Document généré le 12 jan. 2026 17:09

Revue québécoise de psychologie

L'exposition aux contaminants environnementaux comme un facteur de risque au développement des troubles intériorisés
Exposure to environmental contaminants as a risk factor for internalised disorders development

Vickie Lamoureux-Tremblay, Françoise Maheu, Sabrina Suffren et Dave Saint-Amour

Volume 37, numéro 2, 2016

Les troubles neurodéveloppementaux
Neurodevelopmental disorders

URI : https://id.erudit.org/iderudit/1040038ar
DOI : https://doi.org/10.7202/1040038ar

Aller au sommaire du numéro

Éditeur(s)

Revue québécoise de psychologie

ISSN

2560-6530 (numérique)

Découvrir la revue

Citer cet article

Lamoureux-Tremblay, V., Maheu, F., Suffren, S. & Saint-Amour, D. (2016). L'exposition aux contaminants environnementaux comme un facteur de risque au développement des troubles intériorisés. *Revue québécoise de psychologie*, *37*(2), 65–96. https://doi.org/10.7202/1040038ar

Résumé de l'article

L'objet de cet article est de présenter une revue des divers facteurs de risques et des corrélats neuronaux associés au développement des troubles intériorisés, soit les troubles anxieux et dépressifs. Un accent est mis sur la contribution de l'exposition aux contaminants environnementaux dans le développement de troubles intériorisés, en particulier le plomb, le méthylmercure et les biphényles polychlorés.

Tous droits réservés © Revue québécoise de psychologie, 2016

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

https://www.erudit.org/fr/

L'EXPOSITION AUX CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX COMME UN FACTEUR DE RISQUE AU DÉVELOPPEMENT DES TROUBLES INTÉRIORISÉS

EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS AS A RISK FACTOR FOR INTERNALISED DISORDERS DEVELOPMENT

Vickie Lamoureux-Tremblay
Université de Montréal

Françoise Maheu
Université de Montréal

Sabrina Suffren
Université de Montréal

Dave Saint-Amour[1]
Université du Québec à Montréal

LES TROUBLES INTÉRIORISÉS ET LEURS FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs études indiquent que les troubles anxieux et dépressifs ne sont pas des troubles hétérogènes, mais partagent plutôt de nombreux symptômes et mécanismes pathogènes communs (Wilkinson, 2009; Zahl-Waxler, Klimes–Dougan, & Slattery, 2000). Ainsi, il existe un consensus grandissant en psychopathologie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte quant à la pertinence de regrouper les troubles anxieux et dépressifs sous la métastructure des troubles intériorisés (Eaton *et al.*, 2013; Higa-McMillan, Smith, Chorpita, & Hayashi, 2008; van Lang, Ferdinand, Ormel, & Verhulst, 2006). La prévalence des troubles intériorisés, surtout concernant les troubles anxieux, est élevée dès l'enfance et atteint généralement un sommet lors de l'adolescence, provoquant un dysfonctionnement marqué et un risque élevé de développer une psychopathologie à l'âge adulte (Costello, Mustillo, Erkanli, Gordon, & Angold, 2003; Kessler, Chiu, Demler, & Walters, 2005; Kovacs & Devlin, 1998). Basé sur les critères du DSM-4, la prévalence à vie en Amérique du Nord serait de 28,8 % pour les troubles anxieux et de 20,8 % pour les troubles de l'humeur, puis l'âge médian d'apparition serait 11 ans pour les troubles anxieux et 30 ans pour les troubles de l'humeur (Kessler, Berglund, Demler, Jin, Merikangas, & Walters, 2005). Plusieurs facteurs de risque contribuant au développement des troubles intériorisés ont été documentés (Franić, Middeldorp, Dolan, Ligthart, & Boomsma, 2010). L'interaction entre les nombreux facteurs de risque et de protection crée une dynamique complexe par laquelle l'apparition d'un trouble intériorisé résulte d'une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques (Aguilera *et al.*, 2009; Allen & Dahl, 2015; Hicks, DiRago, Iacono, & McGue, 2009; Nugent, Tyrka, Carpenter, & Price, 2011).

1. Adresse de correspondance : Département de psychologie, C.P. 8888, succ. Centre-ville, Montréal (QC), H3C 3P8. Téléphone : 514-987-3000, poste 7698. Télécopieur : 514-987-7953. Courriel : saint-amour.dave@uqam.ca

Tout d'abord, les études épidémiologiques génétiques rapportent une héritabilité modérée, soit une contribution génétique d'environ 40 à 50 % pour la dépression et de 30 à 40 % pour les troubles anxieux (Hettema, Neale, & Kendler, 2001; McGuffin, Rijsdijk, Andrew, Sham, Katz, & Cardno, 2003). Les femmes sont environ deux fois plus à risque que les hommes de développer un trouble intériorisé au cours de leur vie, en plus d'avoir en moyenne un dysfonctionnement plus marqué ainsi qu'une plus grande comorbidité et chronicité des troubles (Costello *et al.*, 2003; Martel, 2013). Les enfants dont un parent souffre d'un trouble intériorisé sont aussi plus à risque de développer un trouble intériorisé. Par exemple, 21 à 68 % des enfants dont un des deux parents souffre d'un trouble anxieux développent un trouble anxieux, puis 20 à 41 % des enfants ayant une mère souffrant de dépression développent un trouble de dépression (Goodman, 2007; Hirshfeld-Becker, Micco, Simoes, & Henin, 2008). Un tempérament inhibé, plus précisément une propension à la peur et à l'évitement, contribue aussi à l'apparition de troubles intériorisés (Bayer, Rapee, Hiscock, Ukoumunne, Mihalapoulos, & Wake, 2011; Zahl–Waxler *et al.*, 2000). Un tempérament inhibé et la présence de dépression chez la mère à 5 ans expliquent environ 42 % de la variance des troubles intériorisés pour les garçons et 49 % de la variance pour les filles (Leve, Kim, & Pears, 2005).

Plusieurs facteurs de risques environnementaux contribuent aussi au développement des troubles intériorisés. Tout d'abord, il y a l'abus et la dépendance de substances (alcool, nicotine et drogues illicites) chez les jeunes, bien que l'inverse ait également été observé, soit que les troubles intériorisés peuvent prédire l'abus et la dépendance de substances (Fergusson, Boden, & Horwood, 2011; O'Neil, Conner, & Kendall, 2011). L'adversité vécue durant l'enfance, telle que la maltraitance et la négligence, contribue aussi à des altérations du développement émotionnel pouvant mener à l'apparition de troubles intériorisés (Maheu *et al.*, 2010; Pine, 2003; Pine & Cohen, 2002; Pollak & Tolley-Schell, 2003). Une revue de la littérature scientifique contenant 60 études sur l'influence d'une exposition à la violence conjugale dans le développement des troubles intériorisés chez les jeunes révèle une taille d'effet moyenne modérée, soit un *d* de Cohen de 0.48 (Evans, Davies, & DiLillo, 2008). L'adversité vécue, particulièrement pendant les premières années de vie, semble d'ailleurs entraîner des dysfonctionnements chroniques dans la sécrétion des hormones de stress et sexuelles contribuant à l'apparition de symptômes anxieux et dépressifs (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009; Tarullo & Gunnar, 2006). L'adversité interpersonnelle (p. ex., rejet des pairs, victimisation) a aussi été associée à l'apparition de troubles intériorisés (Gazelle & Ladd, 2003; Storch, Nock, Masia-Warner, & Barlas, 2003; Van Voorhees *et al.*, 2008).

Les pratiques parentales coercitives sont une autre forme d'adversité favorisant le développement de troubles anxieux et dépressifs (McLeod, Wood, & Weisz, 2007; Wood, McLeod, Sigman, Hwang, & Chu, 2003). Des pratiques parentales surprotectrices et surimpliquées, particulièrement du côté maternel, mettent également à risque les enfants et les adolescents de développer un trouble intériorisé, particulièrement lorsque les parents ont aussi une relation conjugale conflictuelle ainsi que des antécédents psychiatriques (Bayer *et al.*, 2011; Kendler, Edwards, Myers, Cho, Adkins, & Dick, 2015; Otto, Kolmorgen, Sierau, Weis, von Klitzing, & Klein, 2015; Yap & Jorm, 2015). Lorsque les facteurs familiaux sont ainsi cumulés (stress familiaux, pratiques parentales, anxiété et dépression chez les parents), ceux-ci expliquent 45 % de la variance des symptômes intériorisés chez les enfants d'âge préscolaire, puis les pratiques parentales expliquent à elles seules 22 % de la variance (Bayer, Sanson, & Hemphill, 2006). Sundquist et ses collègues (2015) rapportent dans une étude sur 26 514 enfants que l'environnement familial, incluant des facteurs génétiques, expliquerait 29 % de la variance dans le développement de troubles intériorisés alors que le statut socioéconomique du quartier expliquerait 5 % de la variance. Une revue de la littérature scientifique sur le développement des troubles intériorisés chez les jeunes souligne que l'ethnicité et la culture d'appartenance contribueraient à la disparité observée quant à la prévalence et à l'expression des symptômes des troubles intériorisés, ce qui suggère que des facteurs psychosociaux sous-tendant l'ethnicité d'appartenance sont aussi en jeu (Anderson & Mayes, 2009). Récemment, certains auteurs ont évoqué que les contaminants environnementaux pourraient également contribuer à l'apparition de troubles intériorisés. Cet article vise à souligner les études qui mettent en relation le neurodéveloppement des troubles intériorisés et l'exposition aux contaminants environnementaux.

La contribution de l'exposition aux contaminants environnementaux

Outre les facteurs de risque génétiques et environnementaux mentionnés précédemment, de plus en plus d'études indiquent que l'exposition aux contaminants environnementaux contribue également au développement des troubles intériorisés. Les contaminants environnementaux sont des substances introduites, de façon accidentelle ou délibérée, dans l'environnement, et qui peuvent nuire à la flore et à la faune, dont l'humain (Santé Canada, 2013). Bien qu'il existe de nombreux contaminants, anciens ou nouveaux, le présent article s'intéresse aux biphényles polychlorés, au méthylmercure et au plomb, étant donné qu'ils sont les principaux contaminants à avoir été étudiés en relation avec les troubles intériorisés.

