148278. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148278>

- Hollingshead, A. B. (2011). Four factor index of social status. *Yale J Social*, 8, 21-51.
- Holmes, A. J., Hollinshead, M. O., Roffman, J. L., Smoller, J. W., & Buckner, R. L. (2016). Individual Differences in Cognitive Control Circuit Anatomy Link Sensation Seeking, Impulsivity, and Substance Use. *J Neurosci*, 36(14), 4038-4049. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3206-15.2016>
- Humphries, M. D., & Prescott, T. J. (2010). The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Prog Neurobiol*, 90(4), 385-417. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.11.003>
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr*, 143(6), 780-788. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00577-8](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00577-8)
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J Pediatr*, 152(3), 356-364. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.07.008>
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., & Jacobson, S. W. (2015). Relation of Prenatal Methylmercury Exposure from Environmental Sources to Childhood IQ. *Environ Health Perspect*, 123(8), 827-833. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408554>
- Jedrychowski, W., Perera, F., Jankowski, J., Mrozek-Budzyn, D., Mroz, E., Flak, E., Edwards, S., Skarupa, A., & Lisowska-Miszczyk, I. (2009). Gender specific differences in neurodevelopmental effects of prenatal exposure to very low-lead levels: the prospective cohort study in three-year olds. *Early Hum Dev*, 85(8), 503-510. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.04.006>
- Kakita, A., Wakabayashi, K., Su, M., Yoneoka, Y., Sakamoto, M., Ikuta, F., & Takahashi, H. (2000). Intrauterine methylmercury intoxication. Consequence of the inherent brain lesions and cognitive dysfunction in maturity. *Brain Res*, 877(2), 322-330. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02717-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02717-7)
- Kennerley, S. W., Walton, M. E., Behrens, T. E., Buckley, M. J., & Rushworth, M. F. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci*, 9(7), 940-947. <https://doi.org/10.1038/nn1724>
- Kim, M. J., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2008). Reduced caudate gray matter volume in women with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 164(2), 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.12.020>
- Kopetz, C., Woerner, J. I., MacPherson, L., Lejuez, C. W., Nelson, C. A., Zeanah, C. H., & Fox, N. A. (2019). Early psychosocial deprivation and adolescent risk-taking: The role of motivation and executive control. *J Exp Psychol Gen*, 148(2), 388-399. <https://doi.org/10.1037/xge0000486>
- Krain, A. L., Wilson, A. M., Arbuckle, R., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2006). Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making. *Neuroimage*, 32(1), 477-484. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.047>
- Lamoureux-Tremblay, V., Charet, M., Muckle, G., Maheu, F., Suffren, S., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Ayotte, P., Lepore, F., & Saint-Amour, D. (2021). Altered functional activations of prefrontal brain areas during emotional processing of fear in Inuit adolescents exposed to environmental contaminants. *Neurotoxicol Teratol*, 85, 106973. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2021.106973>
- Lamoureux-Tremblay, V., Muckle, G., Maheu, F., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Ayotte, P., Belanger, R. E., & Saint-Amour, D. (2020). Risk factors associated with developing anxiety in Inuit adolescents from Nunavik. *Neurotoxicol Teratol*, 81, 106903. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106903>
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., Canfield, R. L., Dietrich, K. N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S. J., Needleman, H. L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J., & Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*, 113(7), 894-899. <https://doi.org/10.1289/ehp.7688>

- Li, H. X., & Hu, X. (2022). Dialectical Thinking Is Linked With Smaller Left Nucleus Accumbens and Right Amygdala. *Front Psychol*, *13*, 760489. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.760489>
- Li, Y., Qiao, L., Sun, J., Wei, D., Li, W., Qiu, J., Zhang, Q., & Shi, H. (2014). Gender-specific neuroanatomical basis of behavioral inhibition/approach systems (BIS/BAS) in a large sample of young adults: a voxel-based morphometric investigation. *Behav Brain Res*, *274*, 400-408. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.041>
- Little, R. J. A. (1988). A Test of Missing Completely at Random for Multivariate Data with Missing Values. *Journal of the American Statistical Association*, *83*(404), 1198-1202. <https://doi.org/10.1080/01621459.1988.10478722>
- Littlefield, A. K., Stevens, A. K., Ellingson, J. M., King, K. M., & Jackson, K. M. (2016). Changes in negative urgency, positive urgency, and sensation seeking across adolescence. *Pers Individ Dif*, *90*, 332-337. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.11.024>
- Loman, M. M., Johnson, A. E., Quevedo, K., Lafavor, T. L., & Gunnar, M. R. (2014). Risk-taking and sensation-seeking propensity in postinstitutionalized early adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, *55*(10), 1145-1152. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12208>
- Mannella, F., Gurney, K., & Baldassarre, G. (2013). The nucleus accumbens as a nexus between values and goals in goal-directed behavior: a review and a new hypothesis. *Front Behav Neurosci*, *7*, 135. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00135>
- Merchan-Clavellino, A., Alameda-Bailen, J. R., Zayas Garcia, A., & Guil, R. (2019). Mediating Effect of Trait Emotional Intelligence Between the Behavioral Activation System (BAS)/Behavioral Inhibition System (BIS) and Positive and Negative Affect. *Front Psychol*, *10*, 424. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00424>
- Migneron-Foisy, V., Muckle, G., Jacobson, J. L., Ayotte, P., Jacobson, S. W., & Saint-Amour, D. (2022). Impact of chronic exposure to legacy environmental contaminants on the corpus callosum microstructure: A diffusion MRI study of Inuit adolescents. *Neurotoxicology*, *92*, 200-211. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.08.010>
- Morales, A. M., Boyd, S. J., Mackiewicz Seghete, K. L., Johnson, A. J., De Bellis, M. D., & Nagel, B. J. (2019). Sex Differences in the Effect of Nucleus Accumbens Volume on Adolescent Drinking: The Mediating Role of Sensation Seeking in the NCANDA Sample. *J Stud Alcohol Drugs*, *80*(6), 594-601. <https://doi.org/10.15288/jsad.2019.80.594>
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect*, *109*(12), 1291-1299. <https://doi.org/10.1289/ehp.011091291>
- Muckle, G., Dewailly, E., & Ayotte, P. (1998). Prenatal exposure of Canadian children to polychlorinated biphenyls and mercury. *Can J Public Health*, *89 Suppl 1*, S20-25, 22-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654788>
- Muhlert, N., & Lawrence, A. D. (2015). Brain structure correlates of emotion-based rash impulsivity. *Neuroimage*, *115*, 138-146. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.061>
- Murray, E. A. (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci*, *11*(11), 489-497. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.013>
- National Collaborating Centre for Aboriginal Health. (2012). *The State of Knowledge of Aboriginal Health: A Review of Aboriginal Public Health in Canada*. Prince George, BC
- Newland, M. C., Hoffman, D. J., Heath, J. C., & Donlin, W. D. (2013). Response inhibition is impaired by developmental methylmercury exposure: acquisition of low-rate lever-pressing. *Behav Brain Res*, *253*, 196-205. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.038>
- Office of Nutrition Policy and Promotion Health Products and Food Brand. (2007). *Canadian Community Health Survey, Cycle 2.2, Nutrition (2004) : income-related household food security in Canada*. Ottawa, Ontario: Health Canada

- Olympio, K. P., Oliveira, P. V., Naozuka, J., Cardoso, M. R., Marques, A. F., Gunther, W. M., & Bechara, E. J. (2010). Surface dental enamel lead levels and antisocial behavior in Brazilian adolescents. *Neurotoxicol Teratol*, *32*(2), 273-279. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.12.003>
- Padrao, G., Mallorqui, A., Cucurell, D., Marco-Pallares, J., & Rodriguez-Fornells, A. (2013). Neurophysiological differences in reward processing in anhedonics. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *13*(1), 102-115. <https://doi.org/10.3758/s13415-012-0119-5>
- Paletz, E. M., Craig-Schmidt, M. C., & Newland, M. C. (2006). Gestational exposure to methylmercury and n-3 fatty acids: effects on high- and low-rate operant behavior in adulthood. *Neurotoxicol Teratol*, *28*(1), 59-73. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2005.11.003>
- Pechtel, P., Lyons-Ruth, K., Anderson, C. M., & Teicher, M. H. (2014). Sensitive periods of amygdala development: the role of maltreatment in preadolescence. *Neuroimage*, *97*, 236-244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.025>
- Peper, J. S., Hulshoff Pol, H. E., Crone, E. A., & van Honk, J. (2011). Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls: a mini-review of neuroimaging studies. *Neuroscience*, *191*, 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.014>
- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Begin, G., Desrosiers, C., Despres, C., Saint-Amour, D., & Poitras, K. (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, *31*(1), 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.10.008>
- Polanska, K., Jurewicz, J., & Hanke, W. (2013). Review of current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit / hyperactivity disorder in children. *Int J Occup Med Environ Health*, *26*(1), 16-38. <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0073-7>
- Quinn, P. D., & Harden, K. P. (2013). Differential changes in impulsivity and sensation seeking and the escalation of substance use from adolescence to early adulthood. *Dev Psychopathol*, *25*(1), 223-239. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000284>
- Raine, A., Lencz, T., Bihrl, S., LaCasse, L., & Colletti, P. (2000). Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(2), 119-127; discussion 128-119. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.119>
- Reed, M. N., Banna, K. M., Donlin, W. D., & Newland, M. C. (2008). Effects of gestational exposure to methylmercury and dietary selenium on reinforcement efficacy in adulthood. *Neurotoxicol Teratol*, *30*(1), 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2007.10.003>
- Reuben, A., Elliott, M. L., Abraham, W. C., Broadbent, J., Houts, R. M., Ireland, D., Knodt, A. R., Poulton, R., Ramrakha, S., Hariri, A. R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2020). Association of Childhood Lead Exposure With MRI Measurements of Structural Brain Integrity in Midlife. *JAMA*, *324*(19), 1970-1979. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19998>
- Rice, D. C. (1992). Lead exposure during different developmental periods produces different effects on FI performance in monkeys tested as juveniles and adults. *Neurotoxicology*, *13*(4), 757-770. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1302302>
- Rice, D. C. (1997). Effect of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on multiple fixed interval-fixed ratio performance. *Neurotoxicol Teratol*, *19*(6), 429-434. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)87364-3](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(97)87364-3)
- Rice, D. C. (1998). Effects of postnatal exposure of monkeys to a PCB mixture on spatial discrimination reversal and DRL performance. *Neurotoxicol Teratol*, *20*(4), 391-400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697965>
- Rice, D. C. (1999). Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure in monkeys. *Environ Res*, *80*(2 Pt 2), S113-S121. <https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3917>

- Ris, M. D., Dietrich, K. N., Succop, P. A., Berger, O. G., & Bornschein, R. L. (2004). Early exposure to lead and neuropsychological outcome in adolescence. *J Int Neuropsychol Soc*, *10*(2), 261-270. <https://doi.org/10.1017/S1355617704102154>
- Rolls, E. T., Cheng, W., & Feng, J. (2020). The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression. *Brain Commun*, *2*(2), fcaa196. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa196>
- Sable, H. J., Powers, B. E., Wang, V. C., Widholm, J. J., & Schantz, S. L. (2006). Alterations in DRH and DRL performance in rats developmentally exposed to an environmental PCB mixture. *Neurotoxicol Teratol*, *28*(5), 548-556. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.06.005>
- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2012). Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. *Environ Health Perspect*, *120*(6), 904-909. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104372>
- Searle, A. K., Baghurst, P. A., van Hooff, M., Sawyer, M. G., Sim, M. R., Galletly, C., Clark, L. S., & McFarlane, A. C. (2014). Tracing the long-term legacy of childhood lead exposure: a review of three decades of the port Pirie cohort study. *Neurotoxicology*, *43*, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.04.004>
- Senut, M. C., Cingolani, P., Sen, A., Kruger, A., Shaik, A., Hirsch, H., Suhr, S. T., & Ruden, D. (2012). Epigenetics of early-life lead exposure and effects on brain development. *Epigenomics*, *4*(6), 665-674. <https://doi.org/10.2217/epi.12.58>
- Shen, C. Y., Weng, J. C., Tsai, J. D., Su, P. H., Chou, M. C., & Wang, S. L. (2021). Prenatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Subsequent Brain Structure Changes Revealed by Voxel-Based Morphometry and Generalized Q-Sampling MRI. *Int J Environ Res Public Health*, *18*(9). <https://doi.org/10.3390/ijerph18094798>
- Silverman, I. W. (2003). Gender Differences in Delay of Gratification: A Meta-Analysis. *Sex Roles*, *49*(9), 451-463. <https://doi.org/10.1023/A:1025872421115>
- Singh, G., Singh, V., Sobolewski, M., Cory-Slechta, D. A., & Schneider, J. S. (2018). Sex-Dependent Effects of Developmental Lead Exposure on the Brain. *Front Genet*, *9*, 89. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00089>
- Skoczynska, A., Wojakowska, A., Nowacki, D., Bobak, L., Turczyn, B., Smyk, B., Szuba, A., & Trziszka, T. (2015). Unsaturated fatty acids supplementation reduces blood lead level in rats. *Biomed Res Int*, *2015*, 189190. <https://doi.org/10.1155/2015/189190>
- Slater, M. D. (2003). Alienation, aggression, and sensation-seeking as predictors of adolescent use of violent film, computer and website content. *J Commun*, *53*, 105-121.
- Stephenson, M. T., Hoyle, R. H., Palmgreen, P., & Slater, M. D. (2003). Brief measures of sensation seeking for screening and large-scale surveys. *Drug Alcohol Depend*, *72*(3), 279-286. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2003.08.003>
- Stewart, P. W., Sargent, D. M., Reihman, J., Gump, B. B., Lonky, E., Darvill, T., Hicks, H., & Pagano, J. (2006). Response inhibition during Differential Reinforcement of Low Rates (DRL) schedules may be sensitive to low-level polychlorinated biphenyl, methylmercury, and lead exposure in children. *Environ Health Perspect*, *114*(12), 1923-1929. <https://doi.org/10.1289/ehp.9216>
- Stewart, W. F., & Schwartz, B. S. (2007). Effects of lead on the adult brain: a 15-year exploration. *Am J Ind Med*, *50*(10), 729-739. <https://doi.org/10.1002/ajim.20434>
- Suffren, S., La Buissonniere-Ariza, V., Tucholka, A., Nassim, M., Seguin, J. R., Boivin, M., Kaur Singh, M., Foland-Ross, L. C., Lepore, F., Gotlib, I. H., Tremblay, R. E., & Maheu, F. S. (2022). Prefrontal cortex and amygdala anatomy in youth with persistent levels of harsh parenting practices and subclinical anxiety symptoms over time during childhood. *Dev Psychopathol*, *34*(3), 957-968. <https://doi.org/10.1017/S0954579420001716>
- Takeuchi, H., Shiota, Y., Yaoi, K., Taki, Y., Nouchi, R., Yokoyama, R., Kotozaki, Y., Nakagawa, S., Sekiguchi, A., Iizuka, K., Hanawa, S., Araki, T., Miyauchi, C. M., Sakaki, K., Nozawa, T., Ikeda, S., Yokota, S.,

- Magistro, D., Sassa, Y., & Kawashima, R. (2022a). Mercury levels in hair are associated with reduced neurobehavioral performance and altered brain structures in young adults. *Commun Biol*, 5(1), 529. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03464-z>
- Takeuchi, M., Yoshida, S., Kawakami, C., Kawakami, K., Ito, S., Japan, E., & Children's Study, G. (2022b). Association of maternal heavy metal exposure during pregnancy with isolated cleft lip and palate in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *PLoS One*, 17(3), e0265648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265648>
- Thayer, J. F., Rossy, L. A., Ruiz-Padial, E., & Johnsen, B. H. (2003). Gender Differences in the Relationship between Emotional Regulation and Depressive Symptoms. *Cognitive Therapy and Research*, 27(3), 349-364. <https://doi.org/10.1023/A:1023922618287>
- Tschernegg, M., Pletzer, B., Schwartenbeck, P., Ludersdorfer, P., Hoffmann, U., & Kronbichler, M. (2015). Impulsivity relates to striatal gray matter volumes in humans: evidence from a delay discounting paradigm. *Front Hum Neurosci*, 9, 384. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00384>
- Urosevic, S., Collins, P., Muetzel, R., Lim, K., & Luciana, M. (2012). Longitudinal changes in behavioral approach system sensitivity and brain structures involved in reward processing during adolescence. *Dev Psychol*, 48(5), 1488-1500. <https://doi.org/10.1037/a0027502>
- Urosevic, S., Collins, P., Muetzel, R., Schissel, A., Lim, K. O., & Luciana, M. (2015). Effects of reward sensitivity and regional brain volumes on substance use initiation in adolescence. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10(1), 106-113. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu022>
- Vermeir, G., Viaene, M., Staessen, J., Hond, E. D., & Roels, H. A. (2005). Neurobehavioural investigations in adolescents exposed to environmental pollutants. *Environ Toxicol Pharmacol*, 19(3), 707-713. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.041>
- Vieira, V. M., Levy, J. I., Fabian, M. P., & Korrick, S. (2021). Assessing the relation of chemical and non-chemical stressors with risk-taking related behavior and adaptive individual attributes among adolescents living near the New Bedford Harbor Superfund site. *Environ Int*, 146, 106199. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106199>
- 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. *J Pediatr*, 140(1), 48-56. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.119625>
- Wade, N. E., Bagot, K. S., Cota, C. I., Fotros, A., Squeglia, L. M., Meredith, L. R., & Jacobus, J. (2019). Orbitofrontal cortex volume prospectively predicts cannabis and other substance use onset in adolescents. *J Psychopharmacol*, 33(9), 1124-1131. <https://doi.org/10.1177/0269881119855971>
- Wallis, J. D., & Kennerley, S. W. (2011). Contrasting reward signals in the orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex. *Ann N Y Acad Sci*, 1239, 33-42. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06277.x>
- Wan, Z., Rolls, E. T., Cheng, W., & Feng, J. (2020). Sensation-seeking is related to functional connectivities of the medial orbitofrontal cortex with the anterior cingulate cortex. *Neuroimage*, 215, 116845. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116845>
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, 54(6), 1063-1070. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.54.6.1063>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.04.001>
- 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 Med*, 5(5), e101. <https://doi.org/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. *J Toxicol Sci*, 37(1), 123-130. <https://doi.org/10.2131/jts.37.123>
- Yang, Y., Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, S., LaCasse, L., & Colletti, P. (2005). Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biol Psychiatry*, 57(10), 1103-1108. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.021>
- Yuan, W., Holland, S. K., Cecil, K. M., Dietrich, K. N., Wessel, S. D., Altaye, M., Hornung, R. W., Ris, M. 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*, 118(3), 971-977. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0467>
- Zuckerman, M. (1994). *Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking*. Cambridge University Press.

CHAPITRE 4

DISCUSSION GÉNÉRALE

4.1 Synthèse des résultats

4.1.1 Étude 1

Cette étude, menée auprès de 212 adolescents inuits du Nunavik, visait à examiner les associations entre les expositions développementales au Pb, au Hg et aux BPCs et la propension à la recherche de sensations fortes autorapportées via deux questionnaires, soit le BSSS-4 et le SS-2. Les résultats généraux de l'étude montrent que l'exposition au Pb à 11 ans ainsi que l'exposition aux BPCs prénatale et à 18 ans étaient associées à une moindre tendance à la recherche de sensations fortes auprès de nos participants.

Les associations négatives entre les expositions au Pb à l'enfance et la recherche de sensations fortes observées dans cette étude peuvent a priori sembler contradictoires avec les données existantes établissant un lien entre les niveaux sanguins de Pb et les comportements externalisés tels que l'utilisation de substances et les comportements antisociaux (Boucher et al., 2012b; Burns et al., 1999; Desrochers-Couture et al., 2019; Dietrich et al., 2001), lesquels sont souvent associés à une plus grande sensibilité à la récompense et une plus grande recherche de sensations fortes. Nos résultats suggèrent que les liens connus entre l'exposition au Pb et les comportements à risque documentés dans la littérature pourraient être liés à d'autres facteurs que la recherche de sensations fortes à proprement parler tels que l'impulsivité (Plusquellec et al., 2010; White et al., 2016), les déficits cognitifs, notamment exécutifs, et/ou les altérations émotionnelles (Fruh et al., 2019; Gump et al., 2017).

Il est à noter que bien que l'exposition prénatale et périnatale aux BPCs ait été largement étudiée en association avec les résultats neurocomportementaux, très peu d'études ont spécifiquement abordé l'impact d'une exposition aux BPCs durant l'adolescence sur le fonctionnement comportemental et cognitif (Newman et al., 2006; Vermeir et al., 2005). Les résultats de notre étude soulignent que les niveaux actuels de BPCs dans le sang sont associés avec la propension à la recherche de sensations fortes chez les adolescents inuits. De ce fait, ils soulignent l'importance de prendre en compte les expositions postnatales à des composés toxiques, en plus des expositions prénatales, lors de l'évaluation des aspects neurocomportementaux à l'adolescence, en raison du fait que le cerveau est sujet à des modifications continues tout au long de cette période de développement particulière.

Il importe aussi de noter que l'exposition au Hg durant l'adolescence était associée à une moindre recherche de sensations fortes telle que mesurée par le BSSS-4, alors que cette association n'était plus significative en ajustant pour la co-exposition au Pb et aux BPCs à l'adolescence. Puisque ni la concentration de Pb ni celle des BPCs à l'adolescence n'étaient liées aux scores de BSSS-4 chez nos participants, nous pourrions supposer que ce résultat est tributaire de la taille modeste de notre échantillon réduisant possiblement la puissance de nos analyses. Quoi qu'il en soit, les résultats, bien que nous parlions ici que d'une tendance, apparaissent cohérents avec une étude préclinique récente, effectuée par Boomhower and Newland (2016). Les auteurs ont démontré, à partir d'un paradigme de dépréciation temporelle (*delay discounting paradigm*), que des rats adultes exposés modérément au Hg durant l'adolescence (0.3 ppm) ne montraient pas de préférence pour des renforçateurs plus grands par rapport à des renforçateurs plus petits à délai équivalent. En d'autres termes, une exposition au Hg durant l'adolescence pourrait entraîner une sensibilité réduite à la magnitude de la récompense, soutenant ainsi nos résultats qui établissent un lien entre les niveaux postnataux de Hg dans le sang et une moindre propension à rechercher des stimulations intenses et renforçantes.

4.1.2 Étude 2

Ayant démontré dans l'étude 1 que l'exposition aux contaminants environnementaux était associée à une moindre recherche de sensations fortes autorapportée auprès des adolescents inuits, nous avons voulu explorer les liens entre une telle exposition et l'intégrité structurelle des régions impliquées dans le traitement des récompenses. Ainsi, l'objectif de cette seconde étude était d'évaluer les associations entre les expositions développementales au Pb, au Hg et aux BPCs et les altérations volumétriques dans les régions clés du circuit de récompense du cerveau chez les adolescents de la cohorte NCDS.

Les résultats montrent des associations robustes entre les concentrations de Pb prénatal et de plus petits volumes de matière grise dans le noyau accumbens bilatéral, le noyau caudé bilatéral, l'amygdale bilatérale, le cortex orbitofrontal bilatéral et le cortex cingulaire antérieur gauche chez les adolescents, indépendamment de l'exposition prénatale concomitante au Hg et au BPC-153. Comme ces régions jouent un rôle important dans le traitement des récompenses, le contrôle des impulsions et la prise de décisions (Haber, 2017a; Haber and Knutson, 2010), de telles altérations volumétriques pourraient sous-tendre, du moins en partie, les effets néfastes de l'exposition au Pb périnatal sur le traitement des récompenses, les fonctions exécutives et les comportements à risque tels que répertoriés dans la littérature scientifique

(Canfield et al., 2003a; Polanska et al., 2013; Wright et al., 2008), bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer ces associations.

De manière générale, nos résultats complètent ceux des études antérieures ayant mis en lumière les effets délétères de la neurotoxicité du Pb sur le système nerveux central. L'exposition précoce au Pb a préalablement été liée à des perturbations de l'intégrité de la barrière hématoencéphalique (Gu et al., 2020), de la myélinisation et de la synaptogenèse (Hu et al., 2014; Latronico et al., 2022), de la composition métabolique du cerveau et de l'homéostasie du fer (Chibowska et al., 2020; Zhu et al., 2013) comme le montrent plusieurs études animales. De manière cohérente, l'exposition au Pb pendant la période de gestation a été liée à un volume réduit de la substance blanche dans l'hémisphère droit ainsi qu'à de plus grands ventricules latéraux chez des macaques rhésus adultes (Lasky et al., 2005). À notre connaissance, notre seconde étude est la première à évaluer la morphométrie cérébrale des adolescents en lien avec des périodes distinctes d'exposition au plomb durant le développement chez l'humain, à savoir *in utero*, vers 11 ans et vers la fin de l'adolescence. Thomason et al. (2019) ont montré que des concentrations élevées de Pb *in utero* étaient liées à des différences dans la connectivité cérébrale fœtale interhémisphérique et antéro-postérieure, soutenant ainsi l'idée selon laquelle l'exposition prénatale au Pb pourrait contribuer à des déviations par rapport aux schémas typiques de développement cérébral. Néanmoins, les effets spécifiques de l'exposition prénatale au Pb sur les altérations cérébrales structurelles et fonctionnelles n'ont pas été explorés à la fin de l'adolescence ni à l'âge adulte. Cecil et al. (2008) ont précédemment montré que les jeunes adultes exposés chroniquement à des niveaux bas de plomb pendant l'enfance présentaient des réductions spécifiques du volume de matière grise, notamment dans des parties du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur (ACC). Cependant, les niveaux moyens de Pb dans le sang, de la naissance à l'âge de 6,5 ans, ont été considérés comme une mesure unique de l'exposition au plomb à l'enfance, sans examiner spécifiquement les concentrations de Pb prénatales.

Les concentrations de Pb dans le sang à 11 ans et à 18 ans dans notre étude n'ont montré aucune association significative avec des changements volumétriques dans les régions cérébrales sélectionnées, contrairement à nos hypothèses basées sur des études antérieures liant l'exposition postnatale au Pb à des altérations cérébrales structurelles et fonctionnelles (Brubaker et al., 2010; Cecil et al., 2008; Yuan et al., 2006). De plus, Brubaker et al. (2010) ont démontré que les concentrations de Pb postnatales mesurées plus tardivement durant le développement étaient davantage associées à une réduction du volume de la

matière grise par rapport aux concentrations de Pb mesurées plus précocement. Les divergences entre nos résultats et les données présentes dans la littérature pourraient possiblement résulter de différences dans les niveaux d'exposition, les méthodes de neuroimagerie utilisées et les stades de développement au moment de l'évaluation.

Dans l'ensemble, l'exposition au Hg n'était pas systématiquement associée à des changements de volume de matière grise dans les régions cérébrales examinées. Cependant, l'exposition au Hg à l'enfance était liée à un volume plus petit de l'amygdale gauche. Ce résultat, bien qu'il soit possible qu'il s'agisse d'un faux positif, suggère la possibilité d'un effet potentiel d'une telle exposition sur le développement de certaines structures limbiques durant cette fenêtre de vulnérabilité développementale (Pechtel et al., 2014; Suffren et al., 2022).

Enfin, les concentrations de PCB-153 dans le sang aux trois périodes d'exposition n'étaient pas liées au volume de matière grise dans les régions clés du circuit de la récompense chez nos participants après correction statistique pour les comparaisons multiples. Cette constatation était plutôt inattendue étant donné que l'exposition aux BPCs au cours du développement avait précédemment été associée, dans des études auprès de sujets animaux et humains, à une impulsivité comportementale accrue et à des altérations de la sensibilité à la récompense (Gagnon-Chauvin et al., 2023; Perez-Fernandez et al., 2019; Rice, 1997, 1998).

4.1.3 Mise en commun des deux études

Avant toute chose, il importe de noter que l'échantillon de 77 sujets ayant participé à la sous-étude (Article 2) ne différait pas significativement des autres 135 participants n'ayant pris part qu'à l'étude initiale (total = 212), et ce, sur l'ensemble des variables indépendantes mesurées. Ceci nous permet donc de comparer les deux échantillons et de généraliser les résultats obtenus à l'ensemble des participants de la cohorte adolescente.

De prime abord, les deux études effectuées auprès de notre cohorte apparaissent incompatibles. D'un côté, notre première étude a permis de démontrer que l'exposition développementale aux BPCs, l'exposition au Pb à 11 ans, et dans une moindre mesure l'exposition au Hg à 18 ans, étaient associées à des scores moindres de recherche de sensations fortes chez les adolescents inuits. Les résultats de notre seconde étude soutiennent quant à eux que l'exposition prénatale au Pb et l'exposition au Hg durant à 11

ans étaient liées à des altérations volumétriques des régions clés du circuit de la récompense, alors que l'exposition développementale aux BPCs n'était associée à aucun changement significatif des structures sélectionnées. D'un point de vue méthodologique, ces incohérences peuvent émerger des différences entre les tailles d'échantillons – 212 participants dans la première étude et seulement 77 dans le sous-groupe de la seconde étude – pouvant influencer la puissance statistique dans les analyses effectuées. Des résultats contrastés peuvent également découler du fait que, en tant que construit complexe, la recherche de sensations fortes implique un réseau cérébral vaste et dynamique (Demidenko et al., 2022; Escelsior et al., 2023) rendant difficile les associations spécifiques par l'analyse de régions cérébrales d'intérêt. Dans cette optique, comment alors interpréter les résultats obtenus dans le cadre de la présente thèse?

Concernant les BPCs, la première étude montre que l'exposition à ces neurotoxines peut être associée à une moindre recherche de sensations fortes chez les adolescents inuits, alors que la seconde étude ne montre aucun effet structurel des BPCs sur les régions clés du circuit de la récompense. Une avenue potentielle pour expliquer ces résultats correspond à l'altération neurochimique induite par l'exposition aux BPCs comme mécanisme sous-jacent. Comme pour la plupart des processus et comportements liés à la récompense (Taber et al., 2012), il est admis que la recherche de sensations fortes est associée au système dopaminergique. Plus précisément, des niveaux accrus de dopamine endogène (DA) ont été rapportés chez les individus présentant plus de recherche de sensations fortes grâce à une activité réduite de la monoamine oxydase (MAO) plaquettaire, une enzyme impliquée dans la dégradation de la DA (Carrasco et al., 1999; Zuckerman, 1985). De plus, des études indiquent que la disponibilité réduite des récepteurs dopaminergiques de type D2/D3 est associée à des scores élevés de recherche de nouveauté (Kaasinen et al., 2004; Suhara et al., 2001; Zald et al., 2008). Cette relation pourrait ne pas suivre de tendances linéaires, car les individus se situant dans le bas spectre de la recherche de sensations fortes présentent également de faibles potentiels de liaison, probablement en raison d'une densité de récepteurs plus faible par opposition à des niveaux élevés de DA endogène (Gjedde et al., 2010). En parallèle, il a préalablement été démontré qu'une exposition aiguë aux BPCs de type non-dioxine augmente temporairement la DA disponible en inhibant et en réduisant la densité des transporteurs de la dopamine (DAT) (Caudle et al., 2006; Seegal et al., 2002). En revanche, les expositions prénatales et postnatales chroniques ont plutôt été associées à une diminution des taux de DA, comme observé chez les rats et les macaques (Honma et al., 2009; Seegal et al., 2005; Seegal et al., 1990). En fait, une exposition chronique aux BPCs inhiberait à la fois la tyrosine hydroxylase (Chishti et al., 1996; Choksi et al., 1997; Seegal et al., 1991) et la *L-aromatic amino acid decarboxylase* (Angus et al., 1997), enzymes responsables de la synthèse

de la DA. De plus, le transport de la DA dans les vésicules serait réduit par une inhibition à long terme et une diminution marquée du nombre de transporteurs vésiculaires des monoamines (Caudle et al., 2006; Mariussen et al., 2001; Mariussen et al., 1999). Il est donc plausible que la disponibilité réduite de la DA se produise chez les personnes exposées de manière chronique aux BPCs, entraînant par conséquent une moindre sensibilité à la récompense et moins de comportements de recherche de renforcements, ce qui apparaît en accord avec les résultats de notre première étude. De plus, soulignons que l'effet de l'altération du système dopaminergique induit par l'exposition chronique aux BPCs ne se limiterait pas à des changements de la sensibilité à la récompense et de la recherche de sensations fortes. En effet, ces altérations neurobiologiques sont aussi susceptibles d'influencer le système limbique et, par le fait même, les réponses émotionnelles des adolescents, notamment en induisant des symptômes anxieux ou dépressifs, lesquels sont intrinsèquement liés au fonctionnement des systèmes dopaminergique (Dunlop and Nemeroff, 2007; McHenry et al., 2014). Ainsi, de manière concordante avec nos résultats, qui montrent qu'un plus faible affect positif est lié à une moindre recherche de sensations fortes, l'exposition aux BPCs pourrait être susceptible d'influencer le traitement des récompenses via l'altération de la neurotransmission dopaminergique au sein du système limbique. Dans ce contexte, le fait que nous ne discernions pas d'associations franches entre l'exposition développementale aux BPCs et les volumes de matière grise dans des zones clés du circuit de la récompense suggère la possibilité d'une altération fonctionnelle plutôt que structurale. En d'autres termes, nous pourrions stipuler que les effets néfastes de l'exposition chronique aux BPCs pourraient être davantage liés à des altérations dans le fonctionnement des circuits neuronaux, notamment via une perturbation de la régulation dopaminergique, plutôt qu'à des changements purement anatomiques. Dans un autre ordre d'idée, en se penchant sur les trajectoires développementales, nous pourrions aussi supposer que les expositions chroniques aux BPCs dans notre cohorte d'adolescents entraîneraient un délai de maturation fonctionnelle du système de la récompense, étant donné que les adolescents exposés de manière chronique ont tendance à présenter des niveaux faibles de recherche de sensations fortes, une tendance plutôt typique de la fin de l'enfance par opposition à la fin de l'adolescence (Harden and Tucker-Drob, 2011; Steinberg et al., 2008). Cette supposition est concordante avec les délais de maturation pubertaire chez les sujets exposés aux BPCs. En effet, de nombreuses études effectuées chez des animaux et auprès de cohortes d'adolescents (Berghuis and Roze, 2019; Grandjean et al., 2012; Sager and Girard, 1994) s'entendent pour dire qu'une exposition développementale aux BPCs retarderait la puberté des garçons et des filles, mettant ainsi en lumière un délai de maturation qui pourrait s'étendre à d'autres aspects neurophysiologiques et neurocomportementaux telle que la recherche de sensations fortes.

Pour ce qui est du mercure, nos résultats semblent suggérer qu'une exposition postnatale à ce métal serait associée à une altération du circuit de la récompense, tant sur le plan structurel que comportemental. Étant donné que l'exposition au Hg à 11 ans et à 18 ans sont corrélées, nous pouvons suggérer plus précisément qu'une exposition à l'adolescence est associée à de telles altérations. En d'autres termes, l'exposition au Hg au début de l'adolescence seraient liée à un plus petit volume de matière grise dans l'amygdale gauche à 18 ans, alors que l'exposition mesurée plus tardivement vers la fin de l'adolescence serait associée à une plus faible propension à la recherche de sensations fortes. Un angle pouvant être exploité pour expliquer les associations entre le Hg et l'altération du traitement des récompenses est celui de la perturbation dopaminergique. Bien que l'exposition aiguë au Hg soit connue pour augmenter la disponibilité synaptique de la DA en inhibant l'activité du DAT (Dreiem et al., 2009; Faro et al., 2002), et l'activité des enzymes de dégradation telles que la MAO, la MAO-plaquettes et la catéchol-O-méthyltransférase (Chakrabarti et al., 1998; Stamler et al., 2006; Tsuzuki, 1981), Basu et al. (2005) indiquent que l'exposition chronique au Hg pourrait quant à elle induire une régulation à la baisse des récepteurs D2 et réduire l'affinité de liaison des ligands, soit directement, soit par rétroaction négative suite à une augmentation des niveaux de DA. En accord avec les découvertes de Gjedde et al. (2010) reliant une moindre recherche de sensations fortes à une densité réduite des récepteurs D2, on pourrait émettre l'hypothèse que l'association négative trouvée entre les niveaux sanguins actuels de Hg et les scores de recherche de sensations fortes dans l'étude 1 pourrait être attribuée à une densité inférieure et à un potentiel de liaison inférieur des récepteurs de la DA suite à une exposition chronique à ce métal lourd.

Quant à nos résultats à l'égard du plomb, une avenue pouvant expliquer leur apparente divergence serait une double dissociation des effets du Pb en fonction de la période d'exposition. Ainsi, une exposition prénatale induirait des altérations volumétriques dans les régions clés du circuit de la récompense, menant possiblement à une plus grande sensibilité à la récompense à l'âge adulte (sans impact sur la recherche de sensations fortes telle que mesurée par les questionnaires utilisés). Nous pourrions notamment avancer qu'une exposition prénatale au Pb engendrerait une maturation précoce des structures impliquées dans le circuit de la récompense. En effet, les volumes de matière grise des structures sous-corticales sont connus pour suivre une trajectoire de réduction linéaire de l'enfance à l'âge adulte dans le cas du noyau accumbens et une trajectoire en courbe Poisson avec un pic en fin d'adolescence dans le cas du noyau caudé et de l'amygdale (Narvacan et al., 2017). L'épaisseur des structures frontales est quant à elle connue pour suivre une trajectoire cubique dans le cas de l'OFC et quadratique dans le cas de l'ACC de l'enfance à l'adolescence (Shaw et al., 2008). Ainsi, comme l'exposition au plomb *in utero* est associée à des volumes

réduits dans l'ensemble de ces régions vers l'âge de 18 ans, nous pourrions supposer qu'une telle exposition accélérerait le développement (c.-à-d. la réduction volumétrique) de ces régions, possiblement par des mécanismes de neurotoxicité tel que l'apoptose, un processus actif de mort neuronale programmée qui implique une condensation de chromatine, un rétrécissement des cellules et des noyaux neuronaux et la fragmentation de l'ADN (Oberto et al., 1996; Sharifi et al., 2010) et qui peut être induit par une exposition aigüe ou chronique au Pb. En contrepartie, une exposition plus tardive, c'est-à-dire au début de l'adolescence vers l'âge de 11 ans, induirait quant à elle une moindre recherche de sensations fortes sur le plan comportemental tel que démontré dans notre première étude, sans pour autant être associée à une réduction des volumes de matière grise dans les régions du circuit de la récompense tel que démontré dans notre seconde étude. Notons toutefois que l'absence d'associations pourraient plutôt être attribuables à un manque de puissance statistique induit par la petite taille d'échantillon de notre seconde étude. Serait-il possible que des changements morphométriques plus subtiles soient associés à une exposition à 11 ans? De futures études avec davantage de puissance statistique permettront sans doute de répondre à cette interrogation. Malheureusement, nous ne pouvons non plus expliquer les résultats obtenus par l'entremise d'une perturbation du système dopaminergique. En effet, de nombreuses études effectuées chez les rats pointent vers une augmentation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques à long-terme en lien avec une plus forte concentration sanguine de Pb (Cory-Slechta et al., 1992; Ma et al., 1999; Szczerbak et al., 2007). Cette hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques induite par l'exposition chronique au Pb est susceptible d'engendrer une hypersensibilité aux récompenses chez les individus exposés, observables comportementalement (Brockel and Cory-Slechta, 1999). Comme les adolescents présentant une plus forte concentration de Pb à 11 ans montraient un moindre attrait envers la recherche de sensations fortes, allant ainsi à l'encontre de l'hypothèse d'une perturbation dopaminergique, d'autres mécanismes neurobiologiques ou neurocomportementaux seraient à l'origine de ces résultats de notre premier article, et mériteraient d'être explorés plus en profondeur. Enfin, à la lumière des hypothèses soulevées, soulignons la nécessité de se pencher sur une compréhension plus approfondie des fenêtres de vulnérabilité pendant lesquelles le cerveau est particulièrement sensible aux effets des neurotoxines. En reconnaissant ces périodes critiques, nous pouvons mieux cerner les mécanismes sous-jacents aux altérations neurocomportementales induites par ces substances, nous permettant de guider des interventions préventives plus ciblées et plus efficaces.

4.2 La recherche de sensations fortes versus l'impulsivité

Bien que les études évaluant les relations entre l'exposition chronique aux contaminants environnementaux et la recherche de sensations fortes soient très rares, un vaste éventail de recherches se sont penchées sur les associations entre l'exposition pré- et postnatale au Pb, au Hg et aux BPCs et l'impulsivité (voir Perez-Fernandez et al. (2019) pour une revue de littérature), laquelle est une caractéristique comportementale fortement liée à la sensibilité à la récompense et aux comportements à risque (Martin and Potts, 2004). Conformément aux études animales dans le domaine, Stewart et al. (2006) ont constaté une association entre ces expositions aux contaminants environnementaux et un déficit de contrôle de l'impulsivité envers les renforcements chez des enfants soumis à une tâche de différentiel à faible taux (DRL). Les chercheurs ont trouvé que l'exposition prénatale aux BPCs et au Hg et l'exposition postnatale au Pb étaient indépendamment associées à des taux de réponse excessifs et à des temps inter-réponses plus courts, témoignant d'une impulsivité face aux renforcements. Des études évaluant l'impulsivité comportementale plus générale (c'est-à-dire n'impliquant pas de renforcements explicites), mesurée par des questionnaires d'auto-évaluation et des tâches de performance (par exemple, le test de performance de Connors (CPT-II) ; tâches go/no-go) ont mis en évidence des altérations de l'inhibition comportementale chez les individus exposés chroniquement au Pb (Boucher et al., 2012a; Boucher et al., 2012b), au Hg (Yokoo et al., 2003) et aux BPCs (Stewart et al., 2005; Stewart et al., 2003).

Dans notre première étude, les résultats apparaissent contraires à la littérature, en ce sens qu'ils suggèrent que les expositions développementales au Pb, aux BPCs, et, dans une moindre mesure, au Hg sont associées à une moindre tendance à la recherche de sensations fortes chez les adolescents inuits. La disparité entre nos résultats et ceux des études antérieures peut s'expliquer, du moins en partie, par la distinction conceptuelle qui existe entre la recherche de sensations fortes et l'impulsivité. Selon le « Dual-System model » (Casey et al., 2008; Steinberg et al., 2008), l'adolescence est caractérisée par un système de récompense excessivement actif et une autorégulation immature, ce qui se traduit par une recherche accrue de sensations fortes associée à un contrôle cognitif réduit (c'est-à-dire de l'impulsivité), et conduit à des comportements à risque (Quinn and Harden, 2013; Steinberg et al., 2018). Malgré qu'ils soient fortement intercorrélés, ces aspects sont assez distincts. En effet, l'impulsivité fait référence à la tendance à agir précipitamment, sans planification, et indépendamment de la punition potentielle. D'autre part, la recherche de sensations fortes correspond à la tendance à rechercher des expériences gratifiantes et excitantes à travers des stimulations sociales, physiologiques ou psychologiques (Zuckerman, 1994a), sans que ce soit nécessairement de manière impulsive et imprudente. En plus de leur différence conceptuelle,

l'impulsivité et la recherche de sensations fortes sont connues pour suivre des trajectoires développementales distinctes. Alors que l'impulsivité diminue généralement régulièrement de la fin de l'enfance à l'âge adulte parallèlement à la maturation du cortex préfrontal, la recherche de sensations fortes est connue pour atteindre son apogée au milieu de l'adolescence et diminuer par la suite, suivant la trajectoire développementale des structures sous-corticales liées à la récompense (Harden and Tucker-Drob, 2011). Par conséquent, nos résultats ne contredisent pas nécessairement les travaux antérieurs reliant l'exposition aux contaminants et les altérations du contrôle de l'inhibition liées à la récompense. Au contraire, une recherche de sensations fortes réduite chez les jeunes exposés à ces contaminants élargit la compréhension des relations entre l'exposition aux contaminants environnementaux et les caractéristiques comportementales liées à la récompense durant l'adolescence. Si que les expositions développementales aux contaminants peuvent être des facteurs de risque potentiels à l'impulsivité comportementale, elles semblent également liées à une moindre recherche de stimulations intenses et nouvelles chez les adolescents exposés. Les résultats d'une analyse de trajectoires de croissance latente menée auprès de jeunes Canadiens (Yoneda et al., 2019) confirment que l'association d'un attrait élevé pour les sensations fortes à une faible impulsivité est corrélée positivement au bien-être psychologique. Ceci soutient ainsi le modèle de Lifespan Wisdom Model de Romer et ses collègues (Romer et al., 2017), stipulant que, chez les jeunes, la recherche de sensations fortes peut être adaptative et propice au développement, à condition qu'elle ne soit pas accompagnée de faiblesses sur le plan exécutif, notamment d'impulsivité à agir sans réfléchir et/ou à choisir la récompense immédiate.

Il importe donc de demeurer vigilant quant à l'interprétation des résultats de notre première étude; il est peu probable que les expositions développementales aux Pb, au Hg et aux BPCs agissent comme facteurs protecteurs contre l'engagement dans des comportements à risque. En réalité, la recherche de sensations fortes pourrait être perçue comme étant, en partie, bénéfique, en particulier durant la période charnière du développement que représente l'adolescence. D'un point de vue évolutif, la propension psychobiologique des adolescents à s'engager dans la recherche de stimuli gratifiants à travers des comportements risqués a été favorable à la survie (c'est-à-dire en favorisant l'adaptation dans des environnements à haut risque), ainsi qu'à des questions de reproduction (c'est-à-dire en favorisant la compétition sociale et la recherche de partenaires) (Ellis et al., 2012). L'augmentation de la recherche de sensations fortes pendant l'adolescence encourage la recherche de nouvelles expériences à partir desquelles les individus sont susceptibles d'apprendre en développant des réponses adaptatives, en acquérant une meilleure connaissance de soi et en développant leur autosuffisance (Ellis et al., 2012;

Norbury and Husain, 2015; Yoneda et al., 2019). De plus, la recherche de sensations fortes partage des similitudes avec des traits de personnalité tels que l'extraversion et l'ouverture d'esprit, lesquels ont été associés au bien-être psychologique (Aluja and Blanch, 2011; Steel et al., 2008). Des niveaux élevés de recherche de sensations ont été associés à une meilleure résilience au stress (Norbury et al., 2015), permettant aux adolescents d'explorer leur environnement sans appréhension excessive et sans crainte d'événements imprévisibles. Nous savons que les personnes recherchant davantage des sensations fortes sont physiologiquement (Norbury et al., 2015) et comportementalement (Blankstein, 1975; Franken et al., 1991) moins réactives aux menaces potentielles et aux stimuli aversifs, et qu'elles font face aux événements stressants de manière plus efficace que les personnes recherchant peu de sensations fortes. De même, il a été démontré que la recherche de sensations fortes est un facteur protecteur contre les symptômes liés au stress et les psychopathologies (par exemple, le trouble de stress post-traumatique) (Neria et al., 2000; Solomon et al., 1995). En somme, la recherche de sensations fortes à l'adolescence semble contribuer dans une certaine mesure positivement au développement des individus sur les plans psychologique et comportemental. L'impact, direct ou indirect, des contaminants environnementaux sur la moindre propension à s'engager dans des situations stimulantes peut donc être perçu comme délétère pour le développement des individus qui y sont exposés. En effet, nous pouvons nous questionner sur les impacts possibles d'une moindre tendance à s'engager dans des nouvelles expériences sur le développement cognitif des adolescents, ainsi que sur les effets quant à leur bien-être psychologique.

4.3 Différences sexuelles et implications endocriniennes

Les résultats de notre première étude pourraient aussi s'expliquer en partie par des perturbations endocriniennes induites par l'exposition au Pb, au Hg et aux BPCs. Plusieurs travaux antérieurs soutiennent une diminution des taux de testostérone chez les hommes exposés aux BPCs (Bonde et al., 2008; Giwercman et al., 2006; Goncharov et al., 2009; Hagmar et al., 2001). L'exposition aux BPCs est également associée à un rapport plus faible entre la testostérone et la globuline liant les hormones sexuelles, ce qui limite la biodisponibilité de la testostérone et inhibe ainsi ses fonctions (Richthoff et al., 2003). De plus, les niveaux de testostérone sérique et plasmatique chez les rats mâles seraient réduits suite à une exposition au Hg et à des composés étroitement apparentés tels que le chlorure de mercure (Boujbiha et al., 2009; Fossato da Silva et al., 2011; McVey et al., 2008; Moussa et al., 2011). Une récession récente des écrits par Balachandar et ses collègues (2020) suggère de plus que l'exposition au Pb a un impact sur le système reproducteur masculin, notamment une réduction du nombre de spermatozoïdes, une piètre qualité de mobilité des spermatozoïdes et une augmentation des niveaux de prolactine sérique. Toutefois, alors que

certaines études répertoriées montrent une association entre l'exposition occupationnelle au Pb et une réduction des taux de testostérone sériques auprès d'hommes adultes (Braunstein et al., 1978; Ng et al., 1991; Rodamilans et al., 1988), l'importante hétérogénéité dans les analyses utilisées et l'absence de reproduction des résultats au sein d'autres études et d'autres populations nous amènent à demeurer vigilants quant aux liens possibles entre une exposition au Pb et les niveaux sanguins de testostérone.

Comme les niveaux de testostérone chez les hommes sont associés faiblement mais positivement avec les scores de recherche de sensations fortes (Aluja and Torrubia, 2004; Campbell et al., 2010; Gerra et al., 1999), nous pouvons émettre l'hypothèse que la réduction de la recherche de sensations fortes associée à une exposition plus élevée aux BPCs, au Pb et au Hg est médiée par une diminution de la testostérone chez les individus masculins. Tel qu'établi dans la littérature, les jeunes hommes ont tendance à être plus enclins à la recherche de sensations fortes par rapport aux femmes (Cross et al., 2013). Dans notre échantillon de 212 participants, il n'y avait pas dimorphisme sexuel apparent dans la recherche de sensations fortes globale mesurée via le BSSS-4, mais les hommes ont obtenu des scores significativement plus élevés que les femmes au questionnaire de recherche de sensations fortes liée au risque (SS-2), ce qui corrobore une propension moindre à prendre des risques chez les jeunes femmes (Byrnes et al., 1999b). Il est à noter que les différences sociodémographiques entre les sexes pourraient avoir contribué à un score de recherche de sensations fortes liée au risque chez les hommes de notre échantillon. En effet, les hommes étaient plus jeunes, avaient un statut socio-économique plus bas et étaient moins exposés aux nutriments (Se et DHA) au moment du test. De plus, les femmes présentaient une affectivité positive inférieure et une affectivité négative plus élevée par rapport aux hommes. Cette différence est cohérente avec les taux plus élevés de symptômes d'anxiété chez les femmes jeunes dans cette cohorte (Lamoureux-Tremblay et al., 2020), ainsi que dans des études de la population générale montrant que les femmes sont plus susceptibles de présenter des symptômes internalisés par rapport aux hommes durant de l'adolescence (Hankin and Abramson, 1999; Van Oort et al., 2009).

Fait intéressant, un seul effet d'interaction a été relevé entre le sexe et l'exposition aux contaminants en relation avec la recherche de sensations fortes dans l'échantillon de notre première étude. Ainsi, une moindre tendance à la recherche de sensations fortes telle que mesurée par le SS-2 était uniquement présente chez les filles exposées aux BPCs à l'enfance. Par ailleurs, nos résultats démontrent qu'une plus forte concentration de Pb, de Hg et de BPCs sanguins durant le développement semble généralement liée à une recherche de sensations fortes réduite chez les adolescents inuits, indépendamment du sexe. Si les

expositions aux BPCs, au Pb et au Hg sont susceptibles de réduire les taux de testostérone chez les hommes, leurs effets chez les femmes doivent encore être étudiés. De plus, les études liant la testostérone à la recherche de sensations fortes ont été peu concluantes dans les échantillons féminins (Hankin and Abramson, 1999; Van Oort et al., 2009), ce qui suggère que la testostérone pourrait ne pas moduler la recherche de sensations fortes chez les femmes de la même manière que chez les hommes. Par conséquent, les niveaux de testostérone réduits résultant des expositions aux BPCs, au Pb et au Hg pourraient être liés à une recherche de sensations fortes réduite chez les sujets masculins, tandis qu'un mécanisme neurophysiologique distinct serait probablement lié à une recherche de sensations fortes réduite de manière préférentielle chez les femmes. Ainsi, il est indéniable que des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer le rôle de la testostérone dans la relation entre l'exposition aux contaminants environnementaux et la recherche de sensations fortes ainsi que pour étudier plus spécifiquement les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à la recherche de sensations fortes chez les sujets féminins.

D'autre part, dans notre seconde étude, les analyses stratifiées par sexe (non corrigées pour comparaisons multiples) ont révélé que les garçons exposés à des niveaux plus élevés de Pb dans le sang de cordon ombilical présentaient un volume réduit de matière grise dans l'OFC gauche. Chez les filles, des niveaux plus élevés de Pb dans le sang de cordon ombilical étaient plutôt liés à des volumes de matière grise plus petits dans le noyau accumbens droit et dans le noyau caudé bilatéral. À ce jour, de nombreuses études épidémiologiques ont démontré que les garçons présentaient des concentrations plus élevées de Pb comparativement aux filles au cours du développement, que cette différence s'intensifiait à partir de l'âge de 12 ans, au moment de la puberté (Baghurst et al., 1999; Brody et al., 1994; Gade et al., 2021) et qu'elle persistait même à l'âge adulte (Tsoi et al., 2016). Dans notre étude toutefois, les taux sanguins de Pb prénatal ne différaient pas significativement entre les sexes. Conformément à nos résultats, Polanska et al. (2018) n'avaient pas trouvé de différence significative entre les taux d'exposition prénataux au Pb en fonction du sexe. Dans ce contexte, nous pourrions stipuler que les différences de concentrations entre les garçons et les filles ne soient significatives ou perceptibles que plus tard en période postnatale. Quoiqu'il en soit, le fait que les garçons présentent des taux de Pb systématiquement plus élevés que les filles durant le développement apparaît cohérent avec les études épidémiologiques démontrant généralement davantage d'effets néfastes de l'exposition au Pb durant l'enfance sur le développement comportemental et cognitif des garçons par rapport aux filles (Jedrychowski et al., 2008; Polanska et al., 2018; Singh et al., 2018). Notons, par ailleurs, que certaines recherches ont démontré que les sujets féminins étaient plus

vulnérables aux effets néfastes d'une exposition plus tardive durant l'enfance au Pb (Joo et al., 2018; Tong et al., 2000). Cette tendance est corroborée par les études animales, lesquelles démontrent aussi une plus grande vulnérabilité des mâles aux taux de Pb périnatal ainsi qu'une plus grande susceptibilité des femelles à l'exposition plus tardive au cours du développement (Jett et al., 1997; Kasten-Jolly et al., 2012). Dans cette optique, une question pouvant être soulevée à la lumière des résultats de notre seconde étude est la suivante : pour quelles raisons retrouvons-nous une double dissociation en fonction du sexe quant aux régions affectées par l'exposition au Pb *in utero* ?

Chez les garçons, nos résultats apparaissent cohérents avec certaines études ayant démontré une association négative entre le volume de matière grise dans le cortex orbitofrontal et l'impulsivité autorapportée via des questionnaires (Matsuo et al., 2009; Schilling et al., 2013) et mesurée dans un paradigme de gratification de récompenses différées (*delay discounting paradigm*) (Bjork et al., 2009; Tschernegg et al., 2015). En parallèle, ils s'opposent au principe documenté dans la littérature qui indique que les sujets féminins sont généralement moins affectés par l'exposition au Pb, ou du moins plus vulnérables aux effets délétères d'une exposition postnatale, donc plus tardive. Bien que nos résultats apparaissent cohérents avec les effets connus du Pb sur l'intégrité des régions frontales chez les garçons (Brubaker et al., 2010; Cecil et al., 2008), notre étude est la première à relever une altération volumétrique dans le striatum de la matière grise spécifique aux filles exposées au Pb, qui plus est durant la période prénatale. De manière intéressante, un plus petit volume de matière grise dans le noyau caudé a été associé à davantage de symptômes dépressifs chez les femmes (Kim et al., 2008). De façon cohérente, l'exposition prénatale au Pb aurait des effets différents chez les garçons, lesquels présenteraient davantage de comportements externalisés et d'émotions négatives, et chez les filles, qui présenteraient quant à elles plus de comportements internalisés s'apparentant à des symptômes dépressifs (Burns et al., 1999; Kasten-Jolly et al., 2012). Tout comme l'illustrent nos résultats, les études citées ci-haut témoignent aussi d'une double dissociation des effets de l'exposition prénatale au Pb en fonction du sexe. En se basant sur ces résultats, nous pourrions supposer, par exemple, que l'exposition prénatale au Pb mènerait à des comportements externalisés via l'altération préférentielle des régions frontales chez les sujets masculins. En parallèle, bien que cela demeure une avenue à examiner plus en profondeur, l'exposition *in utero* au Pb pourrait agir comme facteur de risque dans le développement d'une symptomatologie dépressive chez les sujets féminins qui y sont exposés, et ce, possiblement via l'altération de certaines régions sous-corticales tel que le noyau caudé.

Enfin, il est intéressant de mentionner que, contrairement à la littérature actuelle, les filles de notre échantillon semblent présenter des effets délétères d'une exposition prénatale au Pb, du moins sur le plan de l'intégrité structurelle de certaines régions sous-corticales. Il pourrait être intéressant d'explorer les mécanismes neurobiologiques susceptibles de contribuer aux moindres manifestations comportementales ou cognitives chez les filles, malgré un changement structurel dans certaines régions impliquées dans la mémoire, l'apprentissage, les habiletés motrices et le traitement des récompenses. Parmi ces mécanismes, les taux plus élevés d'estrogène endogène chez les filles pourraient agir comme facteur protecteur des effets néfastes d'une exposition sur le développement. En effet, l'estrogène présente des propriétés neuroprotectrices, jouant notamment un rôle dans la transmission synaptique et la neurogenèse (Garcia-Segura et al., 2001). Au niveau expérimental, l'administration d'estradiol intracellulaire dans le contexte d'une exposition au Pb permettrait d'ailleurs de réduire l'impact délétère du contaminant en réduisant l'apoptose associée (Chetty et al., 2007).

4.4 L'affect comme facteur clé

Dans notre première étude, les résultats démontrent que l'affect module les associations entre les concentrations de contaminants environnementaux et la recherche de sensations fortes. En ajustant pour les variables sociodémographiques et les expositions aux nutriments et aux contaminants à l'adolescence, l'affect positif est associé à une plus grande propension à la recherche de sensations fortes telle que mesurée par le BSSS-4. En d'autres mots, une plus grande tendance à la recherche de sensations fortes au sens général du terme pourrait être en partie sous-tendue par des niveaux élevés d'émotions positives (p. ex. intérêt, enthousiasme) face à l'environnement. Cette avenue nous permet de supposer qu'un adolescent vivant davantage d'émotions positives est plus enclin à faire preuve de curiosité et d'intérêt et se montre potentiellement plus confiant à s'engager dans des situations nouvelles. Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une exposition chronique aux contaminants environnementaux durant le développement aurait un impact délétère sur la capacité à ressentir des émotions positives, ce qui, à son tour, mènerait à une moindre tendance à s'engager dans des situations nouvelles et stimulantes et de rechercher des sensations fortes. Conformément à cette hypothèse, auprès de populations cliniquement dépressives, les symptômes dépressifs (associés à une moindre expression d'affect positif) ont été liés à une atténuation rapide des activations cérébrales face aux récompenses lors de tâches de renforcements prolongées, tel que démontré par des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle (Heller et al., 2009) et de potentiels évoqués (Brush et al., 2018). De plus, certaines études ont montré, chez des sujets dépressifs, des réponses neurales émoussées face aux récompenses par rapport aux conditions neutres sans

récompense (Epstein et al., 2006; Foti and Hajcak, 2009), ainsi qu'une diminution plus rapide de leur sensibilité aux récompenses par rapport aux sujets contrôles (Liu et al., 2011b). Des recherches ont aussi établi des liens entre les symptômes dépressifs et une perturbation de la capacité de l'apprentissage par renforcements (Pizzagalli et al., 2023). Étant donné que l'exposition chronique aux contaminants d'intérêt a été associée à une symptomatologie dépressive et à un moindre affect positif auprès de multiples cohortes investiguées (Bellinger et al., 1994; Bouchard et al., 2009; Gaum et al., 2014; Plusquellec et al., 2010), l'hypothèse qu'une telle exposition durant le développement serait associée à une moindre recherche de sensations fortes chez les adolescents inuits via l'altération des processus émotionnels s'avère somme toute plausible. En d'autres termes, l'exposition aux contaminants environnementaux pourrait induire une tendance à l'anhédonie, caractérisée par une difficulté/incapacité à ressentir du plaisir, ce qui limiterait l'engagement dans des activités stimulantes, hédoniques et renforçantes.

De manière intéressante, en ajustant pour les variables sociodémographiques et les expositions aux nutriments et aux contaminants à l'adolescence, l'affect négatif était marginalement et positivement associé à davantage de recherche de sensations fortes liées au danger tel que mesurée par le SS-2, auprès de nos participants. Autrement dit, de fortes émotions négatives, qui correspondent à une attitude négative face à l'environnement et à la propension à la détresse psychologique, l'irritabilité et l'anxiété, contribueraient à une plus grande propension à la recherche de sensations fortes liées au danger dans notre population, bien que cette association fût non statistiquement significative. Dans cette optique, nous pourrions stipuler, par exemple, que la motivation sous-jacente à la recherche de sensations fortes liées au danger et à la prise de risques pourrait être l'atténuation des émotions négatives ressenties, tel que démontré précédemment (Herman et al., 2018; Tice et al., 2001). En ce sens, les individus éprouvant des émotions négatives inconfortables telles que la colère ou l'anxiété, pourraient préférer la gratification immédiate, via l'accomplissement d'activités stimulantes et renforçantes, afin de soulager la détresse émotionnelle à laquelle ils sont confrontés (Tice et al., 2001).

Une piste de discussion peut alors être explorée face à ces résultats d'apparence contradictoire. Alors que le BSSS-4 est une mesure globale de la recherche de sensations fortes qui regroupe la propension à diverses situations stimulantes, le SS-2 s'attarde précisément à la recherche de stimulations en contexte de danger. Le fait que les deux questionnaires ne soient pas associés aux scores du PANAS de la même manière, en plus du fait qu'ils ne sont que faiblement corrélés ($r=0.29$) nous amène à stipuler qu'ils mesurent possiblement des construits qui diffèrent davantage par rapport à ce qui est décrit dans la

littérature, du moins au sein de notre échantillon. Herman et ses collègues (2018) ont démontré que la prise de risques et la recherche de sensations fortes étaient davantage associées aux émotions positives, alors que l'impulsivité comportementale était plutôt liée à la présence et l'intensité des émotions négatives d'un individu. Enfin, il est possible que les construits mesurés par les questionnaires, lesquels sont brefs et non validés au sein de la population inuite, ne soient pas précisément la recherche de sensations fortes, mais plutôt d'autres construits liés plus largement au bien-être psychologique, à la motivation ou à l'humeur. Aussi, ces questionnaires pourraient avoir mesuré des construits relatifs mais distincts de la recherche de sensations fortes chez nos participants, tel que l'impulsivité comportementale, l'ouverture à l'expérience, ou d'autres aspects émotionnels ou motivationnels. Dans cet ordre d'idée, nous avons observé dans la seconde étude que les scores au BSSS-4 n'étaient pas associés aux volumes de la matière grise des régions du circuit de la récompense, suggérant que ce questionnaire ne mesurait possiblement pas spécifiquement un construit directement relatif au traitement de la récompense dans notre échantillon.

Sur le plan neurologique, l'amygdale est une région cérébrale bien connue pour son rôle dans le conditionnement de la peur et dans le traitement des émotions négatives (LeDoux, 2003; Simic et al., 2021). Toutefois, il importe de souligner que cette structure est aussi importante dans le traitement des émotions positives et est également impliquée dans le processus du traitement des récompenses, notamment dans l'apprentissage des associations stimulus-réponse et dans l'évaluation des risques et des bénéfices dans la prise de décision (Baxter and Murray, 2002). Plus précisément, le noyau basolatéral de l'amygdale permet la représentation dynamique du renforcement en fonction de l'état interne et il est essentiel pour que le sujet intègre la valeur des stimuli, l'historique de renforcement et le coût associé à un comportement de poursuite dans des situations nouvelles ou incertaines (Wassum and Izquierdo, 2015). Des études expérimentales et *post mortem* ont démontré que le Pb s'accumulait de manière préférentielle dans certaines régions cérébrales, et notamment dans l'amygdale (Barkur and Bairy, 2016; Danscher et al., 1975). De plus, des ressemblances sur le plan comportemental ont été relevées entre des animaux exposés au Pb et des animaux amygdalo-lésés, suggérant que l'exposition au Pb pourrait être liée à un dysfonctionnement de l'amygdale (Munoz et al., 1989). De manière concordante, dans notre étude, l'exposition prénatale au Pb était associée à une réduction du volume de l'amygdale bilatérale. Chez l'humain, des lésions bilatérales de l'amygdale induiraient chez les patients un mauvais rendement à une tâche de jeu de hasard (*gambling task*) expérimentale. Bechara et al. (1999) ont en effet démontré que ces patients, contrairement aux contrôles (sans lésions amygdaliennes), ne présentent pas de

changements de la conductance cutanée en fonction des gains ou des pertes d'argent. Ainsi, les auteurs soutiennent que ces patients présentent une moindre capacité à apprendre une stratégie pertinente dans le cadre de tâche de renforcement et de prise de décision en raison de leur difficulté à générer un état affectif approprié face aux stimuli renforçants ou punitifs. À la lumière de ces résultats, une hypothèse pourrait être que la réduction volumétrique de l'amygdale associée avec l'exposition au Pb *in utero* auprès de nos participants induise une diminution de la sensibilité à la récompense via une atténuation des signaux émotionnels relatifs à la valeur de celle-ci. Notre étude montre aussi une association négative entre les concentrations sanguines de mercure à 11 ans et le volume de l'amygdale gauche chez nos participants. De manière intéressante, certaines études ont démontré qu'une réduction du volume de matière grise de l'amygdale gauche était associée à davantage de symptômes anxieux (Milham et al., 2005; Siegle et al., 2003) ainsi qu'à une durée prolongée de symptômes dépressifs (Zavorotnyy et al., 2018), bien que d'autres auteurs aient trouvé, à l'inverse, des relations positives entre les volumes de l'amygdale et la symptomatologie anxiodépressive (Espinoza Oyarce et al., 2020). Comme les concentrations sanguines Hg sont connues pour être liées à une variété de symptômes de troubles anxieux et de troubles de l'humeur dans les études animales comme chez les humains (Achatz et al., 2021; Ceccatelli et al., 2013; Lamoureux-Tremblay et al., 2020; Patel et al., 2019), nous pouvons émettre l'hypothèse que les altérations structurales de l'amygdale induites par une exposition chronique au Hg pourraient potentiellement médier ces effets. Des recherches supplémentaires sont toutefois nécessaires pour élucider les liens complexes entre les altérations structurelles de l'amygdale résultant d'une exposition chronique au Hg et leur influence potentielle sur la santé mentale, en tenant compte de facteurs tels que l'âge, les prédispositions génétiques et les expositions environnementales concurrentes.

4.5 Forces et limites de la thèse et perspectives futures

4.5.1 Étude longitudinale

L'aspect longitudinal du projet, de la période prénatale jusqu'au début de l'âge adulte, offre une perspective unique et précieuse, permettant de saisir la portée des effets neurotoxiques des contaminants environnementaux sur une longue période de développement. Cette approche permet en effet d'identifier des modèles et des tendances qui seraient inaccessibles via des études strictement transversales ou effectuées sur de plus courtes périodes. Cependant, un aspect limitatif de cette thèse est son recours à des variables dépendantes comportementales et de neuroimagerie mesurées à un seul temps de mesure, soit à la fin de l'adolescence. Bien que ces mesures fournissent des données pertinentes à ce stade développemental, elles ne permettent pas de capturer l'évolution continue et dynamique des particularités

neurocomportementales associées à une exposition chronique. En suivant l'évolution des réponses aux questionnaires et celle des résultats de neuroimagerie au fil du temps, de futures études pourraient acquérir une compréhension plus approfondie et plus nuancée de la manière dont l'exposition aux contaminants d'intérêt influence la sphère neurodéveloppementale des jeunes. Une telle stratégie permettrait de mieux identifier les fenêtres de vulnérabilité du circuit de la récompense et des manifestations comportementales qui en découlent et offrirait l'opportunité d'observer les processus de récupération ou d'adaptation au fil du temps, favorisant l'identification des périodes où la mise en place de stratégies de prévention ou d'intervention pourraient s'avérer les plus efficaces.

4.5.2 Utilisation de l'imagerie cérébrale

Grâce à son utilisation de l'imagerie par résonance magnétique, ce projet est l'une des rares études de cohorte dans le domaine de la neurotoxicité développementale du Pb, du Hg et des BPCs, en plus d'être la première étude d'une telle ampleur à intégrer cette technologie dans l'exploration des effets des contaminants auprès de la population inuite. Cette approche apporte une compréhension approfondie des changements structurels, offrant une perspective cruciale sur les répercussions neurologiques des expositions chroniques aux neurotoxines sélectionnées. Notons toutefois qu'un des défis de notre recherche réside dans la taille de notre échantillon, laquelle réduit non seulement la puissance statistique de nos analyses, mais demeure aussi grandement insuffisante pour permettre des analyses de médiation robustes. À titre informatif, la taille d'échantillon estimée pour une puissance statistique satisfaisante (p. ex. 0.80) se situerait entre 700 et 800 participants compte tenu du nombre de variables confondantes incluses dans nos modèles de régression linéaires multiples. Toutefois, de par la nature épidémiologique de notre projet, la taille de l'échantillon était limitée par la disponibilité des participants, et s'est tout de même avérée suffisante pour révéler certaines associations significatives et robustes. Néanmoins, un plus grand échantillon aurait permis de déterminer si l'exposition à ces contaminants était directement associée à la propension à s'engager dans des comportements à risque ou si cette relation était plutôt médiée par des processus du traitement de la récompense comme la recherche de sensations fortes, des processus émotionnels comme les symptômes anxiodépressifs ou même l'altération volumétrique de certaines structures cérébrales impliquées dans le traitement des récompenses. Un plus grand échantillon aurait aussi permis d'explorer si l'exposition aux contaminants d'intérêt durant le développement était associée à une moindre recherche de sensations fortes via l'altération volumétrique des régions clés du circuit de la récompense, favorisant ainsi la compréhension de la mise en commun des résultats de nos deux études.

Le projet de recherche de la cohorte NCDS est aussi le premier à s'être intéressé aux liens entre l'exposition chronique aux contaminants environnementaux et l'intégrité du circuit de la récompense chez l'humain. Toutefois, bien que la volumétrie de la matière grise soit un aspect de l'intégrité structurelle pouvant être mesuré pour comprendre l'impact des contaminants sur le cerveau, d'autres mesures pourraient s'avérer révélatrices des impacts neurotoxiques induits par une exposition chronique. Les techniques de morphométrie basée sur la déformation (*deformation-based morphometry; DBM*), (Ashburner et al., 1998), facilitant l'analyse structurelle des régions cérébrales présentant un plus faible contraste entre différents tissus qui les composent, et basée sur la surface (*surface-based morphometry; SBM*), permettant de mesurer plusieurs caractéristiques structurelles autres que le volume de matière grise, telles que l'épaisseur corticale, la surface totale d'une région donnée et la gyrification (Mills and Tamnes, 2014) pourraient en effet fournir des informations supplémentaires sur la manière dont l'exposition chronique aux contaminants peut affecter le développement des régions clés du circuit de la récompense. Un autre aspect structurel inexploré dans la présente thèse et pouvant être intéressant à mettre en lien avec l'exposition aux contaminants environnementaux est l'intégrité de la matière blanche (Brubaker et al., 2009; Migneron-Foisy et al., 2022) via des altérations structurelles de la gaine de myéline, des délais de production de myéline (Takeuchi et al., 2021) et la dégradation des faisceaux pyramidaux (Hirai et al., 2023b) connus pour être induits par l'exposition aux contaminants d'intérêt. En parallèle, les résultats de plusieurs études convergent vers l'idée que la matière blanche joue un rôle crucial dans le traitement des récompenses. Notamment, des études ont établi des liens entre l'intégrité de la matière blanche et le temps de réponse aux tâches de renforcement délayé (Park et al., 2021) et à un score élevé à la sous-échelle de recherche de plaisir du système d'activation comportementale (Xu et al., 2012). Des différences sur le plan de la sensibilité aux récompenses et aux punitions entre les sexes ont aussi été associées à des variations dans la maturation de la matière blanche dans le tractus fronto-accumbal (Chahal et al., 2021).

Outre l'intégrité structurelle, les données de neuroimagerie fonctionnelle obtenues à l'aide de l'IRM s'avèrent aussi être un outil précis et pertinent pour comprendre les altérations du circuit de la récompense, comme ce dernier est inhéremment dynamique. La connectivité fonctionnelle au repos (*resting-state connectivity*) peut être utilisée pour étudier les activations dans les réseaux impliqués dans le traitement des récompenses et des punitions (DeWitt et al., 2014; Dong et al., 2018; Peters et al., 2015; Peters et al., 2017). L'utilisation d'une telle technique d'analyse d'imagerie fonctionnelle pourrait donc être pertinente pour évaluer les effets des contaminants environnementaux sur le circuit de la récompense, d'autant plus que les contaminants d'intérêt ont déjà été associés à des particularités

fonctionnelles à l'état de repos chez les sujets y étant exposés de manière chronique (Chu et al., 2019; Invernizzi et al., 2023; Weng et al., 2020).

Enfin, les études d'imagerie fonctionnelle basée sur des tâches ont aussi démontré leur pertinence dans la compréhension du fonctionnement du circuit de la récompense chez l'humain. Le *Monetary Incentive Delay Task* (MIDT) est une tâche développée par Knutson et ses collègues en 2000 afin de visualiser les activations cérébrales lors de l'anticipation et la réception d'une récompense ou punition monétaire (Knutson et al., 2000). Depuis sa conception, le MIDT a été utilisé dans le cadre de multiples études d'imagerie cérébrale fonctionnelle s'étant penchées sur les corrélats physiologiques du circuit de la récompense auprès de diverses populations cliniques et non cliniques (Balodis and Potenza, 2015; Demurie et al., 2016; Mori et al., 2016; Nestor et al., 2017; Oldham et al., 2018). L'utilisation du MIDT en combinaison avec celle de l'IRMf pourraient être un outil précieux pour explorer les mécanismes sous-jacents du circuit de la récompense en lien avec l'exposition aux contaminants environnementaux. Elles pourraient permettre de cartographier les régions clés, de distinguer les réponses selon la valence du renforcement, d'analyser les aspects temporels, permettant de mieux comprendre les processus de traitement des récompenses auprès des cohortes exposées de manière chronique aux neurotoxines d'intérêt.

4.5.3 Mesures de la sensibilité à la récompense à l'adolescence

Les preuves existantes en lien avec l'exposition aux contaminants et les comportements liés à la récompense ont principalement été obtenues auprès d'études animales ou durant la petite enfance. L'adolescence étant une période de changements physiologiques et sociaux considérables conduisant à des actions et des choix orientés vers la récompense (Spear, 2000), cette thèse permet d'explorer le rôle potentiel des neurotoxines le traitement des récompenses durant cette période charnière du développement. De plus, cette thèse a l'avantage d'aborder le rôle significatif des perturbations émotionnelles dans la relation entre l'exposition aux contaminants et les comportements liés au traitement des récompenses. Une limite demeure toutefois l'utilisation d'un questionnaire sur l'humeur mesurant des construits larges, et qui n'est pas spécifiquement adapté à la population adolescente. Bien que le PANAS soit un questionnaire bien validé et largement utilisé en recherche pour mesurer les affects positifs et négatifs (Crawford and Henry, 2004), il demeure un indice plutôt superficiel de l'affect. L'utilisation d'échelles plus spécifiques, mesurant par exemple divers symptômes de dépression et d'anxiété et mieux adaptées à la population adolescente (Fonseca-Pedrero et al., 2023; Muris et al., 2017)

permettrait une évaluation plus précise des facteurs émotionnels qui entrent en jeu dans la modulation de l'association des contaminants avec la recherche de sensations fortes à l'adolescence.

L'utilisation de deux questionnaires d'auto-évaluation brefs et indépendants pour mesurer la propension à la recherche de sensations fortes chez les adolescents constitue également une force de cette thèse. Toutefois, ni le questionnaire BSSS-4 ni le SS-2 n'ont été préalablement validés auprès des populations inuites. Bien que le BSSS-4 ait été validé auprès de divers groupes de jeunes de différentes ethnies (Vallone et al., 2007), il ne peut être exclu que les adolescents inuits expriment la recherche de sensations fortes d'une manière différente de celle illustrée par les éléments des questionnaires. Ainsi, des études ultérieures devraient envisager l'utilisation de questionnaires validés pour assurer une mesure adéquate de la sensibilité à la récompense parmi des populations ethniquement distinctes, en tenant compte des particularités démographiques et culturelles. Par ailleurs, la recherche de sensations fortes étant un construit vaste, complexe et fortement influencé, notamment, par les états émotionnels, l'utilisation de questionnaires comme le *Behavioral Inhibition and Behavioral Activation System scales* (BIS/BAS) scales (Carver and White, 1994) ou le *Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire* (SPSRQ) (Aluja and Blanch, 2011) pourrait offrir une approche plus nuancée permettant d'évaluer plus précisément la sensibilité aux récompenses et aux punitions et les associer plus directement avec l'intégrité des systèmes neuronaux sous-jacents (Bijttebier et al., 2009; Ide et al., 2020). Enfin, sachant que les mesures d'auto-évaluation sont souvent influencées par la désirabilité sociale et basées sur la perception subjective, l'utilisation de tâches de performance en laboratoire corrélées à la prise de risque, à la recherche de sensations fortes et à l'engagement dans des comportements à risque, telles que la MIDT mentionnée précédemment ou encore la Balloon Analogue Risk Task (Lejuez et al., 2002) devrait également être envisagée pour reproduire et consolider nos résultats.