Les biphényles polychlorés ont été principalement utilisés comme isolants électriques étant donné leurs propriétés presque ininflammables et leurs excellentes caractéristiques diélectriques et de conduction thermique (p.ex., produits de calfeutrage et d'étanchéité, huile de coupe, encre, additifs pour la peinture, agents réfrigérants et lubrifiants pour certains types de dispositifs électriques). Les biphényles polychlorés ont été utilisés massivement au Canada dans les années 1930 jusqu'en 1977 où ils ont été interdits avec la Loi canadienne sur la protection de l'environnement à cause de leurs effets toxicologiques (Santé Canada, 2005). En raison de leur grande stabilité chimique, de leur résistance à la biodégradation et de leur semi-volatilité, les biphényles polychlorés sont néanmoins toujours présents dans notre environnement, incluant l'alimentation (Safe, 1994).

Contrairement aux biphényles polychlorés, le méthylmercure et le plomb sont retrouvés naturellement dans l'environnement, mais les activités humaines contribuent largement à augmenter leur concentration et leur présence, que ce soit dans l'air, l'eau ou les sols (Clarkson & Magos, 2006; Roulet *et al.*, 1999). Le mercure se retrouve sous trois formes chimiques non statiques, c'est-à-dire alternant naturellement d'une forme à l'autre par transformation. Le méthylmercure est la forme organique la plus commune et elle est aussi la plus toxique. Le mercure est libéré de plusieurs façons : par des procédés de combustion fossile, d'incinération des déchets, d'extraction et de fonte de minerais métalliques, par l'érosion et la lixiviation (p. ex., barrages hydroélectriques, inondations, déforestations) ainsi que par divers produits industriels (p. ex., piles miniatures, tubes fluorescents, amalgames dentaires) (Roulet *et al.*, 1999). Les rejets de plomb sont quant à eux principalement attribuables aux bases militaires et aux industries telles que l'extraction minière et la production de métaux, sans compter le fait qu'on le retrouve dans divers produits industriels tels que les batteries, les additifs d'essence et les munitions (Tong, von Schirnding, & Prapamontol, 2000).

Outre leur omniprésence dans l'environnement, la concentration de ces contaminants dans les organismes vivants est exacerbée à la suite de l'absorption et de l'accumulation de ceux-ci dans les tissus (bioaccumulation). Lorsque des organismes vivants contaminés sont ingérés par ceux d'un niveau trophique supérieur, la concentration des contaminants environnementaux augmente et s'accumule dans l'organisme hôte (bioamplification). L'humain, étant au sommet de la chaîne alimentaire, absorbe ainsi les concentrations les plus importantes par voie orale (Tchounwou, Ayensu, Ninashvili, & Sutton, 2003). De plus, le plomb, le méthylmercure et les biphényles polychlorés traversent facilement la peau, les systèmes respiratoire et gastro-intestinal ainsi que la barrière hémato-encéphalique s'accumulant donc dans le cerveau

(Cecil, 2011; Clarkson & Magos, 2006; Dewailly, Ayotte, Laliberté, Weber, Gingras, & Nantel, 1996).

Il est bien connu qu'une exposition prénatale et postnatale chronique ou aiguë au plomb, au méthylmercure et aux biphényles polychlorés est associée à des dysfonctions cognitives et comportementales, principalement à une baisse du quotient intellectuel, de l'attention et à des difficultés psychomotrices, même observables à des doses inférieures aux seuils recommandés par Santé Canada (Grandjean & Landrigan, 2006). Au cours des dernières années, quelques études se sont penchées sur la sphère émotionnelle et ont ainsi révélé qu'une exposition à ces contaminants environnementaux peut aussi contribuer au développement de symptômes anxieux et dépressifs. Malheureusement, très peu de ces études rapportent la taille des effets, ce qui rend difficile d'évaluer l'importance de l'influence des contaminants environnementaux dans le développement des troubles intériorisés relativement aux autres facteurs de risque.

Le Tableau 1 résume les études sur l'exposition prénatale et postnatale au plomb et les troubles intériorisés chez les jeunes et les adultes. Il a été démontré que plus le niveau de plomb sanguin est élevé, plus les adultes sont anxieux et déprimés (Maizlish, Parra, & Feo, 1995). Un niveau élevé d'anxiété phobique a aussi été retrouvé auprès de 619 personnes âgées exposées au plomb, tel que mesuré dans l'os de la rotule, mais pas dans le sang (Rhodes, Spiro, Aro, & Hu, 2003). Une autre étude auprès de 340 adultes rapporte que plus ceux-ci ont un niveau sanguin de plomb élevé dans l'année, plus ils rapportent un score global de détresse psychologique, sans pour autant rapporter un score significativement plus élevé aux sous-échelles du test psychométrique, dont celles d'anxiété et de dépression (Lindgren, Masten, Tiburzi, Ford, & Bleecker, 1999). Ceci contraste avec d'autres études, dont une effectuée auprès de 153 adultes qui démontre que les personnes avec un niveau sanguin de plomb plus élevé ont significativement davantage de symptômes dépressifs et une tendance à avoir davantage d'anxiété (Baker *et al.*, 1984). Une étude portant sur 1987 jeunes adultes rapporte qu'une exposition au plomb, même à de faibles doses, est associée à un risque accru de développer un trouble de dépression majeure et un trouble panique, mais pas un trouble d'anxiété généralisé (Bouchard *et al.*, 2009). À la suite du décès de 18 enfants, en raison d'une intoxication au plomb, Haefliger et ses collègues (2009) ont évalué la fratrie de ceux-ci, leur mère, ainsi que d'autres enfants et adultes vivant dans la région contaminée. Ils ont ainsi observé chez ces derniers l'apparition de troubles neuropsychiatriques, dont les plus fréquents chez les 50 enfants sont de l'irritabilité, de l'anxiété et des troubles de sommeil. Plusieurs études

Tableau 1

Exposition au plomb et troubles intériorisés

Études (lieu)	N	Exposition (mesure)	Tests (sous-échelles)
Adultes			
Baker *et al.,* 1984 (États-Unis)	153	Ét = 120-960 µg/L (S)	POMS exposition présente & 12 derniers mois : (tension§ & §; dépression*&*; fatigue*&**; vigueur^{NS}&^{NS}; confusion**&*)
Bouchard *et al.*, 2009 (États-Unis)	1987	M = 16.1 µg/L (S)	DSM-IV : dépression majeure*, trouble panique*, trouble d'anxiété généralisée^{NS}
Haefliger *et al.*, 2009 (Sénégal)	31	M = 555 µg/L (S)	Troubles neuropsychiatriques; irritabilité & anxiété (12 %)
Lindgren *et al*., 1999 (États-Unis)	340	M = 280 µg/L (S); par an = 7110 µg/L (S)	POMS présent & par an : (facteur détresse générale^{NS}&**; 6 sous-échelles^{NS})
Maizlish *et al.,* 1995 (Vénézuéla)	88	M = 420 µg/L (S)	NCTB : (tension-anxiété**; hostilité**; dépression**; fatigue^{NS}; vigueur^{NS}; confusion^{NS})
Rhodes *et al*., 2003 (États-Unis)	619	M = 63 µg/L (S); 21.9 µg/g (O/T); 32.1 µg/g (O/R)	BSI : (anxiété^{NS}; dépression^{NS}; anxiété phobique (S)^{NS}, (O/T)^{NS}, (O/R)*; index global de sévérité et symptômes positifs total^{NS}
Enfants			
Burns *et al.,* 1999 (Australie)	322	M = 141 µg/L (S)	Mr CBCL : (troubles intériorisés : gars^{NS}; fille**)
Chiodo *et al.,* 2004 (États-Unis)	175	M = 54 µg/L (S)	TRF : (anxiété^{NS}; problèmes sociaux^{NS}; somatique^{NS}; problèmes de pensées^{NS}; retrait**; troubles internalisés*)
Haefliger *et al.,* 2009 (Sénégal)	50	M = 1295 µg/L (S)	Irritabilité, anxiété, troubles de sommeil & pleurs fréquents (14 %). 18 enfants morts d'intoxication
Needleman *et al.,* 1979 (États-Unis)	58	M =140 µg/L (D)	Tr : distrait**; pas persistant*; dépendant*; impulsif*; irritabilité*; lunatique**; fonctionnement global**
Plusquellec *et al.,* 2010 (Nunavik, Québec)	110	M = 50 µg/L (SC); 54 µg/L (S)	IBRS (5ans) : (activité**; impulsivité**; irritabilité***). Er (5ans) : durée hors tâche***; taux d'activité globale**
Roy *et al.,* 2009 (Inde)	756	M = 114 µg/L (S)	CTRS : (anxiété*; problèmes sociaux*)
Sciarillo *et al.,* 1992 (États-Unis)	201	M = 92 *vs* 278 µg/L (S)	Mr CBCL : (troubles internalisés**)

Ét : Étendue; M : Moyenne; D : Dent; S : Sang; SC : Sang cordon; O/T : Os tibia; O/R : Os rotule; BSI : Brief Symptom Inventory; CBCL : Child Behavior Checklist; CTRS : Conners' Teachers Rating Scales; DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Er : Examiners' ratings; IBRS : Infant Behavior Rating Scales; Mr : Mother's rating; POMS : Profile of Mood States; NCTB : World Health Organisation neurobehavioural core test battery; Tr : Teacher's rating; TRF : Achenbach Child Behavior Checklist Teacher Report Form.
^{NS} $p > .05$; § $p \leq .10$; *$p \leq .05$; **$p \leq .01$; ***$p \leq .001$.

auprès d'enfants soulignent que plus le niveau sanguin de plomb est élevé, plus il y a de troubles intériorisés, ainsi qu'une augmentation de certains symptômes pouvant y être associés tels que le retrait, l'irritabilité et des problèmes sociaux (Burns, Baghurst, Sawyer, McMichael, & Tong, 1999; Chiodo, Jacobson, & Jacobson, 2004; Haefliger *et al.*, 2009; Needleman *et al.*, 1979; Roy *et al.*, 2009; Sciarillo, Alexander, & Farrell, 1992).

Le Tableau 2 résume les études sur l'exposition prénatale et postnatale au mercure et les troubles intériorisés chez les jeunes et les adultes. Plusieurs études ont souligné davantage d'anxiété chez des adultes exposés au méthylmercure, comparativement à des adultes peu ou pas exposés (Aydin, Karaoglanoglu, Yigit, Keles, Kirpinar, & Seven, 2003; Haut, Morrow, Pool, Callahan, Haut, & Franzen, 1999; Powell, 2000; Zachi, Ventura, Faria, & Taub, 2007). Plusieurs études ont aussi observé davantage de symptômes dépressifs chez les adultes exposés au méthylmercure, comparativement au groupe témoin (Aydin *et al.*, 2003; Corral *et al.*, 2013; Grum *et al.*, 2006; Haut *et al.*, 1999; Zachi *et al.*, 2007). Néanmoins, Barboni et ses collègues (2009) n'ont pas trouvé davantage de troubles intériorisés chez les adultes exposés au méthylmercure, comparativement au groupe témoin. Par contre, ceux-ci ont observé que plus les adultes ont des concentrations élevées de méthylmercure dans l'urine, plus ils ont de symptômes dépressifs. Bien que les résultats soient controversés, des études suggèrent que des adultes ayant eu des amalgames dentaires les exposant ainsi au mercure ont davantage de symptômes dépressifs et anxieux (Bågedahl-Strindlund *et al.*, 1997; Siblerud, Motl, & Kienholz, 1994; Wojcik, Godfrey, Christie, & Haley, 2006). Deux études de cas rapportent aussi chez des individus fortement exposés au mercure l'apparition de troubles anxieux et dépressifs (Hua, Huang, & Yang, 1996; Cordeiro, de Araújo Medrado Faria, & Fráquas, 2003), ce qui a par ailleurs été corroboré par une étude auprès de 218 adultes chez qui le trouble d'anxiété généralisé et le trouble panique figuraient parmi les troubles mentaux les plus fréquents (Herrström & Högstedt, 1993). Dans une autre étude ayant examiné 166 jeunes enfants, l'exposition prénatale au méthylmercure a été associée à des troubles intériorisés, mais seulement lorsque les différences génétiques liées à l'allèle epsilon 4 étaient prises en compte (Ng, Lin, Jeng, Hwang, Hsieh, & Chen, 2015). Une revue de la littérature scientifique indique que les enfants japonais de la baie de Minamata empoisonnés au méthylmercure durant la gestation présentent également divers symptômes anxieux et dépressifs, tels qu'une timidité excessive, un évitement social, une irritabilité marquée et un manque d'expression faciale (Ekino, Susa, Ninomiya, Imamura, & Kitamura, 2007).

Tableau 2

Exposition au mercure et troubles intériorisés.

Études (lieu)	N	Exposition (mesure)	Tests (sous-échelles)
Adultes			
Aydin *et al.,* 2003 (Turquie)	86	Md = 0.8 µg/L (P)	SCL-90-R : (dépression^{NS}; anxiété**). BDI***
Barboni *et al.,* 2009 (Brésil)	89	M = 22.3 µg/g créatine (U)	STAI^{NS}. BDI^{NS}; BDI & Durée d'exposition*
Corral *et al*., 2013 (Chili)	75	M = 9.6 µg/L (S)	BDI***
Grum *et al.,* 2006 (Slovénie)	106	M = 20-120 µg/L (U)	EPQ : (névrosisme^{NS}). ESQ : (dépression**; indifférence*; concept de soi négatif**; concept de soi positif^{NS})
Haut *et al.,* 1999 (États-Unis)	26	M = 48.7 µg/L (S)	MMPI : (hypocondrie***; dépression***; anxiété***; introversion sociale***)
Herrström & Högstedt, 1993 (Suède)	218	M = 01.2 µg/L (S)	DSM-III-R : trouble d'anxiété généralisé; trouble panique
Hua *et al.,* 1996 (Taïwan)	1	237 µg/L (S)	Troubles neuropsychiatriques : anxiété, dépression
Júnior *et al.,* 2003 (Brésil)	1	105 000 µg/L (U)	Troubles neuropsychiatriques : dépression
Powell, 2000 (Afrique du Sud)	31	39,5 % < 100 µg/L; 40,3 % de 101 à 250 µg/L (U)	BSI : (index de sévérité globale**; total des symptômes positifs**; index de détresse**). 4 morts d'intoxication non inclus
Zachi *et al.,* 2007 (Brésil)	46	M = 46.8 µg/g créatine (U)	BDI***; STAI***
Enfants			
Ng *et al.,* 2015 (Taïwan)	166	≥ 12 µg/L (S)	CBCL* : (Troubles internalisés*; réactivité émotionnelle*; anxiété/dépression**)
Plusquellec *et al.,* 2010 (Nunavik, Québec)	110	M = 22.2 µg/L (SC); 9.6 µg/L (S)	IBRS^{NS}. Er prénatal : durée activité jambes**, vocalisations*

M : Moyenne; P : Plasma; S : Sang; SC : Sang cordon; U : Urine BDI : Beck Depression Inventory; BSI : Brief Symptom Inventory; CBCL : Child Behavior Checklist; DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EPQ : Eysenck Personality Questionnaire; ESQ : Emotional States Questionnaire; IBRS : Infant Behavior Rating Scales; MMPI : The Minnesota Multiphasic Personality Inventory; SCL-90-R : Symptom Checklist-90-Revised; STAI : State-Trait Anxiety Inventory. ^{NS} $p > .05$; § $p \leq .10$; *$p \leq .05$; **$p \leq .01$; ***$p \leq .001$.

L'influence des biphényles polychlorés sur le développement des troubles intériorisés a été quant à elle très peu étudiée et les résultats sont inconsistants. À notre connaissance, seules trois études ont examiné l'impact de l'exposition prénatale et postnatale aux biphényles polychlorés sur les troubles (Tableau 3). Les seules données disponibles montrent qu'une exposition aux biphényles polychlorés est associée à davantage de

Tableau 3

Exposition aux biphényles polychlorés et troubles intériorisés

Études (lieu)	N	Exposition (mesure)	Tests (sous-échelles)
Adultes			
Fitzgerald *et al.,* 2008 (États-Unis)	243	M = 0,7 µg/g (SM)	BDI**; STAI^{NS}
Enfants			
Jacobson & Jacobson, 2003 (États-Unis)	147	M = 2,7 µg/L (SMC)	Er : coopération**; anxiété§; aisance sociale^{NS}; énergie^{NS}
Plusquellec *et al.,* 2010 (Nunavik, Québec)	109	M = 0,1 µg/g (PC); 0,2 µg/g (P 5 ans)	IBRS, prénatal : tonalité émotionnelle**; anxiété** IBRS, 5 ans : aisance sociale* Er, prénatal : affects positifs** Er, 5 ans : latence d'activité globale*

M : Moyenne; P : Plasma; PC : Plasma cordon; SM : Sérum; SMC : Sérum cordon; BDI : Beck Depression Inventory; Er : Examiners' ratings; IBRS : Infant Behavior Rating Scales; STAI : State-Trait Anxiety Inventory. ^{NS} $p > .05$; § $p \leq .10$; *$p \leq .05$; **$p \leq .01$; ***$p \leq .001$

symptômes dépressifs chez des adultes de 55 à 74 ans, mais pas anxieux (Fitzgerald *et al.*, 2008). Chez l'enfant, l'exposition prénatale aux biphényles polychlorés a été associée à moins de coopération et à une tendance à avoir davantage d'anxiété (Jacobson & Jacobson, 2003) ainsi qu'à des symptômes dépressifs et anxieux (Plusquellec *et al.*, 2010).

Le cas unique des Inuits du Nunavik

L'exposition accrue aux contaminants environnementaux affecte globalement les populations, mais les peuples autochtones, particulièrement les Inuits du Nunavik, sont parmi les peuples les plus contaminés au monde en raison de plusieurs facteurs (Muckle, Ayotte, Dewailly, Jacobson, & Jacobson, 2001). Tout d'abord, les Inuits du Nunavik sont plus exposés aux contaminants, car ceux-ci sont transportés vers le Nord-du-Québec par les courants océaniques et atmosphériques mondiaux. De plus, diverses caractéristiques physicobiologiques spécifiques à cet écosystème et l'impact des changements climatiques ont engendré une cascade d'évènements en Arctique ayant pour effet d'augmenter drastiquement les concentrations et l'exposition aux contaminants, tels que l'augmentation des précipitations et la détérioration du pergélisol ayant augmenté respectivement les niveaux de plomb et de méthylmercure (Barrie *et al.*, 1992; Macdonald, Harner, & Fyfe, 2005). Finalement, les Inuits sont aussi particulièrement exposés aux contaminants en raison de leurs habitudes de vie, telle que l'utilisation de munitions contenant du plomb, et particulièrement en raison de leur régime

alimentaire. En effet, étant donné les phénomènes de bioaccumulation et de bioamplification, les contaminants se retrouvent en quantité importante chez les mammifères marins et les poissons, principaux constituants de l'alimentation des Inuits (Donaldson *et al.*, 2010). Ainsi, les contaminants s'amplifiant à travers la chaîne trophique s'accumulent rapidement et en très grande quantité dans l'organisme des Inuits (Dewailly, Blanchet, Gingras, Lemieux, & Holub, 2003; Richardson & Currie, 1993).