4.5.4 Prise en compte des facteurs épidémiologiques

Étant donné sa nature épidémiologique, le présent projet a intégré une vaste gamme de variables susceptibles d'influencer les liens entre l'exposition aux contaminants environnementaux et l'altération comportementale et structurelle du traitement de la récompense, depuis la période prénatale jusqu'à la fin de l'adolescence. Cependant, l'ampleur et la pluralité des influences socio-économiques, personnelles et environnementales sur le développement des adolescents rendent impossible de considérer l'ensemble des facteurs de confusion potentiels. Un domaine particulièrement pertinent mais difficile à quantifier de manière exhaustive est celui de l'adversité précoce, qui comprend des expériences telles que la pauvreté,

les abus physiques, sexuels et émotionnels, ainsi que la négligence (Duffy et al., 2018), et qui serait particulièrement élevée au sein de la population inuite du Nunavik (Fortin et al., 2015b). Ces facteurs auraient des conséquences durables sur le comportement et le développement neurologique des individus qui le subissent, la recherche établissant entre autres un lien clair entre l'adversité précoce et une propension accrue aux comportements à risque et à la recherche de sensations fortes durant l'adolescence (Kirsch and Lippard, 2022; Kopetz et al., 2019), ainsi que l'altération structurelle et fonctionnelle du circuit de la récompense (Hanson et al., 2021; Herzberg and Gunnar, 2020). Dans le même ordre d'idée, le stress maternel durant la grossesse peut significativement augmenter la vulnérabilité des enfants qui y sont exposés *in utero* aux effets néfastes des contaminants environnementaux. Des recherches récentes (Cory-Slechta et al., 2017; Varma et al., 2017) suggèrent en effet que l'exposition prénatale au stress combinée à l'exposition prénatale au Pb interagissent par des modifications épigénétiques, notamment via les modifications post-traductionnelles des histones, essentielles à la régulation génique impliquée dans le développement cérébral (Schneider et al., 2016; Smith and Carregari, 2022). Par ailleurs, l'interaction entre l'exposition au stress et au Pb en période prénatale aurait été liée à un taux de réponses accru dans une tâche de ratio à intervalles fixes chez des rongeurs femelles (Virgolini et al., 2008), alors que cette interaction ne semblait pas avoir d'effets sur l'impulsivité des rongeurs mâles dans un paradigme de gratification de récompenses différées (Weston et al., 2014). Ensemble, ces études soulignent l'importance de prendre en compte le stress prénatal dans l'étude des effets des contaminants environnementaux, notamment pour offrir une compréhension plus approfondie des différences sexuelles qui s'y rattachent.

De plus, les contaminants environnementaux sont connus pour avoir des effets sur le développement pubertaire et les hormones sexuelles (Balachandar et al., 2020; Grandjean et al., 2012; Shi et al., 2023). Aussi, le stade pubertaire apparaît comme un prédicteur clé des changements dans le circuit de la récompense durant l'adolescence (Urosevic et al., 2014; van Duijvenvoorde et al., 2019), mettant de l'avant la nécessité d'adopter une perspective plus nuancée qui irait au-delà de l'âge chronologique pour mieux comprendre l'effet des contaminants environnementaux sur le traitement des récompenses durant cette période critique.

L'exposition prénatale aux substances tératogènes tels que l'alcool, la nicotine, le cannabis et autres drogues récréatives sont aussi importantes à prendre en considération lorsque nous nous attardons à l'intégrité et au fonctionnement du circuit neuronal de la récompense (Liu et al., 2011a; Morie et al., 2018;

Muller et al., 2013; Rice et al., 2012) et aux comportements qui s’y rattachent (Grecco et al., 2022; Liu et al., 2011a). Dans notre étude, nous avons pris en considération la consommation de tabac, de marijuana et d’alcool de la mère durant la grossesse, mais les variables utilisées étaient dichotomiques (p. ex. la mère biologique a consommé durant la grossesse : oui/non). Une mesure plus exhaustive de la consommation durant la grossesse, incluant par exemple le nombre de consommations ou les trimestres durant lesquels la consommation avait lieu, pourrait permettre de mieux contrôler ces variables dans les analyses, voire même de mesurer les interactions entre l’exposition aux contaminants environnementaux et l’exposition aux autres tératogènes sur le développement du circuit de la récompense. En parallèle, la consommation de substances par les participants est plus complexe à prendre en compte comme variable de confusion, étant donné qu’elle peut être conceptualisée comme partie intégrante du chemin causal, étant un comportement pouvant à la fois mener à et découler d’une altération de la sensibilité à la récompense. Tel que mentionné plus haut, un plus grand échantillon pourrait permettre la tenue d’analyses de médiation afin d’évaluer les effets d’une exposition aux contaminants environnementaux sur la consommation de substances chez les adolescents, via les mesures de sensibilité à la récompense (p. ex. recherche de sensations fortes) ou encore via l’altération de l’intégrité du circuit de la récompense.

4.6 Implications cliniques et pistes d’intervention

En plus d’être crucial dans les processus motivationnels menant à l’engagement dans des comportements plus ou moins à risque pour l’individu, le circuit de la récompense joue aussi un rôle clé sur le plan des habiletés cognitives, comme l’attention, l’apprentissage et la prise de décisions (Helie et al., 2017). En effet, l’engagement dans une tâche exige l’activation et le maintien d’un certain effort cognitif selon un modèle de coûts/bénéfices (Aston-Jones and Cohen, 2005), permettant d’accorder une valence à la tâche elle-même ou à ce qu’elle permet d’acquérir. Le système dopaminergique joue un rôle clé dans l’interrelation entre les fonctions cognitives et le circuit de la récompense. La dopamine phasique génère des baisses lorsqu’une récompense attendue est plus petite que prévu et des pics lorsque la récompense est plus grande que prévu, codant ainsi un signal de récompense favorisant l’apprentissage d’associations par renforcement (Enomoto et al., 2011; Helie et al., 2017; Schultz et al., 1997). L’attention peut ainsi être modulée par la saillance des stimuli environnants, auxquelles sont attribuées des valeurs positives ou négatives qui influencent par la suite les comportements d’approche et d’évitement, respectivement (Helie et al., 2017). La mémoire épisodique peut aussi être explorée selon un principe de coûts/bénéfices, où les gains potentiels de l’encodage et de la récupération d’une information doivent dépasser les coûts associés, et où la valeur de l’information dépend de la probabilité de son utilité ultérieure (Helie et al.,

2017). Enfin, la prise de décisions est intimement liée au processus de traitement des récompenses, lequel permet d'associer une valeur à chaque choix possible d'une décision donnée afin de favoriser la sélection du comportement à adopter (c.-à-d. la décision à prendre). De nombreuses psychopathologies sont aussi caractérisées, du moins en partie, par une altération du traitement des récompenses, allant de l'insensibilité à la récompense comme dans les troubles dépressifs, à l'hypersensibilité à la récompense et la recherche de sensations fortes comme dans les symptômes maniaques et les troubles d'usage de substances ou les troubles d'addiction (Helie et al., 2017). Dans cette optique, une compréhension plus juste de l'altération du traitement des récompenses et des corrélats neuronaux qui s'y rattachent dans le contexte d'une exposition chronique aux contaminants environnementaux constitue une avenue intéressante pour expliquer les mécanismes sous-jacents potentiels de certaines atteintes cognitives, comportementales et psychologiques objectivées auprès des études de cohortes. De futures recherches pourraient notamment se pencher sur l'exploration du rôle médiateur de l'intégrité du circuit de la récompense dans le développement et le maintien de difficultés cognitives et comportementales associées avec l'exposition chronique aux contaminants environnementaux.

Ensuite, les résultats de la présente thèse soulignent l'importance d'agir, tant sur les plans politique, social qu'individuel, en ce qui a trait aux effets néfastes des contaminants environnementaux sur le développement neurologique des Inuits du Nunavik. Pour ce faire, diverses avenues peuvent être explorées. En amont, la réduction de la contamination à la source pourrait permettre de prévenir que les futures générations continuent d'être fortement exposées. L'adoption de législation gouvernementale plus stricte à l'encontre des industries responsables de rejeter d'importantes quantités de contaminants dans l'environnement doit être encouragée, notamment via la mise en place de normes plus sévères en matière d'émissions polluantes, ainsi que des contrôles rigoureux et des sanctions en cas de non-respect. Parallèlement, un resserrement des normes gouvernementales en ce qui a trait aux niveaux acceptables d'exposition aux contaminants apparaît crucial. Dans cette optique, il serait important que ces nouvelles normes soient établies en collaboration avec les communautés inuites, afin de s'assurer qu'elles soient à la fois réalistes, implémentables et efficacement protectrices de la santé publique. Sur le plan communautaire, il pourrait être pertinent d'encourager les campagnes de sensibilisation ciblées pour les communautés du Nunavik, mettant l'accent sur les risques associés à l'exposition aux contaminants par le biais de l'alimentation traditionnelle ou l'utilisation de munitions au plomb. Ces campagnes devraient être conçues en respectant les valeurs culturelles et en impliquant étroitement les aînés et les leaders locaux dans la transmission des connaissances et des comportements à adopter, l'objectif étant de favoriser une

prise de conscience collective tout en explorant des alternatives plus sûres qui respectent les traditions (Auclair and Sappa, 2012).

En aval, des interventions psychosociales auprès des populations exposées durant leur développement et qui sont aux prises avec des difficultés émotionnelles ou comportementales seraient aussi pertinentes. L'impact de l'exposition chronique aux contaminants sur la propension à rechercher des sensations nouvelles et stimulantes pourrait limiter les expériences enrichissantes et les occasions d'apprentissage essentielles à cette période de la vie. Il devient alors impératif d'intervenir sur le plan émotionnel auprès de ces jeunes, leur offrant un soutien psychologique ciblé peut aider à pallier les effets potentiels de ces expositions toxiques, en encourageant le développement de stratégies adaptatives face au stress et en favorisant un engagement sain dans la recherche de sensations fortes (p. ex. sports d'équipes, randonnées et excursions, arts oratoires). Ce type d'intervention pourrait non seulement soutenir leur bien-être psychologique face aux défis immédiats mais aussi renforcer leur capacité à s'orienter vers un avenir plus sain et plus épanouissant, malgré les risques auxquels ils sont confrontés. Une attention particulière à la dimension émotionnelle et comportementale dans les interventions proposées apparaît cruciale pour permettre aux adolescents de réaliser pleinement leur potentiel dans un environnement qui présente des défis uniques. Ceci est d'autant plus pertinent dans le contexte où ces communautés connaissent des taux élevés d'adversité, découlant entre autres de facteurs tels que le colonialisme, la marginalisation et les inégalités socio-économiques (National Collaborating Centre for Aboriginal Health, 2012). Ainsi, il apparaît pertinent de développer des interventions ciblées et culturellement adaptées avec des approches holistiques et intégrées qui prennent en compte non seulement les facteurs individuels mais aussi les influences environnementales et socioculturelles sur le bien-être et le comportement des adolescents.

CONCLUSION

En conclusion, cette thèse doctorale contribue à la littérature scientifique en documentant, pour la première fois, les effets d'une exposition chronique au Pb, au Hg et au BPCs durant le développement sur le traitement de la récompense et les corrélats structurels sous-jacents. Les hypothèses de recherche suggéraient que l'exposition aux contaminants était associée chez les adolescents inuits du Nunavik, dans le nord du Québec, à une plus grande recherche de sensations fortes ainsi qu'à des altérations des régions clés du circuit de la récompense.

Contrairement à nos hypothèses, les résultats de notre première étude ont montré que des niveaux sanguins plus élevés de Pb et de PCB-153 durant l'enfance étaient associés à des scores totaux plus faibles au BSSS-4, tandis que les concentrations de PCB-153 prénatales et postnatales étaient significativement liées à des scores totaux plus faibles au SS-2. Ces associations étaient influencées par les niveaux d'affect positif autorapportés, suggérant que l'exposition chronique aux contaminants, notamment au Pb et aux BPCs, serait associée à une moindre tendance à la recherche de sensations fortes possiblement via une altération des processus émotionnelle plutôt qu'uniquement via une altération du traitement de la récompense. Conformément à nos hypothèses en neuroimagerie structurelle, les résultats de notre seconde étude ont quant à eux montré que des niveaux plus élevés de Pb prénatal étaient associés à des volumes de matière grise réduits à l'adolescence dans plusieurs régions cérébrales liées à la récompense, tel que le noyau accumbens, le noyau caudé, l'amygdale, le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur, et ce de manière spécifique au sexe. L'exposition au Hg à l'enfance était pour sa part liée à une réduction du volume de matière grise dans l'amygdale gauche uniquement. En revanche, aucune association significative n'a été objectivée entre les niveaux de BPCs et le volume de matière grise des régions d'intérêt. Ces résultats mettent en évidence les effets néfastes de l'exposition précoce aux métaux lourds, et surtout au Pb, sur le développement cérébral dans des régions susceptibles d'interférer avec le traitement des récompenses, et ainsi induire des difficultés cognitives et comportementales à long terme.

Enfin, cette thèse contribue à une meilleure compréhension des conséquences de l'exposition chronique aux contaminants tels que le Pb, le Hg et les BPCs sur le neurodéveloppement et le fonctionnement psychologique des populations touchées. Plus spécifiquement, cette thèse permet l'avancement des connaissances sur les effets neurotoxiques de ces contaminants d'intérêts à l'endroit du système de la récompense chez les humains, sachant que très peu d'études à ce jour se sont penchées sur la question.

Elle aborde aussi une problématique d'actualité; malgré les réglementations établies par les gouvernements à l'égard de l'utilisation des substances neurotoxiques dans les milieux industriels, la plupart de ces contaminants restent omniprésents dans l'environnement et continuent d'affecter les individus de manière chronique (Grandjean and Landrigan, 2006). Nos résultats, montrant une association entre l'exposition aux contaminants et le circuit de la récompense, pourraient ainsi contribuer à resserrer les réglementations gouvernementales quant à l'utilisation industrielle des substances neurotoxiques ainsi qu'à ajuster les concentrations alimentaires acceptables établies par Santé Canada (Santé Canada, 2013). Enfin, les jeunes Inuits connaissant des taux de comportements à risque particulièrement élevés et potentiellement nocifs pour leur santé, il importe donc de continuer à se pencher sur des explications alternatives, en plus de raisons sociodémographiques et culturelles connues, afin de mieux comprendre le phénomène dans son ensemble et possiblement améliorer la prévention et l'intervention à l'égard de la dépendance et de comportements à risque chez cette population.

ANNEXE A

Tableau S2.1 (Étude 1)

Table S2.1. Spearman intercorrelations between sensation seeking scores, PANAS scores and contaminant blood concentrations (log10).

		Cord			Child			Adolescent			PANAS		SS	
		Pb	Hg	PCB-153	Pb	Hg	PCB-153	Pb	Hg	PCB-153	Negative	Positive	BSSS	SS2
Cord	Pb	1												
	Hg	.15*	1											
	PCB-153	.23*	.31**	1										
Child	Pb	.17*	.11	.07	1									
	Hg	.14*	.42**	.19**	.23**	1								
	PCB-153	.21**	.31**	.37**	.27**	.53**	1							
Adolescent	Pb	.28**	.16*	.09	.48**	.18**	.20**	1						
	Hg	.09	.32**	.25**	.13†	.53**	.41**	.22**	1					
	PCB-153	.13	.37**	.41**	.31**	.56**	.82**	.25**	.49**	1				
PANAS	Negative	.04	-.08	-.07	-.09	.03	-.1	-.08	.03	-.13	1			
	Positive	.32**	.05	-.21**	-.18*	-.13†	-.18*	-.17*	-.09	-.09	-.15*	1		
SS	BSSS-4	-.09	-.23**	-.19**	-.23**	-.10	-.21**	-.14*	-.11	-.16*	-.13†	.31**	1	
	SS-2	-.09	-.03	-.16*	-.02	-.05	-.18*	.10	-.04	-.11	.15*	.15*	.27**	1

† $p < 0.10$. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$

Pb: Lead, Hg: Mercury, PCB: Polychlorinated biphenyl, PANAS: Positive and Negative Schedule, SS: Sensation seeking, BSSS-4: Brief Sensation Seeking Scale – 4, SS2: Sensation Seeking – 2.

ANNEXE B

Tableau S2.2 (Étude 1)

Table S2.2. Associations between cord, child and adolescent exposures and sensation seeking scores during adolescence after full adjustment (N = 212)

	Adjusted β (CI 95%)
BSSS-4 total score	
Cord	
Pb	-0.01 (-0.14, 0.13)
Hg	-0.08 (-0.24, 0.07)
PCB-153	-0.07 (-0.22, 0.07)
Child	
Pb	-0.16 (-0.30, -0.02)*
Hg	0.04 (-0.13, 0.22)
PCB-153	-0.15 (-0.32, 0.02)†
Adolescent	
Pb	-0.05 (-0.20, 0.09)
Hg	-0.14 (-0.31, 0.04)
PCB-153	-0.05 (-0.22, 0.12)
SS-2 total score	
Cord levels	
Pb	-0.04 (-0.17, 0.10)
Hg	0.06 (-0.10, 0.22)
PCB-153	-0.16 (-0.30, -0.01)*
Child (log)	
Pb	-0.06 (-0.20, 0.09)
Hg	0.09 (-0.09, 0.27)
PCB-153	-0.17, (-0.35, 0.003)†
Adolescent	
Pb	0.06 (-0.08, 0.21)
Hg	-0.01 (-0.19, 0.17)
PCB-153	-0.24 (-0.41, -0.07)**

† p < 0.10. * p < 0.05. ** p < 0.01

b = standardized regression coefficients.

Models were adjusted for sex, age at assessment, PANAS positive and negative scores, primary caregiver SES at testing time, IQ and food security status at age 11 years, breastfeeding status, prenatal tobacco exposure, concomitant selenium exposure with additional adjustments for simultaneous exposure to other contaminants (Hg, Pb and/or PCB-153).

ANNEXE C

Tableau S2.3 (Étude 1)

Table S2.3. Interaction terms of contaminant concentrations by sex on sensation seeking scores

	Adjusted β (CI 95%)	<i>p</i> value
BSSS-4 total score		
Cord		
Pb x sex	0.06 (-0.35, 0.47)	0.79
Hg x sex	0.23 (-0.51, 0.98)	0.54
PCB-153 x sex	0.05 (-0.26, 0.35)	0.76
Child		
Pb x sex	0.06 (-0.14, 0.26)	0.56
Hg x sex	0.23 (-0.19, 0.64)	0.29
PCB-153 x sex	-0.09 (-0.37, 0.19)	0.52
Adolescent		
Pb x sex	0.37 (-0.20, 0.94)	0.21
Hg x sex	0.12 (-0.29, 0.54)	0.56
PCB-153 x sex	0.04 (-0.29, 0.37)	0.81
SS-2 total score		
Cord		
Pb x sex	-0.15 (-0.57, 0.28)	0.50
Hg x sex	0.07 (-0.71, 0.85)	0.87
PCB-153 x sex	-0.13 (-0.45, 0.18)	0.41
Child		
Pb x sex	-0.02 (-0.23, 0.20)	0.88
Hg x sex	-0.15 (-0.57, 0.28)	0.51
PCB-153 x sex	-0.28 (-0.56, 0.004)	0.05†
Adolescent		
Pb x sex	0.07 (-0.52, 0.66)	0.81
Hg x sex	0.03 (-0.40, 0.46)	0.88
PCB-153 x sex	-0.12 (-0.45, 0.21)	0.48

†: $p < 0.10$.

b = standardized regression coefficients.

Models were adjusted for sex, age at assessment, PANAS positive and negative scores, primary caregiver SES at time of testing, IQ and food security status at age 11 years, breastfeeding status, prenatal tobacco exposure and concomitant selenium exposure.

ANNEXE D

Figure S3.1 (Étude 2)

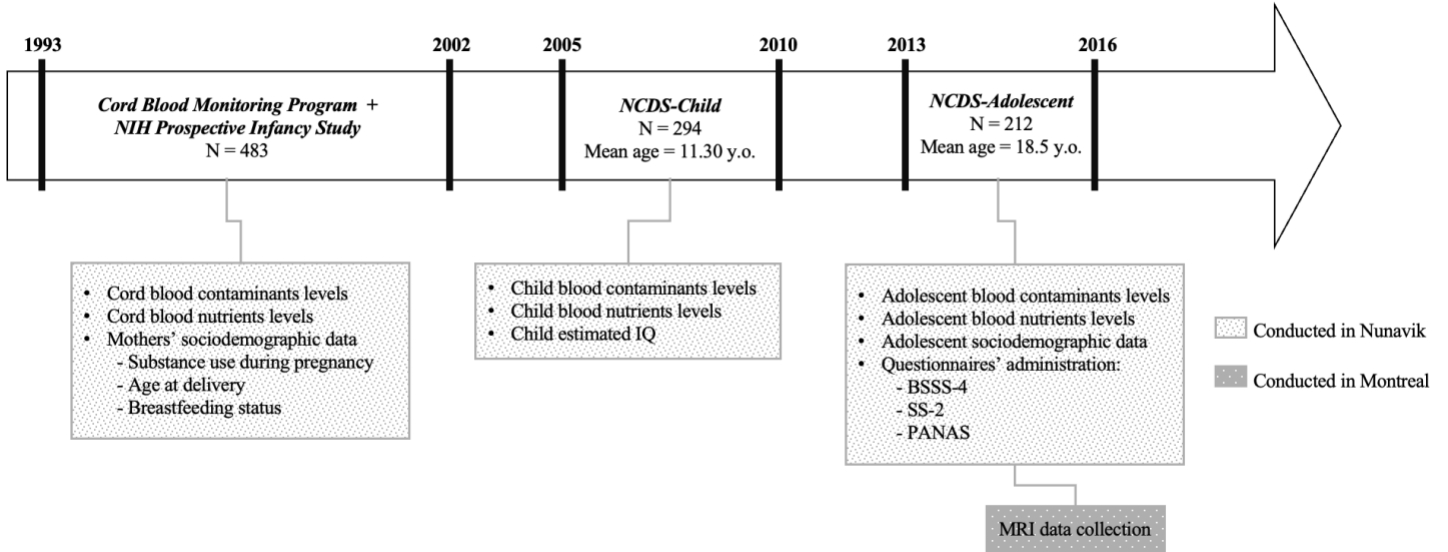


Figure S3.1. Timeline for data collection and follow-up studies. NIH: National Institutes of Health, NCDS: Nunavik Child Development Study, y.o.: years old, IQ: Intelligence quotient, BSSS-4: Brief Sensation Seeking Scale – 4, SS-2 : Sensation Seeking Scale – 2, PANAS: Positive and Negative Affect Schedule, MRI: Magnetic resonance imaging.

ANNEXE E

Tableau S3.1 (Étude 2)

Table S3.1. Log-transformed contaminant blood levels in the current neuroimaging study.

	n	Mean	SD
Cord Pb	74	-1.665	0.607
Cord Hg	74	4.216	0.763
Cord PCB-153	74	4.472	0.750
Child Pb	76	0.794	0.684
Child Hg	76	2.752	1.028
Child PCB-153	76	3.904	0.970
Adolescent Pb	77	-2.602	0.582
Adolescent Hg	77	3.004	1.020
Adolescent PCB-153	77	3.601	0.892

SD: Standard deviation, Pb: Lead, Hg: Mercury, PCB-153: Polychlorinated biphenyls – congener 153.

ANNEXE F

Figure S3.2 (Étude 2)

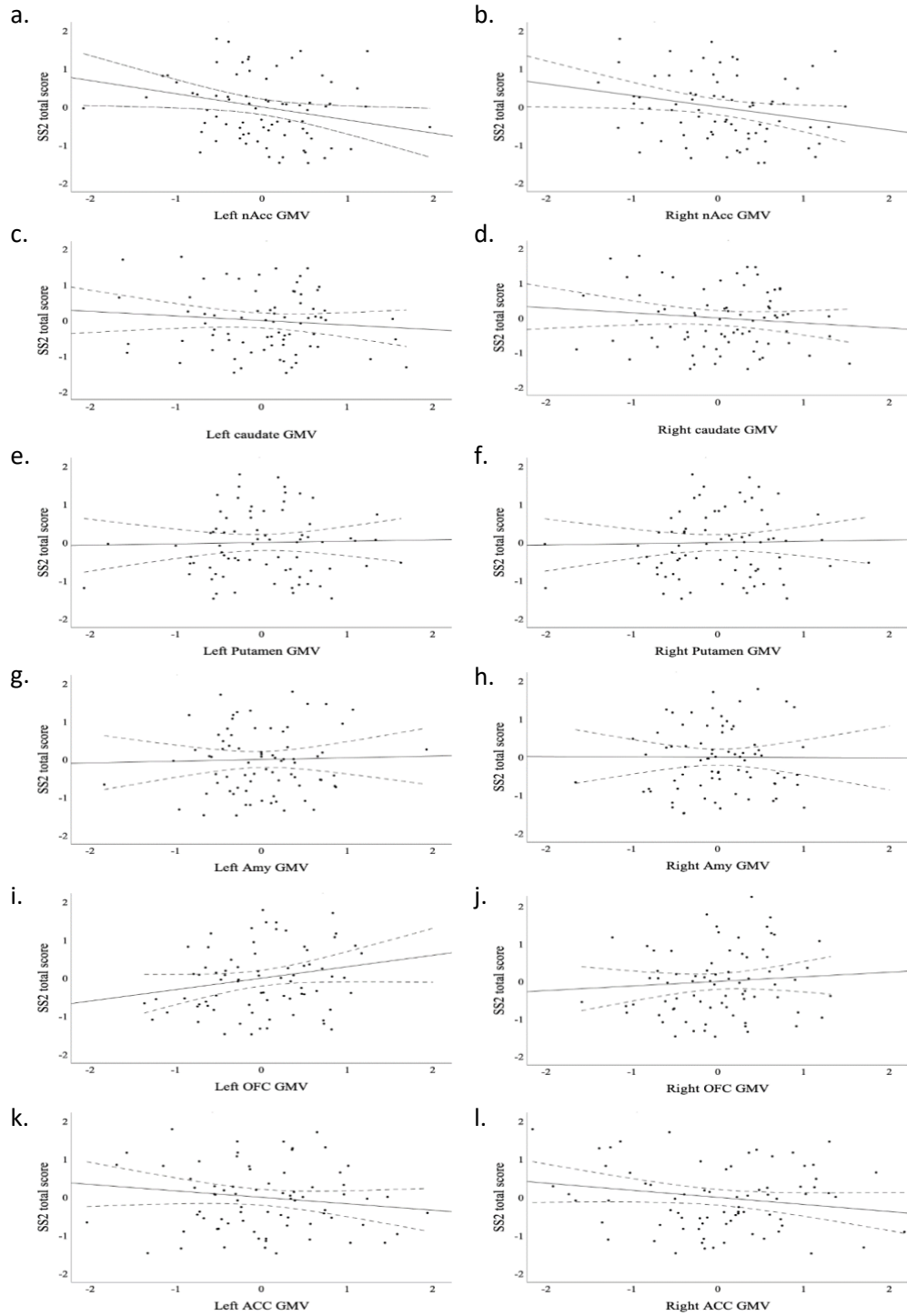


Figure S3.2. Regression residual plots of associations between gray matter volume in reward-related ROIs and SS-2 total scores in the whole sample (n = 77) after adjustment for intracranial volume, age at assessment, sex and PANAS scores. Values are standardized. 95% confidence intervals are illustrated by dashed lines. Regression betas reached statistical significance with bilateral accumbens (a.,b.) and were marginally significant with left OFC (i.) and right ACC (l.). All other ROIs were not associated with SS-2 in the whole sample. nAcc : Nucleus accumbens, caudate : Caudate nucleus, Amy : Amygdala, OFC : Orbitofrontal cortex, ACC: Anterior cingulate cortex, GMV : Gray matter volume, SS-2: Sensation Seeking – 2.

ANNEXE G

Figure S3.3 (Étude 2)

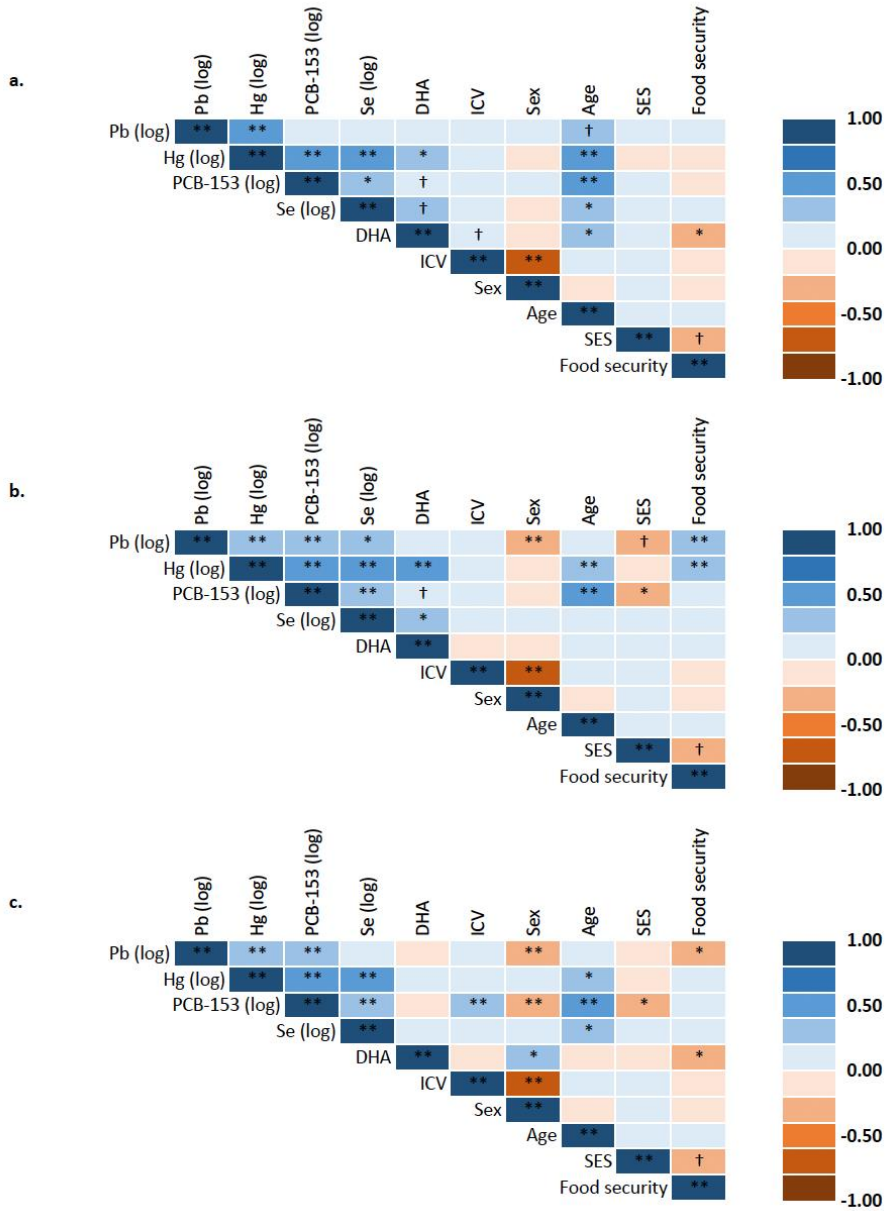


Figure S3.3. Pearson correlations between predictors included in primary regression analyses for a) cord blood b) child blood and c) adolescent blood contaminants concentrations (n = 77)

ANNEXE H

Tableau S3.2 (Étude 2)

Table S3.2. Associations between contaminant exposures and sensation seeking scores during adolescence in the current neuroimaging study sample and in the whole NCDS-adolescent cohort

	Neuroimaging study sample (n = 77)	Whole NCDS-adolescent study sample (n = 212)
	Non-adjusted b (CI 95%)	Non-adjusted b (CI 95%)
BSSS-4 total scores		
Cord		
Hg	-0.42 (-0.62, -0.21)**	-0.22 (-0.36, -0.09)**
PCB-153	-0.23 (-0.45, -0.01)*	-0.19 (-0.33, -0.05)**
Child		
Pb	-0.20 (-0.42, 0.02)†	-0.23 (-0.36, -0.10)**
PCB-153	-0.41 (-0.61, -0.20)**	-0.24 (-0.39, -0.10)**
Adolescent		
Pb	-0.15 (-0.37, 0.07)	-0.13 (-0.26, 0.01)†
Hg	-0.22 (-0.44, -0.01)*	-0.14 (-0.27, -0.01)*
PCB-153	-0.31 (-0.53, -0.10)**	-0.16 (-0.30, -0.03)*
SS-2 total scores		
Cord		
PCB-153	-0.15 (-0.37, 0.08)	-0.18 (-0.32, -0.04)*
Child		
PCB-153	-0.23 (-0.45, -0.01)*	-0.16 (-0.31, -0.01)*
Adolescent		
PCB-153	-0.09 (-0.32, 0.13)	-0.13 (-0.26, 0.01)†

† $p < 0.10$. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$

BSSS-4: Brief Sensation Seeking Scale – 4, SS-2: Sensation Seeking Scale – 2, Pb: Lead, Hg; Mercury, PCB: Polychlorinated biphenyl.

ANNEXE I

Tableau S3.3 (Étude 2)

Table S3.3. Associations between cord, child and adolescent blood Pb, Hg and PCB-153 concentrations (log) and gray matter volume (mm³) of reward-related brain regions at age 18 in all participants (n=77), with additional adjusting for concomitant exposures.

	Blood Pb concentration			Blood Hg concentration			Blood PCB-153 concentration		
	Cord	Child	Adol.	Cord	Child	Adol.	Cord	Child	Adol.
Accumbens									
Left	-0.211*	-0.075	-0.010	0.053	-0.052	0.017	-0.106	0.047	0.061
Right	-0.309**	-0.159	-0.005	0.176	0.038	-0.039	-0.165	0.138	0.136
Caudate									
Left	-0.233*	-0.094	0.012	0.052	0.072	-0.083	-0.101	0.125	0.252
Right	-0.226*	-0.111	0.024	0.041	0.100	-0.081	-0.084	0.142	0.257
Putamen									
Left	-0.099	-0.068	0.091	0.076	0.072	-0.040	-0.012	0.051	0.048
Right	-0.140	-0.073	0.065	0.086	0.083	-0.016	0.003	0.068	0.058
Amygdala									
Left	-0.218**	-0.028	-0.058	-0.026	-0.233†	-0.085	0.003	0.006	-0.063
Right	-0.135†	0.013	-0.028	-0.012	-0.114	-0.052	-0.027	-0.094	-0.111
OFC									
Left	-0.222**	0.006	-0.175	-0.065	-0.076	-0.093	0.053	0.070	0.014
Right	-0.168†	0.023	-0.129	-0.032	-0.002	0.012	0.058	0.069	-0.031
ACC									
Left	-0.182†	0.227	-0.218	-0.142	-0.164	-0.098	0.018	-0.096	-0.059
Right	-0.121	-0.069	-0.098	-0.010	-0.042	-0.131	0.103	0.170	0.205

All p-value are shown following FDR correction; **: p < 0.01, * : p < 0.05, † : p < 0.10.

Values are standardized regression coefficients.

Model adjusted for ICV, age at testing, SES at age 18, food security status at age 18, nutrients blood concentrations at time of exposure (selenium and DHA). The model was also adjusted for concomitant blood Pb, Hg and/or PCB-153 concentrations at the time of exposure of the contaminant of interest.

Accumbens: Nucleus accumbens, Caudate: Caudate nucleus, OFC: Orbitofrontal cortex, ACC: Anterior cingulate cortex, Pb: Lead, Hg: Mercury, PCB-153: Polychlorinated biphenyls – congener 153, Adol.: Adolescent.

ANNEXE J

**CHAPITRE DE LIVRE - Environmental toxic agents: The impact of heavy metals and
organochlorides on brain development**

Publié dans *Handbook of Clinical Neurology Vol. 173 (3rd series)* en janvier 2020

Chapter 29

Environmental toxic agents: The impact of heavy metals and organochlorides on brain development

AVRIL GAGNON-CHAUVIN^{1,2}, KEVIN BASTIEN^{1,2}, AND DAVE SAINT-AMOUR^{1,2*}

¹*Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, Canada*

²*Research Centre, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

Abstract

Exposure to environmental toxicants can have deleterious effects on the development of physical, cognitive, and mental health. Extensive laboratory and clinical studies have demonstrated how the developing brain is uniquely sensitive to toxic agents. This chapter focuses on the main neurologic impairments linked to prenatal and postnatal exposure to lead, methylmercury, and polychlorinated biphenyls, three legacy environmental contaminants whose neurotoxic effects have been extensively studied with respect to cognitive and behavioral development. The main cognitive, emotion regulation, sensory, and motor impairments in association with these contaminants are briefly reviewed, including the underlying neural mechanisms such as neuropathologic damages, brain neurotransmission, and endocrine system alterations. The use of neuroimaging as a novel tool to better understand how the brain is affected by exposure to environmental contaminants is also discussed.

INTRODUCTION¹

Optimal neuronal function requires a balanced environment of electrolytes, amino acids, neurotransmitters, and metabolic substrates. These requirements are particularly important for brain functions such as awareness, arousal, and cognitive abilities (Young and DeRubeis, 1998). It is therefore not surprising that exogenous toxicologic insults lead to various functional impairments, especially if they occur during critical periods of structural brain development.

Several chemicals present in the environment, either from natural or anthropogenic sources, are known to have deleterious impacts on physical and mental health in exposed individuals (Rock and Patisaul, 2018). Evidence of adverse neurologic effects of metals, solvents, fuels, and pesticides in both animals and humans

has been widely reported. Among these environmental contaminants, heavy metals, such as lead (Pb) and methylmercury (MeHg), and organochlorides, which are typically associated with polychlorinated biphenyls (PCBs), have been the most studied contaminants of the last 50 years (Grandjean and Landrigan, 2006). Given their ubiquity in the environment and the large body of evidence from various epidemiologic cohort studies showing their various neurotoxic effects (Grandjean et al., 1997; Davidson et al., 2006; Boucher et al., 2014), this chapter focuses on these three legacy chemicals and their impact on neurocognitive development.

It is well known that exposure to Pb has damaging effects on various neurologic functions. Although acute lead poisoning is now rarely observed (Tong et al., 2000), chronic low exposure to Pb is still a public health issue. In fact, Pb can accumulate in the bone structure over two to

¹Abbreviations used in the chapter are listed at the end of the chapter before References section.

*Correspondence to: Dave Saint-Amour, Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888 Succ. Centre-Ville, Montréal, QC, Canada. Tel: 514-987-3000 ext. 7698, E-mail: saint-amour.dave@uqam.ca

three decades and be slowly released into the blood throughout that time, causing long-term insidious damage. In addition, this metal has the ability to cross the blood–brain barrier by a passive diffusion and an active transportation through cation transporters (Yokel, 2006; Wang et al., 2011).

Inorganic mercury, a heavy metal both naturally found in soil and released into the environment through industrial activities, can be biomethylated by aquatic microorganisms to form MeHg, a very potent neurotoxin for humans (Hintelmann, 2010). Through the aquatic food chain, MeHg bioaccumulates and biomagnifies, reaching its highest concentrations in marine predators. Therefore, populations whose diet rely upon fishing activities are particularly at risk of MeHg exposure. Once absorbed by the gastrointestinal system, MeHg has an average half-life of 70 days and is distributed to several organs, most notably to the central nervous system (CNS), thus causing various adverse effects in relation to neurologic functions (Hong et al., 2012).

PCBs are toxic organochlorine compounds mainly released into the environment by anthropogenic industrial activities (Kodavanti, 2006). Given their high fat solubility and their high resistance to degradation, PCBs accumulate in the food chain, preferentially in adipose tissues and high-lipid organs, with a half-life of up to several years, depending on the number and position of the chlorine atoms (Yu, 2016). For that reason, they are considered as persistent organic pollutants. Of note, the lipophilic nature of PCBs allows them to easily pass through the placenta and through breast milk, thus directly affecting the brain development of fetuses and young children (Ribas-Fito et al., 2001).

NEUROPSYCHOLOGIC IMPAIRMENTS IN ASSOCIATION WITH ENVIRONMENTAL CONTAMINANT EXPOSURE

Most of the studies so far have been conducted on pediatric populations. Because the brain is more vulnerable to neurotoxic insult during development as opposed to later on in life, the fetus and the young child are potentially the most susceptible to the toxicity of environmental contaminants (Grandjean and Landrigan, 2006). To obtain a picture of contaminant-related brain function deficits in infants and children, a review of literature was conducted using the PubMed database. The inclusion criteria were: (1) published in English between 1975 and 2018 and (2) participants were aged <18 years old. The logic selection filters were: (MeHg, Pb, OR PCBs) AND (prenatal OR postnatal) AND (cognition, attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD, language, executive function, memory, attention, OR visuospatial). A total of 149 studies

have been selected for this review and the main outcomes are presented in the following text.