Bien que tous les Inuits soient concernés par les contaminants environnementaux, les fœtus et les enfants y sont plus particulièrement vulnérables puisque ceux-ci sont exposés aux neurotoxines dès le début de l'ontogenèse. L'exposition prénatale est directement dépendante de l'exposition maternelle : les contaminants traversent la barrière placentaire pour ensuite atteindre le fœtus. Il est maintenant établi que l'exposition *in utero* peut causer d'importants déficits chez l'enfant même lorsque la mère est asymptomatique, indiquant la plus grande vulnérabilité du fœtus (Ettinger, Hu, & Hernandez-Avila, 2007; Haefliger *et al.*, 2009; Lidsky & Schneider, 2003; Winneke, 2011). Plusieurs facteurs expliquent en quoi les expositions précoces au cours du développement accentuent la neurotoxicité. D'une part, le système gastro-intestinal du jeune enfant présente une plus grande absorption, favorisant ainsi l'entrée des contaminants dans l'organisme et, d'autre part, l'efficacité de leur barrière hémato-encéphalique est plus faible, ce qui facilite l'accès des toxines au cerveau (Ettinger *et al.*, 2007; Haefliger *et al.*, 2009; Lidsky & Schneider, 2003; Winneke, 2011). Finalement, le système nerveux central en développement implique plusieurs processus sensibles, ce qui le rend encore plus vulnérable (Lupien *et al.*, 2011; Korgan, Green, Perrot, & Esser, 2014). À partir de mesures toxicologiques dans le sang de cordon de nouveau-nés, on estime que l'exposition au plomb et aux biphényles polychlorés est de 2 à 3 fois plus élevée au Nunavik comparativement au sud du Québec et de 15 à 20 fois plus élevée dans le cas du méthylmercure (Dewailly *et al.*, 1996; Rhainds, Levallois Dewailly, & Ayotte, 1999). Conséquemment, une proportion importante d'Inuits sont exposés à des concentrations de contaminants environnementaux supérieures aux normes de Santé Canada dès la période prénatale.

Diverses études ont rapporté des dysfonctions cognitives, comportementales et sensorielles chez des Inuits du Nunavik en lien avec l'exposition chronique aux contaminants environnementaux. En effet, des études utilisant les potentiels évoqués ont démontré que la concentration de plomb dans le sang d'enfants inuits est associée à un dysfonctionnement de la mémoire de travail (Boucher *et al.*, 2009). De plus, une exposition chronique pré et postnatale au méthylmercure, au plomb et aux biphényles polychlorés a été associée à des anomalies attentionnelles et cognitives (Boucher *et al.*, 2010; Boucher *et al.*, 2012;

Boucher *et al.*, 2014). Des études auprès d'enfants inuits du Nunavik démontrent aussi qu'une exposition prénatale et postnatale à ces contaminants est liée à des dysfonctionnements du système visuel (Éthier *et al.*, 2012; Saint-Amour *et al.*, 2006). De légères anomalies du développement neuromoteur ont aussi été observées (Després *et al.*, 2005). L'influence des contaminants sur la sphère émotionnelle demeure cependant peu étudiée auprès des Inuits du Nunavik. Une seule étude a été faite et elle rapporte chez des enfants âgés de 5 ans qu'une exposition postnatale au plomb est associée à davantage d'impulsivité et d'irritabilité, puis qu'une exposition pré et postnatale aux biphényles polychlorés est liée à davantage de dépression et d'anxiété ainsi qu'à une expression réduite des affects positifs. Ces résultats expliquent tous environ 20 % de la variance observée (Plusquellec *et al.*, 2010). Des recherches empiriques concernant l'influence des contaminants environnementaux sur le développement émotionnel sont particulièrement importantes auprès des populations à risque d'être exposées aux contaminants telles que les populations autochtones. D'autant plus que la prévalence de symptômes anxieux et dépressifs est plus élevée dans les populations autochtones, par rapport aux caucasiens, particulièrement concernant les idées suicidaires (Zvolensky, McNeil, Porter, & Stewart, 2001). Ceci est particulièrement vrai chez les Inuits, dont le taux de suicide surpasse même celui des autres communautés autochtones d'Amérique du Nord (Haggarty, Cernovsky, Kermeen, & Merskey, 2000).

Malgré les avancées récentes dans l'état des connaissances à propos de l'influence des contaminants environnementaux sur la sphère émotionnelle, les mécanismes par lesquels le plomb, le méthylmercure et les biphényles polychlorés contribuent au développement de troubles intériorisés demeurent méconnus. Cependant, de nombreuses études montrent que les troubles anxieux et dépressifs sont sous-tendus par des anomalies du circuit neuronal de la peur. Il serait ainsi probable que l'exposition aux contaminants contribue au développement de troubles intériorisés en altérant le circuit de la peur, d'une façon similaire à ce qui est retrouvé typiquement chez les individus anxieux et dépressifs.

NEUROPHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES INTÉRIORISÉS : LE CIRCUIT DE LA PEUR

Le circuit de la peur englobe essentiellement l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal. L'hippocampe et l'amygdale jouent un rôle central dans le traitement émotionnel (Charney, 2004; Sanders, Wiltgen, & Fanselow, 2003) tel que dans le conditionnement (et l'extinction) de la peur, lequel implique l'apprentissage associatif entre un indice neutre et un danger imminent (Davidson, 2004; Knight, Smith, Cheng, Stein, & Helmstetter, 2004; Lissek, 2012). Plus spécifiquement, l'amygdale joue un

rôle important dans le traitement de l'information émotionnelle, surtout menaçante, ainsi que dans l'acquisition et l'expression d'une réponse émotionnelle comme la peur (Cheng, Knight, Smith, & Helmstetter, 2006; Davis & Whalen, 2001; LeDoux, 2000). L'hippocampe antérieur est particulièrement impliqué dans la mémoire affective et dans l'apprentissage, surtout associatif (Büchel, Dolan, Armony, & Friston, 1999; Milad, Wright, Orr, Pitman, Quirk, & Rauch, 2007). Il joue à ce titre un rôle de modulateur entre l'amygdale et le cortex préfrontal dans l'apprentissage associatif et l'extinction de la peur (Kim & Richardson, 2010; Knight *et al.*, 2004; Pine, Helfinstein, Bar-Haim, Nelson, & Fox, 2009) et sous-tend ainsi les processus de discrimination et de généralisation des réponses de peur (Lissek, 2012).

Le cortex préfrontal est composé de trois sous-régions, soit dorsolatérale, médiane et ventrale. La portion ventromédiane incluant l'aire de Brodmann 9, le cortex orbitofrontal et l'aire subgénuale du cortex cingulaire antérieur sont impliqués dans les processus de régulation émotionnelle, surtout les aires de Brodmann 24, 25 et 32 du cortex cingulaire antérieur, de par leurs connexions avec l'amygdale et l'hippocampe antérieur (Davidson, 2004 ; Fuster, 2001; Gilbert, Widom, Browne, Fergusson, Webb, & Janson, 2008; Hart, & Rubia, 2012). Plus précisément, la portion ventromédiane du cortex préfrontal semble inhiber l'activité de l'amygdale grâce à un traitement descendant (*top-down*), ce qui permet de diminuer ou d'annuler les réactions émotionnelles lorsque celles-ci ne sont plus adaptées (Milad & Quirk, 2006; Phelps, Delgado, Nearing, & LeDoux, 2004). Le cortex préfrontal ventromédian, incluant le cortex cingulaire antérieur, semble d'ailleurs être responsable de l'extinction de la peur (Gottfried & Dolan, 2004; Milad & Quirk, 2012; Phelps *et al.*, 2004; Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006).

Anatomie du circuit neuronal de la peur

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études auprès de jeunes et d'adultes ayant des troubles intériorisés ont rapporté des anomalies structurelles dans le circuit neuronal de la peur. Tout d'abord, un volume réduit de l'hippocampe a été observé chez des adultes ayant un trouble anxieux (Anand & Shekhar, 2003; Bossini, 2008; Ferrari, Busatto, McGuire, & Crippa, 2008; Karl, 2006; Smith, 2005; Woon & Hedges, 2008; Woon, Sood, & Hedges, 2010), bien que cette réduction n'est pas évidente chez les jeunes anxieux (Hayano *et al.*, 2009; Massana *et al.*, 2003; Milham *et al.*, 2005; voir par contre Mueller, Aouidad, Gorodetsky, Goldman, Pine, & Ernst, 2013). En fait, il semble que la diminution du volume de l'hippocampe causée par une exposition à des stresseurs tôt dans la vie et menant à l'apparition de troubles intériorisés devient apparente seulement vers la fin de l'adolescence (Andersen, Tomada, Vincow, Valente, Polcari, & Teicher, 2008; Tottenham & Sheridan, 2010).

Concernant l'amygdale, une diminution de son volume a été observée chez des adultes souffrant d'un trouble panique (Dresler *et al.*, 2013; Hayano *et al.*, 2009; Kim, Dager, & Lyoo, 2012; Lai, Hsu, & Wu, 2010; Massana *et al.*, 2003) ou d'un trouble de stress post-traumatique (Bremner *et al.*, 1997; Wignall *et al.*, 2004). Par contre, le lien entre l'anxiété et le volume amygdalien n'est pas clairement établi chez les jeunes anxieux (De Bellis, 2000; Jones *et al.*, 2015; Liao *et al.*, 2013; Liao, Yang, Zhang, He, Su, & Li, 2014; Milham *et al.*, 2005; Mueller, Aouidad, Gorodetsky, Goldman, Pine, & Ernst, 2013). Ces résultats controversés chez les jeunes pourraient être expliqués par des différences relatives au moment d'exposition, à la chronicité des stresseurs, au type de trouble anxieux et à la comorbidité ainsi qu'au moment du temps de mesure (Andersen, 2003; Duval, Javanbakht, & Liberzon, 2015; Tottenham & Sheridan, 2010). À noter que, dans tous les cas, l'amygdale est anormalement hyperactivée chez les personnes anxieuses. Chez les adultes anxieux, le volume de plusieurs structures frontales et orbitofrontales est également réduit (Lai & Hsu, 2011; Protopopescu, 2006; Roppongi *et al.*, 2010; Yoo *et al.*, 2005). Une réduction du volume du cortex cingulaire antérieur chez des adultes ayant un trouble de panique (Asami *et al.*, 2008; Protopopescu, 2006; Uchida *et al.*, 2008) ou un trouble de stress post-traumatique a également été observée (Corbo, Clément, Armony, Pruessner, & Brunet, 2005; Rauch *et al.*, 2003; Woodward, Kaloupek, Streeter, Martinez, Schaer, & Eliez, 2006; Yamasue *et al.*, 2003). Par contre, chez les jeunes anxieux, il ne semble pas y avoir de modifications frontales (Liao *et al.*, 2013; Liao *et al.*, 2014; Milham *et al.*, 2005; Mueller *et al.*, 2013), bien qu'une étude ait observé une diminution du cortex orbitofrontal chez des jeunes ayant un trouble d'anxiété généralisée comparativement à des jeunes n'en ayant pas (Strawn *et al.*, 2013). En résumé, il y aurait majoritairement une diminution du volume de l'hippocampe apparente seulement à la fin de l'adolescence, un volume amygdalien réduit chez les adultes anxieux et des résultats inconsistants concernant le volume amygdalien chez les jeunes ainsi qu'un volume réduit des régions frontales chez les adultes anxieux, particulièrement du cortex cingulaire antérieur, n'étant par ailleurs pas retrouvée chez les jeunes.

Des anomalies dans les structures du circuit de la peur similaires aux individus anxieux ont aussi été observées chez ceux souffrant de dépression. En effet, plusieurs études rapportent une diminution du volume de l'hippocampe chez des adultes dépressifs (Bremner, Narayan, Anderson, Staib, Miller, & Charney, 2000; Caetano *et al.*, 2004; Frodl *et al.*, 2004; Hickie *et al.*, 2005; MacQueen *et al.*, 2003; Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999; Sheline, Wang, Gado, Csernansky, & Vannier, 1996;), bien que les résultats sont controversés chez les jeunes (Caetano *et al.*, 2007; MacMaster, Carrey, Langevin, Jaworska, & Crawford, 2014; MacMaster & Kusumakar, 2004; MacMaster *et al.*, 2008; MacMillan *et al.*,

2003; Pannekoek *et al.*, 2014; Rao, Chen, Bidesi, Shad, Thomas, & Hammen, 2010; Rosso, Cintron, Steingard, Renshaw, Young, & Yurgelun-Todd, 2005; Suzuki *et al.*, 2013). Concernant le volume de l'amygdale, force est de constater qu'il n'y a pas de consensus scientifique, que ce soit chez l'adulte ou l'enfant. Une méta-analyse réalisée par Tottenham et Sheridan (2010) indique qu'il y aurait un volume augmenté de l'amygdale à la suite d'un épisode de dépression et, au contraire, une diminution après plusieurs épisodes, ce qui suggère que certaines des études contradictoires pourraient s'expliquer par une différence quant à la chronicité des symptômes dépressifs et à la période développementale ciblée. Enfin, dans le cas du cortex préfrontal, il y aurait un volume largement inférieur du cortex cingulaire antérieur chez des adultes souffrant de dépression (Ballmaier *et al.*, 2004; Bremner *et al.*, 2002; Caetano *et al.*, 2006; Hastings, Parsey, Oquendo, Arango, & Mann, 2004; Koolschijn, 2009; Lacerda *et al.*, 2004) et ayant eu un premier épisode avant 18 ans (Van Tol *et al.*, 2010) ainsi que chez des jeunes (Botteron, Raichle, Drevets, Heath, & Todd, 2002; MacMaster *et al.*, 2014; Shad, Muddasani, & Rao, 2012).

Fonctionnement du circuit neuronal de la peur : conditionnement et extinction de la peur

Un dysfonctionnement du circuit neuronal de la peur produit un risque accru de développer des troubles intériorisés. En effet, les paradigmes de conditionnement et d'extinction de la peur ont permis d'identifier plusieurs anomalies dans le fonctionnement du circuit de la peur, particulièrement chez des sujets anxieux ou à risque d'anxiété (Charney, 2004; Milad *et al.*, 2006; Pine *et al.*, 2009; Tottenham & Sheridan, 2010). Le conditionnement de la peur est un processus par lequel un stimulus conditionné (SC), un visage neutre par exemple, suscite une réponse conditionnée de peur à la suite de l'appariement répété avec un stimulus inconditionnel (SI) aversif, tel que des électrochocs. Cette réponse conditionnée de peur peut être sujette à l'extinction en présentant de manière répétée le SC sans le SI. Une variante des tâches classiques de conditionnement de la peur est le conditionnement discriminatoire. Durant cette tâche, deux SC sont employés au lieu d'un seul : le SC+ (jumelé au SI dans un certain nombre d'essais) et le SC- (jamais jumelé au SI) (Lissek *et al.*, 2005). Dans ce type de paradigme, les réponses conditionnées de peur face au SC+ sont comparées aux réponses de peur vis-à-vis du SC- durant les phases de conditionnement et d'extinction de la peur. Ainsi, chez les individus sains, des réponses de peur accrues face au SC+ par rapport au SC- sont généralement observées durant le conditionnement. Durant l'extinction, les réponses de peur provoquées par le SC+ diminuent graduellement, ce qui diminue également la différence entre les réponses de peur face au SC+ et celles face au SC- (Lissek *et al.*, 2005).

Chez les adultes ayant un trouble anxieux, une méta-analyse indique que le conditionnement discriminatoire de la peur, c'est-à-dire la réaction de peur au SC+ par rapport au SC-, est comparable aux individus non anxieux (SC+>SC-) (Lissek *et al.*, 2005). Cependant, les personnes anxieuses ont un niveau de réaction de peur pour les deux types de stimuli plus élevée, que ce soit lors du conditionnement ou de l'extinction (Lissek *et al.*, 2005). Chez les jeunes anxieux, plusieurs études rapportent des résultats similaires à ceux retrouvés auprès d'une population adulte pour le conditionnement discriminatif, que ce soit pour les jeunes anxieux, les jeunes à risque d'anxiété ou même les jeunes non anxieux (Craske *et al.*, 2008; Lau *et al.*, 2008; Liberman, Lipp, Spence, & March, 2006). Les jeunes anxieux ont aussi des réactions de peur, comportementales ou électrodermales, plus grandes que les jeunes non anxieux lors du conditionnement (Craske *et al.*, 2008; Lau *et al.*, 2008; Waters, Henry, & Neumann, 2009). Par contre, lors de l'extinction de la peur, une étude indique que, contrairement aux adultes, il n'y a pas de différence de réactivité entre les jeunes anxieux et témoins (Lau *et al.*, 2008), alors qu'une autre étude a plutôt observé que les jeunes anxieux ont évalué les SC+ comme induisant plus de peur que les SC-, comparativement aux jeunes non anxieux (Liberman *et al.*, 2006).

Les études d'imagerie cérébrale utilisant le conditionnement de la peur chez les adultes sans trouble émotionnel montrent une plus grande activation de l'amygdale (Alvarez, Biggs, Chen, Pine, & Grillon, 2008; Cheng *et al.*, 2006; Knight *et al.*, 2004; Phelps *et al.*, 2004), de l'hippocampe (Alvarez *et al.*, 2008; Büchel *et al.*, 1999; Klucken *et al.*, 2009) et du cortex cingulaire antérieur (Büchel *et al.*, 1999; LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux, & Phelps, 1998) lorsque le SC+ est comparé au SC-. Des résultats similaires ont été observés dans les réponses de l'amygdale et de l'hippocampe chez les adolescents, bien que, comparativement aux adultes, les adolescents ont une plus grande réaction de peur au stimulus de sûreté que les adultes, ce qui peut être induit par l'immaturité des fonctions du cortex préfrontal en développement qui diminuerait ainsi la capacité de discrimination entre le SC+ et le SC- des adolescents (Lau *et al.*, 2011). Durant la phase d'extinction, plusieurs études rapportent une augmentation de l'activation de l'amygdale (Gottfried & Dolan, 2004; LaBar, *et al.* 1998; Milad *et al.*, 2007) et du cortex cingulaire antérieur (LaBar *et al.*, 1998; Phelps *et al.*, 2004; Rauch, Shin, & Phelps, 2006), lorsqu'on compare le SC+ au SC-.

Les études d'imagerie cérébrale rapportent des différences d'activation dans les structures du circuit neuronal de la peur chez les personnes anxieuses comparativement aux personnes sans trouble émotionnel. Effectivement, une étude réalisée auprès de femmes ayant un trouble de stress post-traumatique et utilisant un paradigme de conditionnement et

d'extinction de la peur sans apprentissage discriminatif indique une hyperactivité de l'amygdale pendant le conditionnement et une hyporéactivité du cortex cingulaire antérieur pendant l'extinction (Bremner *et al.*, 2005). Cette hyperactivation de l'amygdale et cette hyporéactivation du cortex cingulaire antérieur ont aussi été observées chez des adultes anxieux lors d'un traitement de stimuli menaçants visuels, verbaux ou auditifs (Bremner, 2004; Cannistraro & Rauch, 2003; Milad *et al.*, 2006). L'hyperactivation de l'amygdale retrouvée chez les individus anxieux a également été reproduite auprès de personnes adultes ayant une grande vulnérabilité à l'anxiété (Barrett & Armony, 2009; Sehlmeyer *et al.*, 2011). Cependant, les personnes à risque de troubles anxieux ont plutôt une hyperactivation du cortex cingulaire antérieur durant l'extinction, ce qui suggère que cette structure protège les personnes à risque de développer un trouble anxieux en inhibant davantage l'amygdale hyperactive (Barrett & Armony, 2009). L'hyperactivation du cortex préfrontal au cours d'une tâche de traitement de visages menaçants semble d'ailleurs être associée à une sévérité moindre des symptômes anxieux chez des jeunes avec un trouble d'anxiété généralisée (Monk *et al.*, 2006; Monk *et al*., 2008).