Lead-related neurodevelopmental impairments

Studies on cognitive endpoints and Pb exposure are summarized in Table 29.1. There is strong evidence on the relationship between exposure to Pb and decreased intelligence quotient (IQ) score (Mason et al., 2014). More specifically, deficits of visuospatial abilities such as visuomotor integration, coordination, visual pursuit, and visual discrimination, have been observed in children exposed to Pb (Wasserman et al., 1994; do Nascimento et al., 2014). Many cohort studies have also found fine and gross motor skills have been affected (Chiodo et al., 2004; Ris et al., 2004). With respect to memory abilities, deficits in immediate and delayed recall in both verbal and visuospatial tasks are commonly observed among exposed children (Ris et al., 2004; Jedrychowski et al., 2008).

Language abilities that are known to be altered in children exposed to Pb during the perinatal period are reading skills, grammatical reasoning, verbal concept formation, vocabulary performance, and general verbal comprehension (Lanphear et al., 2000; Mason et al., 2014). Furthermore, several studies have revealed associations between Pb exposure and decreased executive functions (Canfield et al., 2003b; Surkan et al., 2007) as well as processing speed impairments (Boucher et al., 2014). However, it is possible that these deficits are due, at least in part, to some alterations of visuospatial skills. Indeed, tasks typically used to assess executive functions and processing speed are administered in the visual modality and required visuospatial abilities, which may be altered in children exposed to Pb (see earlier text). Further studies are thus needed to clarify the latter relationships and to explore this domain in children.

An extensive body of literature has highlighted that Pb exposure contributes to ADHD in children. General findings suggest that Pb exposure even to doses lower than the World Health Organization's established threshold of 10 µg/dL were strongly related to attention deficit, hyperactivity, and impulsive behaviors (Polanska et al., 2013). Finally, chronic Pb exposure has also been linked to antisocial and violent behaviors in adolescents (Carpenter and Nevin, 2010; Olympio et al., 2010) as well as anxiety and depressive symptoms in older individuals (Hwang, 2007).

Methylmercury-related neuropsychologic impairments

Studies on cognitive endpoints and MeHg exposure are summarized in Table 29.2. MeHg impacts a large number

Table 29.1

Studies reporting associations between neuropsychologic endpoints and Pb exposure in children

Endpoints	Results	References	Tests	Age range (years)
General cognitive abilities	ns	Harvey et al. (1984), Ernhart and Greene (1990), Dietrich et al. (1992), Prpic-Majic et al. (2000), Boucher et al. (2014), Forns et al. (2014), Mohan et al. (2014), Parajuli et al. (2015), and Taylor et al. (2017)	BAS, BSID, SB, WPPSI, K-ABC, WISC-R, BSID-II, BSID-III, WISC-III	0.3–8
	↑ ↓	– Thatcher et al. (1982), Bellinger et al. (1987, 1991, ^a 1992), Wigg et al. (1988), Dietrich et al. (1990, 1991 ^b), Baghurst et al. (1992), Wasserman et al. (1992, 1994, 1997, 2000), Dietrich et al. (1993), ^c Stiles and Bellinger (1993), ^d Tong et al. (1996), Counter et al. (1998), ^e Mendelsohn et al. (1999), Canfield et al. (2003a), Ris et al. (2004), Counter et al. (2005), Tellez-Rojo et al. (2006), Vega-Dienstmaier et al. (2006), Surkan et al. (2007), Jusko et al. (2008), Solon et al. (2008), Zailina et al. (2008), Al-Saleh et al. (2009), Jedrychowski et al. (2009), Min et al. (2009), Mostafa et al. (2009), Braun et al. (2012), Huang et al. (2012), Hou et al. (2013), Lin et al. (2013), Liu et al. (2014), Jeong et al. (2015), Rodrigues et al. (2016), and Alvarez-Ortega et al. (2017)	– WISC-R, WIAT, BSID, MSCA, K-ABC, K-TEA, WISC-III, RPM, BSID-II, WPPSI-R, SB, WRAT-3, GTR, KBDT, WPPSI-III, WISC-IV, GDS, CDIIT, BSID-III, K-BIT	– 0–17
Language	ns	Kotok et al. (1977)	BSID, SB, WPPSI	3.6
	↑ ↓	– Ernhart and Greene (1990), ^f Dietrich et al. (1992), Fergusson and Horwood (1993), Wasserman et al. (1997), ^g Lanphear et al. (2000), Coscia et al. (2003), ^g Kordas et al. (2006), Surkan et al. (2007), ^g Min et al. (2009), and Yorifuji et al. (2011)	– SICD, SCAN, BWRT, WISC-III, WRAT, WISC, PPVT, WJ III, BNT	– 1–16
Attention	ns	Kotok et al. (1977), Needleman et al. (1990), and Chiodo et al. (2007)	HNTLA, BSID, CPT	3.6–11
	↑ ↓	– Walkowiak et al. (1998), Chiodo et al. (2004), Ris et al. (2004), ^h Torrente et al. (2005), and Ethier et al. (2015)	– CPT, CARAS, Posner	– 6–14
ADHD/ADHD-like symptoms	ns	Chen et al. (2007), Chiodo et al. (2007), and Forns et al. (2014)	CPRS-R; CTRS; Clinical criteria of ADHD	4–7
	↑	Mendelsohn et al. (1998), Nigg et al. (2008), Kim et al. (2010), Nicolescu et al. (2010), Nigg et al. (2010), ⁱ Boucher et al. (2012b), and Lee et al. (2018)	BRS, Clinical criteria of ADHD, T-ARS-IV, FBB-ADHS, DBD, CBCL-T	1–17
	↓	–	–	–

Continued

Table 29.1

Continued

Endpoints	Results	References	Tests	Age range (years)
Memory	ns	Kotok et al. (1977), Stiles and Bellinger (1993), Minder et al. (1998), and Walkowiak et al. (1998)	ITPA, CVLT, WISC-R, PMT	0.5–12
	↑	–	–	–
	↓	Lanphear et al. (2000), Emory et al. (2003), Ris et al. (2004), Kordas et al. (2006), Surkan et al. (2007), Jedrychowski et al. (2008), and Yorifuji et al. (2011)	WISC-R, FTII, CVLT, ROCF, SMT, WRAML	0.6–16
Visuospatial	ns	Kotok et al. (1977), Stiles and Bellinger (1993), and Coscia et al. (2003)	HNTLA, BSID, WPPSI, BEERY VMI, WISC-III	0.5–15
	↑	–	–	–
	↓	Wasserman et al. (1994), Ris et al. (2004), ^h Surkan et al. (2007), Hubbs-Tait et al. (2009), and do Nascimento et al. (2014)	MSCA, WISC-III, ROCF, WRAVMA, BVMGST	4–14
Executive functions	ns	–	–	–
	↑	–	–	–
	↓	Stiles and Bellinger (1993), Canfield et al. (2003b), Surkan et al. (2007), and Boucher et al. (2012a, 2014)	WCST, SST, TMT; SCWIT, Go/no-go, FTII	0.5–11.3

^aOnly in children with exposure rate greater than or equal to 10 µg/dL.

^bThis association was limited to children from the poorest families.

^cSignificant decrease in the performance IQ score only.

^dSignificant decrease only in 24-months-old children.

^eMales were more likely to show cognitive deficits than females.

^fSignificant decrease in expressive language subscale in 3 years old only.

^gVerbal comprehension subscale.

^hSignificant decrease found in males only.

ⁱADHD-combined subtype only (not ADHD-inattention subtype).

ns: no significant association; ↑: positive association; ↓: negative association; –: no study.

Table 29.2

Studies reporting associations between neuropsychologic endpoints and MeHg exposure in children

Endpoints	Results	References	Tests	Age range (years)
General cognitive abilities	ns	Myers et al. (1995), Davidson et al. (1998, 2011), Palumbo et al. (2000), Cao et al. (2010), Deroma et al. (2013), Watson et al. (2013), Hsi et al. (2014), and Gustin et al. (2017)	DDST-R, MSCA, BSID-II, WJ III, WISC-III, WISC-IV, PLS	2–17
	↑	Marques et al. (2012), Wang et al. (2014), and Llop et al. (2017)	GDS, WISC-III, MSCA	<7
	↓	Cohen et al. (2005), Jedrychowski et al. (2007), Fonseca Mde et al. (2008), Surkan et al. (2009), Freire et al. (2010), Julvez et al. (2013), ^a Orenstein et al. (2014), Jacobson et al. (2015), Al-Saleh et al. (2016), and Llop et al. (2017) ^b	Aggregated results, ^c BSID-II, WISC-III, WIAT, MSCA, WRAML, WISC-IV, DDST-II	0.67–14.3
Language	ns	Davidson et al. (1998), Lam et al. (2013), Hsi et al. (2014), and Vejrup et al. (2016)	PLS, WJ III, BNT, WLPB-R, PLS-R	5–8.2
	↑	Davidson et al. (2000) ^d	BNT	9
	↓	Grandjean et al. (1997), Freire et al. (2010), Watson et al. (2013), and Wang et al. (2014)	BNT, MSCA, WISC-III, WJ III, ASQ	3–9
Attention	ns	Ethier et al. (2015)	Posner	8.6–12.6
	↓	Grandjean et al. (1997), Weihe et al. (2002), and Julvez et al. (2010)	CPT	6.2–14
ADHD/ADHD-like symptoms	ns	–	–	–
	↑	Myers et al. (2003), Boucher et al. (2012b), and Sagiv et al. (2012)	CTRS, CBCL-T, DBD, CPT, WISC-III	8–11.3
Memory	ns	Myers et al. (1995), Grandjean et al. (1999), Davidson et al. (2000), Surkan et al. (2009), Davidson et al. (2011), Hsi et al. (2014), and Wang et al. (2014)	FTII, SB, WRAML, CVLT, CANTAB, WISC-III	3–17
	↓	–	–	–
	↓	Grandjean et al. (1997, 1998, 2014), Freire et al. (2010), Lam et al. (2013), and Orenstein et al. (2014)	CVLT, WISC-III, MSCA, HKLLT, BVMGST, WRAML	4–17
Visuospatial	ns	Davidson et al. (1998), Grandjean et al. (1999), Davidson et al. (2008), and Surkan et al. (2009)	BVMGST, SB, WRAVMA, WISC-R	5.5–12
	↑	Davidson et al. (2000)	BEERY VMI	9
	↓	Grandjean et al. (1998), Cordier et al. (2002), and Chevrier et al. (2009)	SB, WISC-R	0.75–12
Executive functions	ns	Surkan et al. (2009), Davidson et al. (2000, 2001), Boucher et al. (2012a), and Wang et al. (2014)	WRVMA, TMT, WCST, Go/no-go, CPT, NEPSY-A	6–17
	↓	Boucher et al. (2014)	A-not-B	6.5–11

^aSignificant decrease only found among high social class subsample.

^bAuthors found a decrease in general cognitive abilities only if maternal fish consumption during pregnancy was lower than 3 times a week.

^cAggregated results from 3 cohorts (Faroes Island cohort, Seychelles cohort, New-Zealand cohort).

^dSignificant increase only found in boys.

ns: no significant association; ↑: positive association; ↓: negative association; –: no study.

of organs in exposed individuals, thus leading to various health problems (Li et al., 2010). Adverse neurologic effects involving the cerebellum, basal ganglia, spinal cord, and sensory and motor cortices (Taber and Hurley, 2008) are particularly important.

Motor development abnormalities, namely clumsiness, delayed walking onset, altered motor reflexes, and cerebral palsy, can be observed in MeHg-exposed children (Diez, 2009; Lezak et al., 2012). Sensory impairments such as auditory and visual deficits (Saint-Amour et al., 2006; Ethier et al., 2012) have been reported following chronic perinatal exposure. Altered global intellectual abilities, in addition to cognitive difficulties regarding short-term memory as well as visuomotor construction and visuomotor coordination, were proven to be present among MeHg-exposed children (Grandjean et al., 1997; Diez, 2009; Hong et al., 2012; Jacobson et al., 2015). A few studies pointed out adverse effects of MeHg on verbal abilities, as reported by the decreased scores on the Boston Naming Test (Grandjean et al., 1997; Debes et al., 2016). Although prenatal MeHg exposure has been largely associated with ADHD symptoms, mostly inattention and hyperactivity (Myers et al., 2003), very few studies have found impairments in executive functions (Boucher et al., 2014). Further research is thus needed to explore this domain more thoroughly.

Of note, many authors (Davidson et al., 1998; Gustin et al., 2017) have failed to find cognitive deficits associated with MeHg exposure, while others (Marques et al., 2012) in fact have observed enhanced cognitive abilities following exposure (see Table 29.2). Additional studies should thus be conducted to address existing contradictions in the literature (Polanska et al., 2013). Finally, symptoms of depression, fatigue and irritability have been noticed among low-dose MeHg-exposed individuals (Kothari et al., 2015; Ng et al., 2015).

PCB-related neuropsychologic impairments

Studies on cognitive endpoints and PCB exposure are summarized in Table 29.3. Mental and psychomotor abilities have been assessed among various PCB-exposed infant cohorts using the Bayley Scales of Infant Development (Boucher et al., 2009). Impairments on the mental scale were found among populations with higher exposure rates (Winneke et al., 1998). Moreover, several studies also confirmed that exposed newborns may suffer from hypoactive reflexes and hypotonicity (Ribas-Fito et al., 2001).

In utero PCB exposure has commonly been related to lower IQ in school-age children (Walkowiak et al., 2001; Stewart et al., 2003), with more noticeable difficulties in the verbal domain compared to the visuospatial domain

(Boucher et al., 2009). In fact, vocabulary, verbal, and reading comprehension as well as verbal abstraction were manifestly altered in chronically exposed child cohorts (Jacobson and Jacobson, 1996; Patandin et al., 1999).

Early exposure to PCBs has also been consistently proven to impair executive function, even at very low doses (Stewart et al., 2006). Major deficits in response inhibition, mental flexibility, planning skills and working memory were reported in various populations of children (Jacobson and Jacobson, 1996; Vreugdenhil et al., 2004). Similarly, findings concur on processing speed deficits among individuals exposed to PCBs (Boucher et al., 2009). Behavioral and neurophysiologic measurements among various cohorts of children have in fact, respectively, shown slower reaction times and delayed P300 electrophysiologic activity, suggesting generalized difficulties in processing speed abilities (Jacobson and Jacobson, 2003; Vreugdenhil et al., 2004).

In utero PCB exposure has been associated with a higher risk of developing ADHD or ADHD-like symptoms, namely lowered alertness, poor verbal and auditory working memory, and response inhibition impairments (Sagiv et al., 2010). More recently, Ethier et al. (2015) found that prenatally exposed Inuit children performed poorly in a Posner paradigm in terms of visual attention deficit and impulsivity, confirming previous findings.

A positive correlation between PCB exposure and depressive symptoms among adults has been documented (Gaum et al., 2014). Plusquellec et al. (2010) are however among the only authors to have investigated psychologic burden among PCB-exposed children, reporting higher anxiety together with fewer expressions of positive emotions; further research is needed to replicate these findings within other populations of children.

THE ACTION MECHANISMS OF ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS

Exposure to the aforementioned neurotoxicants can lead to deleterious effects on several cognitive and neurobehavioral outcomes, but there is no single neurotoxic process that can account for them. In fact, each individual chemical exerts a multitude of effects at different levels on the CNS, which are likely to overlap or interact with each other. Moreover, individual and social context variables are inextricably interacting with other concomitant risk and protective factors. For instance, the highest blood Pb levels are commonly observed in children with a low socioeconomic status who may experience resource deprivation (Bellinger et al., 1988; White et al., 2016). Consequently, the socioeconomic conditions and toxicant exposure may interact and generate greater neurobehavioral impairments. In opposition,

Table 29.3

Studies reporting associations between neuropsychologic endpoints and PCBs exposure in children

Endpoints	Results	References	Tests	Age range (years)
General cognitive abilities	ns	Gladen and Rogan (1991), Koopman-Esseboom et al. (1996), Boersma and Lanting (2000), Lai et al. (2001), Daniels et al. (2003), Gray et al. (2005), Winneke et al. (2005), Newman et al. (2006), Boucher et al. (2014), Caspersen et al. (2016a), and Zhang et al. (2017)	MSCA, BSID, RPM, WISC, K-ABC, WJ-R, BSID-II, SB, WJ III, WRAT, WISC-IV	0.5–12
	↑ ↓	— Chen et al. (1992), Guo et al. (1995), Jacobson and Jacobson (1996), Winneke et al. (1998), Patandin et al. (1999), Walkowiak et al. (2001), Vreugdenhil et al. (2002), ^a Stewart et al. (2003, ^b 2008), Park et al. (2010), Forns et al. (2012a, b), Tatsuta et al. (2014), and Ikeno et al. (2018) ^c	— BSID, BSID-II, K-ABC, MSCA, RPM, SB, WISC-III, WISC-R	— 0.5–11
Language	ns	Jacobson et al. (1990) and Grandjean et al. (2001)	PPVT, WISC-R	4–7
	↑ ↓	— Jacobson and Jacobson (1996), Patandin et al. (1999), ^d Jacobson and Jacobson (2002), Stewart et al., 2003, ^b Grandjean et al. (2012), Brucker-Davis et al. (2015), and Caspersen et al. (2016b)	— WISC-R, WRMT, RLDS, WRMT-R, MSCA, BNT, BSID-III, DBGR, ASQ	— 2–11
Attention	ns	Stewart et al. (2003), Vreugdenhil et al. (2004), and Stewart et al. (2005)	CPT	4–11
	↑ ↓	— Patandin et al. (1999), Grandjean et al. (2001), Jacobson and Jacobson (2003), and Ethier et al. (2015)	— CPT, Vigilance task, SRTT, Posner	— 3.5–12.6
ADHD/ADHD-like symptoms	ns	Newman et al. (2014) and Caspersen et al. (2016a)	CRS, ADDES; CDI; BRIEF-P	3.5–17
	↑ ↓	Sagiv et al. (2010), Gascon et al. (2011), Forns et al. (2012c), Neugebauer et al. (2015), Verner et al. (2015), and Kyriklaki et al. (2016)	CTRS, CPT-II, FBB-ADHS, SDQADHDT	4–11
Memory	ns	Gladen and Rogan (1991), Winneke et al. (1998), Grandjean et al. (2001), Vreugdenhil et al. (2004), and Orenstein et al. (2014)	MSCA, FTII, CVLT, AVLT, WRAML	0.6–9
	↑ ↓	— Jacobson et al. (1990), Jacobson and Jacobson (1996), Darvill et al. (2000), Vreugdenhil et al. (2002), ^a Newman et al. (2006), and Boucher et al. (2014)	— MSCA, WISC, FTII, MSCA, WISC-R, TOMAL	— 0.5–13.2

Continued

Table 29.3

Continued

Endpoints	Results	References	Tests	Age range (years)
Visuospatial	ns	Jacobson et al. (1990), Grandjean et al. (2001, 2012), and Jacobson and Jacobson (2003)	BEERY VMI, WISC, Mental Rotation, BVMGT	4–11
	↑	–	–	–
	↓	Stewart et al. (2003) and Forns et al. (2012b)	WISC, MSCA	3–4
Executive functions	ns	Boucher et al. (2014) and Caspersen et al. (2016b)	A-not-B, BRIEF-P	0.5–3.5
	↑	–	–	–
	↓	Jacobson and Jacobson (1996), Vreugdenhil et al. (2004), Stewart et al. (2006), Boucher et al. (2012a), Forns et al. (2012b), and Sovcikova et al. (2015)	WISC-R, TOF, DRL, Go/no-go, MSCA, SRT	4–11.3

^aSignificant only in children born to younger mothers and parents with lower verbal IQ.

^bSignificant decrease at 3 years old only (not at 4.5 years old).

^cSignificant decrease at 6 months of age (not at 42 months of age).

^dSignificant among non-breast-fed children only.

ns: no significant association; ↑: positive association; ↓: negative association; –: no study.

dietary supplementation of micronutrients, like vitamins, can play a protective role against the adverse effects of the consumption of heavy metals (Flora, 2002). Evidence suggests that calcium intake may inhibit Pb absorption by competing for the access to common intestinal binding sites and that selenium could also prevent the toxic effects of mercury, Pb, and cadmium. In addition, the moment of exposure is also a crucial factor of environmental contaminant neurotoxicity. Indeed, due to the occurrence of highly sensitive developmental processes (i.e., cellular division, differentiation, and migration), the developing fetus is far more sensitive to contaminant exposure than the adult (Choi et al., 1978). Furthermore, infants are particularly at risk of contaminant exposure as well considering that they may have higher absorption and lower excretion rates for toxicants. In the case of Pb exposure, infants are more at risk given the constant leaching of Pb into the bloodstream due to skeletal growth and the higher likelihood of hand to mouth behaviors (Neal and Guilarte, 2013). Thus, considering the complexity of Pb, MeHg, and PCB action mechanisms on the CNS, only a brief review of some well-known processes are detailed in the following text. The understanding of the processes underlying legacy contaminants' neurotoxicity is likely to provide insights into the mechanisms of action related to less studied contaminants of emerging concern such as bisphenols, flame retardants, or pesticides.

Neuropathologic damage

The United States Environmental Protection Agency defined neurotoxicity as an adverse modification of the structure or function of the CNS following an exposure to a chemical, physical, or biologic agent, which classically culminates in cell death and/or a certain degree of pathology (US EPA, 1998). Visible neuropathologic damage such as neuronal loss is one of the notorious consequences of exposure to neurotoxic agents. The mechanism and the scope of the neuronal loss depend on several factors including the level of exposure, the toxicant type, and the developing phase of the CNS.

Excitotoxicity and oxidative stress are two well-described mechanisms that seem to play a critical role in toxicant-induced neuronal death. For instance, inhibition of glutamate uptake by astrocytes is thought to be an important phenomenon linked to MeHg-mediated excitotoxicity (Shanker and Aschner, 2001, 2003; Aschner et al., 2007). The overactivation of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, caused by the higher extracellular glutamate levels, increases Ca^{2+} influx into neurons and, therefore, activates processes associated with cell death (Antunes Dos Santos et al., 2016). Furthermore, MeHg exposure may stimulate the production of reactive oxygen species (ROS) by a cascade of intracellular events. ROSs are reactive chemicals, normally formed by the metabolism of oxygen, that interact with or damage macromolecules, like DNA, RNA, lipids,

and proteins (Wells et al., 2016). In addition to causing oxidative stress, toxic effects may also occur by depleting the intracellular antioxidant reserves (Kaur et al., 2006; Yang and Lein, 2010; Flora et al., 2012). Similarly, oxidative stress has been identified as a key mechanism of Pb and PCB induced toxicity (Flora et al., 2012).

Specific regions of the brain, like the hippocampus, the visual cortex and the cerebellum, seem more sensitive to toxic insults from exogenous substances. Indeed, the symptomatology and clinical signs of MeHg exposure have been associated with the loss of cerebellar granule cells (Aschner and Syversen, 2005), which could explain, at least in part, motor deficits induced by MeHg (Sakamoto et al., 1993). Acute Pb and PCB poisoning have also been found to promote apoptotic death in neurons of the hippocampus (Sharifi et al., 2002) and cerebellum (Oberto et al., 1996).

Alterations in neurotransmission

Given their high importance in neurodevelopment and in cerebral functioning, the alterations seen in neurotransmitter systems is likely to mediate the relationship between developmental toxicant exposure and neurobehavioral impairments. For instance, the dopaminergic system plays a central role in cognition, attention, reward-related behaviors, and locomotor function, while the cholinergic system is crucial to the proliferation, migration, and differentiation of neurons (Hohmann and Berger-Sweeney, 1998; Bozzi and Borrelli, 2006; Kienast and Heinz, 2006).

Accumulating evidence points to the involvement of numerous neurotransmission systems in relation to MeHg, Pb, and PCB developmental toxicity. Experimental data obtained in rodent models shows that the amount of dopaminergic receptors can be impacted by a single high-dose of MeHg during the late gestational stage (Cagiano et al., 1990) and may alter other dopaminergic parameters like dopamine levels, turnover, and synaptosomal uptake (Bartolome et al., 1984).

Other findings show that low-level Pb exposure during development created regional increased levels of serotonin and catecholaminergic neurotransmission in the cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum (Leret et al., 2002; Devi et al., 2005), and it is associated with decreased levels of glutamate and gamma-aminobutyric acid (GABA) (Leret et al., 2002). Experimental studies have also associated MeHg exposure with the disruption of adrenergic (Lindström et al., 1991), cholinergic (Coccini et al., 2000), GABAergic (Guidetti et al., 1992; Yuan and Atchison, 2003), and opiate systems (Zanoli et al., 1997). Likewise, PCB exposure has been identified as a disruptor of

neurotransmitters such as serotonin (Seegal et al., 1986), noradrenaline (Seegal et al., 1985), and dopamine (Cory-Slechta et al., 1997).

Furthermore, neurotransmission may be affected by the disruption of crucial neurotransmitter receptors. With respect to the NMDA receptors, both MeHg and Pb alter their sensitivity (Antunes Dos Santos et al., 2016). Moreover, the exacerbation of the sensitivity of the NMDA receptors when exposed to MeHg, facilitates the Ca^{2+} overload in neurons and, therefore, promotes MeHg-induced excitotoxicity. It is also believed that Pb exposure inhibits the activity of NMDA receptors and disrupts their normal ontogeny (Neal and Guilarte, 2013). Considering the essential role of these receptors in spatial navigation, learning, and memory, the disruption of their sensitivity, ontogeny, or distribution by exposure to toxicants at the developmental stage can be a plausible mediator of the learning and memory deficits observed in intoxicated individuals.

Endocrine-disrupting mechanism

Beyond the well-known direct effects on the neuronal system, pollutant neurotoxicity may occur indirectly by disrupting the endocrine system. It is now established that MeHg, Pb, PCBs, and other pollutants (Sobolewski et al., 2018) alter the three endocrine axes: the hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG), hypothalamic–pituitary–thyroidal (HPT), and hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axes (see Fig. 29.1). The ability to affect the endocrine system is primarily due to the similarity between several environmental contaminants, in particular organochlorides, and the molecular structures of hormones. Thus the toxicant can act as an agonist or an antagonist of hormones, disrupting the hormonal regulation and homeostasis (Porterfield, 2000).

Abnormal development of the reproductive system or its physiology has been associated with exposure to PCBs. These effects are mainly mediated by the disruption of hypothalamic cells, which secrete gonadotropin-releasing hormone (GnRH) (Gore et al., 2002). In fact, the two tested mixtures of PCBs (Aroclor 1221 and Aroclor 1254) show opposite effects on cell morphology and GnRH gene expression. Whereas Aroclor 1221 stimulated GnRH gene expression, cell proliferation, and neurite outgrowth, Aroclor 1254 tended to inhibit GnRH cell growth.

The HPT axis and thyroid hormones (THs) have been shown to be susceptible to the adverse effects of environmental contaminant exposure. THs are actually very important for normal brain development, especially during the fetal and neonatal periods, ensuring the regulation of neuronal proliferation, migration, and differentiation including neuronal connectivity and myelination

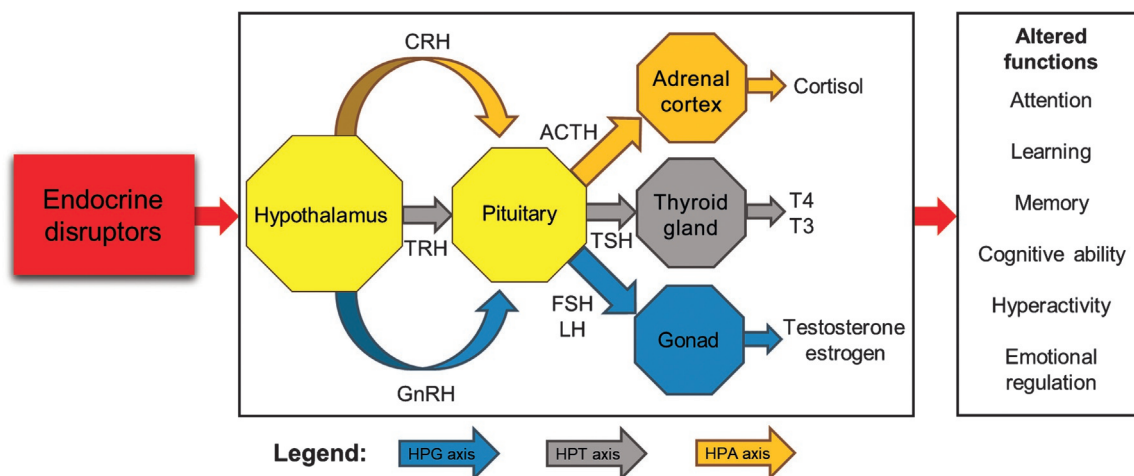


Fig. 29.1. Alteration of neurobehavioral functions through endocrine disruption. The three endocrine subsystems (HPG, HPT, and HPA) are illustrated in the middle. *ACTH*, adrenocorticotropin; *CRH*, corticotrophin-releasing hormone; *FSH*, follicle-stimulating hormone; *GnRH*, gonadotropin-releasing hormone; *LH*, luteinizing hormone; *TRH*, thyrotropin-releasing hormone; *TSH*, thyroid-stimulating hormone; *T3*, triiodothyronine; *T4*, thyroxine.

(Miranda and Sousa, 2018). Consequently, a disturbance of the thyroid system during development, such as a decrease in the availability of THs, could have adverse consequences on the CNS. For instance, MeHg has been shown to impact TH synthesis by causing a transient decrease in serum T4 levels, followed by an increase in serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels (Kabuto, 1986). Moreover, maternal exposure to Aroclor 1254, a mixture of PCB congeners, significantly decreases plasma thyroxine (T4) levels in fetal and neonatal rats, which is accompanied by a decrease of forebrain and cerebellar T4 concentrations (Morse et al., 1996). A study on rat pups found that the exposure to Aroclor 1254 when administrated in addition to T4 had no adverse effects on motor and sensory functions, in contrast to the Aroclor 1254 exposure alone (Goldey and Crofton, 1998). Another study on rat offspring exposed to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), which are structurally very similar to PCBs, during gestation and early postnatal development shows a decrease of gene expression of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus, and a decrease in serum levels of THs and TH receptors in cortical tissues (Blanco et al., 2013). The authors pointed out that the decreased BDNF-gene expression, which is crucial for survival, growth, and differentiation of neuronal cells and also a TH-mediated gene, is one clear mechanism by which PBDEs alter cerebral development and brain function. Taken together, these results support the putative link between contaminant-related TH alterations and dysfunctions of brain development. Unfortunately, there is no study so far in humans investigating the consequences of such contaminant-related hormonal alterations on brain structure integrity.

Among the three endocrine axes, the HPA axis is the major neuroendocrine system that controls reactions to stress and regulates many body processes. The ability to activate the appropriate neuroendocrine and physiologic responses to a stressor is crucial to maintaining the homeostasis of the adrenocortical system (Hontela et al., 1995). Recent evidence suggests that exposure to environmental contaminants alters the adrenal response to stress (Plusquellec and Lanoix, 2013). A longitudinal study following 120 children from their birth to late childhood has demonstrated that prenatal and postnatal Pb exposures increase adrenocortical reactivity to an acute stress (Gump et al., 2008). Furthermore, chronic Pb exposure influences the adrenal reactivity to adrenocorticotropin hormone (ACTH) and leads to lower cortisol secretion during a stress response (Fortin et al., 2012). Results from experimental studies have shown that fish (Hontela et al., 1995), amphibians (Gendron et al., 1997), and falcons (Love et al., 2003) exposed to PCBs or heavy metals exhibit low cortisol reactivity in response to an acute stress. This effect is likely to be due to the exhaustion of cortisol secretion resulting from a long-term exposure to these chemicals. The chronic hyperactivity of the HPA axis could reduce the hormone bioavailability or enhance the metabolism and excretion of the hormone and, therefore, lead to hypocortisolemia (Hontela et al., 1995; Gump et al., 2008). Thus, given the importance of cortisol in metabolism, immune function, and the association of HPA dysfunction with emotional, behavioral, and physical problems (Charmandari et al., 2003), the impairment of cortisol homeostasis may compromise some developmental processes and contribute to the neurobehavioral consequences associated with environmental contaminant exposure.

FUTURE PERSPECTIVE: MRI AS A NOVEL AND POWERFUL TOOL

The adverse effects of MeHg, Pb, and PCBs on human neurodevelopment have been extensively studied using standardized self-report questionnaires and behavioral assessments (White et al., 2011). Only a few studies have examined the neurologic substrates that underlie cognitive and behavioral deficits. The identification of the neural changes in exposed individuals has the potential to draw a more exhaustive portrait of exposure burden on health and neurodevelopment (Yuan et al., 2006).

Given that subclinical effects among exposed individuals are commonly reported in the literature, it appears crucial to identify early signs of brain anomalies in relation to chemical exposure to reveal the altered neural processes and, thus, better understand the nature of the cognitive deficits. More importantly, this approach has the potential to increase the sensitivity in the detection of toxic-related insults. To this end, neuroimaging using magnetic resonance imaging (MRI) combines an outstanding safety profile with excellent accuracy and reproducibility as well as a high spatial resolution for brain morphometric quantification. Moreover, focal brain activity and functional connectivity within and between brain areas can be measured with fMRI, the integrity of white matter can be assessed with diffusion tensor imaging, and even molecular processes can be revealed with MR spectroscopy (e.g., neurotransmitter levels).

Besides the understanding of altered neural mechanisms in exposed individuals, the use of evolving imaging technology offers the possibility of examining the neural loci of the adverse effects of toxicant exposure on brain development (Taber and Hurley, 2008) and distinguishing the differential and mixed effects of EC exposure on brain organization, both functionally and structurally (White et al., 2011). It also allows to determine the impact of exposure on the brain and potentially link these anatomo-functional deficits to the observed cognitive and behavioral impairments. For instance, Cecil et al. (2008) explored brain volume alterations in adults exposed to Pb as children using neuroimaging. Pb exposure was associated with a marked decrease in gray matter volume in the cingulate cortex (see Fig. 29.2), which is responsible for attention and executive functions, both often altered in Pb-exposed individuals.

Furthermore, state-of-the-art neuroimaging technology could identify new biomarkers of developmental neurotoxicity associated with these contaminants (Bleecker et al., 2007; Jiang et al., 2008) and provide precious information concerning the long-term effects of environmental contaminants on brain structures. Since

environmental contaminant exposure has been linked to the neurodegenerative symptoms of Alzheimer's (Yegambaram et al., 2015) and Parkinson's disease (Caudle et al., 2012), brain imaging can be useful to explore the neural mechanisms potentially related to the pathogenesis of these clinical deficits. Ultimately, imaging technology could lead to the development of remedial intervention programs with respect to the various associated clinical impairments (Rosenbloom et al., 2010).

ABBREVIATIONS

ADDES, attention-deficit disorders evaluation scale; ADHD, attention deficit and hyperactivity disorder; A-not-B, A-not-B test; ASQ, ages and stages communication scale; AVLT, auditory verbal learning test; BAS, British abilities scale; BEERY VMI, Beery-Buktenica developmental test of visual motor integration; BNT, Boston naming test; BRIEF-P, behavior rating inventory of executive function—preschool version; BRS, behavior rating scale; BSID, Bayley scales of infant development; BVMGST, Bender visual motor gestalt test; BWRT, Burt word reading test; CANTAB, Cambridge neuropsychological test automated battery; CARAS, test de percepcion de diferencia; CBCL-T, child behavior checklist-teacher report form; CDI, child development inventory; CDIIT, comprehensive developmental inventory for infants and toddlers; CPRS-R, Conner's parent rating scale—revised edition; CPSCS, California preschool social competence scale; CPT, continuous performance test; CRS, Conner's rating scales; CTRS, Conner's teacher rating scale; CVLT, California verbal learning test; DBD, disruptive behavior disorders rating scale; DBGAR, Dale and Bishop grammar rating; DDST, Denver developmental screening test; DRL, differential reinforcement of low rates interresponse rate; FBB-ADHS, parent rating scale for attention-deficit hyperactivity disorder; FTII, Fagan test of infant intelligence; GDS, Gesell development schedules; GTR, graphic test of reasoning; HKLLT, Hong Kong list learning test; HNTLA, Hiskey-Nebraska test of learning aptitude; ITPA, Illinois test of psycholinguistic abilities; K-ABC, Kaufman assessment battery for children; KBDT, Kohs block design test; K-BIT, The Kaufman brief intelligence test; K-TEA, Kaufman test of educational achievement; MSCA, McCarthy scales of children's abilities; NEPSY-A, developmental NEUROPSYchological Assessment; PLS, preschool language scale; PMT, pattern memory test; PPVT, peabody picture vocabulary test; RDLS, Reynell language developmental scales; ROCF, Rey-Osterrieth complex figure; RPM, Raven's progressive matrices; SB, Stanford-Binet; SCAN, screening test for auditory processing disorders;

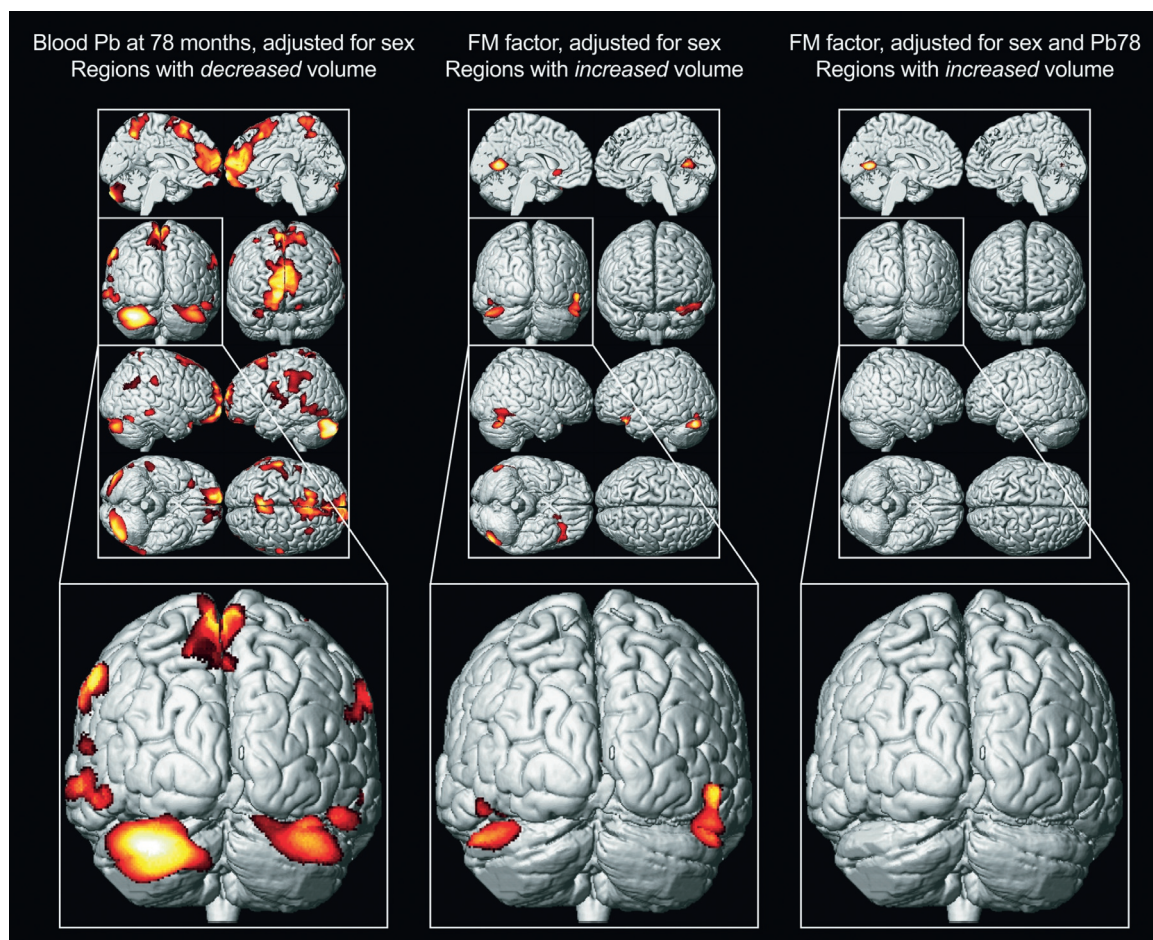


Fig. 29.2. Brain volume alterations associated with lead exposure. (*Left*) Adult brain regions with significant volume loss associated with blood-lead concentration at 78 months of age. (*Middle*) Brain regions with significant volume gain associated with fine motor (FM) scores. (*Right*) Brain regions with significant volume gain associated with FM scores after adjustment for blood-lead concentration. From Cecil, K.M., Brubaker, C.J., Adler, C.M., et al., 2008. Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *PLoS Med* 5, e112 with permission (Creative Commons Attribution license).