Ainsi, ces résultats corroborent le potentiel rôle compensatoire du cortex préfrontal, particulièrement du cortex cingulaire antérieur, afin de régulariser les réponses exacerbées de l'amygdale aux stimuli anxiogènes et de cette façon réduire la gravité des symptômes anxieux. Il semble donc qu'une hyperactivation de l'amygdale lors du conditionnement et de l'extinction de la peur, jumelée à une hypoactivation du cortex cingulaire antérieur lors de l'extinction de la peur pourrait contribuer au développement des troubles anxieux, tandis que l'hyperactivation du cortex cingulaire antérieur pourrait prévenir l'apparition de troubles anxieux chez les personnes à risque (Barrett & Armony, 2009).

Fenêtres de vulnérabilité du circuit neuronal de la peur

Pour toute structure cérébrale, il semble y avoir des périodes critiques lors du développement où des changements importants surviennent afin de lui permettre d'atteindre un niveau de maturité fonctionnelle optimale. Ces fenêtres de vulnérabilité rendent les structures cérébrales plus susceptibles d'être altérées par les influences de l'environnement. La gestation est manifestement une fenêtre de vulnérabilité majeure pour le développement du circuit neuronal de la peur, particulièrement en ce qui concerne les régions limbiques, dont l'hippocampe et l'amygdale (Korgan *et al.*, 2014). Des travaux réalisés chez l'animal montrent que le développement ontogénétique de l'hippocampe succède à celui de l'amygdale, ce qui pourrait expliquer, par une série d'évènements en cascade, que les anomalies de l'hippocampe contribuant aux troubles intériorisés à la suite d'un stress prénatal deviennent apparentes seulement à la fin de l'adolescence (Andersen *et al.*, 2008; Tottenham &

Sheridan, 2010). L'essentiel de la structure et du fonctionnement de l'amygdale se développe prénatalement, mais continue aussi à se développer et à s'affiner jusqu'à l'âge adulte, avec un sommet d'activation lors de l'adolescence et diminuant ensuite à l'âge adulte, ce qui serait lié avec le développement du cortex préfrontal ventromédian à l'adolescence (Ulupinar, 2009; Tottenham & Sheridan, 2010). Ainsi, l'adolescence constitue une autre fenêtre de vulnérabilité majeure dans le développement du circuit neuronal de la peur, particulièrement en ce qui concerne les régions préfrontales.

VERS UNE APPROCHE INTÉGRATIVE DES FACTEURS DE RISQUE DES TROUBLES INTÉRIORISÉS

Malgré les études cliniques et épidémiologiques démontrant, d'une part, une relation entre l'exposition aux contaminants et les troubles intériorisés et, d'autre part, entre les troubles intériorisés et les anomalies du circuit neuronal de la peur, il n'y a pas d'étude à ce jour qui a examiné les liens entre les contaminants, le circuit neuronal de la peur et les troubles intériorisés chez l'humain. Tel qu'énoncé précédemment, étant donné la grande vulnérabilité du système nerveux en développement, plus l'exposition aux contaminants est importante durant la période prénatale, l'enfance et l'adolescence, plus le circuit neuronal de la peur est susceptible d'être altéré, ce qui peut contribuer à l'apparition de symptômes anxieux et dépressifs. L'imagerie cérébrale est un outil fort utile pour estimer l'intégrité du circuit neuronal de la peur pouvant être impliquée dans l'apparition de symptômes anxieux ou dépressifs chez les personnes exposées aux contaminants, mais très peu d'études à ce sujet ont été réalisées.

Quelques études ont rapporté des altérations de régions cérébrales impliquées dans le circuit de la peur à la suite d'une exposition au plomb, au méthylmercure et aux biphényles polychlorés. Les premières évidences fonctionnelles proviennent d'une étude de cas en tomographie par émission de positons montrant un hypermétabolisme du cortex cingulaire postérieur chez un patient adulte empoisonné au mercure (O'Carroll, Masterton, Dougall, Ebmeier, & Goodwin, 1995). Une autre étude démontre qu'une exposition aux biphényles polychlorés et au méthylmercure entraine une augmentation de la mort neuronale dans l'hippocampe (Tofighi *et al.*, 2011). Des études animales rapportent que les biphényles polychlorés entrainent des altérations neuronales en diminuant la dopamine et la sérotonine dans l'hippocampe ainsi qu'en augmentant la dopamine dans le cortex préfrontal et les dérivés réactifs de l'oxygène (Seegal, Brosch, & Okoniewki, 2005; Seegal, Okoniewski, Brosch, & Bemis, 2002; Venkataraman *et al.*, 2007). De plus, ces effets sur l'hippocampe amènent des symptômes anxieux chez le rat (Selvakumar,

Bavithra, Ganesh, Krishnamoorthy, Venkataraman, & Arunakaran, 2013). Les biphényles polychlorés causent aussi une diminution de la potentialisation à long terme, principalement dans l'hippocampe, ce qui pourrait contribuer aux déficits observés dans l'apprentissage (Gilbert & Lasley, 2002; Ozcan, Yilmaz, King, & Carpenter, 2004). Dans le cas du plomb, des études rapportent chez des adultes exposés pendant l'enfance une diminution du volume du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur (Brubaker, Dietrich, Lanphear, & Cecil, 2010; Cecil, 2011; Cecil *et al.*, 2008). Une étude récente démontre de même une hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche lors d'une tâche faisant appel à des fonctions exécutives (Seo *et al.*, 2015). Une réduction de la protéine kinase C dans l'hippocampe a également été observée, laquelle peut entrainer des dysfonctions dans la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire (Nihei, Mc Glothan, Toscano, & Guilarte, 2001). Une exposition au plomb amène aussi un dérèglement des hormones de stress, ce qui peut altérer le fonctionnement du circuit neuronal de la peur étant donné les nombreux récepteurs de glucocorticoïdes présents dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (Caudle, 2015). Ces altérations neuronales soulignent l'importance d'examiner le potentiel rôle du circuit neuronal de la peur dans le développement de troubles intériorisés chez les personnes exposées aux contaminants environnementaux.

Perspectives de recherche

La littérature scientifique présentée ci-dessus indique qu'une exposition prénatale et postnatale au plomb, au méthylmercure et aux biphényles polychlorés est impliquée dans le développement de symptômes anxieux et dépressifs chez les jeunes et les adultes. Il s'agit néanmoins d'études observationnelles ne permettant pas ainsi de déterminer de liens causals. Or, il importe de se questionner sur l'origine des associations observées pour mieux saisir les mécanismes impliqués. Il est peu probable que les troubles intériorisés causent une exposition plus élevée aux contaminants. Néanmoins, il est possible que des troubles émotionnels engendrent un dysfonctionnement marqué menant à un statut socio-économique plus faible, ce qui pourrait augmenter l'exposition aux contaminants en raison, par exemple, du type d'emploi ou d'habitat de vie qui en découle. Il est tout de même plus vraisemblable qu'une exposition aux contaminants, surtout prénatale, cause davantage de troubles intériorisés, puis que d'autres facteurs de risque ou de protection viennent influencer les impacts de cette exposition. Ainsi, la multitude des facteurs impliqués complique l'interprétation des données et il peut parfois être difficile de saisir les réels facteurs causaux en jeu. La congruence entre les études en neurotoxicité humaine et leur représentativité serait d'ailleurs substantiellement augmentée si les interactions entre les variables environnementales, génétiques et psychosociales étaient mieux prises en compte dans les modèles statistiques (Bellinger, 2009; Wright, 2009).

Afin de préciser les processus par lesquels les contaminants environnementaux amènent des troubles intériorisés et dans quelles circonstances, une approche statistique combinant des modèles de modération et de médiation s'impose. Cette approche permet effectivement d'aborder des questions telles que : Comment les contaminants peuvent contribuer au développement de troubles intériorisés; ce lien est-il la conséquence directe ou indirecte d'une tierce variable? Quels sont les facteurs qui viennent mitiger le développement de troubles intériorisés et ceux-ci fonctionnent pour qui et quand? Par exemple, il est possible que l'exposition aux contaminants contribue, en partie, au développement de troubles intériorisés en passant par des altérations structurelles et fonctionnelles du circuit de la peur. Cette médiation par l'intégrité du circuit de la peur peut elle-même être modérée par différents facteurs de risque. Un modèle statistique de médiation modérée (Hayes, 2013) est donc nécessaire pour étudier correctement les liens entre les troubles intériorisés, les contaminants environnementaux et le circuit neuronal de la peur (voir Figure 1).

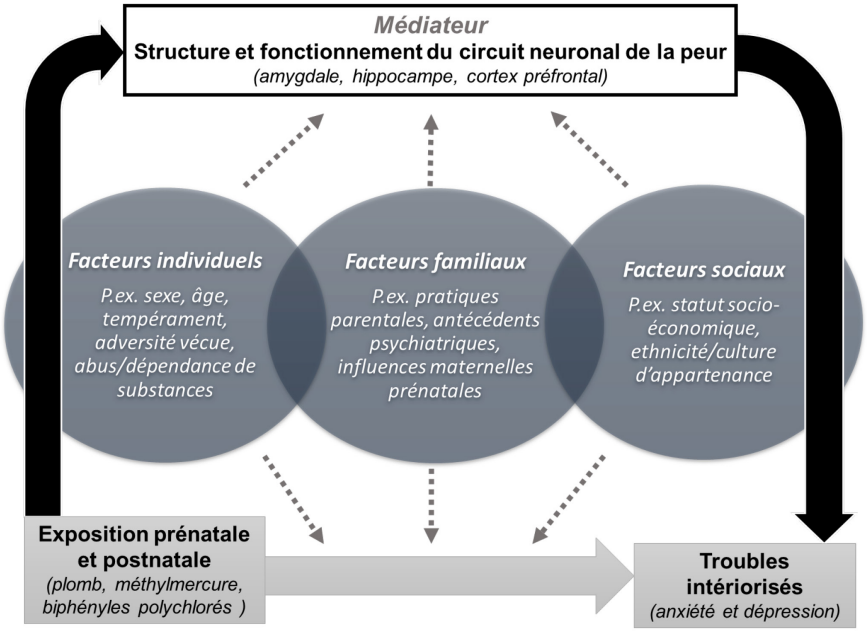


Figure 1. Exemple de modèle de médiation modérée par lequel les contaminants environnementaux peuvent amener des troubles intériorisés.