SCWIT, Stroop color-word interference test; SDQADHDT, strengths and difficulties questionnaire and attention-deficit hyperactivity disorder test; SICD, sequenced inventory of communication development; SMT, Sternberg memory task; SRT, simple reaction time task; SST, shape school task; T-ARS-IV, attention-deficit hyperactivity disorder rating scale—teacher; TMT, trail-making test; TOL, tower of London; TOMAL, test of memory and learning; WCST, Wisconsin card sorting test; WIAT, Wechsler individual achievement test; WISC, Wechsler intelligence scale for children; WJ-R, Woodcock–Johnson test of achievement—revised; WLPB-R, Woodcock language proficiency battery—revised; WPPSI, Wechsler preschool and primary scale of intelligence; WRAML, wide range assessment of memory and learning; WRAT-4, wide range achievement test 4; WRAVMA, wide range assessment of visual motor abilities; WRMT, Woodcock reading mastery tests.

REFERENCES

- Al-Saleh I, Nester M, Mashhour A et al. (2009). Prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development: longitudinal study in Saudi Arabia. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 28: 283–302.
- Al-Saleh I, Elkhatib R, Al-Rouqi R et al. (2016). Alterations in biochemical markers due to mercury (Hg) exposure and its influence on infant’s neurodevelopment. *Int J Hyg Environ Health* 219: 898–914.
- Alvarez-Ortega N, Caballero-Gallardo K, Olivero-Verbel J (2017). Low blood lead levels impair intellectual and hematological function in children from Cartagena, Caribbean coast of Colombia. *J Trace Elem Med Biol* 44: 233–240.
- Antunes Dos Santos A, Appel Hort M, Culbreth M et al. (2016). Methylmercury and brain development: a review of recent literature. *J Trace Elem Med Biol* 38: 99–107.
- Aschner M, Syversen T (2005). Methylmercury: recent advances in the understanding of its neurotoxicity. *Ther Drug Monit* 27: 278–283.

- Aschner M, Syversen T, Souza D et al. (2007). Involvement of glutamate and reactive oxygen species in methylmercury neurotoxicity. *Braz J Med Biol Res* 40: 285–291.
- Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR et al. (1992). Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie cohort study. *N Engl J Med* 327: 1279–1284.
- Bartolome J, Whitmore WL, Seidler FJ et al. (1984). Exposure to methylmercury in utero: effects on biochemical development of catecholamine neurotransmitter systems. *Life Sci* 35: 657–670.
- Bellinger D, Leviton A, Waternaux C et al. (1987). Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 316: 1037–1043.
- Bellinger D, Leviton A, Waternaux C et al. (1988). Low-level lead exposure, social class, and infant development. *Neurotoxicol Teratol* 10: 497–503.
- Bellinger D, Sloman J, Leviton A et al. (1991). Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics* 87: 219–227.
- Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL (1992). Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics* 90: 855–861.
- Blanco J, Mulero M, Heredia L et al. (2013). Perinatal exposure to BDE-99 causes learning disorders and decreases serum thyroid hormone levels and BDNF gene expression in hippocampus in rat offspring. *Toxicology* 308: 122–128.
- Bleecker ML, Ford DP, Vaughan CG et al. (2007). The association of lead exposure and motor performance mediated by cerebral white matter change. *Neurotoxicology* 28: 318–323.
- Boersma ER, Lanting CI (2000). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins. Consequences for longterm neurological and cognitive development of the child lactation. *Adv Exp Med Biol* 478: 271–287.
- Boucher O, Muckle G, Bastien CH (2009). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environ Health Perspect* 117: 7–16.
- Boucher O, Burden MJ, Muckle G et al. (2012a). Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environ Health Perspect* 120: 608–615.
- Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P et al. (2012b). Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect* 120: 1456–1461.
- Boucher O, Muckle G, Jacobson JL et al. (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. *Environ Health Perspect* 122: 310–316.
- Bozzi Y, Borrelli E (2006). Dopamine in neurotoxicity and neuroprotection: what do D2 receptors have to do with it? *Trends Neurosci* 29: 167–174.
- Braun JM, Hoffman E, Schwartz J et al. (2012). Assessing windows of susceptibility to lead-induced cognitive deficits in Mexican children. *Neurotoxicology* 33: 1040–1047.
- Brucker-Davis F, Ganier-Chauliac F, Gal J et al. (2015). Neurotoxicant exposure during pregnancy is a confounder for assessment of iodine supplementation on neurodevelopment outcome. *Neurotoxicol Teratol* 51: 45–51.
- Cagiano R, De Salvia M, Renna G et al. (1990). Evidence that exposure to methyl mercury during gestation induces behavioral and neurochemical changes in offspring of rats. *Neurotoxicol Teratol* 12: 23–28.
- Canfield RL, Henderson Jr CR, Cory-Slechta DA et al. (2003a). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 348: 1517–1526.
- Canfield RL, Kreher DA, Cornwell C et al. (2003b). Low-level lead exposure, executive functioning, and learning in early childhood. *Child Neuropsychol* 9: 35–53.
- Cao Y, Chen A, Jones RL et al. (2010). Does background postnatal methyl mercury exposure in toddlers affect cognition and behavior? *Neurotoxicology* 31: 1–9.
- Carpenter DO, Nevin R (2010). Environmental causes of violence. *Physiol Behav* 99: 260–268.
- Caspersen IH, Aase H, Biele G et al. (2016a). The influence of maternal dietary exposure to dioxins and PCBs during pregnancy on ADHD symptoms and cognitive functions in Norwegian preschool children. *Environ Int* 94: 649–660.
- Caspersen IH, Haugen M, Schjolberg S et al. (2016b). Maternal dietary exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) is associated with language delay in 3year old Norwegian children. *Environ Int* 91: 180–187.
- Caudle WM, Guillot TS, Lazo CR et al. (2012). Industrial toxicants and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 33: 178–188.
- Cecil KM, Brubaker CJ, Adler CM et al. (2008). Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *PLoS Med* 5: e112.
- Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E et al. (2003). Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Horm Res* 59: 161–179.
- Chen YC, Guo YL, Hsu CC et al. (1992). Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA* 268: 3213–3218.
- Chen A, Cai B, Dietrich KN et al. (2007). Lead exposure, IQ, and behavior in urban 5- to 7-year-olds: does lead affect behavior only by lowering IQ? *Pediatrics* 119: e650–e658.
- Chevrier C, Sullivan K, White RF et al. (2009). Qualitative assessment of visuospatial errors in mercury-exposed Amazonian children. *Neurotoxicology* 30: 37–46.
- Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol* 26: 359–371.
- Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ et al. (2007). Blood lead levels and specific attention effects in young children. *Neurotoxicol Teratol* 29: 538–546.
- Choi BH, Lapham LW, Amin-Zaki L et al. (1978). Abnormal neuronal migration, deranged cerebral cortical organization, and diffuse white matter astrocytosis of human fetal

- brain: a major effect of methylmercury poisoning in utero. *J Neuropathol Exp Neurol* 37: 719–733.
- Coccini T, Randine G, Candura SM et al. (2000). Low-level exposure to methylmercury modifies muscarinic cholinergic receptor binding characteristics in rat brain and lymphocytes: physiologic implications and new opportunities in biologic monitoring. *Environ Health Perspect* 108: 29.
- Cohen JT, Bellinger DC, Shaywitz BA (2005). A quantitative analysis of prenatal methyl mercury exposure and cognitive development. *Am J Prev Med* 29: 353–365.
- Cordier S, Garel M, Mandereau L et al. (2002). Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. *Environ Res* 89: 1–11.
- Cory-Slechta DA, McCoy L, Richfield EK (1997). Time course and regional basis of Pb-induced changes in MK-801 binding: reversal by chronic treatment with the dopamine agonist apomorphine but not the D1 agonist SKF-82958. *J Neurochem* 68: 2012–2023.
- Coscia JM, Ris MD, Succop PA et al. (2003). Cognitive development of lead exposed children from ages 6 to 15 years: an application of growth curve analysis. *Child Neuropsychol* 9: 10–21.
- Counter SA, Buchanan LH, Rosas HD et al. (1998). Neurocognitive effects of chronic lead intoxication in Andean children. *J Neurol Sci* 160: 47–53.
- Counter SA, Buchanan LH, Ortega F (2005). Neurocognitive impairment in lead-exposed children of Andean lead-glazing workers. *J Occup Environ Med* 47: 306–312.
- Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA et al. (2003). Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol* 157: 485–492.
- Darvill T, Lonky E, Reihman J et al. (2000). Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology* 21: 1029–1038.
- Davidson PW, Myers GJ, Cox C et al. (1998). Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *JAMA* 280: 701–707.
- Davidson PW, Palumbo D, Myers GJ et al. (2000). Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children from the pilot cohort at 108 months following prenatal exposure to methylmercury from a maternal fish diet. *Environ Res* 84: 1–11.
- Davidson PW, Kost J, Myers GJ et al. (2001). Methylmercury and neurodevelopment: reanalysis of the Seychelles Child Development Study outcomes at 66 months of age. *JAMA* 285 (10): 1291–1293. <https://doi.org/10.1001/jama.285.10.1291-a>.
- Davidson PW, Myers GJ, Cox C et al. (2006). Methylmercury and neurodevelopment: longitudinal analysis of the Seychelles child development cohort. *Neurotoxicol Teratol* 28: 529–535.
- Davidson PW, Jean Sloane R, Myers GJ et al. (2008). Association between prenatal exposure to methylmercury and visuospatial ability at 10.7 years in the Seychelles child development study. *Neurotoxicology* 29: 453–459.
- Davidson PW, Cory-Slechta DA, Thurston SW et al. (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: 711–717.
- Debes F, Weihe P, Grandjean P (2016). Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. *Cortex* 74: 358–369.
- Deroma L, Parpinel M, Tognin V et al. (2013). Neuropsychological assessment at school-age and prenatal low-level exposure to mercury through fish consumption in an Italian birth cohort living near a contaminated site. *Int J Hyg Environ Health* 216: 486–493.
- Devi C, Reddy G, Prasanthi R et al. (2005). Developmental lead exposure alters mitochondrial monoamine oxidase and synaptosomal catecholamine levels in rat brain. *Int J Dev Neurosci* 23: 375–381.
- Dietrich KN, Succop PA, Bornschein RL et al. (1990). Lead exposure and neurobehavioral development in later infancy. *Environ Health Perspect* 89: 13–19.
- Dietrich KN, Succop PA, Berger OG et al. (1991). Lead exposure and the cognitive development of urban preschool children: the Cincinnati Lead study cohort at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 13: 203–211.
- Dietrich KN, Succop PA, Berger OG et al. (1992). Lead exposure and the central auditory processing abilities and cognitive development of urban children: the Cincinnati Lead study cohort at age 5 years. *Neurotoxicol Teratol* 14: 51–56.
- Dietrich KN, Berger OG, Succop PA et al. (1993). The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati Lead study cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 15: 37–44.
- Diez S (2009). Human health effects of methylmercury exposure. *Rev Environ Contam Toxicol* 198: 111–132.
- do Nascimento SN, Charao MF, Moro AM et al. (2014). Evaluation of toxic metals and essential elements in children with learning disabilities from a rural area of southern Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 11: 10806–10823.
- Emory E, Ansari Z, Pattillo R et al. (2003). Maternal blood lead effects on infant intelligence at age 7 months. *Am J Obstet Gynecol* 188: S26–S32.
- Ernhart CB, Greene T (1990). Low-level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: language development. *Arch Environ Health* 45: 342–354.
- Ethier AA, Muckle G, Bastien C et al. (2012). Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: a prospective electrophysiological study in school-aged children. *Neurotoxicology* 33: 1075–1085.
- Ethier AA, Muckle G, Jacobson SW et al. (2015). Assessing new dimensions of attentional functions in children prenatally exposed to environmental contaminants using an adapted Posner paradigm. *Neurotoxicol Teratol* 51: 27–34.
- Fergusson DM, Horwood LJ (1993). The effects of lead levels on the growth of word recognition in middle childhood.

- Int J Epidemiol 22 (5): 891–897. <https://doi.org/10.1093/ije/22.5.891>.
- Flora S (2002). Nutritional components modify metal absorption, toxic response and chelation therapy. *J Nutr Environ Med* 12: 53–67.
- Flora G, Gupta D, Tiwari A (2012). Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdiscip Toxicol* 5: 47–58.
- Fonseca Mde F, Dorea JG, Bastos WR et al. (2008). Poor psychometric scores of children living in isolated riverine and agrarian communities and fish-methylmercury exposure. *Neurotoxicology* 29: 1008–1015.
- Forns J, Lertxundi N, Aranbarri A et al. (2012a). Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological development up to two years of life. *Environ Int* 45: 72–77.
- Forns J, Torrent M, Garcia-Esteban R et al. (2012b). Longitudinal association between early life socio-environmental factors and attention function at the age 11 years. *Environ Res* 117: 54–59.
- Forns J, Torrent M, Garcia-Esteban R et al. (2012c). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and child neuropsychological development in 4-year-olds: an analysis per congener and specific cognitive domain. *Sci Total Environ* 432: 338–343.
- Forns J, Fort M, Casas M et al. (2014). Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years. *Neurotoxicology* 40: 16–22.
- Fortin MC, Cory-Slechta DA, Ohman-Strickland P et al. (2012). Increased lead biomarker levels are associated with changes in hormonal response to stress in occupationally exposed male participants. *Environ Health Perspect* 120: 278.
- Freire C, Ramos R, Lopez-Espinosa MJ et al. (2010). Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain. *Environ Res* 110: 96–104.
- Gascon M, Vrijheid M, Martinez D et al. (2011). Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. *Environ Int* 37: 605–611.
- Gaum PM, Esser A, Schettgen T et al. (2014). Prevalence and incidence rates of mental syndromes after occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *Int J Hyg Environ Health* 217: 765–774.
- Gendron AD, Bishop CA, Fortin R et al. (1997). In vivo testing of the functional integrity of the corticosterone-producing axis in mudpuppy (amphibia) exposed to chlorinated hydrocarbons in the wild. *Environ Toxicol Chem* 16: 1694–1706.
- Gladen BC, Rogan WJ (1991). Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr* 119: 58–63.
- Goldey ES, Crofton KM (1998). Thyroxine replacement attenuates hypothyroxinemia, hearing loss, and motor deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 in rats. *Toxicol Sci* 45: 94–105.
- Gore AC, Wu TJ, Oung T et al. (2002). A novel mechanism for endocrine-disrupting effects of polychlorinated biphenyls: direct effects on gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neuroendocrinol* 14: 814–823.
- Grandjean P, Landrigan PJ (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 368: 2167–2178.
- Grandjean P, Weihe P, White RF et al. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 19: 417–428.
- Grandjean P, Weihe P, White RF et al. (1998). Cognitive performance of children prenatally exposed to “safe” levels of methylmercury. *Environ Res* 77: 165–172.
- Grandjean P, White RF, Nielsen A et al. (1999). Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environ Health Perspect* 107: 587–591.
- Grandjean P, Weihe P, Burse VW et al. (2001). Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 23: 305–317.
- Grandjean P, Weihe P, Nielsen F et al. (2012). Neurobehavioral deficits at age 7 years associated with prenatal exposure to toxicants from maternal seafood diet. *Neurotoxicol Teratol* 34: 466–472.
- Grandjean P, Weihe P, Debes F et al. (2014). Neurotoxicity from prenatal and postnatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 43: 39–44.
- Gray KA, Klebanoff MA, Brock JW et al. (2005). In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children. *Am J Epidemiol* 162: 17–26.
- Guidetti P, Giacobazzi A, Zanoli P et al. (1992). Prenatal exposure of rats to methylmercury: increased sensitivity of the GABA-benzodiazepine receptor functions. *Chem Spec Bioavailab* 4: 365–371.
- Gump BB, Stewart P, Reihman J (2008). Low-level prenatal and postnatal blood lead exposure and adrenocortical responses to acute stress in children. *Environ Health Perspect* 116: 249.
- Guo YL, Lai TJ, Chen SJ et al. (1995). Gender-related decrease in Raven’s progressive matrices scores in children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and related contaminants. *Bull Environ Contam Toxicol* 55: 8–13.
- Gustin K, Tofail F, Mehrin F et al. (2017). Methylmercury exposure and cognitive abilities and behavior at 10 years of age. *Environ Int* 102: 97–105.
- Harvey PG, Hamlin MW, Kumar R et al. (1984). Blood lead, behaviour and intelligence test performance in preschool children. *Sci Total Environ* 40: 45–60.
- Hintelmann H (2010). Organomercurials. Their formation and pathways in the environment. *Met Ions Life Sci* 7: 365–401.
- Hohmann CF, Berger-Sweeney J (1998). Cholinergic regulation of cortical development and plasticity. New twists to an old story. *Perspect Dev Neurobiol* 5: 401–425.
- Hong YS, Kim YM, Lee KE (2012). Methylmercury exposure and health effects. *J Prev Med Public Health* 45: 353–363.
- Hontela A, Dumont P, Ducloux D et al. (1995). Endocrine and metabolic dysfunction in yellow perch, *Perca flavescens*, exposed to organic contaminants and heavy metals in the St. Lawrence River. *Environ Toxicol Chem* 14: 725–731.
- Hou S, Yuan L, Jin P et al. (2013). A clinical study of the effects of lead poisoning on the intelligence and

- neurobehavioral abilities of children. *Theor Biol Med Model* 10: 13.
- Hsi HC, Jiang CB, Yang TH et al. (2014). The neurological effects of prenatal and postnatal mercury/methylmercury exposure on three-year-old children in Taiwan. *Chemosphere* 100: 71–76.
- Huang PC, Su PH, Chen HY et al. (2012). Childhood blood lead levels and intellectual development after ban of leaded gasoline in Taiwan: a 9-year prospective study. *Environ Int* 40: 88–96.
- Hubbs-Tait L, Mulugeta A, Bogale A et al. (2009). Main and interaction effects of iron, zinc, lead, and parenting on children's cognitive outcomes. *Dev Neuropsychol* 34: 175–195.
- Hwang L (2007). Environmental stressors and violence: lead and polychlorinated biphenyls. *Rev Environ Health* 22: 313–328.
- Ikeno T, Miyashita C, Nakajima S et al. (2018). Effects of low-level prenatal exposure to dioxins on cognitive development in Japanese children at 42months. *Sci Total Environ* 618: 1423–1430.
- Jacobson JL, Jacobson SW (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 335: 783–789.
- Jacobson JL, Jacobson SW (2002). Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood. *J Toxicol Clin Toxicol* 40: 467–475.
- Jacobson JL, Jacobson SW (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr* 143: 780–788.
- Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE (1990). Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 116: 38–45.
- Jacobson JL, Muckle G, Ayotte P et al. (2015). Relation of prenatal methylmercury exposure from environmental sources to childhood IQ. *Environ Health Perspect* 123: 827–833.
- Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J et al. (2007). Fish consumption in pregnancy, cord blood mercury level and cognitive and psychomotor development of infants followed over the first three years of life: Krakow epidemiologic study. *Environ Int* 33: 1057–1062.
- Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J et al. (2008). Prenatal low-level lead exposure and developmental delay of infants at age 6 months (Krakow inner city study). *Int J Hyg Environ Health* 211: 345–351.
- Jedrychowski W, Perera FP, Jankowski J et al. (2009). Very low prenatal exposure to lead and mental development of children in infancy and early childhood: Krakow prospective cohort study. *Neuroepidemiology* 32: 270–278.
- Jeong KS, Park H, Ha E et al. (2015). Evidence that cognitive deficit in children is associated not only with iron deficiency, but also with blood lead concentration: a preliminary study. *J Trace Elem Med Biol* 29: 336–341.
- Jiang YM, Long LL, Zhu XY et al. (2008). Evidence for altered hippocampal volume and brain metabolites in workers occupationally exposed to lead: a study by magnetic resonance imaging and (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Toxicol Lett* 181: 118–125.
- Julvez J, Debes F, Weihe P et al. (2010). Sensitivity of continuous performance test (CPT) at age 14 years to developmental methylmercury exposure. *Neurotoxicol Teratol* 32: 627–632.
- Julvez J, Smith GD, Golding J et al. (2013). Prenatal methylmercury exposure and genetic predisposition to cognitive deficit at age 8 years. *Epidemiology* 24: 643–650.
- Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP et al. (2008). Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect* 116: 243–248.
- Kabuto M (1986). Acute endocrine effects of a single administration of methylmercury chloride (MMC) in rats. *Endocrinol Jpn* 33: 683–690.
- Kaur P, Aschner M, Syversen T (2006). Glutathione modulation influences methyl mercury induced neurotoxicity in primary cell cultures of neurons and astrocytes. *Neurotoxicology* 27: 492–500.
- Kienast T, Heinz A (2006). Dopamine and the diseased brain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 5: 109–131.
- Kim Y, Cho SC, Kim BN et al. (2010). Association between blood lead levels (<5 mug/dL) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in school-aged Korean children. *Sci Total Environ* 408: 5737–5743.
- Kodavanti PR (2006). Neurotoxicity of persistent organic pollutants: possible mode(s) of action and further considerations. *Dose-Response* 3: 273–305.
- Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA et al. (1996). Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 97: 700–706.
- Kordas K, Canfield RL, Lopez P et al. (2006). Deficits in cognitive function and achievement in Mexican first-graders with low blood lead concentrations. *Environ Res* 100: 371–386.
- Kothari S, Kruse D, Karimi R et al. (2015). High mercury seafood consumption associated with fatigue at specialty medical clinics on Long Island, NY. *Prev Med Rep* 2: 798–802.
- Kotok D, Kotok R, Heriot JT (1977). Cognitive evaluation of children with elevated blood lead levels. *Am J Dis Child* 131: 791–793.
- Kyriklaki A, Vafeiadi M, Kampouri M et al. (2016). Prenatal exposure to persistent organic pollutants in association with offspring neuropsychological development at 4years of age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *Environ Int* 97: 204–211.
- Lai TJ, Guo YL, Guo NW et al. (2001). Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children: a longitudinal study in Taiwan. *Br J Psychiatry Suppl* 40: s49–s52.
- Lam HS, Kwok KM, Chan PH et al. (2013). Long term neurocognitive impact of low dose prenatal methylmercury exposure in Hong Kong. *Environ Int* 54: 59–64.
- Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P et al. (2000). Cognitive deficits associated with blood lead concentrations

- <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 115: 521–529.
- Lee MJ, Chou MC, Chou WJ et al. (2018). Heavy Metals' effect on susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder: implication of Lead, Cadmium, and Antimony. *Int J Environ Res Public Health* 15.
- Leret M, Garcia-Uceda F, Antonio M (2002). Effects of maternal lead administration on monoaminergic, GABAergic and glutamatergic systems. *Brain Res Bull* 58: 469–473.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED et al. (2012). *Neuropsychological assessment*, Oxford University Press, Oxford, England.
- Li P, Feng X, Qiu G (2010). Methylmercury exposure and health effects from rice and fish consumption: a review. *Int J Environ Res Public Health* 7: 2666–2691.
- Lin CC, Chen YC, Su FC et al. (2013). In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age. *Environ Res* 123: 52–57.
- Lindström H, Luthman J, Oskarsson A et al. (1991). Effects of long-term treatment with methyl mercury on the developing rat brain. *Environ Res* 56: 158–169.
- Liu J, Chen Y, Gao D et al. (2014). Prenatal and postnatal lead exposure and cognitive development of infants followed over the first three years of life: a prospective birth study in the Pearl River Delta region, China. *Neurotoxicology* 44: 326–334.
- Llop S, Ballester F, Murcia M et al. (2017). Prenatal exposure to mercury and neuropsychological development in young children: the role of fish consumption. *Int J Epidemiol* 46: 827–838.
- Love OP, Shutt LJ, Silfies JS et al. (2003). Effects of dietary PCB exposure on adrenocortical function in captive American kestrels (*Falco sparverius*). *Ecotoxicology* 12: 199–208.
- Marques RC, Dorea JG, Leao RS et al. (2012). Role of methylmercury exposure (from fish consumption) on growth and neurodevelopment of children under 5 years of age living in a transitioning (tin-mining) area of the western Amazon, Brazil. *Arch Environ Contam Toxicol* 62: 341–350.
- Mason LH, Harp JP, Han DY (2014). Pb neurotoxicity: neuropsychological effects of lead toxicity. *Biomed Res Int* 2014: 840547.
- Mendelsohn AL, Dreyer BP, Fierman AH et al. (1998). Low-level lead exposure and behavior in early childhood. *Pediatrics* 101: E10.
- Mendelsohn AL, Dreyer BP, Fierman AH et al. (1999). Low-level lead exposure and cognitive development in early childhood. *J Dev Behav Pediatr* 20: 425–431.
- Min MO, Singer LT, Kirchner HL et al. (2009). Cognitive development and low-level lead exposure in poly-drug exposed children. *Neurotoxicol Teratol* 31: 225–231.
- Minder B, Das-Smaal EA, Orlebeke JF (1998). Cognition in children does not suffer from very low lead exposure. *J Learn Disabil* 31: 494–502.
- Miranda A, Sousa N (2018). Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development. *Brain Behav* 8: e00920.
- Mohan VR, Sharma S, Ramanujam K et al. (2014). Effects of elevated blood lead levels in preschool children in urban Vellore. *Indian Pediatr* 51: 621–625.
- Morse DC, Wehler EK, Wesseling W et al. (1996). Alterations in rat brain thyroid hormone status following pre- and post-natal exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *Toxicol Appl Pharmacol* 136: 269–279.
- Mostafa GA, El-Shahawi HH, Mokhtar A (2009). Blood lead levels in Egyptian children from high and low lead-polluted areas: impact on cognitive function. *Acta Neurol Scand* 120: 30–37.
- Myers GJ, Marsh DO, Davidson PW et al. (1995). Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology* 16: 653–664.
- Myers GJ, Davidson PW, Cox C et al. (2003). Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 361: 1686–1692.
- Neal AP, Guilarte TR (2013). Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicol Res* 2: 99–114.
- Needleman HL, Schell A, Bellinger D et al. (1990). The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. *N Engl J Med* 322: 83–88.
- Neugebauer J, Wittsiepe J, Kasper-Sonnenberg M et al. (2015). The influence of low level pre- and perinatal exposure to PCDD/Fs, PCBs, and lead on attention performance and attention-related behavior among German school-aged children: results from the Duisburg birth cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 218: 153–162.
- Newman J, Aucompaugh AG, Schell LM et al. (2006). PCBs and cognitive functioning of Mohawk adolescents. *Neurotoxicol Teratol* 28: 439–445.
- Newman J, Behforooz B, Khuzwayo AG et al. (2014). PCBs and ADHD in Mohawk adolescents. *Neurotoxicol Teratol* 42: 25–34.
- Ng S, Lin CC, Jeng SF et al. (2015). Mercury, APOE, and child behavior. *Chemosphere* 120: 123–130.
- Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A et al. (2010). Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res* 110: 476–483.
- Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM et al. (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry* 63: 325–331.
- Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G et al. (2010). Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry* 51: 58–65.
- Oberto A, Marks N, Evans HL et al. (1996). Lead (Pb+2) promotes apoptosis in newborn rat cerebellar neurons: pathological implications. *J Pharmacol Exp Ther* 279: 435–442.
- Olympio KP, Oliveira PV, Naozuka J et al. (2010). Surface dental enamel lead levels and antisocial behavior in Brazilian adolescents. *Neurotoxicol Teratol* 32: 273–279.

- Orenstein ST, Thurston SW, Bellinger DC et al. (2014). Prenatal organochlorine and methylmercury exposure and memory and learning in school-age children in communities near the New Bedford Harbor superfund site, Massachusetts. *Environ Health Perspect* 122: 1253–1259.
- Palumbo DR, Cox C, Davidson PW et al. (2000). Association between prenatal exposure to methylmercury and cognitive functioning in Seychellois children: a reanalysis of the McCarthy scales of Children's ability from the main cohort study. *Environ Res* 84: 81–88.
- Parajuli RP, Umezaki M, Fujiwara T et al. (2015). Association of cord blood levels of lead, arsenic, and zinc and home environment with children neurodevelopment at 36 months living in Chitwan Valley, Nepal. *PLoS One* 10: e0120992.
- Park HY, Hertz-Picciotto I, Sovcikova E et al. (2010). Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environ Health* 9: 51.
- Patandin S, Lanting CI, Mulder PG et al. (1999). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 134: 33–41.
- Plusquellec P, Lanoix D (2013). Adverse effects of pollution on mental health: the stress hypothesis. *Evid Based Med* 1: 9.
- Plusquellec P, Muckle G, Dewailly E et al. (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology* 31: 17–25.
- Polanska K, Jurewicz J, Hanke W (2013). Review of current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit/hyperactivity disorder in children. *Int J Occup Med Environ Health* 26: 16–38.
- Porterfield SP (2000). Thyroidal dysfunction and environmental chemicals—potential impact on brain development. *Environ Health Perspect* 108: 433–438.
- Prpic-Majic D, Bobicc J, Simicc D et al. (2000). Lead absorption and psychological function in Zagreb (Croatia) school children. *Neurotoxicol Teratol* 22: 347–356.
- Ribas-Fito N, Sala M, Kogevinas M et al. (2001). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 55: 537–546.
- Ris MD, Dietrich KN, Succop PA et al. (2004). Early exposure to lead and neuropsychological outcome in adolescence. *J Int Neuropsychol Soc* 10: 261–270.
- Rock KD, Patisaul HB (2018). Environmental mechanisms of neurodevelopmental toxicity. *Curr Environ Health Rep* 5: 145–157.
- Rodrigues EG, Bellinger DC, Valeri L et al. (2016). Neurodevelopmental outcomes among 2- to 3-year-old children in Bangladesh with elevated blood lead and exposure to arsenic and manganese in drinking water. *Environ Health* 15: 44.
- Rosenbloom MJ, Sullivan ED, Pffefferbaum A (2010). Effect of neurotoxins on brain tissue and function revealed through in vivo imaging and spectroscopy. In: GJ Harry, HA Tilson (Eds.), *Neurotoxicology*, third edn Informa Healthcare, New York, NY.
- Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC et al. (2010). Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol* 171: 593–601.
- Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC et al. (2012). Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 166: 1123–1131.
- Saint-Amour D, Roy MS, Bastien C et al. (2006). Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology* 27: 567–578.
- Sakamoto M, Nakano A, Kajiwara Y et al. (1993). Effects of methyl mercury in postnatal developing rats. *Environ Res* 61: 43–50.
- Seegal R, Bush B, Brosch K (1985). Polychlorinated biphenyls induce regional changes in brain norepinephrine concentrations in adult rats. *Neurotoxicology* 6: 13–23.
- Seegal R, Brosch K, Bush B (1986). Regional alterations in serotonin metabolism induced by oral exposure of rats to polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology* 7: 155–165.
- Shanker G, Aschner M (2001). Identification and characterization of uptake systems for cystine and cysteine in cultured astrocytes and neurons: evidence for methylmercury-targeted disruption of astrocyte transport. *J Neurosci Res* 66: 998–1002.
- Shanker G, Aschner M (2003). Methylmercury-induced reactive oxygen species formation in neonatal cerebral astrocytic cultures is attenuated by antioxidants. *Mol Brain Res* 110: 85–91.
- Sharifi A, Baniasadi S, Jorjani M et al. (2002). Investigation of acute lead poisoning on apoptosis in rat hippocampus in vivo. *Neurosci Lett* 329: 45–48.
- Sobolewski M, Conrad K, Marvin E et al. (2018). Endocrine active metals, prenatal stress and enhanced neurobehavioral disruption. *Horm Behav* 101: 36–49.
- Solon O, Riddell TJ, Quimbo SA et al. (2008). Associations between cognitive function, blood lead concentration, and nutrition among children in the Central Philippines. *J Pediatr* 152: 237–243.
- Sovcikova E, Wimmerova S, Stremy M et al. (2015). Simple reaction time in 8-9-year old children environmentally exposed to PCBs. *Neurotoxicology* 51: 138–144.
- Stewart PW, Reihman J, Lonky EI et al. (2003). Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol* 25: 11–22.
- Stewart P, Reihman J, Gump B et al. (2005). Response inhibition at 8 and 9 1/2 years of age in children prenatally exposed to PCBs. *Neurotoxicol Teratol* 27: 771–780.
- Stewart PW, Sargent DM, Reihman J et al. (2006). Response inhibition during differential reinforcement of low rates (DRL) schedules may be sensitive to low-level polychlorinated biphenyl, methylmercury, and lead exposure in children. *Environ Health Perspect* 114: 1923–1929.
- Stewart PW, Lonky E, Reihman J et al. (2008). The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environ Health Perspect* 116: 1416–1422.

- Stiles KM, Bellinger DC (1993). Neuropsychological correlates of low-level lead exposure in school-age children: a prospective study. *Neurotoxicol Teratol* 15: 27–35.
- Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F et al. (2007). Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology* 28: 1170–1177.
- Surkan PJ, Wypij D, Trachtenberg F et al. (2009). Neuropsychological function in school-age children with low mercury exposures. *Environ Res* 109: 728–733.
- Taber KH, Hurley RA (2008). Mercury exposure: effects across the lifespan. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20: iv-389.
- Tatsuta N, Nakai K, Murata K et al. (2014). Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res* 133: 321–326.
- Taylor CM, Kordas K, Golding J et al. (2017). Effects of low-level prenatal lead exposure on child IQ at 4 and 8 years in a UK birth cohort study. *Neurotoxicology* 62: 162–169.
- Tellez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C et al. (2006). Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics* 118: e323–e330.
- Thatcher RW, Lester ML, McAlaster R et al. (1982). Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children. *Arch Environ Health* 37: 159–166.
- Tong S, Baghurst P, McMichael A et al. (1996). Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port Pirie cohort study. *BMJ* 312: 1569–1575.
- Tong S, von Schirnding YE, Prapamontol T (2000). Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull World Health Organ* 78: 1068–1077.
- Torrente M, Colomina MT, Domingo JL (2005). Metal concentrations in hair and cognitive assessment in an adolescent population. *Biol Trace Elem Res* 104: 215–221.
- US EPA (1998). Guidelines for neurotoxicity risk assessment. United States Environmental Protection Agency. *Fed Regist* 63: 26926–26951.
- Vega-Dienstmaier JM, Salinas-Pielago JE, Gutierrez-Campos Mdel R et al. (2006). Lead levels and cognitive abilities in Peruvian children. *Rev Bras Psiquiatr* 28: 33–39.
- Vejrup K, Schjolberg S, Knutsen HK et al. (2016). Prenatal methylmercury exposure and language delay at three years of age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int* 92-93: 63–69.
- Verner MA, Hart JE, Sagiv SK et al. (2015). Measured prenatal and estimated postnatal levels of polychlorinated biphenyls (PCBs) and ADHD-related behaviors in 8-year-old children. *Environ Health Perspect* 123: 888–894.
- Vreugdenhil HJ, Lanting CI, Mulder PG et al. (2002). Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J Pediatr* 140: 48–56.
- Vreugdenhil HJ, Mulder PG, Emmen HH et al. (2004). Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology* 18: 185–193.
- Walkowiak J, Altmann L, Kramer U et al. (1998). Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotoxicol Teratol* 20: 511–521.
- Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A et al. (2001). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 358: 1602–1607.
- Wang Q, Luo W, Zhang W et al. (2011). Involvement of DMT1 + IRE in the transport of lead in an in vitro BBB model. *Toxicol In Vitro* 25: 991–998.
- Wang Y, Chen A, Dietrich KN et al. (2014). Postnatal exposure to methyl mercury and neuropsychological development in 7-year-old urban inner-city children exposed to lead in the United States. *Child Neuropsychol* 20: 527–538.
- Wasserman G, Graziano JH, Factor-Litvak P et al. (1992). Independent effects of lead exposure and iron deficiency anemia on developmental outcome at age 2 years. *J Pediatr* 121: 695–703.
- Wasserman GA, Graziano JH, Factor-Litvak P et al. (1994). Consequences of lead exposure and iron supplementation on childhood development at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 16: 233–240.
- Wasserman GA, Liu X, Lolocono NJ et al. (1997). Lead exposure and intelligence in 7-year-old children: the Yugoslavia Prospective Study. *Environ Health Perspect* 105: 956–962.
- Wasserman GA, Liu X, Popovac D et al. (2000). The Yugoslavia Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicol Teratol* 22: 811–818.
- Watson GE, van Wijngaarden E, Love TM et al. (2013). Neurodevelopmental outcomes at 5 years in children exposed prenatally to maternal dental amalgam: the Seychelles child development nutrition study. *Neurotoxicol Teratol* 39: 57–62.
- Weihe P, Hansen JC, Murata K et al. (2002). Neurobehavioral performance of Inuit children with increased prenatal exposure to methylmercury. *Int J Circumpolar Health* 61: 41–49.
- Wells PG, Bhatia S, Drake DM et al. (2016). Fetal oxidative stress mechanisms of neurodevelopmental deficits and exacerbation by ethanol and methamphetamine. *Birth Defects Res C Embryo Today* 108: 108–130.
- White RF, Palumbo CL, Yurgelun-Todd DA et al. (2011). Functional MRI approach to developmental methylmercury and polychlorinated biphenyl neurotoxicity. *Neurotoxicology* 32: 975–980.
- White BM, Bonilha HS, Ellis C (2016). Racial/ethnic differences in childhood blood lead levels among children < 72 months of age in the United States: a systematic review of the literature. *J Racial Ethn Health Disparities* 3: 145–153.
- Wigg NR, Vimpani GV, McMichael AJ et al. (1988). Port Pirie cohort study: childhood blood lead and neuropsychological

- development at age two years. *J Epidemiol Community Health* 42: 213–219.
- Winneke G, Bucholski A, Heinzow B et al. (1998). Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol Lett* 102–103: 423–428.
- Winneke G, Kramer U, Sucker K et al. (2005). PCB-related neurodevelopmental deficit may be transient: follow-up of a cohort at 6 years of age. *Environ Toxicol Pharmacol* 19: 701–706.
- Yang D, Lein PJ (2010). Polychlorinated biphenyls increase apoptosis in the developing rat brain. *Curr Neurobiol* 1: 70–76.
- Yegambaram M, Manivannan B, Beach TG et al. (2015). Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease: a review. *Curr Alzheimer Res* 12: 116–146.
- Yokel RA (2006). Blood-brain barrier flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metal-induced neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 10: 223–253.
- Yorifuji T, Debes F, Weihe P et al. (2011). Prenatal exposure to lead and cognitive deficit in 7- and 14-year-old children in the presence of concomitant exposure to similar molar concentration of methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 33: 205–211.
- Young GB, DeRubeis DA (1998). Metabolic encephalopathies. In: GB Young, AH Ropper, CF Bolton (Eds.), *Coma and impaired consciousness*. McGraw Hill, New York.
- Yu D (2016). Polychlorinated biphenyls (PCBs) toxicity: what is the biologic fate of PCBs in humans?, [online]. Retrieved from U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=30&po=9>.
- Yuan Y, Atchison WD (2003). Electrophysiological studies of neurotoxicants on central synaptic transmission in acutely isolated brain slices. *Curr Protoc Toxicol* chapter 11: Unit11.11.
- Yuan W, Holland SK, Cecil KM et al. (2006). The impact of early childhood lead exposure on brain organization: a functional magnetic resonance imaging study of language function. *Pediatrics* 118: 971–977.
- Zailina H, Junidah R, Josephine Y et al. (2008). The influence of low blood lead concentrations on the cognitive and physical development of primary school children in Malaysia. *Asia Pac J Public Health* 20: 317–326.
- Zanolli P, Truzzi C, Veneri C et al. (1997). Prenatal exposure to methylmercury during late gestation affects cerebral opiate system in rat offspring. *Environ Res* 74: 48–53.
- Zhang H, Yolton K, Webster GM et al. (2017). Prenatal PBDE and PCB exposures and reading, cognition, and externalizing behavior in children. *Environ Health Perspect* 125: 746–752.