CONCLUSION

Une meilleure compréhension des différents facteurs et des liens par lesquels le méthylmercure, les biphényles polychlorés ou le plomb sont associés aux troubles intériorisés permettra de mieux déterminer les interventions les plus bénéfiques selon les caractéristiques personnelles et contextuelles des individus. Il est notamment important que les études futures s'intéressent à l'impact de l'exposition aux contaminants environnementaux sur le développement cérébral et émotionnel de la période prénatale jusqu'à la fin de l'adolescence. En effet, une perspective développementale ciblant des périodes particulièrement vulnérables s'impose pour éventuellement interrompre des trajectoires développementales anormales, c'est-à-dire avant que les troubles intériorisés ne deviennent chroniques et que d'autres troubles plus graves émergent. Un ensemble de facteurs de risque contribuent aux troubles intériorisés et certains d'entre eux, comme la vulnérabilité génétique, sont difficilement changeables. L'exposition aux contaminants environnementaux représente un des facteurs de risque modifiable et, la Terre n'ayant pas de frontières, une réduction de ceux-ci peut avoir un effet à grande échelle. Ainsi, il appert d'augmenter nos efforts scientifiques pour une meilleure compréhension des répercussions négatives des contaminants environnementaux sur la santé des populations, particulièrement pour les communautés les plus exposées telles que les Inuits, afin de fournir de nouvelles données probantes pour informer clairement le public et prendre les mesures nécessaires pour réduire la forte prévalence des troubles intériorisés chez les jeunes et les adultes.

RÉFÉRENCES

Aguilera, M., Arias, B., Wichers, M., Barrantes-Vidal, N., Moya, J., Villa, H., *et al.* (2009). Early adversity and 5-HTT/BDNF genes : new evidence of gene–environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychological Medicine*, *39*(9), 1425-1432.

Akirav, I., & Maroun, M. (2007). The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural Plasticity*, 2007, 30 873.

Allen, N. B., & Dahl, R. E. (2015). Multi-level models of internalizing disorders and translational developmental science : seeking etiological insights that can inform early intervention strategies. *Journal of Abnormal Child Psychology, 43*(5), 875-883.

Alvarez, R. P., Biggs, A., Chen, G., Pine, D. S., & Grillon, C. (2008). Contextual fear conditioning in humans : Corical-hippocampal and amygdala contributions. *The Journal of Neuroscience*, *28*(24), 6211-6219.

Anand, A., & Shekhar, A. (2003). Brain imaging studies in mood and anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences, 985*(1), 370-388.

Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development : point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 27*(1-2), 3-18.

Andersen, S. L., Tomada, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *20*(3), 292-301.

Anderson, E. R., & Mayes, L. C. (2010). Race/ethnicity and internalizing disorders in youth : A review. *Clinical Psychology Review*, *30*(3), 338-348.

Asami, T., Hayano, F., Nakamura, M., Yamasue, H., Uehara, K., Otsuka, T., *et al.* (2008). Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 62*(3), 322-330.

Aydin, N., Karaoglanoglu, S., Yigit, A., Keles, M. S., Kirpinar, I., & Seven, N. (2003). Neuropsyhocological effects of low mercury exposure in dental staff in Erzurum, Turkey. *International Dental Journal*, *53*(2), 85-91.

Bågedahl-Strindlund, M., Hie, M., Furhotf, A.-K., Tomson, Y., Larsson, K. S., Sandborgh-Englund, G., *et al.* (1997). A multidisciplinary clinical study of patients suffering from illness associated with mercury released from dental restorations : psychiatric aspects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *96*(6), 475-482.

Baker, E. L., Feldman, R. G., White, R. A., Harley, J. P., Niles, C. A., Dinse, G. E., *et al.* (1984). Occupational lead neurotoxicity : a behavioural and electrophysiological evaluation. Study design and year one results. *British Journal of Industrial Medecine*, *41*(3), 352-361.

Ballmaier, M., Toga, A. W., Blanton, R. E., Sowell, E. R., Lavretsky, H., Peterson, J., *et al.* (2004). Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients : an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *The American Journal of Psychiatry, 161*(1), 99-108.

Barboni, M. T. S., Feitosa-Santana, C., Zachi, E. C., Lago, M., Teixeira, R. A. A., Taub, A., *et al.* (2009). Preliminary findings on the effects of occupational exposure to mercury vapor below safety levels on visual and neuropsychological functions. *Journal of Occupational & Environmental Medicine, 51*(12), 1403-1412.

Barrie, L. A., Gregor, D., Hargrave, B., Lake, R., Muir, D., Shearer, R., *et al.* (1992). Arctic contaminants : sources, occurrence and pathways. *Science of the Total Environment*, 122(1-2), 1-74.

Barrett, J., & Armony, J. L. (2009). Influence of trait anxiety on brain activity during the acquisition and extinction of aversive conditioning. *Psychological Medicine*, *39*(2), 255-265.

Bayer, J. K., Rapee, R. M., Hiscock, H., Ukoumunne, O. C., Mihalopoulos, C., & Wake, M. (2011). Translational research to prevent internalizing problems early in childhood. *Depression and Anxiety*, *28*(1), 50-57.

Bayer, J. K., Sanson, A. V., & Hemphill, S. A. (2006). Parent influences on early childhood internalizing difficulties. *Journal of Applied Developmental Psychology*, *27*(6), 542-559.

Bellinger, D. C. (2009). Interpreting epidemiologic studies of developmental neurotoxicity : conceptual and analytic issues. *Neurotoxicology and Teratology*, *31*(5), 267-274.

Bossini, L., Tavanti, M., Calossi, S., Lombardelli, A., Polizzotto, N. R., Galli, R., ... & Castrogiovanni, P. (2008). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus in drug-naive patients with post-traumatic stress disorder without comorbidity conditions. *Journal of Psychiatric Research*, *42*(9), 752-762.

Botteron, K. N., Raichle, M. E., Drevets, W. C., Heath, A. C., & Todd, R. D. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry, 51*(4), 342–344.

Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Weuve, J., Matthiews-Bellinger, J., Gilman, S. E., Wright, R. *et al.* (2009). Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder in US young adults. *Archives of General Psychiatry*, *66*(12), 1313-1319.

Boucher, O., Bastien, C. H., Saint-Amour, D., Dewailly, É., Ayotte, P., Jacobson, J. L., *et al.* (2010). Prenatal exposure to methylmercury and PCBs affects distinct stages of information processing : an event-related potential study with Inuit children. *NeuroToxicology, 31*(4), 373-384.

Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, É., *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. *Environmental Health perspective, 120*(4), 608-615.

Boucher, O., Jacobson, S. W., Plusquellec, P., Dewailly, É., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., ... & Mucklel, G. (2012). Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of

attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Québec. *Environmental Health Perspectives*, *120*(10), 1456.

Boucher, O., Muckle, G., Jacobson, J. L., Carter, R. C., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., *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. *Environmental health perspectives, 122*(3), 310-316.

Boucher, O., Muckle, G., Saint-Amour, D., Dewailly, É., Ayotte, P., Jacobson, S. W., *et al.* (2009). The relation of lead neurotoxicity to the event-related potential P3b component in Inuit children from arctic Quebec. *NeuroToxicology, 30*(6), 1070-1077.

Bremner, J. D. (2004). Brain imaging in anxiety disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *4*(2), 275-284.

Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry, 157*(1), 115-117.

Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., *et al.* (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse- a preliminary report. *Biological Psychiatry, 41*(1), 23-32.

Bremner, J. D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., *et al.* (2005). Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, *35*(6), 791-806.

Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., *et al.* (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry, 51*(4), 273-279.

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.

Büchel, C., Dolan, R. J., Armony, J. L., & Friston, K. J. (1999). Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, *19*(24), 10869-10876.

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. *American Journal of Epidemiology*, *149*(8), 740-749.

Caetano, S. C., Hatch, J. P., Brambilla, P., Sassi, R. B., Nicoletti, M., Mallinger, A. G., *et al.* (2004). Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Research : Neuroimaging, 132*(2), 141-147.

Caetano, S. C., Kaur, S., Brambilla, P., Nicoletti, M., Hatch, J. P., Sassi, R. B., *et al.* (2006). Smaller cingulate volumes in unipolar depressed patients. *Biological Psychiatry, 59*(8), 702-706.

Caetano, S. C., Fonseca, M., Hatch, J. P., Olvera, R. L., Nicoletti, M., Hunter, K., *et al.* (2007). Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neuroscience Letters*, *427*(3), 142-147.

Cannistraro, P. A., & Rauch, S. L. (2003). Neural circuitry of anxiety : evidence from structural and functional neuroimaging studies. *Psychopharmacology Bulletin*, 37(4), 8-25.

Caudle, W. M. (2015). This can't be stressed enough : The contribution of select environmental toxicants to disruption of the stress circuitry and response. *Physiology & Behavior*.

Cecil, K. M. (2011). Effects of early low-level lead exposure on human brain structure, organization and functions. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, *2*(1), 17-24.

Cecil, K. M., Brubaker, C. J., Adler, C. M., Dietrich, K. N., Altaye, M., Egelhoff, J. C., *et al.* (2008). Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *Public Library of Science Medicine*, *5*(5), e112.

Charney, D. S. (2004). Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability : Implications for successful adaptation to extreme stress. *The American journal of psychiatry*, *161*(2), 195-216.

Cheng, D. T., Knight, D. C., Smith, C. N., & Helmstetter, F. J. (2006). Human amygdala activity during the expression of fear responses. *Behavioral Neuroscience*, *120*(6), 1187-1195.

Chiodo, L. M., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicology and Teratology*, *26*(3), 359-371.

Clarkson, T. W., & Magos, L. (2006). The toxicology of mercury and its Chemical compounds. *Critical Reviews in Toxicology*, *36*(8), 609–662.