FURTHER READING

- White RF, Campbell R, Echeverria D et al. (2009). Assessment of neuropsychological trajectories in longitudinal population-based studies of children. *J Epidemiol Community Health* 63: i15–i26.

RÉFÉRENCES

- Achatz, R. W., de Vasconcellos, A. C. S., Pereira, L., Viana, P. V. S., & Basta, P. C. (2021). Impacts of the Goldmining and Chronic Methylmercury Exposure on the Good-Living and Mental Health of Mundurucu Native Communities in the Amazon Basin. *Int J Environ Res Public Health*, *18*(17). <https://doi.org/10.3390/ijerph18178994>
- Adamou, T. Y., Riva, M., Muckle, G., Laouan Sidi, E. A., Lemire, M., & Ayotte, P. (2020). Blood mercury and plasma polychlorinated biphenyls concentrations in pregnant Inuit women from Nunavik: Temporal trends, 1992-2017. *Sci Total Environ*, *743*, 140495. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140495>
- Adrian-Ventura, J., Costumero, V., Parcet, M. A., & Avila, C. (2019). Linking personality and brain anatomy: a structural MRI approach to Reinforcement Sensitivity Theory. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *14*(3), 329-338. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz011>
- Alexander, W. H., & Brown, J. W. (2019). The Role of the Anterior Cingulate Cortex in Prediction Error and Signaling Surprise. *Top Cogn Sci*, *11*(1), 119-135. <https://doi.org/10.1111/tops.12307>
- Aluja, A., & Blanch, A. (2011). Neuropsychological Behavioral Inhibition System (BIS) and Behavioral Approach System (BAS) assessment: a shortened Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire version (SPSRQ-20). *J Pers Assess*, *93*(6), 628-636. <https://doi.org/10.1080/00223891.2011.608760>
- Aluja, A., & Torrubia, R. (2004). Hostility-aggressiveness, sensation seeking, and sex hormones in men: re-exploring their relationship. *Neuropsychobiology*, *50*(1), 102-107. <https://doi.org/10.1159/000077947>
- Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*, *27*(1-2), 3-18. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00005-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00005-8)
- Angus, W. G., Mousa, M. A., Vargas, V. M., Quensen, J. F., Boyd, S. A., & Contreras, M. L. (1997). Inhibition of L-aromatic amino acid decarboxylase by polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology*, *18*(3), 857-867. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9339832>
- Antunes Dos Santos, A., Appel Hort, M., Culbreth, M., Lopez-Granero, C., Farina, M., Rocha, J. B., & Aschner, M. (2016). Methylmercury and brain development: A review of recent literature. *J Trace Elem Med Biol*, *38*, 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.03.001>
- Areola, O. O., & Jadhav, A. L. (2001). Low-level lead exposure modulates effects of quinpirole and eticlopride on response rates in a fixed-interval schedule. *Pharmacol Biochem Behav*, *69*(1-2), 151-156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420080>
- Arias-Carrion, O., Stamelou, M., Murillo-Rodriguez, E., Menendez-Gonzalez, M., & Poppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med*, *3*, 24. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-3-24>
- Aschner, M., & Syversen, T. (2005). Methylmercury: recent advances in the understanding of its neurotoxicity. *Ther Drug Monit*, *27*(3), 278-283. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000160275.85450.32>
- Aschner, M., Syversen, T., Souza, D. O., Rocha, J. B., & Farina, M. (2007). Involvement of glutamate and reactive oxygen species in methylmercury neurotoxicity. *Braz J Med Biol Res*, *40*(3), 285-291. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2007000300001>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2011). Diffeomorphic registration using geodesic shooting and Gauss-Newton optimisation. *Neuroimage*, *55*(3), 954-967. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.049>

- Ashburner, J., Hutton, C., Frackowiak, R., Johnsrude, I., Price, C., & Friston, K. (1998). Identifying global anatomical differences: deformation-based morphometry. *Hum Brain Mapp*, 6(5-6), 348-357. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1998\)6:5/6<348::AID-HBM4>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:5/6<348::AID-HBM4>3.0.CO;2-P)
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci*, 28, 403-450. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Auclair, G., & Sappa, M. (2012). Mental Health in Inuit Youth from Nunavik: Clinical Considerations on a Transcultural, Interdisciplinary, Community-oriented Approach. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 21(2), 124-126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548109>
- Auerbach, R. P., Pisoni, A., Bondy, E., Kumar, P., Stewart, J. G., Yendiki, A., & Pizzagalli, D. A. (2017). Neuroanatomical Prediction of Anhedonia in Adolescents. *Neuropsychopharmacology*, 42(10), 2087-2095. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.28>
- Austin, J. L., & Bevan, D. (2011). Using differential reinforcement of low rates to reduce children's requests for teacher attention. *J Appl Behav Anal*, 44(3), 451-461. <https://doi.org/10.1901/jaba.2011.44-451>
- Ayotte, P., Muckle, G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Dewailly, E., & Inuit Cohort, S. (2003). Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environ Health Perspect*, 111(9), 1253-1258. <https://doi.org/10.1289/ehp.6054>
- Bagheri Hosseinabadi, M., Khanjani, N., Mobarake, M. D., & Shir Khanloo, H. (2020). Neuropsychological effects of long-term occupational exposure to mercury among chloralkali workers. *Work*, 66(3), 491-498. <https://doi.org/10.3233/WOR-203194>
- Baghurst, P. A., Tong, S., Sawyer, M. G., Burns, J., & McMichael, A. J. (1999). Sociodemographic and behavioural determinants of blood lead concentrations in children aged 11-13 years. The Port Pirie Cohort Study. *Med J Aust*, 170(2), 63-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10026685>
- Balachandar, R., Bagepally, B. S., Kalahasthi, R., & Haridoss, M. (2020). Blood lead levels and male reproductive hormones: A systematic review and meta-analysis. *Toxicology*, 443, 152574. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152574>
- Balodis, I. M., & Potenza, M. N. (2015). Anticipatory reward processing in addicted populations: a focus on the monetary incentive delay task. *Biol Psychiatry*, 77(5), 434-444. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.020>
- Barkur, R. R., & Bairy, L. K. (2016). Histological study on hippocampus, amygdala and cerebellum following low lead exposure during prenatal and postnatal brain development in rats. *Toxicol Ind Health*, 32(6), 1052-1063. <https://doi.org/10.1177/0748233714545624>
- Barrie, L. A., Gregor, D., Hargrave, B., Lake, R., Muir, D., Shearer, R., Tracey, B., & Bidleman, T. (1992). Arctic contaminants: sources, occurrence and pathways. *Sci Total Environ*, 122(1-2), 1-74. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(92\)90245-n](https://doi.org/10.1016/0048-9697(92)90245-n)
- Barros-Loscertales, A., Meseguer, V., Sanjuan, A., Belloch, V., Parcet, M. A., Torrubia, R., & Avila, C. (2006). Striatum gray matter reduction in males with an overactive behavioral activation system. *Eur J Neurosci*, 24(7), 2071-2074. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05084.x>
- Bartolome, J., Whitmore, W. L., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (1984). Exposure to methylmercury in utero: effects on biochemical development of catecholamine neurotransmitter systems. *Life Sci*, 35(6), 657-670. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90261-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90261-3)
- Basu, N., Klenavic, K., Gamberg, M., O'Brien, M., Evans, D., Scheuhammer, A. M., & Chan, H. M. (2005). Effects of mercury on neurochemical receptor-binding characteristics in wild mink. *Environ Toxicol Chem*, 24(6), 1444-1450. <https://doi.org/10.1897/04-048r.1>
- Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2002). The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci*, 3(7), 563-573. <https://doi.org/10.1038/nrn875>

- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R., & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci*, *19*(13), 5473-5481. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-13-05473.1999>
- Becker, J. B., & Chartoff, E. (2019). Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction. *Neuropsychopharmacology*, *44*(1), 166-183. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0125-6>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.04.004>
- Bélanger, R. E., Muckle, G., Courtemanche, Y., & Poliakova, N. (2020a). *Substance use - Qanuilirpitaa? 2017 - Nunavik Inuit Health Survey*. Quebec, Canada: Nunavik Regional Board of Health and Social Services
- Bélanger, R. E., Muckle, G., Courtemanche, Y., Poliakova, N., Fletcher, C., & Lyonnais, M. C. (2020b). *Gambling, internet and media use - Qanuilirpitaa? 2017 - Nunavik Inuit Health Survey*
- . Nunavik Regional Board of Health and Social Services
- Bellinger, D., Leviton, A., Allred, E., & Rabinowitz, M. (1994). Pre- and postnatal lead exposure and behavior problems in school-aged children. *Environ Res*, *66*(1), 12-30. <https://doi.org/10.1006/enrs.1994.1041>
- Bellinger, D., Leviton, A., Waternaux, C., Needleman, H., & Rabinowitz, M. (1988). Low-level lead exposure, social class, and infant development. *Neurotoxicol Teratol*, *10*(6), 497-503. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(88\)90084-0](https://doi.org/10.1016/0892-0362(88)90084-0)
- Bellinger, D. C. (2008). Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*, *20*(2), 172-177. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f4f97b>
- Benegal, V., Antony, G., Venkatasubramanian, G., & Jayakumar, P. N. (2006). Imaging study : Gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence
- . *Addiction Biology*, *12*(1), 122-132.
- Benes, F. M., Taylor, J. B., & Cunningham, M. C. (2000). Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefrontal cortex during the postnatal period: implications for the development of psychopathology. *Cereb Cortex*, *10*(10), 1014-1027. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007552>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, *57*(1). <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Berghuis, S. A., & Roze, E. (2019). Prenatal exposure to PCBs and neurological and sexual/pubertal development from birth to adolescence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, *49*(6), 133-159. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2019.04.006>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*, *28*(3), 309-369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858756>
- Beyrouty, P., Stampler, C. J., Liu, J. N., Loua, K. M., Kubow, S., & Chan, H. M. (2006). Effects of prenatal methylmercury exposure on brain monoamine oxidase activity and neurobehaviour of rats. *Neurotoxicol Teratol*, *28*(2), 251-259. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2005.12.007>
- Bickel, G., Nord, M., Price, C., Hamilton, W., & Cook, J. (2000). Guide to measuring household food security. Revised.

- Bijttebier, P., Beck, I., Claes, L., & Vandereycken, W. (2009). Gray's Reinforcement Sensitivity Theory as a framework for research on personality-psychopathology associations. *Clin Psychol Rev*, 29(5), 421-430. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.04.002>
- Bjork, J. M., Momenan, R., & Hommer, D. W. (2009). Delay discounting correlates with proportional lateral frontal cortex volumes. *Biol Psychiatry*, 65(8), 710-713. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.023>
- Blanchet, C., & Rochette, L. (2008). *Nutrition and Food Consumption among the Inuit of Nunavik*. Quebec, Canada: Institut national de Santé Publique du Québec & Nunavik Regional Board of Health and Social Services
- Blankstein, K. R. (1975). The sensation seeker and anxiety reactivity: relationships between the sensation-seeking scales and the activity preference questionnaire. *J Clin Psychol*, 31(4), 677-681. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1194425>
- Bleecker, M. L., Ford, D. 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(2), 318-323. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.04.008>
- Bonde, J. P., Toft, G., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Giwercman, A., Spano, M., Manicardi, G. C., Bizzaro, D., Ludwicki, J. K., Zvezday, V., Bonfeld-Jorgensen, E. C., Pedersen, H. S., Jonsson, B. A., Thulstrup, A. M., & Inuendo. (2008). Fertility and markers of male reproductive function in Inuit and European populations spanning large contrasts in blood levels of persistent organochlorines. *Environ Health Perspect*, 116(3), 269-277. <https://doi.org/10.1289/ehp.10700>
- Boomhower, S. R., & Newland, M. C. (2016). Adolescent methylmercury exposure affects choice and delay discounting in mice. *Neurotoxicology*, 57, 136-144. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.09.016>
- Bornoalova, M. A., Cashman-Rolls, A., O'Donnell, J. M., Ettinger, K., Richards, J. B., deWit, H., & Lejuez, C. W. (2009). Risk taking differences on a behavioral task as a function of potential reward/loss magnitude and individual differences in impulsivity and sensation seeking. *Pharmacol Biochem Behav*, 93(3), 258-262. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.10.023>
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Weuve, J., Matthews-Bellinger, J., Gilman, S. E., Wright, R. O., Schwartz, J., & Weisskopf, M. G. (2009). Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder in US young adults. *Arch Gen Psychiatry*, 66(12), 1313-1319. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.164>
- Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, E., Nelson, C. A., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2012a). Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in Inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environ Health Perspect*, 120(4), 608-615. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103828>
- Boucher, O., Jacobson, S. W., Plusquellec, P., Dewailly, E., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., Jacobson, J. L., & Muckle, G. (2012b). Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect*, 120(10), 1456-1461. <https://doi.org/10.1289/ehp.1204976>
- Boucher, O., Muckle, G., & Bastien, C. H. (2009). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environ Health Perspect*, 117(1), 7-16. <https://doi.org/10.1289/ehp.11294>
- Boucher, O., Muckle, G., Jacobson, J. L., Carter, R. C., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., Dewailly, E., & Jacobson, S. W. (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. *Environ Health Perspect*, 122(3), 310-316. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206323>
- Boujbiha, M. A., Hamden, K., Guermazi, F., Bouslama, A., Omezzine, A., Kammoun, A., & El Feki, A. (2009). Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: association with oxidative stress. *Reprod Toxicol*, 28(1), 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.03.011>

- Boyes, W. K., Dourson, M. L., Patterson, J., Tilson, H. A., Sette, W. F., MacPhail, R. C., Li, A. A., & O'Donoghue, J. L. (1997). EPA's neurotoxicity risk assessment guidelines. *Fundam Appl Toxicol*, *40*(2), 175-184. <https://doi.org/10.1006/faat.1997.2388>
- Bozarth, M. A., & Wise, R. A. (1986). Involvement of the ventral tegmental dopamine system in opioid and psychomotor stimulant reinforcement. *NIDA Res Monogr*, *67*, 190-196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3092066>
- Bradette-Laplante, M., Courtemanche, Y., Desrochers-Couture, M., Forget-Dubois, N., Belanger, R. E., Ayotte, P., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., & Muckle, G. (2020). Food insecurity and psychological distress in Inuit adolescents of Nunavik. *Public Health Nutr*, *23*(14), 2615-2625. <https://doi.org/10.1017/S1368980020000117>
- Braunstein, G. D., Dahlgren, J., & Loriaux, D. L. (1978). Hypogonadism in chronically lead-poisoned men. *Infertility*, *1*(1), 33-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12265605>
- Brito, J. A., McNeill, F. E., Chettle, D. R., Webber, C. E., & Vaillancourt, C. (2000). Study of the relationships between bone lead levels and its variation with time and the cumulative blood lead index, in a repeated bone lead survey. *J Environ Monit*, *2*(3), 271-276. <https://doi.org/10.1039/b002855j>
- Brockel, B. J., & Cory-Slechta, D. A. (1998). Lead, attention, and impulsive behavior: changes in a fixed-ratio waiting-for-reward paradigm. *Pharmacol Biochem Behav*, *60*(2), 545-552. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(98\)00023-9](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(98)00023-9)
- Brockel, B. J., & Cory-Slechta, D. A. (1999). Lead-induced decrements in waiting behavior: involvement of D2-like dopamine receptors. *Pharmacol Biochem Behav*, *63*(3), 423-434. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(99\)00033-7](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(99)00033-7)
- Brody, D. J., Pirkle, J. L., Kramer, R. A., Flegal, K. M., Matte, T. D., Gunter, E. W., & Paschal, D. C. (1994). Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988 to 1991). *JAMA*, *272*(4), 277-283. <https://doi.org/10.1001/jama.272.4.277>
- Brown, J. W., & Braver, T. S. (2007). Risk prediction and aversion by anterior cingulate cortex. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *7*(4), 266-277. <https://doi.org/10.3758/cabn.7.4.266>
- 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.07.007>
- Brush, C. J., Ehmann, P. J., Hajcak, G., Selby, E. A., & Alderman, B. L. (2018). Using Multilevel Modeling to Examine Blunted Neural Responses to Reward in Major Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, *3*(12), 1032-1039. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.04.003>
- Burns, J. M., Baghurst, P. A., Sawyer, M. G., McMichael, A. J., & Tong, S. L. (1999). Lifetime low-level exposure to environmental lead and children's emotional and behavioral development at ages 11-13 years. The Port Pirie Cohort Study. *Am J Epidemiol*, *149*(8), 740-749. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009883>
- Byrnes, J. P., Miller, D. C., & Schafer, W. D. (1999a). Gender differences in risk taking : A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *125*(3), 367-383.
- Byrnes, J. P., Miller, D. C., & Schafer, W. D. (1999b). Gender differences in risk taking: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *125*(3), 367-383. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.125.3.367>
- Caballero, A., Granberg, R., & Tseng, K. Y. (2016). Mechanisms contributing to prefrontal cortex maturation during adolescence. *Neurosci Biobehav Rev*, *70*, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.013>

- Cagiano, R., De Salvia, M. A., Renna, G., Tortella, E., Braghiroli, D., Parenti, C., Zanoli, P., Baraldi, M., Annau, Z., & Cuomo, V. (1990). Evidence that exposure to methyl mercury during gestation induces behavioral and neurochemical changes in offspring of rats. *Neurotoxicol Teratol*, *12*(1), 23-28. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(90\)90108-o](https://doi.org/10.1016/0892-0362(90)90108-o)
- Campbell, B. C., Dreber, A., Apicella, C. L., Eisenberg, D. T., Gray, P. B., Little, A. C., Garcia, J. R., Zamore, R. S., & Lum, J. K. (2010). Testosterone exposure, dopaminergic reward, and sensation-seeking in young men. *Physiol Behav*, *99*(4), 451-456. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.12.011>
- Canfield, R. L., Henderson, C. R., Jr., Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A., & Lanphear, B. P. (2003a). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med*, *348*(16), 1517-1526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022848>
- Canfield, R. L., Kreher, D. A., Cornwell, C., & Henderson, C. R., Jr. (2003b). Low-level lead exposure, executive functioning, and learning in early childhood. *Child Neuropsychol*, *9*(1), 35-53. <https://doi.org/10.1076/chin.9.1.35.14496>
- Carpenter, D. O., & Nevin, R. (2010). Environmental causes of violence. *Physiol Behav*, *99*(2), 260-268. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.09.001>
- Carrasco, J. L., Saiz-Ruiz, J., Diaz-Marsa, M., Cesar, J., & Lopez-Ibor, J. J. (1999). Low platelet monoamine oxidase activity in sensation-seeking bullfighters. *CNS Spectr*, *4*(12), 21-24. <https://doi.org/10.1017/s1092852900006787>
- Carton, S., Bungener, C., Montreuil, M., Allilaire, J. F., Widlocher, D., & Jouvent, R. (1992). [Sensation seeking and mood dimensions in depressive states]. *Encephale*, *18*(5), 567-574. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1340805> (Recherche de sensations et dimensions de l'humeur dans les etats depressifs.)
- Carton, S., Morand, P., Bungener, C., & Jouvent, R. (1995). Sensation-seeking and emotional disturbances in depression: relationships and evolution. *J Affect Disord*, *34*(3), 219-225. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(95\)00020-n](https://doi.org/10.1016/0165-0327(95)00020-n)
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *67*(2), 319-333. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319>
- Casey, B. J., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev*, *28*(1), 62-77. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2007.08.003>
- Casey, B. J., & Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *49*(12), 1189-1201; quiz 1285. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.017>
- Caudle, W. M., Richardson, J. R., Delea, K. C., Guillot, T. S., Wang, M., Pennell, K. D., & Miller, G. W. (2006). Polychlorinated biphenyl-induced reduction of dopamine transporter expression as a precursor to Parkinson's disease-associated dopamine toxicity. *Toxicol Sci*, *92*(2), 490-499. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl018>
- Cauli, O., Piedrafita, B., Llansola, M., & Felipo, V. (2013). Gender differential effects of developmental exposure to methyl-mercury, polychlorinated biphenyls 126 or 153, or its combinations on motor activity and coordination. *Toxicology*, *311*(1-2), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.11.016>
- Ceccatelli, S., Bose, R., Edoff, K., Onishchenko, N., & Spulber, S. (2013). Long-lasting neurotoxic effects of exposure to methylmercury during development. *J Intern Med*, *273*(5), 490-497. <https://doi.org/10.1111/joim.12045>
- 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 Med*, *5*(5), e112. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050112>

- Cedillo-Pozos, A., Ternovoy, S. K., & Roldan-Valadez, E. (2020). Imaging methods used in the assessment of environmental disease networks: a brief review for clinicians. *Insights Imaging*, 11(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0814-7>
- Chahal, R., Delevich, K., Kirshenbaum, J. S., Borchers, L. R., Ho, T. C., & Gotlib, I. H. (2021). Sex differences in pubertal associations with fronto-accumbal white matter morphometry: Implications for understanding sensitivity to reward and punishment. *Neuroimage*, 226, 117598. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117598>
- Chakrabarti, S. K., Loua, K. M., Bai, C., Durham, H., & Panisset, J. C. (1998). Modulation of monoamine oxidase activity in different brain regions and platelets following exposure of rats to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, 20(2), 161-168. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)00104-9](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(97)00104-9)
- Cheetham, A., Allen, N. B., Whittle, S., Simmons, J., Yucel, M., & Lubman, D. I. (2017). Orbitofrontal Cortex Volume and Effortful Control as Prospective Risk Factors for Substance Use Disorder in Adolescence. *Eur Addict Res*, 23(1), 37-44. <https://doi.org/10.1159/000452159>
- Chetty, C. S., Vemuri, M. C., Reddy, G. R., & Suresh, C. (2007). Protective effect of 17-beta-estradiol in human neurocellular models of lead exposure. *Neurotoxicology*, 28(2), 396-401. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.03.012>
- Chevrier, C., Sullivan, K., White, R. F., Comtois, C., Cordier, S., & Grandjean, P. (2009). Qualitative assessment of visuospatial errors in mercury-exposed Amazonian children. *Neurotoxicology*, 30(1), 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.09.012>
- Chibowska, K., Korbecki, J., Gutowska, I., Metryka, E., Tarnowski, M., Goschorska, M., Barczak, K., Chlubek, D., & Baranowska-Bosiacka, I. (2020). Pre- and Neonatal Exposure to Lead (Pb) Induces Neuroinflammation in the Forebrain Cortex, Hippocampus and Cerebellum of Rat Pups. *Int J Mol Sci*, 21(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21031083>
- Chiodo, L. M., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*, 26(3), 359-371. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.01.010>
- Chishti, M. A., Fisher, J. P., & Seegal, R. F. (1996). Aroclors 1254 and 1260 reduce dopamine concentrations in rat striatal slices. *Neurotoxicology*, 17(3-4), 653-660. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9086486>
- Cho, S. S., Pellecchia, G., Aminian, K., Ray, N., Segura, B., Obeso, I., & Strafella, A. P. (2013). Morphometric correlation of impulsivity in medial prefrontal cortex. *Brain Topogr*, 26(3), 479-487. <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0270-x>
- Choi, A. L., Budtz-Jorgensen, E., Jorgensen, P. J., Steuerwald, U., Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2008). Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res*, 107(1), 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.07.006>
- Choksi, N. Y., Kodavanti, P. R., Tilson, H. A., & Booth, R. G. (1997). Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) on brain tyrosine hydroxylase activity and dopamine synthesis in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 39(1), 76-80. <https://doi.org/10.1006/faat.1997.2351>
- 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. *Environ Pollut*, 250, 960-968. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.105>
- Cleary, J. O. S. H., & Guimarães, A. R. (2014). Magnetic Resonance Imaging. In L. M. McManus & R. N. Mitchell (Eds.), *Pathobiology of Human Disease* (pp. 3987-4004). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.07609-7>
- Coccini, T., Randine, G., Candura, S. M., Nappi, R. E., Prockop, L. D., & Manzo, L. (2000). Low-level exposure to methylmercury modifies muscarinic cholinergic receptor binding characteristics in rat brain and

- lymphocytes: physiologic implications and new opportunities in biologic monitoring. *Environ Health Perspect*, 108(1), 29-33. <https://doi.org/10.1289/ehp.0010829>
- Cory-Slechta, D. A., O'Mara, D. J., & Brockel, B. J. (1998). Nucleus accumbens dopaminergic mediation of fixed interval schedule-controlled behavior and its modulation by low-level lead exposure. *J Pharmacol Exp Ther*, 286(2), 794-805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694936>
- Cory-Slechta, D. A., Pazmino, R., & Bare, C. (1997). The critical role of nucleus accumbens dopamine systems in the mediation of fixed interval schedule-controlled operant behavior. *Brain Res*, 764(1-2), 253-256. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9295219>
- Cory-Slechta, D. A., Pokora, M. J., & Preston, R. A. (1996). The effects of dopamine agonists on fixed interval schedule-controlled behavior are selectively altered by low-level lead exposure. *Neurotoxicol Teratol*, 18(5), 565-575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8888021>
- Cory-Slechta, D. A., Pokora, M. J., & Widzowski, D. V. (1992). Postnatal lead exposure induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist. *Brain Res*, 598(1-2), 162-172. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90180-h](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90180-h)
- Cory-Slechta, D. A., Sobolewski, M., Varma, G., & Schneider, J. S. (2017). Developmental Lead and/or Prenatal Stress Exposures Followed by Different Types of Behavioral Experience Result in the Divergence of Brain Epigenetic Profiles in a Sex, Brain Region, and Time-Dependent Manner: Implications for Neurotoxicology. *Curr Opin Toxicol*, 6, 60-70. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.09.004>
- Costa, L. G., Aschner, M., Bowman, A. B., & Richardson, J. R. (2018). Toxicology of the Nervous System ☆. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00206-3>
- Cowell, W. J., & Wright, R. J. (2017). Sex-Specific Effects of Combined Exposure to Chemical and Non-chemical Stressors on Neuroendocrine Development: a Review of Recent Findings and Putative Mechanisms. *Curr Environ Health Rep*, 4(4), 415-425. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0165-9>
- Crawford, J. R., & Henry, J. D. (2004). The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*, 43(Pt 3), 245-265. <https://doi.org/10.1348/0144665031752934>
- Cross, C. P., Cyrenne, D. L., & Brown, G. R. (2013). Sex differences in sensation-seeking: a meta-analysis. *Sci Rep*, 3, 2486. <https://doi.org/10.1038/srep02486>
- Dallaire, F., Dewailly, E., Muckle, G., & Ayotte, P. (2003). Time trends of persistent organic pollutants and heavy metals in umbilical cord blood of Inuit infants born in Nunavik (Quebec, Canada) between 1994 and 2001. *Environ Health Perspect*, 111(13), 1660-1664. <https://doi.org/10.1289/ehp.6269>
- Dallaire, R., Dewailly, E., 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. *Environ Res*, 134, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.023>
- Daniel, R., & Pollmann, S. (2014). A universal role of the ventral striatum in reward-based learning: evidence from human studies. *Neurobiol Learn Mem*, 114, 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.05.002>
- Danscher, G., Hall, E., Fredens, K., Fjerdingsstad, E., & Fjerdingsstad, E. J. (1975). Heavy metals in the amygdala of the rat: zinc, lead and copper. *Brain Res*, 94(1), 167-172. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90887-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90887-2)
- De Pascalis, V., Valerio, E., Santoro, M., & Cacace, I. (2007). Neuroticism-Anxiety, Impulsive-Sensation Seeking and autonomic responses to somatosensory stimuli. *Int J Psychophysiol*, 63(1), 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.06.004>
- Debes, F., Weihe, P., & Grandjean, P. (2016). Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. *Cortex*, 74, 358-369. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.017>

- Delgado, M. R., Miller, M. M., Inati, S., & Phelps, E. A. (2005). An fMRI study of reward-related probability learning. *Neuroimage*, 24(3), 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.002>
- Demidenko, M. I., Huntley, E. D., Weigard, A. S., Keating, D. P., & Beltz, A. M. (2022). Neural heterogeneity underlying late adolescent motivational processing is linked to individual differences in behavioral sensation seeking. *J Neurosci Res*, 100(3), 762-779. <https://doi.org/10.1002/jnr.25005>
- Demurie, E., Roeyers, H., Wiersema, J. R., & Sonuga-Barke, E. (2016). No Evidence for Inhibitory Deficits or Altered Reward Processing in ADHD: Data From a New Integrated Monetary Incentive Delay Go/No-Go Task. *J Atten Disord*, 20(4), 353-367. <https://doi.org/10.1177/1087054712473179>
- Desforges, J. P., Sonne, C., Levin, M., Siebert, U., De Guise, S., & Dietz, R. (2016). Immunotoxic effects of environmental pollutants in marine mammals. *Environ Int*, 86, 126-139. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.007>
- Desrichard, O., & Denarie, V. (2005). Sensation seeking and negative affectivity as predictors of risky behaviors: a distinction between occasional versus frequent risk-taking. *Addict Behav*, 30(7), 1449-1453. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.01.011>
- Desrochers-Couture, M., Courtemanche, Y., Forget-Dubois, N., Belanger, R. E., 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. *Environ Res*, 178, 108679. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108679>
- Devi, C. B., Reddy, G. H., Prasanthi, R. P., Chetty, C. S., & Reddy, G. R. (2005). Developmental lead exposure alters mitochondrial monoamine oxidase and synaptosomal catecholamine levels in rat brain. *Int J Dev Neurosci*, 23(4), 375-381. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.11.003>
- Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberte, C., Muir, D. C., & Norstrom, R. J. (1993a). Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in arctic quebec. *Environ Health Perspect*, 101(7), 618-620. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101618>
- Dewailly, E., Bruneau, S., Ayotte, P., Laliberté, C., Gingras, S., Bélanger, D., & Ferron, L. (1993b). Health status at birth of inuit newborn prenatally exposed to organochlorines. *Chemosphere*, 27(1-3), 359-366.
- Dewailly, E. E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberte, C., Muir, D. C., & Norstrom, R. J. (1993c). Inuit exposure to organochlorine through the aquatic food chain in arctic québec. *Environ Health Perspect*, 101(7), 618-620. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101618>
- DeWitt, S. J., Aslan, S., & Filbey, F. M. (2014). Adolescent risk-taking and resting state functional connectivity. *Psychiatry Res*, 222(3), 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.009>
- Dhingra, I., Zhang, S., Zhornitsky, S., Wang, W., Le, T. M., & Li, C. R. (2021). Sex differences in neural responses to reward and the influences of individual reward and punishment sensitivity. *BMC Neurosci*, 22(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00618-3>
- Dickerson, A. S., Ransome, Y., & Karlsson, O. (2019). Human prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk behaviors in adolescence. *Environ Int*, 129, 247-255. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.051>
- Dietrich, K. N., Ris, M. D., Succop, P. A., Berger, O. G., & Bornschein, R. L. (2001). Early exposure to lead and juvenile delinquency. *Neurotoxicol Teratol*, 23(6), 511-518. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792521>
- Diez, S. (2009). Human health effects of methylmercury exposure. *Rev Environ Contam Toxicol*, 198, 111-132. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09647-6_3
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*, 12(8), 467-477. <https://doi.org/10.1038/nrn3027>
- do Nascimento, S. N., Charao, M. F., Moro, A. M., Roehrs, M., Paniz, C., Baierle, M., Brucker, N., Gioda, A., Barbosa, F., Jr., Bohrer, D., Avila, D. S., & Garcia, S. C. (2014). Evaluation of toxic metals and

- essential elements in children with learning disabilities from a rural area of southern Brazil. *Int J Environ Res Public Health*, 11(10), 10806-10823. <https://doi.org/10.3390/ijerph111010806>
- Doi, T., Fan, Y., Gold, J. I., & Ding, L. (2020). The caudate nucleus contributes causally to decisions that balance reward and uncertain visual information. *Elife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.56694>
- Donaldson, S. G., Van Oostdam, J., Tikhonov, C., Feeley, M., Armstrong, B., Ayotte, P., Boucher, O., Bowers, W., Chan, L., Dallaire, F., Dallaire, R., Dewailly, E., Edwards, J., Egeland, G. M., Fontaine, J., Furgal, C., Leech, T., Loring, E., Muckle, G., Nancarrow, T., Pereg, D., Plusquellec, P., Potyrala, M., Receveur, O., & Shearer, R. G. (2010). Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *Sci Total Environ*, 408(22), 5165-5234. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.04.059>
- Dong, G., Li, H., Wang, Y., & Potenza, M. N. (2018). Individual differences in self-reported reward-approach tendencies relate to resting-state and reward-task-based fMRI measures. *Int J Psychophysiol*, 128, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.03.014>
- Dreiem, A., Shan, M., Okoniewski, R. J., Sanchez-Morrissey, S., & Seegal, R. F. (2009). Methylmercury inhibits dopaminergic function in rat pup synaptosomes in an age-dependent manner. *Neurotoxicol Teratol*, 31(5), 312-317. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.05.001>
- Duffy, K. A., McLaughlin, K. A., & Green, P. A. (2018). Early life adversity and health-risk behaviors: proposed psychological and neural mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*, 1428(1), 151-169. <https://doi.org/10.1111/nyas.13928>
- Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 64(3), 327-337. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>
- Ellis, B. J., Del Giudice, M., Dishion, T. J., Figueredo, A. J., Gray, P., Griskevicius, V., Hawley, P. H., Jacobs, W. J., James, J., Volk, A. A., & Wilson, D. S. (2012). The evolutionary basis of risky adolescent behavior: implications for science, policy, and practice. *Dev Psychol*, 48(3), 598-623. <https://doi.org/10.1037/a0026220>
- Elton-Marshall, T., Leatherdale, S. T., & Burkhalter, R. (2011). Tobacco, alcohol and illicit drug use among Aboriginal youth living off-reserve: results from the Youth Smoking Survey. *CMAJ*, 183(8), E480-486. <https://doi.org/10.1503/cmaj.101913>
- Enders, C. K., & Bandalos, D. L. (2001). The relative performance of full information maximum likelihood estimation for missing data in structural equation models. *Struct. Equ. Model. A Multidiscip. J.*, 8(3), 430-457. https://doi.org/10.1207/S15328007SEM0803_5
- Enomoto, K., Matsumoto, N., Nakai, S., Satoh, T., Sato, T. K., Ueda, Y., Inokawa, H., Haruno, M., & Kimura, M. (2011). Dopamine neurons learn to encode the long-term value of multiple future rewards. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(37), 15462-15467. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014457108>
- Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., Hochberg, H., Murrrough, J., Strohmayer, E., Stern, E., & Silbersweig, D. A. (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry*, 163(10), 1784-1790. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.10.1784>
- Ernst, M., Pine, D. S., & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med*, 36(3), 299-312. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005891>
- Escelsior, A., Inuggi, A., Amadeo, M. B., Engel-Yeger, B., Trabucco, A., Esposito, D., Campus, C., Bovio, A., Comparini, S., Pereira da Silva, B., Serafini, G., Gori, M., & Amore, M. (2023). Sensation seeking correlates with increased white matter integrity of structures associated with visuospatial processing in healthy adults. *Front Neurosci*, 17, 1267700. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1267700>
- Espinoza Oyarce, D. A., Shaw, M. E., Alateeq, K., & Cherbuin, N. (2020). Volumetric brain differences in clinical depression in association with anxiety: a systematic review with meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 45(6), 406-429. <https://doi.org/10.1503/jpn.190156>

- Ethier, 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. *Neurotoxicol Teratol*, *51*, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.07.005>
- Ettenberg, A., & Camp, C. H. (1986). Haloperidol induces a partial reinforcement extinction effect in rats: implications for a dopamine involvement in food reward. *Pharmacol Biochem Behav*, *25*(4), 813-821. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3786340>
- 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. *Sci Total Environ*, *351-352*, 94-147. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.01.052>
- Faro, L. R., do Nascimento, J. L., Alfonso, M., & Duran, R. (2002). Mechanism of action of methylmercury on in vivo striatal dopamine release. Possible involvement of dopamine transporter. *Neurochem Int*, *40*(5), 455-465. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(01\)00098-5](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(01)00098-5)
- Feng, C., Liu, S., Zhou, F., Gao, Y., Li, Y., Du, G., Chen, Y., Jiao, H., Feng, J., Zhang, Y., Bo, D., Li, Z., & Fan, G. (2019). Oxidative stress in the neurodegenerative brain following lifetime exposure to lead in rats: Changes in lifespan profiles. *Toxicology*, *411*, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.11.003>
- Flora, G., Gupta, D., & Tiwari, A. (2012). Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdiscip Toxicol*, *5*(2), 47-58. <https://doi.org/10.2478/v10102-012-0009-2>
- Flora, S. J. (2002). Lead exposure: health effects, prevention and treatment. *J Environ Biol*, *23*(1), 25-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12617314>
- Fonseca-Pedrero, E., Diez-Gomez, A., Perez-Albeniz, A., Al-Halabi, S., Lucas-Molina, B., & Debbane, M. (2023). Youth screening depression: Validation of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) in a representative sample of adolescents. *Psychiatry Res*, *328*, 115486. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115486>
- Fortin, M., Belanger, R. E., Boucher, O., & Muckle, G. (2015a). Temporal trends of alcohol and drug use among Inuit of Northern Quebec, Canada. *Int J Circumpolar Health*, *74*, 29146. <https://doi.org/10.3402/ijch.v74.29146>
- Fortin, S., Jacobson, S. W., Gagnon, J., Forget-Dubois, N., Dionne, G., Jacobson, J. L., & Muckle, G. (2015b). Socioeconomic and psychosocial adversity in Inuit mothers from Nunavik during the first postpartum year. *Journal of Aboriginal Health*, 63-75.
- Fossato da Silva, D. A., Teixeira, C. T., Scarano, W. R., Favareto, A. P., Fernandez, C. D., Grotto, D., Barbosa, F., Jr., & Kempinas Wde, G. (2011). Effects of methylmercury on male reproductive functions in Wistar rats. *Reprod Toxicol*, *31*(4), 431-439. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.01.002>
- Foti, D., & Hajcak, G. (2009). Depression and reduced sensitivity to non-rewards versus rewards: Evidence from event-related potentials. *Biol Psychol*, *81*(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.12.004>
- Franken, R. E., Gibson, K. J., & Rowland, G. L. (1991). Sensation seeking and the tendency to view the world as threatening. *Pers Individ Dif*, *13*(1), 31-38.
- Franken, R. E., Gibson, K. J., & Rowland, G. L. (1992). Sensation seeking and the tendency to view the world as threatening. *Personality and Individual Differences*, *13*(1), 31-38. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(92\)90214-A](https://doi.org/10.1016/0191-8869(92)90214-A)
- Fruh, V., Rifas-Shiman, S. L., Amarasiriwardena, C., Cardenas, A., Bellinger, D. C., Wise, L. A., White, R. F., Wright, R. O., Oken, E., & Claus Henn, B. (2019). Prenatal lead exposure and childhood executive function and behavioral difficulties in project viva. *Neurotoxicology*, *75*, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.09.006>
- Gade, M., Comfort, N., & Re, D. B. (2021). Sex-specific neurotoxic effects of heavy metal pollutants: Epidemiological, experimental evidence and candidate mechanisms. *Environ Res*, *201*, 111558. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111558>

- Gagnon-Chauvin, A., Bastien, K., & Saint-Amour, D. (2020). Environmental toxic agents: The impact of heavy metals and organochlorides on brain development. *Handb Clin Neurol*, 173, 423-442. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00030-7>
- Gagnon-Chauvin, A., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Fornasier-Belanger, M., Courtemanche, Y., Ayotte, P., Belanger, R. E., Muckle, G., & Saint-Amour, D. (2023). Pre- and postnatal exposure to legacy environmental contaminants and sensation seeking in Inuit adolescents from Nunavik. *PLOS Glob Public Health*, 3(10), e0002478. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002478>
- Garcia-Segura, L. M., Azcoitia, I., & DonCarlos, L. L. (2001). Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol*, 63(1), 29-60. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00025-3)
- Gardner, E. L., & Ashby, C. R., Jr. (2000). Heterogeneity of the mesotelencephalic dopamine fibers: physiology and pharmacology. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(1), 115-118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654666>
- Gaser, C., Dahnke, R., Thompson, P. M., Kurth, F., & Luders, E. (2022). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *bioRxiv doc*.
- Gaum, P. M., Esser, A., Schettgen, T., Gube, M., Kraus, T., & Lang, J. (2014). Prevalence and incidence rates of mental syndromes after occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *Int J Hyg Environ Health*, 217(7), 765-774. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.04.001>
- Geary, N., & Smith, G. P. (1985). Pimozide decreases the positive reinforcing effect of sham fed sucrose in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 22(5), 787-790. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2989944>
- Geier, C., & Luna, B. (2009). The maturation of incentive processing and cognitive control. *Pharmacol Biochem Behav*, 93(3), 212-221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19593842>
- Gerra, G., Avanzini, P., Zaimovic, A., Sartori, R., Bocchi, C., Timpano, M., Zambelli, U., Delsignore, R., Gardini, F., Talarico, E., & Brambilla, F. (1999). Neurotransmitters, neuroendocrine correlates of sensation-seeking temperament in normal humans. *Neuropsychobiology*, 39(4), 207-213. <https://doi.org/10.1159/000026586>
- Giwercman, A. H., Rignell-Hydbom, A., Toft, G., Rylander, L., Hagmar, L., Lindh, C., Pedersen, H. S., Ludwicki, J. K., Lesovoy, V., Shvets, M., Spano, M., Manicardi, G. C., Bizzaro, D., Bonfeld-Jorgensen, E. C., & Bonde, J. P. (2006). Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of Inuit and three European cohorts. *Environ Health Perspect*, 114(9), 1348-1353. <https://doi.org/10.1289/ehp.8935>
- Gjedde, A., Kumakura, Y., Cumming, P., Linnet, J., & Moller, A. (2010). Inverted-U-shaped correlation between dopamine receptor availability in striatum and sensation seeking. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(8), 3870-3875. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912319107>
- Goncharov, A., Rej, R., Negoita, S., Schymura, M., Santiago-Rivera, A., Morse, G., Akwesasne Task Force on the, E., & Carpenter, D. O. (2009). Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men. *Environ Health Perspect*, 117(9), 1454-1460. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800134>
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol*, 86(3), 141-155. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.004>
- Grandjean, P., Grønlund, C., Kjær, I. M., Jensen, T. K., Sørensen, N., Andersson, A. M., Juul, A., Skakkebaek, N. E., Budtz-Jørgensen, E., & Weihe, P. (2012). Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Reprod Toxicol*, 34(4), 498-503. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.07.005>
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*, 368(9553), 2167-2178. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69665-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69665-7)

- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., & Debes, F. (1998). Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. *Environ Res*, 77(2), 165-172. <https://doi.org/10.1006/enrs.1997.3804>
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sorensen, N., Dahl, R., & Jorgensen, P. J. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, 19(6), 417-428. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392777>
- Grecco, G. G., Haggerty, D. L., Reeves, K. C., Gao, Y., Maulucci, D., & Atwood, B. K. (2022). Prenatal opioid exposure reprograms the behavioural response to future alcohol reward. *Addict Biol*, 27(2), e13136. <https://doi.org/10.1111/adb.13136>
- Greene, K., Krcmar, M., Walters, L. H., Rubin, D. L., Jerold, & Hale, L. (2000). Targeting adolescent risk-taking behaviors: the contributions of egocentrism and sensation-seeking. *J Adolesc*, 23(4), 439-461. <https://doi.org/10.1006/jado.2000.0330>
- Gu, H., Territo, P. R., Persohn, S. A., Bedwell, A. A., Eldridge, K., Speedy, R., Chen, Z., Zheng, W., & Du, Y. (2020). Evaluation of chronic lead effects in the blood brain barrier system by DCE-CT. *J Trace Elem Med Biol*, 62, 126648. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126648>
- Gump, B. B., Dykas, M. J., MacKenzie, J. A., Dumas, A. K., Hruska, B., Ewart, C. K., Parsons, P. J., Palmer, C. D., & Bendinskas, K. (2017). Background lead and mercury exposures: Psychological and behavioral problems in children. *Environ Res*, 158, 576-582. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.06.033>
- Haber, S. N. (2017a). Anatomy and connectivity of the reward circuit. In *Decision neuroscience: An integrative perspective*. (pp. 3-19). Elsevier Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00001-4>
- Haber, S. N. (2017b). Chapter 1 - Anatomy and Connectivity of the Reward Circuit. In J.-C. Dreher & L. Tremblay (Eds.), *Decision Neuroscience* (pp. 3-19). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00001-4>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Haber, S. N., Lynd, E., Klein, C., & Groenewegen, H. J. (1990). Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol*, 293(2), 282-298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189717>
- Hagmar, L., Bjork, J., Sjodin, A., Bergman, A., & Erfurth, E. M. (2001). Plasma levels of persistent organohalogen and hormone levels in adult male humans. *Arch Environ Health*, 56(2), 138-143. <https://doi.org/10.1080/00039890109604065>
- Hammers, A., Allom, R., Koeppe, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., Mitchell, T. N., Brooks, D. J., & Duncan, J. S. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*, 19(4), 224-247. <https://doi.org/10.1002/hbm.10123>
- Hankin, B. L., & Abramson, L. Y. (1999). Development of gender differences in depression: description and possible explanations. *Ann Med*, 31(6), 372-379. <https://doi.org/10.3109/07853899908998794>
- Hanson, J. L., Williams, A. V., Bangasser, D. A., & Pena, C. J. (2021). Impact of Early Life Stress on Reward Circuit Function and Regulation. *Front Psychiatry*, 12, 744690. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.744690>
- Harden, K. P., Mann, F. D., Grotzinger, A. D., Patterson, M. W., Steinberg, L., Tackett, J. L., & Tucker-Drob, E. M. (2018). Developmental differences in reward sensitivity and sensation seeking in adolescence: Testing sex-specific associations with gonadal hormones and pubertal development. *J Pers Soc Psychol*, 115(1), 161-178. <https://doi.org/10.1037/pspp0000172>

- Harden, K. P., & Tucker-Drob, E. M. (2011). Individual differences in the development of sensation seeking and impulsivity during adolescence: further evidence for a dual systems model. *Dev Psychol*, 47(3), 739-746. <https://doi.org/10.1037/a0023279>
- Haruno, M., & Kawato, M. (2006). Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *J Neurophysiol*, 95(2), 948-959. <https://doi.org/10.1152/jn.00382.2005>
- Helie, S., Shamloo, F., Novak, K., & Foti, D. (2017). The roles of valuation and reward processing in cognitive function and psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 1395(1), 33-48. <https://doi.org/10.1111/nyas.13327>
- Heller, A. S., Johnstone, T., Shackman, A. J., Light, S. N., Peterson, M. J., Kolden, G. G., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2009). Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(52), 22445-22450. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910651106>
- Herman, A. M., Critchley, H. D., & Duka, T. (2018). Risk-Taking and Impulsivity: The Role of Mood States and Interoception. *Front Psychol*, 9, 1625. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01625>
- Herzberg, M. P., & Gunnar, M. R. (2020). Early life stress and brain function: Activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *Neuroimage*, 209, 116493. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116493>
- Hill, S. Y., Wang, S., Kostelnik, B., Carter, H., Holmes, B., McDermott, M., Zezza, N., Stiffler, S., & Keshavan, M. S. (2009). Disruption of orbitofrontal cortex laterality in offspring from multiplex alcohol dependence families. *Biol Psychiatry*, 65(2), 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.001>
- Hintelmann, H. (2010). Organomercurials. Their formation and pathways in the environment. *Met Ions Life Sci*, 7, 365-401. <https://doi.org/10.1039/BK9781847551771-00365>
- Hirai, T., Abe, O., Nakamura, M., Inui, S., Uetani, H., Ueda, M., & Azuma, M. (2023a). Brain structural changes in patients with chronic methylmercury poisoning in Minamata. *Brain Research*, 1805, 148278. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148278>
- Hirai, T., Abe, O., Nakamura, M., Inui, S., Uetani, H., Ueda, M., & Azuma, M. (2023b). Brain structural changes in patients with chronic methylmercury poisoning in Minamata. *Brain Res*, 1805, 148278. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148278>
- Hollingshead, A. B. (2011). Four factor index of social status. *Yale J Sociol*, 8, 21-51.
- Holmes, A. J., Hollinshead, M. O., Roffman, J. L., Smoller, J. W., & Buckner, R. L. (2016). Individual Differences in Cognitive Control Circuit Anatomy Link Sensation Seeking, Impulsivity, and Substance Use. *J Neurosci*, 36(14), 4038-4049. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3206-15.2016>
- Hong, Y. S., Kim, Y. M., & Lee, K. E. (2012). Methylmercury exposure and health effects. *J Prev Med Public Health*, 45(6), 353-363. <https://doi.org/10.3961/jpmph.2012.45.6.353>
- Honma, T., Suda, M., Miyagawa, M., Wang, R. S., Kobayashi, K., & Sekiguchi, S. (2009). Alteration of brain neurotransmitters in female rat offspring induced by prenatal administration of 16 and 64 mg/kg of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB153). *Ind Health*, 47(1), 11-21. <https://doi.org/10.2486/indhealth.47.11>
- Horvitz, J. C., & Ettenberg, A. (1988). Haloperidol blocks the response-reinstating effects of food reward: a methodology for separating neuroleptic effects on reinforcement and motor processes. *Pharmacol Biochem Behav*, 31(4), 861-865. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3252277>
- Hu, F., Xu, L., Liu, Z. H., Ge, M. M., Ruan, D. Y., & Wang, H. L. (2014). Developmental lead exposure alters synaptogenesis through inhibiting canonical Wnt pathway in vivo and in vitro. *PLoS One*, 9(7), e101894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101894>

- Hughes, J. A., & Annau, Z. (1976). Postnatal behavioral effects in mice after prenatal exposure to methylmercury. *Pharmacol Biochem Behav*, 4(4), 385-391. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/935210>
- Humphries, M. D., & Prescott, T. J. (2010). The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Prog Neurobiol*, 90(4), 385-417. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.11.003>
- Ide, J. S., Li, H. T., Chen, Y., Le, T. M., Li, C. S. P., Zhornitsky, S., & Li, C. R. (2020). Gray matter volumetric correlates of behavioral activation and inhibition system traits in children: An exploratory voxel-based morphometry study of the ABCD project data. *Neuroimage*, 220, 117085. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117085>
- Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev*, 31(1), 6-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10611493>
- Invernizzi, A., Rechtman, E., Oluyemi, K., Renzetti, S., Curtin, P., Colicino, E., Ambrosi, C., Mascaro, L., Patrono, A., Corbo, D., Cagna, G., Gasparotti, R., Reichenberg, A., Tang, C. Y., Smith, D. R., Placidi, D., Lucchini, R. G., Wright, R. O., & Horton, M. K. (2023). Topological network properties of resting-state functional connectivity patterns are associated with metal mixture exposure in adolescents. *Front Neurosci*, 17, 1098441. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1098441>
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*, 335(11), 783-789. <https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351104>
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr*, 143(6), 780-788. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00577-8](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00577-8)
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J Pediatr*, 152(3), 356-364. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.07.008>
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., & Jacobson, S. W. (2015). Relation of Prenatal Methylmercury Exposure from Environmental Sources to Childhood IQ. *Environ Health Perspect*, 123(8), 827-833. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408554>
- Jedrychowski, W., Perera, F., Jankowski, J., Mrozek-Budzyn, D., Mroz, E., Flak, E., Edwards, S., Skarupa, A., & Lisowska-Miszczuk, I. (2009). Gender specific differences in neurodevelopmental effects of prenatal exposure to very low-lead levels: the prospective cohort study in three-year olds. *Early Hum Dev*, 85(8), 503-510. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.04.006>
- Jedrychowski, W., Perera, F., Jankowski, J., Rauh, V., Flak, E., Caldwell, K. L., Jones, R. L., Pac, A., & Lisowska-Miszczuk, I. (2007). Fish consumption in pregnancy, cord blood mercury level and cognitive and psychomotor development of infants followed over the first three years of life: Krakow epidemiologic study. *Environ Int*, 33(8), 1057-1062. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.06.001>
- Jedrychowski, W., Perera, F., Jankowski, J., Rauh, V., Flak, E., Caldwell, K. L., Jones, R. L., Pac, A., & Lisowska-Miszczuk, I. (2008). Prenatal low-level lead exposure and developmental delay of infants at age 6 months (Krakow inner city study). *Int J Hyg Environ Health*, 211(3-4), 345-351. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.07.023>
- Jett, D. A., Kuhlmann, A. C., Farmer, S. J., & Guilarte, T. R. (1997). Age-dependent effects of developmental lead exposure on performance in the Morris water maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 57(1-2), 271-279. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(96\)00350-4](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00350-4)
- Jetty, R., Canadian Paediatric Society, F. N. I., & Metis Health Committee, O. O. (2017). Tobacco use and misuse among Indigenous children and youth in Canada. *Paediatr Child Health*, 22(7), 395-405. <https://doi.org/10.1093/pch/pxx124>

- 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 (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Toxicol Lett*, *181*(2), 118-125. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.07.009>
- Joo, H., Choi, J. H., Burm, E., Park, H., Hong, Y. C., Kim, Y., Ha, E. H., Kim, Y., Kim, B. N., & Ha, M. (2018). Gender difference in the effects of lead exposure at different time windows on neurobehavioral development in 5-year-old children. *Sci Total Environ*, *615*, 1086-1092. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.007>
- Kaasinen, V., Aalto, S., Nagren, K., & Rinne, J. O. (2004). Insular dopamine D2 receptors and novelty seeking personality in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *19*(11), 1348-1351. <https://doi.org/10.1002/mds.20191>
- Kakita, A., Wakabayashi, K., Su, M., Yoneoka, Y., Sakamoto, M., Ikuta, F., & Takahashi, H. (2000). Intrauterine methylmercury intoxication. Consequence of the inherent brain lesions and cognitive dysfunction in maturity. *Brain Res*, *877*(2), 322-330. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02717-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02717-7)
- Kasten-Jolly, J., Pabello, N., Bolivar, V. J., & Lawrence, D. A. (2012). Developmental lead effects on behavior and brain gene expression in male and female BALB/cAnNTac mice. *Neurotoxicology*, *33*(5), 1005-1020. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.04.017>
- Kaur, P., Aschner, M., & Syversen, T. (2006). Glutathione modulation influences methyl mercury induced neurotoxicity in primary cell cultures of neurons and astrocytes. *Neurotoxicology*, *27*(4), 492-500. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.01.010>
- Kaur, P., Schulz, K., Aschner, M., & Syversen, T. (2007). Role of docosahexaenoic acid in modulating methylmercury-induced neurotoxicity. *Toxicol Sci*, *100*(2), 423-432. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm224>
- Kennerley, S. W., Walton, M. E., Behrens, T. E., Buckley, M. J., & Rushworth, M. F. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci*, *9*(7), 940-947. <https://doi.org/10.1038/nn1724>
- Kim, K. W., Sreeja, S. R., Kwon, M., Yu, Y. L., & Kim, M. K. (2020). Association of Blood Mercury Level with the Risk of Depression According to Fish Intake Level in the General Korean Population: Findings from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2013. *Nutrients*, *12*(1). <https://doi.org/10.3390/nu12010189>
- Kim, M. J., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2008). Reduced caudate gray matter volume in women with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, *164*(2), 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.12.020>
- Kim, Y., Simon, N. W., Wood, J., & Moghaddam, B. (2016). Reward Anticipation Is Encoded Differently by Adolescent Ventral Tegmental Area Neurons. *Biol Psychiatry*, *79*(11), 878-886. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.026>
- Kirsch, D. E., & Lippard, E. T. C. (2022). Early life stress and substance use disorders: The critical role of adolescent substance use. *Pharmacol Biochem Behav*, *215*, 173360. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173360>
- Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S. M., Adams, C. M., & Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*, *18*(2), 263-272. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)00057-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)00057-5)
- Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., & Hommer, D. (2000). fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage*, *12*(1), 20-27. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0593>

- Kopetz, C., Woerner, J. I., MacPherson, L., Lejuez, C. W., Nelson, C. A., Zeanah, C. H., & Fox, N. A. (2019). Early psychosocial deprivation and adolescent risk-taking: The role of motivation and executive control. *J Exp Psychol Gen*, *148*(2), 388-399. <https://doi.org/10.1037/xge0000486>
- Kothari, S., Kruse, D., Karimi, R., Silbernagel, S., Gursoy, N., Jaber, R., Roppelt, H., Awan, R., Gold, A., & Meliker, J. R. (2015). High mercury seafood consumption associated with fatigue at specialty medical clinics on Long Island, NY. *Prev Med Rep*, *2*, 798-802. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2015.09.010>
- Krain, A. L., Wilson, A. M., Arbuckle, R., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2006). Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making. *Neuroimage*, *32*(1), 477-484. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.047>
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*, *72*(5), 341-372. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.006>
- Kumar Singh, P., Kumar Singh, M., Singh Yadav, R., Kumar Dixit, R., Mehrotra, A., & Nath, R. (2018). Attenuation of Lead-Induced Neurotoxicity by Omega-3 Fatty Acid in Rats. *Ann Neurosci*, *24*(4), 221-232. <https://doi.org/10.1159/000481808>
- Lammel, S., Lim, B. K., Ran, C., Huang, K. W., Betley, M. J., Tye, K. M., Deisseroth, K., & Malenka, R. C. (2012). Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature*, *491*(7423), 212-217. <https://doi.org/10.1038/nature11527>
- Lamoureux-Tremblay, V., Chauret, M., Muckle, G., Maheu, F., Suffren, S., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Ayotte, P., Lepore, F., & Saint-Amour, D. (2021). Altered functional activations of prefrontal brain areas during emotional processing of fear in Inuit adolescents exposed to environmental contaminants. *Neurotoxicol Teratol*, *85*, 106973. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2021.106973>
- Lamoureux-Tremblay, V., Muckle, G., Maheu, F., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Ayotte, P., Belanger, R. E., & Saint-Amour, D. (2020). Risk factors associated with developing anxiety in Inuit adolescents from Nunavik. *Neurotoxicol Teratol*, *81*, 106903. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106903>
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., Canfield, R. L., Dietrich, K. N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S. J., Needleman, H. L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J., & Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*, *113*(7), 894-899. <https://doi.org/10.1289/ehp.7688>
- Lasky, R. E., Luck, M. L., Parikh, N. A., & Laughlin, N. K. (2005). The effects of early lead exposure on the brains of adult rhesus monkeys: a volumetric MRI study. *Toxicol Sci*, *85*(2), 963-975. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi153>
- Latronico, T., Fasano, A., Fanelli, M., Ceci, E., Di Nunno, M., Brana, M. T., Milella, S., Casalino, E., & Liuzzi, G. M. (2022). Lead exposure of rats during and after pregnancy induces anti-myelin proteolytic activity: a potential mechanism for lead-induced neurotoxicity. *Toxicology*, *472*, 153179. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153179>
- Leather, N. C. (2009). Risk-taking behaviour in adolescence: a literature review. *J Child Health Care*, *13*(3), 295-304. <https://doi.org/10.1177/1367493509337443>
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol*, *23*(4-5), 727-738. <https://doi.org/10.1023/a:1025048802629>
- Lejuez, C. W., Read, J. P., Kahler, C. W., Richards, J. B., Ramsey, S. E., Stuart, G. L., Strong, D. R., & Brown, R. A. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *J Exp Psychol Appl*, *8*(2), 75-84. <https://doi.org/10.1037//1076-898x.8.2.75>
- Leret, M. L., Garcia-Uceda, F., & Antonio, M. T. (2002). Effects of maternal lead administration on monoaminergic, GABAergic and glutamatergic systems. *Brain Res Bull*, *58*(5), 469-473. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(02\)00819-5](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(02)00819-5)

- Li, H. X., & Hu, X. (2022). Dialectical Thinking Is Linked With Smaller Left Nucleus Accumbens and Right Amygdala. *Front Psychol*, *13*, 760489. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.760489>
- Li, Y., Qiao, L., Sun, J., Wei, D., Li, W., Qiu, J., Zhang, Q., & Shi, H. (2014). Gender-specific neuroanatomical basis of behavioral inhibition/approach systems (BIS/BAS) in a large sample of young adults: a voxel-based morphometric investigation. *Behav Brain Res*, *274*, 400-408. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.041>
- Lindstrom, H., Luthman, J., Oskarsson, A., Sundberg, J., & Olson, L. (1991). Effects of long-term treatment with methyl mercury on the developing rat brain. *Environ Res*, *56*(2), 158-169. [https://doi.org/10.1016/s0013-9351\(05\)80005-2](https://doi.org/10.1016/s0013-9351(05)80005-2)
- Lissek, S., & Powers, A. S. (2003). Sensation seeking and startle modulation by physically threatening images. *Biol Psychol*, *63*(2), 179-197. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(03\)00053-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(03)00053-x)
- Little, R. J. A. (1988). A Test of Missing Completely at Random for Multivariate Data with Missing Values. *Journal of the American Statistical Association*, *83*(404), 1198-1202. <https://doi.org/10.1080/01621459.1988.10478722>
- Littlefield, A. K., Stevens, A. K., Ellingson, J. M., King, K. M., & Jackson, K. M. (2016). Changes in negative urgency, positive urgency, and sensation seeking across adolescence. *Pers Individ Dif*, *90*, 332-337. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.11.024>
- Liu, J., Cohen, R. A., Gongvatana, A., Sheinkopf, S. J., & Lester, B. M. (2011a). Impact of prenatal exposure to cocaine and tobacco on diffusion tensor imaging and sensation seeking in adolescents. *J Pediatr*, *159*(5), 771-775. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.05.020>
- Liu, W.-h., Chan, R. C. K., Wang, L.-z., Huang, J., Cheung, E. F. C., Gong, Q.-y., & Gollan, J. K. (2011b). Deficits in sustaining reward responses in subsyndromal and syndromal major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*(4), 1045-1052. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.02.018>
- Loman, M. M., Johnson, A. E., Quevedo, K., Lafavor, T. L., & Gunnar, M. R. (2014). Risk-taking and sensation-seeking propensity in postinstitutionalized early adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, *55*(10), 1145-1152. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12208>
- Lutz, K. W., M. (2014). What can the monetary incentive delay task tell us about the neural processing of reward and punishment? *Neuroscience and Neuroeconomics*, *2014*(3), 33-45. <https://doi.org/doi.org/10.2147/NAN.S38864>
- Ma, T., Chen, H. H., & Ho, I. K. (1999). Effects of chronic lead (Pb) exposure on neurobehavioral function and dopaminergic neurotransmitter receptors in rats. *Toxicol Lett*, *105*(2), 111-121. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(98\)00388-9](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(98)00388-9)
- MacDonald, A. W., 3rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, *288*(5472), 1835-1838. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10846167>
- Mannella, F., Gurney, K., & Baldassarre, G. (2013). The nucleus accumbens as a nexus between values and goals in goal-directed behavior: a review and a new hypothesis. *Front Behav Neurosci*, *7*, 135. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00135>
- Mariussen, E., Andersson, P. L., Tysklind, M., & Fønnum, F. (2001). Effect of polychlorinated biphenyls on the uptake of dopamine into rat brain synaptic vesicles: a structure-activity study. *Toxicol Appl Pharmacol*, *175*(2), 176-183. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9231>
- Mariussen, E., Mørch Andersen, J., & Fønnum, F. (1999). The effect of polychlorinated biphenyls on the uptake of dopamine and other neurotransmitters into rat brain synaptic vesicles. *Toxicol Appl Pharmacol*, *161*(3), 274-282. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8806>
- Martin, L. E., & Potts, G. F. (2004). Reward sensitivity in impulsivity. *Neuroreport*, *15*(9), 1519-1522. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000132920.12990.b9>

- Mason, L. H., Harp, J. P., & Han, D. Y. (2014). Pb neurotoxicity: neuropsychological effects of lead toxicity. *Biomed Res Int*, 2014, 840547. <https://doi.org/10.1155/2014/840547>
- Matsuo, K., Nicoletti, M., Nemoto, K., Hatch, J. P., Peluso, M. A., Nery, F. G., & Soares, J. C. (2009). A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum Brain Mapp*, 30(4), 1188-1195. <https://doi.org/10.1002/hbm.20588>
- McHenry, J., Carrier, N., Hull, E., & Kabbaj, M. (2014). Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front Neuroendocrinol*, 35(1), 42-57. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.09.001>
- McVey, M. J., Cooke, G. M., Curran, I. H., Chan, H. M., Kubow, S., Lok, E., & Mehta, R. (2008). An investigation of the effects of methylmercury in rats fed different dietary fats and proteins: testicular steroidogenic enzymes and serum testosterone levels. *Food Chem Toxicol*, 46(1), 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.08.004>
- Merchan-Clavellino, A., Alameda-Bailen, J. R., Zayas Garcia, A., & Guil, R. (2019). Mediating Effect of Trait Emotional Intelligence Between the Behavioral Activation System (BAS)/Behavioral Inhibition System (BIS) and Positive and Negative Affect. *Front Psychol*, 10, 424. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00424>
- Merino-Soto, C., & Salas Blas, E. (2018). Brief Sensation Seeking Scale: Latent structure of 8-item and 4-item versions in Peruvian adolescents. *Adicciones*, 30(1), 41-53. <https://doi.org/10.20882/adicciones.842> (Escala breve de búsqueda de sensaciones (BSSS): estructura latente de las versiones de 8 y 4 items en adolescentes peruanos.)
- Merino-Soto, C., Salas-Blas, E., Perez-Amezcuca, B., Garcia-Rivas, J., Pena, O. I. G., & Toledano-Toledano, F. (2022). Brief Sensations Seeking Scale (BSSS): Validity Evidence in Mexican Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*, 19(13). <https://doi.org/10.3390/ijerph19137978>
- Meyer, A. E., Miller, M. M., Nelms Sprowles, J. L., Levine, L. R., & Sable, H. J. (2015). A comparison of presynaptic and postsynaptic dopaminergic agonists on inhibitory control performance in rats perinatally exposed to PCBs. *Neurotoxicol Teratol*, 50, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.05.009>
- Migneron-Foisy, V., Muckle, G., Jacobson, J. L., Ayotte, P., Jacobson, S. W., & Saint-Amour, D. (2022). Impact of chronic exposure to legacy environmental contaminants on the corpus callosum microstructure: A diffusion MRI study of Inuit adolescents. *Neurotoxicology*, 92, 200-211. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.08.010>
- Milham, M. P., Nugent, A. C., Drevets, W. C., Dickstein, D. P., Leibenluft, E., Ernst, M., Charney, D., & Pine, D. S. (2005). Selective reduction in amygdala volume in pediatric anxiety disorders: a voxel-based morphometry investigation. *Biol Psychiatry*, 57(9), 961-966. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.038>
- Miller, M. M., & Sable, H. J. (2018). Developmental Exposure to Polychlorinated Biphenyls Induces Deficits in Inhibitory Control and May Enhance Substance Abuse Risk. In W. Slikker, M. G. Paule, & C. Wang (Eds.), *Handbook of Developmental Neurotoxicology* (2 ed.). Academic Press.
- Mills, K. L., & Tamnes, C. K. (2014). Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development. *Dev Cogn Neurosci*, 9, 172-190. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.04.004>
- Milner, P. M. (1991). Brain-stimulation reward: a review. *Can J Psychol*, 45(1), 1-36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2044020>
- Minnema, D. J., Cooper, G. P., & Greenland, R. D. (1989). Effects of methylmercury on neurotransmitter release from rat brain synaptosomes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 99(3), 510-521. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2568702>
- Morales, A. M., Boyd, S. J., Mackiewicz Seghete, K. L., Johnson, A. J., De Bellis, M. D., & Nagel, B. J. (2019). Sex Differences in the Effect of Nucleus Accumbens Volume on Adolescent Drinking: The

- Mediating Role of Sensation Seeking in the NCANDA Sample. *J Stud Alcohol Drugs*, 80(6), 594-601. <https://doi.org/10.15288/jsad.2019.80.594>
- Morgan, C. A., Roberts, R. P., Chaffey, T., Tahara-Eckl, L., van der Meer, M., Gunther, M., Anderson, T. J., Cutfield, N. J., Dalrymple-Alford, J. C., Kirk, I. J., Rose Addis, D., Tippett, L. J., & Melzer, T. R. (2022). Reproducibility and repeatability of magnetic resonance imaging in dementia. *Phys Med*, 101, 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.06.012>
- Mori, A., Okamoto, Y., Okada, G., Takagaki, K., Jinnin, R., Takamura, M., Kobayakawa, M., & Yamawaki, S. (2016). Behavioral activation can normalize neural hypoactivation in subthreshold depression during a monetary incentive delay task. *J Affect Disord*, 189, 254-262. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.036>
- Morie, K. P., Wu, J., Landi, N., Potenza, M. N., Mayes, L. C., & Crowley, M. J. (2018). Feedback processing in adolescents with prenatal cocaine exposure: an electrophysiological investigation. *Dev Neuropsychol*, 43(3), 183-197. <https://doi.org/10.1080/87565641.2018.1439945>
- Moussa, H., Hachfi, L., Trimeche, M., Najjar, M. F., & Sakly, R. (2011). Accumulation of mercury and its effects on testicular functions in rats intoxicated orally by methylmercury. *Andrologia*, 43(1), 23-27. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2009.01003.x>
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001). Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect*, 109(12), 1291-1299. <https://doi.org/10.1289/ehp.011091291>
- Muckle, G., Boucher, O., Laflamme, D., Chevalier, S., & Rochette, L. (2007). *Qanuippitaa? How are we? : Alcohol, drug use and gambling among the Inuit of Nunavik: epidemiological profile*. Québec: Institut national de santé publique du Québec and Nunavik Regional Board of Health and Social Services
- Muckle, G., Dewailly, E., & Ayotte, P. (1998). Prenatal exposure of Canadian children to polychlorinated biphenyls and mercury. *Can J Public Health*, 89 Suppl 1, S20-25, 22-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654788>
- Muhlert, N., & Lawrence, A. D. (2015). Brain structure correlates of emotion-based rash impulsivity. *Neuroimage*, 115, 138-146. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.061>
- Muller, K. U., Mennigen, E., Ripke, S., Banaschewski, T., Barker, G. J., Buchel, C., Conrod, P., Fauth-Buhler, M., Flor, H., Garavan, H., Heinz, A., Lawrence, C., Loth, E., Mann, K., Martinot, J. L., Pausova, Z., Rietschel, M., Strohle, A., Struve, M., Walaszek, B., Schumann, G., Paus, T., Smolka, M. N., & Consortium, I. (2013). Altered reward processing in adolescents with prenatal exposure to maternal cigarette smoking. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 847-856. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.44>
- Munoz, C., Garbe, K., Lilienthal, H., & Winneke, G. (1989). Neuronal depletion of the amygdala resembles the learning deficits induced by low level lead exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 11(3), 257-264. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(89\)90068-8](https://doi.org/10.1016/0892-0362(89)90068-8)
- Muris, P., Simon, E., Lijphart, H., Bos, A., Hale, W., 3rd, Schmeitz, K., International, C., & Adolescent Anxiety Assessment Expert, G. (2017). The Youth Anxiety Measure for DSM-5 (YAM-5): Development and First Psychometric Evidence of a New Scale for Assessing Anxiety Disorders Symptoms of Children and Adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev*, 48(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s10578-016-0648-1>
- Murray, E. A. (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci*, 11(11), 489-497. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.013>
- Naneix, F., Marchand, A. R., Di Scala, G., Pape, J. R., & Coutureau, E. (2012). Parallel maturation of goal-directed behavior and dopaminergic systems during adolescence. *J Neurosci*, 32(46), 16223-16232. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3080-12.2012>

- Narvacan, K., Treit, S., Camicioli, R., Martin, W., & Beaulieu, C. (2017). Evolution of deep gray matter volume across the human lifespan. *Hum Brain Mapp*, 38(8), 3771-3790. <https://doi.org/10.1002/hbm.23604>
- National Collaborating Centre for Aboriginal Health. (2012). *The State of Knowledge of Aboriginal Health: A Review of Aboriginal Public Health in Canada*. Prince George, BC
- Neal, A. P., & Guilarte, T. R. (2013). Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicol Res (Camb)*, 2(2), 99-114. <https://doi.org/10.1039/C2TX20064C>
- Needleman, H. L., Riess, J. A., Tobin, M. J., Biesecker, G. E., & Greenhouse, J. B. (1996). Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA*, 275(5), 363-369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569015>
- Needleman, H. L., Schell, A., Bellinger, D., Leviton, A., & Allred, E. N. (1990). The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. *N Engl J Med*, 322(2), 83-88. <https://doi.org/10.1056/NEJM19900113220203>
- Neria, Y., Solomon, Z., Ginzburg, K., & Dekel, R. (2000). Sensation seeking, wartime performance, and long-term adjustment among Israeli war veterans. *Pers Individ Dif*, 29(5), 921-932.
- Nestor, L. J., Murphy, A., McGonigle, J., Orban, C., Reed, L., Taylor, E., Flechais, R., Paterson, L. M., Smith, D., Bullmore, E. T., Ersche, K. D., Suckling, J., Tait, R., Elliott, R., Deakin, B., Rabiner, I., Lingford-Hughes, A., Nutt, D. J., Sahakian, B., Robbins, T. W., & Consortium, I. (2017). Acute naltrexone does not remediate fronto-striatal disturbances in alcoholic and alcoholic polysubstance-dependent populations during a monetary incentive delay task. *Addict Biol*, 22(6), 1576-1589. <https://doi.org/10.1111/adb.12444>
- Newland, M. C., Hoffman, D. J., Heath, J. C., & Donlin, W. D. (2013). Response inhibition is impaired by developmental methylmercury exposure: acquisition of low-rate lever-pressing. *Behav Brain Res*, 253, 196-205. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.038>
- Newland, M. C., Yezhou, S., Logdberg, B., & Berlin, M. (1994). Prolonged behavioral effects of in utero exposure to lead or methyl mercury: reduced sensitivity to changes in reinforcement contingencies during behavioral transitions and in steady state. *Toxicol Appl Pharmacol*, 126(1), 6-15. <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1084>
- Newman, J., Aucompaugh, A. G., Schell, L. M., Denham, M., DeCaprio, A. P., Gallo, M. V., Ravenscroft, J., Kao, C. C., Hanover, M. R., David, D., Jacobs, A. M., Tarbell, A. M., Worswick, P., & Akwesasne Task Force on the, E. (2006). PCBs and cognitive functioning of Mohawk adolescents. *Neurotoxicol Teratol*, 28(4), 439-445. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.03.001>
- Ng, S., Lin, C. C., Jeng, S. F., Hwang, Y. H., Hsieh, W. S., & Chen, P. C. (2015). Mercury, APOE, and child behavior. *Chemosphere*, 120, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.06.003>
- Ng, T. P., Goh, H. H., Ng, Y. L., Ong, H. Y., Ong, C. N., Chia, K. S., Chia, S. E., & Jeyaratnam, J. (1991). Male endocrine functions in workers with moderate exposure to lead. *Br J Ind Med*, 48(7), 485-491. <https://doi.org/10.1136/oem.48.7.485>
- Norbury, A., & Husain, M. (2015). Sensation-seeking: Dopaminergic modulation and risk for psychopathology. *Behav Brain Res*, 288, 79-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.015>
- Norbury, A., Kurth-Nelson, Z., Winston, J. S., Roiser, J. P., & Husain, M. (2015). Dopamine Regulates Approach-Avoidance in Human Sensation-Seeking. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18(10), pyv041. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv041>
- O'Doherty, J. P., Cockburn, J., & Pauli, W. M. (2017). Learning, Reward, and Decision Making. *Annu Rev Psychol*, 68, 73-100. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044216>
- Oberto, A., Marks, N., Evans, H. L., & Guidotti, A. (1996). Lead (Pb²⁺) promotes apoptosis in newborn rat cerebellar neurons: pathological implications. *J Pharmacol Exp Ther*, 279(1), 435-442. <https://doi.org/10.1163/2211730x96x00234>

- Office of Nutrition Policy and Promotion Health Products and Food Brand. (2007). *Canadian Community Health Survey, Cycle 2.2, Nutrition (2004) : income-related household food security in Canada*. Ottawa, Ontario: Health Canada
- Oldham, S., Murawski, C., Fornito, A., Youssef, G., Yucel, M., & Lorenzetti, V. (2018). The anticipation and outcome phases of reward and loss processing: A neuroimaging meta-analysis of the monetary incentive delay task. *Hum Brain Mapp*, 39(8), 3398-3418. <https://doi.org/10.1002/hbm.24184>
- Olympio, K. P., Oliveira, P. V., Naozuka, J., Cardoso, M. R., Marques, A. F., Gunther, W. M., & Bechara, E. J. (2010). Surface dental enamel lead levels and antisocial behavior in Brazilian adolescents. *Neurotoxicol Teratol*, 32(2), 273-279. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.12.003>
- Padmanabhan, A., & Luna, B. (2014). Developmental imaging genetics: linking dopamine function to adolescent behavior. *Brain Cogn*, 89, 27-38. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.09.011>
- Padrao, G., Mallorqui, A., Cucurell, D., Marco-Pallares, J., & Rodriguez-Fornells, A. (2013). Neurophysiological differences in reward processing in anhedonics. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 13(1), 102-115. <https://doi.org/10.3758/s13415-012-0119-5>
- Paletz, E. M., Craig-Schmidt, M. C., & Newland, M. C. (2006). Gestational exposure to methylmercury and n-3 fatty acids: effects on high- and low-rate operant behavior in adulthood. *Neurotoxicol Teratol*, 28(1), 59-73. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2005.11.003>
- Parent, A., Hazrati, L. N., & Charara, A. (1997). The striatopallidal fiber system in primates. *Adv Neurol*, 74, 19-29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9348399>
- Park, H. R. P., Verhelst, H., Quak, M., Jeurissen, B., & Krebs, R. M. (2021). Associations between different white matter properties and reward-based performance modulation. *Brain Struct Funct*, 226(4), 1007-1021. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02222-x>
- Patel, N. B., Xu, Y., McCandless, L. C., Chen, A., Yolton, K., Braun, J., Jones, R. L., Dietrich, K. N., & Lanphear, B. P. (2019). Very low-level prenatal mercury exposure and behaviors in children: the HOME Study. *Environ Health*, 18(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0443-5>
- Paule, M. G., Green, L., Myerson, J., Alvarado, M., Bachevalier, J., Schneider, J. S., & Schantz, S. L. (2012). Behavioral toxicology of cognition: extrapolation from experimental animal models to humans: behavioral toxicology symposium overview. *Neurotoxicol Teratol*, 34(2), 263-273. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.01.008>
- Pechtel, P., Lyons-Ruth, K., Anderson, C. M., & Teicher, M. H. (2014). Sensitive periods of amygdala development: the role of maltreatment in preadolescence. *Neuroimage*, 97, 236-244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.025>
- Peeters, M., Oldehinkel, T., & Vollebergh, W. (2017). Behavioral Control and Reward Sensitivity in Adolescents' Risk Taking Behavior: A Longitudinal TRAILS Study. *Front Psychol*, 8, 231. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00231>
- Peper, J. S., Hulshoff Pol, H. E., Crone, E. A., & van Honk, J. (2011). Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls: a mini-review of neuroimaging studies. *Neuroscience*, 191, 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.014>
- Perez-Fernandez, C., Flores, P., & Sanchez-Santed, F. (2019). A Systematic Review on the Influences of Neurotoxicological Xenobiotic Compounds on Inhibitory Control. *Front Behav Neurosci*, 13, 139. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00139>
- Peters, S., Jolles, D. J., Van Duijvenvoorde, A. C., Crone, E. A., & Peper, J. S. (2015). The link between testosterone and amygdala-orbitofrontal cortex connectivity in adolescent alcohol use. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 117-126. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.004>
- Peters, S., Peper, J. S., Van Duijvenvoorde, A. C. K., Braams, B. R., & Crone, E. A. (2017). Amygdala-orbitofrontal connectivity predicts alcohol use two years later: a longitudinal neuroimaging study on alcohol use in adolescence. *Dev Sci*, 20(4). <https://doi.org/10.1111/desc.12448>

- Pizzagalli, D., Whitton, A., Treadway, M., Rutherford, A., Kumar, P., Ironside, M., Kaiser, R., Ren, B., & Dan, R. (2023). Brain-based graph-theoretical predictive modeling to map the trajectory of transdiagnostic symptoms of anhedonia, impulsivity, and hypomania from the human functional connectome. *Res Sq*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3168186/v1>
- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Begin, G., Desrosiers, C., Despres, C., Saint-Amour, D., & Poitras, K. (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, 31(1), 17-25. <https://doi.org/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. *Neurotoxicol Teratol*, 29(5), 527-537. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2007.07.002>
- Polanska, K., Hanke, W., Pawlas, N., Wesolowska, E., Jankowska, A., Jagodic, M., Mazej, D., Dominowska, J., Grzesiak, M., Mirabella, F., Chiarotti, F., & Calamandrei, G. (2018). Sex-Dependent Impact of Low-Level Lead Exposure during Prenatal Period on Child Psychomotor Functions. *Int J Environ Res Public Health*, 15(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph15102263>
- Polanska, K., Jurewicz, J., & Hanke, W. (2013). Review of current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit / hyperactivity disorder in children. *Int J Occup Med Environ Health*, 26(1), 16-38. <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0073-7>
- Quinn, P. D., & Harden, K. P. (2013). Differential changes in impulsivity and sensation seeking and the escalation of substance use from adolescence to early adulthood. *Dev Psychopathol*, 25(1), 223-239. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000284>
- Raine, A., Lencz, T., Bihrl, S., LaCasse, L., & Colletti, P. (2000). Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57(2), 119-127; discussion 128-119. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.119>
- Rajanna, B., & Hobson, M. (1985). Influence of mercury on uptake of [3H]dopamine and [3H]norepinephrine by rat brain synaptosomes. *Toxicol Lett*, 27(1-3), 7-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2997949>
- Ranaldi, R., & Wise, R. A. (2001). Blockade of D1 dopamine receptors in the ventral tegmental area decreases cocaine reward: possible role for dendritically released dopamine. *J Neurosci*, 21(15), 5841-5846. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11466456>
- Rasmussen, E. B., & Newland, M. C. (2001). Developmental exposure to methylmercury alters behavioral sensitivity to D-amphetamine and pentobarbital in adult rats. *Neurotoxicol Teratol*, 23(1), 45-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274875>
- Ray, J. P., & Price, J. L. (1993). The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 337(1), 1-31. <https://doi.org/10.1002/cne.903370102>
- Reed, M. N., Banna, K. M., Donlin, W. D., & Newland, M. C. (2008). Effects of gestational exposure to methylmercury and dietary selenium on reinforcement efficacy in adulthood. *Neurotoxicol Teratol*, 30(1), 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2007.10.003>
- Reuben, A., Elliott, M. L., Abraham, W. C., Broadbent, J., Houts, R. M., Ireland, D., Knodt, A. R., Poulton, R., Ramrakha, S., Hariri, A. R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2020). Association of Childhood Lead Exposure With MRI Measurements of Structural Brain Integrity in Midlife. *JAMA*, 324(19), 1970-1979. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19998>
- Rhinds, M., Levallois, P., Dewailly, E., & Ayotte, P. (1999). Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Arch Environ Health*, 54(1), 40-47. <https://doi.org/10.1080/00039899909602235>

- Rhodes, D., Spiro, A., 3rd, Aro, A., & Hu, H. (2003). Relationship of bone and blood lead levels to psychiatric symptoms: the normative aging study. *J Occup Environ Med*, 45(11), 1144-1151. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000094995.23808.7b>
- Ribas-Fito, N., Sala, M., Kogevinas, M., & Sunyer, J. (2001). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*, 55(8), 537-546. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449010>
- Rice, D., & Barone, S., Jr. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3(Suppl 3), 511-533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Rice, D. C. (1992a). Behavioral effects of lead in monkeys tested during infancy and adulthood. *Neurotoxicol Teratol*, 14(4), 235-245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1522828>
- Rice, D. C. (1992b). Lead exposure during different developmental periods produces different effects on FI performance in monkeys tested as juveniles and adults. *Neurotoxicology*, 13(4), 757-770. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1302302>
- Rice, D. C. (1997). Effect of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on multiple fixed interval-fixed ratio performance. *Neurotoxicol Teratol*, 19(6), 429-434. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)87364-3](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(97)87364-3)
- Rice, D. C. (1998). Effects of postnatal exposure of monkeys to a PCB mixture on spatial discrimination reversal and DRL performance. *Neurotoxicol Teratol*, 20(4), 391-400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697965>
- Rice, D. C. (1999). Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure in monkeys. *Environ Res*, 80(2 Pt 2), S113-S121. <https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3917>
- Rice, J. P., Suggs, L. E., Lusk, A. V., Parker, M. O., Candelaria-Cook, F. T., Akers, K. G., Savage, D. D., & Hamilton, D. A. (2012). Effects of exposure to moderate levels of ethanol during prenatal brain development on dendritic length, branching, and spine density in the nucleus accumbens and dorsal striatum of adult rats. *Alcohol*, 46(6), 577-584. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.11.008>
- Richthoff, J., Rylander, L., Jonsson, B. A., Akesson, H., Hagmar, L., Nilsson-Ehle, P., Stridsberg, M., & Giwercman, A. (2003). Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect*, 111(4), 409-413. <https://doi.org/10.1289/ehp.5767>
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306(5695), 443-447. <https://doi.org/10.1126/science.1100301>
- Ris, M. D., Dietrich, K. N., Succop, P. A., Berger, O. G., & Bornschein, R. L. (2004). Early exposure to lead and neuropsychological outcome in adolescence. *J Int Neuropsychol Soc*, 10(2), 261-270. <https://doi.org/10.1017/S1355617704102154>
- Rock, K. D., & Patisaul, H. B. (2018). Environmental Mechanisms of Neurodevelopmental Toxicity. *Curr Environ Health Rep*, 5(1), 145-157. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0185-0>
- Rodamilans, M., Osaba, M. J., To-Figueras, J., Rivera Fillat, F., Marques, J. M., Perez, P., & Corbella, J. (1988). Lead toxicity on endocrine testicular function in an occupationally exposed population. *Hum Toxicol*, 7(2), 125-128. <https://doi.org/10.1177/096032718800700203>
- Rodier, P. M. (2004). Environmental causes of central nervous system maldevelopment. *Pediatrics*, 113(4 Suppl), 1076-1083. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060202>
- Rolls, E. T., Cheng, W., & Feng, J. (2020). The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression. *Brain Commun*, 2(2), fcaa196. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa196>

- Romer, D., Reyna, V. F., & Satterthwaite, T. D. (2017). Beyond stereotypes of adolescent risk taking: Placing the adolescent brain in developmental context. *Dev Cogn Neurosci*, 27, 19-34. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.07.007>
- Ronis, M. J., Gandy, J., & Badger, T. (1998). Endocrine mechanisms underlying reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to dietary lead. *J Toxicol Environ Health A*, 54(2), 77-99. <https://doi.org/10.1080/009841098158935>
- Rosenberg, D. R., & Lewis, D. A. (1994). Changes in the dopaminergic innervation of monkey prefrontal cortex during late postnatal development: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *Biol Psychiatry*, 36(4), 272-277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986893>
- Sable, H. J., Powers, B. E., Wang, V. C., Widholm, J. J., & Schantz, S. L. (2006). Alterations in DRH and DRL performance in rats developmentally exposed to an environmental PCB mixture. *Neurotoxicol Teratol*, 28(5), 548-556. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.06.005>
- Sager, D. B., & Girard, D. M. (1994). Long-term effects on reproductive parameters in female rats after translactational exposure to PCBs. *Environ Res*, 66(1), 52-76. <https://doi.org/10.1006/enrs.1994.1044>
- Sagiv, S. K., Thurston, S. W., Bellinger, D. C., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2012). Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. *Environ Health Perspect*, 120(6), 904-909. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104372>
- Saint-Amour, D., Roy, M. S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, E., Despres, C., Gingras, S., & Muckle, G. (2006). Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology*, 27(4), 567-578. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.02.008>
- 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
- Schilling, C., Kuhn, S., Romanowski, A., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G. J., Bruhl, R., Buchel, C., Charlet, K., Conrod, P. J., Czech, K., Dalley, J. W., Flor, H., Hake, I., Ittermann, B., Ivanov, N., Mann, K., Ludemann, K., Martinot, J. L., Palafox, C., Paus, T., Poline, J. B., Reuter, J., Rietschel, M., Robbins, T. W., Smolka, M. N., Strohle, A., Walaszek, B., Kathmann, N., Schumann, G., Heinz, A., Garavan, H., Gallinat, J., & consortium, I. (2013). Common structural correlates of trait impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Hum Brain Mapp*, 34(2), 374-383. <https://doi.org/10.1002/hbm.21446>
- Schneider, J. S., Anderson, D. W., Kidd, S. K., Sobolewski, M., & Cory-Slechta, D. A. (2016). Sex-dependent effects of lead and prenatal stress on post-translational histone modifications in frontal cortex and hippocampus in the early postnatal brain. *Neurotoxicology*, 54, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.03.016>
- Schneider, S., Peters, J., Bromberg, U., Brassens, S., Miedl, S. F., Banaschewski, T., Barker, G. J., Conrod, P., Flor, H., Garavan, H., Heinz, A., Ittermann, B., Lathrop, M., Loth, E., Mann, K., Martinot, J. L., Nees, F., Paus, T., Rietschel, M., Robbins, T. W., Smolka, M. N., Spanagel, R., Strohle, A., Struve, M., Schumann, G., Buchel, C., & Consortium, I. (2012). Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse. *Am J Psychiatry*, 169(1), 39-46. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030489>
- Schultz, W. (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav Brain Funct*, 6, 24. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-24>
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Scott-Parker, B., Watson, B., King, M. J., & Hyde, M. K. (2013). A further exploration of sensation seeking propensity, reward sensitivity, depression, anxiety, and the risky behaviour of young novice drivers

- in a structural equation model. *Accid Anal Prev*, 50, 465-471. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2012.05.027>
- Scott-Parker, B., & Weston, L. (2017). Sensitivity to reward and risky driving, risky decision making, and risky health behaviour: A literature review. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*, 49, 93-109. <https://doi.org/10.1016/j.trf.2017.05.008>
- Searle, A. K., Baghurst, P. A., van Hooff, M., Sawyer, M. G., Sim, M. R., Galletly, C., Clark, L. S., & McFarlane, A. C. (2014). Tracing the long-term legacy of childhood lead exposure: a review of three decades of the port Pirie cohort study. *Neurotoxicology*, 43, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.04.004>
- Seegal, R. F., Brosch, K. O., & Bush, B. (1986a). Polychlorinated biphenyls produce regional alterations of dopamine metabolism in rat brain. *Toxicol Lett*, 30(2), 197-202. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(86\)90103-7](https://doi.org/10.1016/0378-4274(86)90103-7)
- Seegal, R. F., Brosch, K. O., & Bush, B. (1986b). Regional alterations in serotonin metabolism induced by oral exposure of rats to polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology*, 7(1), 155-165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2423934>
- Seegal, R. F., Brosch, K. O., & Okoniewski, R. J. (2005). Coplanar PCB congeners increase uterine weight and frontal cortical dopamine in the developing rat: implications for developmental neurotoxicity. *Toxicol Sci*, 86(1), 125-131. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi174>
- Seegal, R. F., Bush, B., & Brosch, K. O. (1985). Polychlorinated biphenyls induce regional changes in brain norepinephrine concentrations in adult rats. *Neurotoxicology*, 6(3), 13-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2864672>
- Seegal, R. F., Bush, B., & Shain, W. (1990). Lightly chlorinated ortho-substituted PCB congeners decrease dopamine in nonhuman primate brain and in tissue culture. *Toxicol Appl Pharmacol*, 106(1), 136-144. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(90\)90113-9](https://doi.org/10.1016/0041-008x(90)90113-9)
- Seegal, R. F., Bush, B., & Shain, W. (1991). Neurotoxicology of ortho-substituted polychlorinated biphenyls. *Chemosphere*, 23(11-12), 1941-1949. [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(91\)90042-c](https://doi.org/10.1016/0045-6535(91)90042-c)
- Seegal, R. F., Okoniewski, R. J., Brosch, K. O., & Bemis, J. C. (2002). Polychlorinated biphenyls alter extraneuronal but not tissue dopamine concentrations in adult rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Environ Health Perspect*, 110(11), 1113-1117. <https://doi.org/10.1289/ehp.021101113>
- Senut, M. C., Cingolani, P., Sen, A., Kruger, A., Shaik, A., Hirsch, H., Suhr, S. T., & Ruden, D. (2012). Epigenetics of early-life lead exposure and effects on brain development. *Epigenomics*, 4(6), 665-674. <https://doi.org/10.2217/epi.12.58>
- Sescousse, G., Caldu, X., Segura, B., & Dreher, J. C. (2013). Processing of primary and secondary rewards: a quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(4), 681-696. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.002>
- Shanker, G., & Aschner, M. (2001). Identification and characterization of uptake systems for cystine and cysteine in cultured astrocytes and neurons: evidence for methylmercury-targeted disruption of astrocyte transport. *J Neurosci Res*, 66(5), 998-1002. <https://doi.org/10.1002/jnr.10066>
- Shanker, G., & Aschner, M. (2003). Methylmercury-induced reactive oxygen species formation in neonatal cerebral astrocytic cultures is attenuated by antioxidants. *Brain Res Mol Brain Res*, 110(1), 85-91. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(02\)00642-3](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(02)00642-3)
- Sharifi, A. M., Mousavi, S. H., & Jorjani, M. (2010). Effect of chronic lead exposure on pro-apoptotic Bax and anti-apoptotic Bcl-2 protein expression in rat hippocampus in vivo. *Cell Mol Neurobiol*, 30(5), 769-774. <https://doi.org/10.1007/s10571-010-9504-1>
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Wise, S. P. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci*, 28(14), 3586-3594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>

- Shen, C. Y., Weng, J. C., Tsai, J. D., Su, P. H., Chou, M. C., & Wang, S. L. (2021). Prenatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Subsequent Brain Structure Changes Revealed by Voxel-Based Morphometry and Generalized Q-Sampling MRI. *Int J Environ Res Public Health*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/ijerph18094798>
- Shi, L. L., Hang, J. G., Lou, J., Dong, J. J., Feng, H., Wang, Z., Shen, B., Nakayama, S. F., Kido, T., Ma, C., Sun, X. L., & Jung, C. R. (2023). Multiple exposures to heavy metals and changes in steroid hormones production in 4-year-old children. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. <https://doi.org/10.1038/s41370-023-00539-9>
- Shulman, E. P., Harden, K. P., Chein, J. M., & Steinberg, L. (2015). Sex differences in the developmental trajectories of impulse control and sensation-seeking from early adolescence to early adulthood. *J Youth Adolesc*, 44(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s10964-014-0116-9>
- Siegle, G. J., Konecky, R. O., Thase, M. E., & Carter, C. S. (2003). Relationships between amygdala volume and activity during emotional information processing tasks in depressed and never-depressed individuals: an fMRI investigation. *Ann N Y Acad Sci*, 985, 481-484. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07105.x>
- Silverman, I. W. (2003). Gender Differences in Delay of Gratification: A Meta-Analysis. *Sex Roles*, 49(9), 451-463. <https://doi.org/10.1023/A:1025872421115>
- Simic, G., Tkalic, M., Vukic, V., Mulc, D., Spanic, E., Sagud, M., Olucha-Bordonau, F. E., Vuksic, M., & P, R. H. (2021). Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. *Biomolecules*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/biom11060823>
- Singh, G., Singh, V., Sobolewski, M., Cory-Slechta, D. A., & Schneider, J. S. (2018). Sex-Dependent Effects of Developmental Lead Exposure on the Brain. *Front Genet*, 9, 89. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00089>
- Skoczynska, A., Wojakowska, A., Nowacki, D., Bobak, L., Turczyn, B., Smyk, B., Szuba, A., & Trziszka, T. (2015). Unsaturated fatty acids supplementation reduces blood lead level in rats. *Biomed Res Int*, 2015, 189190. <https://doi.org/10.1155/2015/189190>
- Slater, M. D. (2003a). Alienation, aggression, and sensation-seeking as predictors of adolescent use of violent film, computer and website content. *J Commun*, 53, 105-121.
- Slater, M. D. (2003b). Sensation-seeking as a moderator of the effects of peer influences, consistency with personal aspirations, and perceived harm on marijuana and cigarette use among younger adolescents. *Subst Use Misuse*, 38(7), 865-880. <https://doi.org/10.1081/ja-120017614>
- Slater, M. D., Hoyle, R., Stephenson, M. T., & Palmgreen, P. (2001). *A reliable two-item sensation-seeking index and prediction of substance use* Society for Prevention Research, Washington, DC.
- Smith, B. J., & Carregari, V. C. (2022). Post-Translational Modifications During Brain Development. *Adv Exp Med Biol*, 1382, 29-38. https://doi.org/10.1007/978-3-031-05460-0_3
- Solomon, Z., Ginzburg, K., Neria, Y., & Ohry, A. (1995). Coping with war captivity : the role of sensation seeking. *Eur J Pers*, 9, 57-70.
- Somerville, L. H., Jones, R. M., & Casey, B. J. (2010). A time of change: behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain Cogn*, 72(1), 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.07.003>
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(4), 417-463. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10817843>
- Spear, L. P. (2011). Rewards, aversions and affect in adolescence: emerging convergences across laboratory animal and human data. *Dev Cogn Neurosci*, 1(4), 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.08.001>
- Stamler, C. J., Abdelouahab, N., Vanier, C., Mergler, D., & Chan, H. M. (2006). Relationship between platelet monoamine oxidase-B (MAO-B) activity and mercury exposure in fish consumers from the Lake St.

- Pierre region of Que., Canada. *Neurotoxicology*, 27(3), 429-436. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.12.005>
- Steel, P., Schmidt, J., & Shultz, J. (2008). Refining the relationship between personality and subjective well-being. *Psychol Bull*, 134(1), 138-161. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.134.1.138>
- Steinberg, L. (2004). Risk taking in adolescence: what changes, and why? *Ann N Y Acad Sci*, 1021, 51-58. <https://doi.org/10.1196/annals.1308.005>
- Steinberg, L. (2010). A dual systems model of adolescent risk-taking. *Dev Psychobiol*, 52(3), 216-224. <https://doi.org/10.1002/dev.20445>
- Steinberg, L., Albert, D., Cauffman, E., Banich, M., Graham, S., & Woolard, J. (2008). Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self-report: evidence for a dual systems model. *Dev Psychol*, 44(6), 1764-1778. <https://doi.org/10.1037/a0012955>
- Steinberg, L., Icenogle, G., Shulman, E. P., Breiner, K., Chein, J., Bacchini, D., Chang, L., Chaudhary, N., Giunta, L. D., Dodge, K. A., Fanti, K. A., Lansford, J. E., Malone, P. S., Oburu, P., Pastorelli, C., Skinner, A. T., Sorbring, E., Tapanya, S., Tirado, L. M. U., Alampay, L. P., Al-Hassan, S. M., & Takash, H. M. S. (2018). Around the world, adolescence is a time of heightened sensation seeking and immature self-regulation. *Dev Sci*, 21(2). <https://doi.org/10.1111/desc.12532>
- Stephenson, M. T., Hoyle, R. H., Palmgreen, P., & Slater, M. D. (2003). Brief measures of sensation seeking for screening and large-scale surveys. *Drug Alcohol Depend*, 72(3), 279-286. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2003.08.003>
- Stewart, P., Reihman, J., Gump, B., Lonky, E., Darvill, T., & Pagano, J. (2005). Response inhibition at 8 and 9 1/2 years of age in children prenatally exposed to PCBs. *Neurotoxicol Teratol*, 27(6), 771-780. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2005.07.003>
- Stewart, P. W., Reihman, J., Lonky, E. I., Darvill, T. J., & Pagano, J. (2003). Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol*, 25(1), 11-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12633733>
- Stewart, P. W., Sargent, D. M., Reihman, J., Gump, B. B., Lonky, E., Darvill, T., Hicks, H., & Pagano, J. (2006). Response inhibition during Differential Reinforcement of Low Rates (DRL) schedules may be sensitive to low-level polychlorinated biphenyl, methylmercury, and lead exposure in children. *Environ Health Perspect*, 114(12), 1923-1929. <https://doi.org/10.1289/ehp.9216>
- Stewart, W. F., & Schwartz, B. S. (2007). Effects of lead on the adult brain: a 15-year exploration. *Am J Ind Med*, 50(10), 729-739. <https://doi.org/10.1002/ajim.20434>
- Suffren, S., La Buissonniere-Ariza, V., Tucholka, A., Nassim, M., Seguin, J. R., Boivin, M., Kaur Singh, M., Foland-Ross, L. C., Lepore, F., Gotlib, I. H., Tremblay, R. E., & Maheu, F. S. (2022). Prefrontal cortex and amygdala anatomy in youth with persistent levels of harsh parenting practices and subclinical anxiety symptoms over time during childhood. *Dev Psychopathol*, 34(3), 957-968. <https://doi.org/10.1017/S0954579420001716>
- Suhara, T., Yasuno, F., Sudo, Y., Yamamoto, M., Inoue, M., Okubo, Y., & Suzuki, K. (2001). Dopamine D2 receptors in the insular cortex and the personality trait of novelty seeking. *Neuroimage*, 13(5), 891-895. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0761>
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (2017). *Reinforcement Learning : An Introduction* (2 ed.). The MIT Press.
- Symms, M., Jager, H. R., Schmierer, K., & Yousry, T. A. (2004). A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(9), 1235-1244. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032714>
- Szczerbak, G., Nowak, P., Kostrzewa, R. M., & Brus, R. (2007). Maternal lead exposure produces long-term enhancement of dopaminergic reactivity in rat offspring. *Neurochem Res*, 32(10), 1791-1798. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9306-0>

- Taber, K. H., Black, D. N., Porrino, L. J., & Hurley, R. A. (2012). Neuroanatomy of dopamine: reward and addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24(1), 1-4. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.24.1.1>
- Taber, K. H., & Hurley, R. A. (2008). Mercury exposure: effects across the lifespan. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20(4), iv-389. <https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.4.iv>
- Takeuchi, H., Shiota, Y., Yaoi, K., Taki, Y., Nouchi, R., Yokoyama, R., Kotozaki, Y., Nakagawa, S., Sekiguchi, A., Iizuka, K., Hanawa, S., Araki, T., Miyauchi, C. M., Sakaki, K., Nozawa, T., Ikeda, S., Yokota, S., Magistro, D., Sassa, Y., & Kawashima, R. (2022a). Mercury levels in hair are associated with reduced neurobehavioral performance and altered brain structures in young adults. *Commun Biol*, 5(1), 529. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03464-z>
- Takeuchi, H., Taki, Y., Nouchi, R., Yokoyama, R., Kotozaki, Y., Nakagawa, S., Sekiguchi, A., Iizuka, K., Hanawa, S., Araki, T., Miyauchi, C. M., Sakaki, K., Nozawa, T., Ikeda, S., Yokota, S., Daniele, M., Sassa, Y., & Kawashima, R. (2021). Lead exposure is associated with functional and microstructural changes in the healthy human brain. *Commun Biol*, 4(1), 912. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02435-0>
- Takeuchi, M., Yoshida, S., Kawakami, C., Kawakami, K., Ito, S., Japan, E., & Children's Study, G. (2022b). Association of maternal heavy metal exposure during pregnancy with isolated cleft lip and palate in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study. *PLoS One*, 17(3), e0265648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265648>
- Telzer, E. H. (2016). Dopaminergic reward sensitivity can promote adolescent health: A new perspective on the mechanism of ventral striatum activation. *Dev Cogn Neurosci*, 17, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.10.010>
- Thayer, J. F., Rossy, L. A., Ruiz-Padial, E., & Johnsen, B. H. (2003). Gender Differences in the Relationship between Emotional Regulation and Depressive Symptoms. *Cognitive Therapy and Research*, 27(3), 349-364. <https://doi.org/10.1023/A:1023922618287>
- Thomason, M. E., Hect, J. L., Rauh, V. A., Trentacosta, C., Wheelock, M. D., Eggebrecht, A. T., Espinoza-Heredia, C., & Burt, S. A. (2019). Prenatal lead exposure impacts cross-hemispheric and long-range connectivity in the human fetal brain. *Neuroimage*, 191, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.017>
- Tice, D. M., Bratslavsky, E., & Baumeister, R. F. (2001). Emotional distress regulation takes precedence over impulse control: if you feel bad, do it! *J Pers Soc Psychol*, 80(1), 53-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195891>
- Tong, S., McMichael, A. J., & Baghurst, P. A. (2000). Interactions between environmental lead exposure and sociodemographic factors on cognitive development. *Arch Environ Health*, 55(5), 330-335. <https://doi.org/10.1080/00039890009604025>
- Tschernegg, M., Pletzer, B., Schwartenbeck, P., Ludersdorfer, P., Hoffmann, U., & Kronbichler, M. (2015). Impulsivity relates to striatal gray matter volumes in humans: evidence from a delay discounting paradigm. *Front Hum Neurosci*, 9, 384. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00384>
- Tsoi, M. F., Cheung, C. L., Cheung, T. T., & Cheung, B. M. (2016). Continual Decrease in Blood Lead Level in Americans: United States National Health Nutrition and Examination Survey 1999-2014. *Am J Med*, 129(11), 1213-1218. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.05.042>
- Tsuzuki, Y. (1981). Effect of chronic methylmercury exposure on activities of neurotransmitter enzymes in rat cerebellum. *Toxicol Appl Pharmacol*, 60(2), 379-381. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(91\)90241-6](https://doi.org/10.1016/0041-008x(91)90241-6)
- Urosevic, S., Collins, P., Muetzel, R., Lim, K., & Luciana, M. (2012). Longitudinal changes in behavioral approach system sensitivity and brain structures involved in reward processing during adolescence. *Dev Psychol*, 48(5), 1488-1500. <https://doi.org/10.1037/a0027502>

- Urosevic, S., Collins, P., Muetzel, R., Lim, K. O., & Luciana, M. (2014). Pubertal status associations with reward and threat sensitivities and subcortical brain volumes during adolescence. *Brain Cogn*, *89*, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.007>
- Urosevic, S., Collins, P., Muetzel, R., Schissel, A., Lim, K. O., & Luciana, M. (2015). Effects of reward sensitivity and regional brain volumes on substance use initiation in adolescence. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *10*(1), 106-113. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu022>
- Vallone, D., Allen, J. A., Clayton, R. R., & Xiao, H. (2007). How reliable and valid is the Brief Sensation Seeking Scale (BSSS-4) for youth of various racial/ethnic groups? *Addiction*, *102 Suppl 2*, 71-78. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01957.x>
- van Duijvenvoorde, A. C. K., Westhoff, B., de Vos, F., Wierenga, L. M., & Crone, E. A. (2019). A three-wave longitudinal study of subcortical-cortical resting-state connectivity in adolescence: Testing age- and puberty-related changes. *Hum Brain Mapp*, *40*(13), 3769-3783. <https://doi.org/10.1002/hbm.24630>
- Van Oort, F. V., Greaves-Lord, K., Verhulst, F. C., Ormel, J., & Huizink, A. C. (2009). The developmental course of anxiety symptoms during adolescence: the TRAILS study. *J Child Psychol Psychiatry*, *50*(10), 1209-1217. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02092.x>
- Varma, G., Sobolewski, M., Cory-Slechta, D. A., & Schneider, J. S. (2017). Sex- and brain region- specific effects of prenatal stress and lead exposure on permissive and repressive post-translational histone modifications from embryonic development through adulthood. *Neurotoxicology*, *62*, 207-217. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.07.002>
- Vermeir, G., Viaene, M., Staessen, J., Hond, E. D., & Roels, H. A. (2005). Neurobehavioural investigations in adolescents exposed to environmental pollutants. *Environ Toxicol Pharmacol*, *19*(3), 707-713. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.041>
- Verner, M. 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.05.011>
- Vieira, V. M., Levy, J. I., Fabian, M. P., & Korrick, S. (2021). Assessing the relation of chemical and non-chemical stressors with risk-taking related behavior and adaptive individual attributes among adolescents living near the New Bedford Harbor Superfund site. *Environ Int*, *146*, 106199. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106199>
- Virgolini, M. B., Rossi-George, A., Weston, D., & Cory-Slechta, D. A. (2008). Influence of low level maternal Pb exposure and prenatal stress on offspring stress challenge responsivity. *Neurotoxicology*, *29*(6), 928-939. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.09.010>
- 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. *J Pediatr*, *140*(1), 48-56. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.119625>
- Vreugdenhil, H. J., Mulder, P. G., Emmen, H. H., & Weisglas-Kuperus, N. (2004). Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology*, *18*(1), 185-193. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.1.185>
- Wade, N. E., Bagot, K. S., Cota, C. I., Fotros, A., Squeglia, L. M., Meredith, L. R., & Jacobus, J. (2019). Orbitofrontal cortex volume prospectively predicts cannabis and other substance use onset in adolescents. *J Psychopharmacol*, *33*(9), 1124-1131. <https://doi.org/10.1177/0269881119855971>
- Wallis, J. D., & Kennerley, S. W. (2011). Contrasting reward signals in the orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex. *Ann N Y Acad Sci*, *1239*, 33-42. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06277.x>

- Walton, M. E., Bannerman, D. M., Alterescu, K., & Rushworth, M. F. (2003). Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. *J Neurosci*, 23(16), 6475-6479. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12878688>
- Wan, Z., Rolls, E. T., Cheng, W., & Feng, J. (2020). Sensation-seeking is related to functional connectivities of the medial orbitofrontal cortex with the anterior cingulate cortex. *Neuroimage*, 215, 116845. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116845>
- Wardman, D., el-Guebaly, N., & Hodgins, D. (2001). Problem and pathological gambling in North American Aboriginal populations: a review of the empirical literature. *J Gambl Stud*, 17(2), 81-100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705211>
- Wassum, K. M., & Izquierdo, A. (2015). The basolateral amygdala in reward learning and addiction. *Neurosci Biobehav Rev*, 57, 271-283. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.017>
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, 54(6), 1063-1070. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.54.6.1063>
- Wells, P. G., Bhatia, S., Drake, D. M., & Miller-Pinsler, L. (2016). Fetal oxidative stress mechanisms of neurodevelopmental deficits and exacerbation by ethanol and methamphetamine. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 108(2), 108-130. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21134>
- Weng, J. C., Hong, C. I., Tasi, J. D., Shen, C. Y., Su, P. H., & Wang, S. L. (2020). The association between prenatal endocrine-disrupting chemical exposure and altered resting-state brain fMRI in teenagers. *Brain Struct Funct*, 225(5), 1669-1684. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02089-4>
- Weston, H. I., Weston, D. D., Allen, J. L., & Cory-Slechta, D. A. (2014). Sex-dependent impacts of low-level lead exposure and prenatal stress on impulsive choice behavior and associated biochemical and neurochemical manifestations. *Neurotoxicology*, 44, 169-183. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.06.013>
- White, B. M., Bonilha, H. S., & Ellis, C., Jr. (2016). Racial/Ethnic Differences in Childhood Blood Lead Levels Among Children <72 Months of Age in the United States: a Systematic Review of the Literature. *J Racial Ethn Health Disparities*, 3(1), 145-153. <https://doi.org/10.1007/s40615-015-0124-9>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.04.001>
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 5(6), 483-494. <https://doi.org/10.1038/nrn1406>
- 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 Med*, 5(5), e101. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050101>
- Wright, L., & Kutcher, S. (2016). Adolescent brain development. In M. M. McCarthy (Ed.), *Colloquium Lectures on the Developing Brain*. Morgan and Claypool Publishers.
- Xu, J., Kober, H., Carroll, K. M., Rounsaville, B. J., Pearlson, G. D., & Potenza, M. N. (2012). White matter integrity and behavioral activation in healthy subjects. *Hum Brain Mapp*, 33(4), 994-1002. <https://doi.org/10.1002/hbm.21275>
- 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. *J Toxicol Sci*, 37(1), 123-130. <https://doi.org/10.2131/jts.37.123>
- Yang, D., & Lein, P. J. (2010). Polychlorinated biphenyls increase apoptosis in the developing rat brain. *Curr Neurobiol*, 1(1), 70-76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052688>

- Yang, Y., Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, S., LaCasse, L., & Colletti, P. (2005). Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biol Psychiatry*, 57(10), 1103-1108. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.021>
- Yokel, R. A. (2006). Blood-brain barrier flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metal-induced neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*, 10(2-3), 223-253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119290>
- Yokoo, E. M., Valente, J. G., Grattan, L., Schmidt, S. L., Platt, I., & Silbergeld, E. K. (2003). Low level methylmercury exposure affects neuropsychological function in adults. *Environ Health*, 2(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-2-8>
- Yoneda, T., Ames, M. E., & Leadbeater, B. J. (2019). Is there a positive side to sensation seeking? Trajectories of sensation seeking and impulsivity may have unique outcomes in young adulthood. *J Adolesc*, 73, 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2019.03.009>
- Yorifuji, T., Tsuda, T., Inoue, S., Takao, S., & Harada, M. (2011). Long-term exposure to methylmercury and psychiatric symptoms in residents of Minamata, Japan. *Environ Int*, 37(5), 907-913. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.03.008>
- Young, G. B., & DeRubeis, D. A. (1998). Metabolic encephalopathies. In G. B. Young, A. H. Ropper, & C. F. Bolton (Eds.), *Coma and Impaired Consciousness*. McGraw Hill.
- Yu, D. (2016). *Polychlorinated Biphenyls (PCBs) Toxicity: What Is the Biologic Fate of PCBs in Humans?*. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=30&po=9>
- Yuan, W., Holland, S. K., Cecil, K. M., Dietrich, K. N., Wessel, S. D., Altaye, M., Hornung, R. W., Ris, M. 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*, 118(3), 971-977. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0467>
- Yuan, Y., & Atchison, W. D. (2003). Methylmercury differentially affects GABA(A) receptor-mediated spontaneous IPSCs in Purkinje and granule cells of rat cerebellar slices. *J Physiol*, 550(Pt 1), 191-204. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040543>
- Zald, D. H., Cowan, R. L., Riccardi, P., Baldwin, R. M., Ansari, M. S., Li, R., Shelby, E. S., Smith, C. E., McHugo, M., & Kessler, R. M. (2008). Midbrain dopamine receptor availability is inversely associated with novelty-seeking traits in humans. *J Neurosci*, 28(53), 14372-14378. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2423-08.2008>
- Zald, D. H., & Treadway, M. T. (2017). Reward Processing, Neuroeconomics, and Psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 13, 471-495. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-044957>
- Zanolli, P., Truzzi, C., Veneri, C., Brandoli, C., & Baraldi, M. (1997). Prenatal exposure to methylmercury during late gestation affects cerebral opiate system in rat offspring. *Environ Res*, 74(1), 48-53. <https://doi.org/10.1006/enrs.1997.3729>
- Zavorotnyy, M., Zöllner, R., Schulte-Güstenberg, L. R., Wulff, L., Schöning, S., Dannlowski, U., Kugel, H., Arolt, V., & Konrad, C. (2018). Low left amygdala volume is associated with a longer duration of unipolar depression. *Journal of Neural Transmission*, 125(2), 229-238. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1811-y>
- Zellner, M. R., & Rinaldi, R. (2010). How conditioned stimuli acquire the ability to activate VTA dopamine cells: a proposed neurobiological component of reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(5), 769-780. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.011>
- Zheng, Y., Tian, M., Li, Q., & Liu, X. (2019). Greater tolerance to losses in sensation seeking: Evidence from probability and delay discounting. *Drug Alcohol Depend*, 194, 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.027>
- Zhu, G., Fan, G., Feng, C., Li, Y., Chen, Y., Zhou, F., Du, G., Jiao, H., Liu, Z., Xiao, X., Lin, F., & Yan, J. (2013). The effect of lead exposure on brain iron homeostasis and the expression of DMT1/FP1 in the

- brain in developing and aged rats. *Toxicol Lett*, 216(2-3), 108-123.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.024>
- Zuch, C. L., O'Mara, D. J., & Cory-Slechta, D. A. (1998). Low-level lead exposure selectively enhances dopamine overflow in nucleus accumbens: an in vivo electrochemistry time course assessment. *Toxicol Appl Pharmacol*, 150(1), 174-185. <https://doi.org/10.1006/taap.1998.8396>
- Zuckerman, M. (1985). Sensation seeking, mania, and monoamines. *Neuropsychobiology*, 13(3), 121-128.
<https://doi.org/10.1159/000118174>
- Zuckerman, M. (1994a). *Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking*. Cambridge University Press.
- Zuckerman, M. (1994b). *Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking*. Cambridge University Press.
- Zuckerman, M., & Aluja, A. (2015). Measures of sensation seeking. In G. J. Boyle, D. H. Saklofske, & G. Matthews (Eds.), *Measures of Personality and Social Psychological Constructs* (pp. 352-380). Academic Press.
- Zuckerman, M., Eysenck, S., & Eysenck, H. J. (1978). Sensation seeking in England and America: cross-cultural, age, and sex comparisons. *J Consult Clin Psychol*, 46(1), 139-149.
<https://doi.org/10.1037//0022-006x.46.1.139>