Corbo, V., Clément, M.-H., Armony, J. L., Pruessner, J. C., & Brunet, A. (2005). Size versus shape differences : contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 58*(2), 119-124.

Corral, S., Sáez, D., Lam, G., Lillo, P., Sandoval, R., Lancellotti, D., *et al.* (2013). Neurological and neuropsychological deterioration in artisanal gold miners from the town of Andacollo, Chile. *Toxicological & Environmental Chemistry*, *95*(2), 344-358.

Cordeiro, Q. Jr, de Araújo Medrado Faria, M., & Fráquas, R. Jr (2003). Depression, insomnia, and memory loss in a patient with chronic intoxication by inorganic mercury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *15*(4), 457-458.

Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Gordon, K., & Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*, *60*(8), 837–844.

Craske, M. G., Waters, A. M., Bergman, R. L., Naliboff, B., Lipp, O. V., Negoro, H., *et al.* (2008). Is aversive learning a marker of risk for anxiety disorders in children? *Behaviour Research and Therapy*, *46*(8), 954-967.

Davidson, R. J. (2004). Well–being and affective style: neural substrates and biobehavioural correlates. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. *Series B: Biological Sciences*, *359*(1449), 1395-1411.

Davis, M., & Whalen, P. J. (2001). The amygdala : vigilance and emotion. *Molecular psychiatry*, *6*(1), 13-34.

De Bellis, M. D., Casey, B. J., Dahl, R. E., Birmaher, B., Williamson, D. E., Thomas, K. M., *et al.* (2000). A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, *48*(1), 51-57.

Després, C., Beuter, A., Richer, F., Poitras, K., Veilleux, A., Ayotte, P., *et al.* (2005). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Plomb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicology and Teratology, 27*(2), 245-257.

Dewailly, É., Ayotte, P., Laliberté, C., Weber, J. P., Gingras, S., & Nantel, A. J. (1996). Polychlorinated biphenyl (PCB) and dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) concentrations in the breast milk of women in Quebec. *American Journal of Public Health*, *86*(9), 1241-1246.

Dewailly, É., Blanchet, C., Gingras, S., Lemieux, S., & Holub, B.J. (2003). Fish consumption and blood lipids in three ethnic groups of Québec (Canada). *Lipids*, *38*(4), 359-365.

Donaldson, S. G., Van Oostdam, J., Tikhonov, C., Feeley, M., Armstrong, B., Ayotte, P., *et al.* (2010). Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *Science of The Total Environment*, *408*(22), 5165-5234.

Dresler, T., Guhn, A., Tupak, S. V., Ehlis, A.-C., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J., *et al.* (2013). Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *Journal of Neural Transmission,120*(1), 3-29.

Duval, E. R., Javanbakht, A., & Liberzon, I. (2015). Neural circuits in anxiety and stress disorders : a focused review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *11*, 115-126.

Eaton, N. R., Krueger, R. F., Markon, K. E., Keyes, K. M., Skodol, A. E., Wall, M., *et al.* (2013). The structure and predictive validity of the internalizing disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, *122*(1), 86-92.

Ekino, S., Susa, M., Ninomiya, T., Imamura, K., & Kitamura, T. (2007). Minamata disease revisited : An update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *Journal of the Neurological Sciences*, *262*(1–2), 131-144.

Ethier, A. A., Muckle, G., Bastien, C., Dewailly, É., Ayotte, P., Arfken, C., ... & Saint-Amour, D. (2012). Effects of environmental contaminant exposure on visual brain development: A prospective electrophysiological study in school-aged children. *Neurotoxicology*, *33*(5), 1075-1085.

Ettinger, A. S., Hu, H., & Hernandez-Avila, M. (2007). Dietary calcium supplementation to lower blood lead levels in pregnancy and lactation. *The Journal of nutritional biochemistry*, *18*(3), 172-178.

Evans, S. E., Davies, C., & DiLillo, D. (2008). Exposure to domestic violence : A meta-analysis of child and adolescent outcomes. *Aggression and violent behavior*, *13*(2), 131-140.

Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2011). Structural models of the comorbidity of internalizing disorders and substance use disorders in a longitudinal birth cohort. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *46*(10), 933-942.

Ferrari, M. C. F., Busatto, G. F., McGuire, P. K., & Crippa, J. A. S. (2008). Structural magnetic ressonance imaging in anxiety disorders : an update of research findings. *Revista brasileira de psiquiatria, 30*(3), 251-264.

Fitzgerald, E. F., Belanger, E. E., Gomez, M. I., Cayo, M., McCaffrey, R. J., Seegal, R. F., Jansing, R. L., Hwang, S. A., & Hicks, H. E. (2008). Polychlorinated biphenyl exposure and neuropsychological status among older residents of upper Hudson river communities. *Environmental Health Perspectives*, *116*(2), 209-215.

Franić, S., Middeldorp, C. M., Dolan, C. V., Ligthart, L., & Boomsma, D. I. (2010). Childhood and adolescent anxiety and depression : beyond heritability. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *49*(8), 820-829

Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zill, P., Baghai, T., Rujescu, D., Leinsinger, G.,... Möller, H. J. (2004). Reduced Hippocampal Volumes Associated With the Long Variant of theSerotonin Transporter Polymorphism in Major Depression. *Archives of General Psychiatry, 61*(2), 177-183.

Fuster, J. (2001). The prefrontal Cortex—An updatetime is of the essence. *Neuro*n, *30*(2), 319-333.

Gazelle, H., & Ladd, G. W. (2003). Anxious solitude and peer exclusion : A diathesis-stress model of internalizing trajectories in childhood. *Child development*, 257-278.

Gilbert, M. E., & Lasley, S. M. (2002). Long-term consequences of developmental exposure to lead or polychlorinated biphenyls : Synaptic transmission and plasticity in the rodent CNS. *Environmental toxicology and pharmacology, 12*(2), 105-117.

Gilbert, R., Widom, C. S., Browne, K., Fergusson, D., Webb, E., & Janson, S. (2008). Child maltreatment 1 : burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *The Lancet*, 373, 68-81.

Goodman, S. H. (2007). Depression in mothers. *Annual Review of Clinical Psychology*, 3, 107-135.

Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nature neuroscience*, *7*(10), 1144-1152.

Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet*, *368*(9553), 2167-2178.

Grum, D. K., Kobal, A. B., Arnerič, N., Horvat, M., Ženko, B., Džeroski, S., & Osredkar, J. (2006). Personality traits in miners with past occupational elemental mercury exposure. *Environmental health perspectives*, *114*(2), 290-296.

Haefliger, P., Mathieu-Nolf, M., Lociciro, S., Ndiaye, C., Coly, M., Diouf, A., Faye, A. L., Sow, A., Tempowski, J., Pronczuk, J., Filipe Junior, A. P., Bertollini, R., & Neira, M. (2009). Mass lead intoxication from informal used lead-acid battery recycling in Dakar, Senegal. *Environmental Health Perspectives*, 117, 1535-1540.

Haggarty, J., Cernovsky, Z., Kermeen, P., & Merskey, H. (2000). Psychiatric disorders in an Arctic community. *Canadian Journal of Psychiatry*, 45, 357-362.

Hart, H., & Rubia, K. (2012). Neuroimaging of child abuse : a critical review. *Frontiers in human neuroscience*, *6*.

Hastings, R. S., Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Arango, V., & Mann, J. J. (2004). Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology, 29*(5), 952-959.

Haut, M. W., Morrow, L. A., Pool, D., Callahan, T. S., Haut, J. S., & Franzen, M. D. (1999). Neurobehavioral effects of acute exposure to inorganic mercury vapor. *Applied Neuropsychology*, *6*(4), 193-200.

Hayano, F., Nakamura, M., Asami, T., Uehara, K., Yoshida, T., Roppongi, T., *et al.* (2009). Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 63*(3), 266-276.

Hayes, A. F. (2013). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis : A regression-based approach*. New York, NY : Guilford Press.

Herrström, P., & Högstedt, B. (1993). Clinical study of oral galvanism : no evidence of toxic mercury exposure but anxiety disorder an important background factor. *European Journal of Oral Sciences*, *101*(4), 232-237.

Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry, 158*(10), 1568-1578.

Hickie, I., Naismith, S., Ward, P. B., Turner, K., Scott, E., Mitchell, P., *et al.* (2005). Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *The British Journal of Psychiatry, 186*(3), 197-202.

Hicks, B. M., DiRago, A. C., Iacono, W. G., & McGue, M. (2009). Gene–environment interplay in internalizing disorders : consistent findings across six environmental risk factors. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 50*(10), 1309-1317.

Higa-McMillan, C. K., Smith, R. L., Chorpita, B. F., & Hayashi, K. (2008). Common and unique factors associated with DSM-IV-TR internalizing disorders in children. *Journal of Abnormal Child Psychology, 36*(8), 1279-1288.

Hirshfeld-Becker, D. R., Micco, J. A., Simoes, N. A., & Henin, A. (2008). High risk studies and developmental antecedents of anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics*, *148*C(2), 99-117.

Hua, M.-S., Huang, C.-C., & Yang, Y.-J. (1996). Chronic elemental mercury intoxication : neuropsychological follow-up case study. *Brain Injury*, *10*(5), 377-384.

Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *The Journal of Pediatrics, 143*(6), 780-788.

Jones, J. E., Jackson, D. C., Chambers, K. L., Dabbs, K., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., *et al.* (2015). Children with epilepsy and anxiety : subcortical and cortical differences. *Epilepsia*, *56*(2), 283-290.

Karl, A., Schaefer, M., Malta, L. S., Dörfel, D., Rohleder, N., & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(7), 1004-1031.

Kendler, K. S., Edwards, A., Myers, J., Cho, S. B., Adkins, A., & Dick, D. (2015). The predictive power of family history measures of alcohol and drug problems and internalizing disorders in a college population. *American Journal of Medical Genetics, 168*(5), 337-346.

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, *62*(6), 593-602.

Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry, 62*(6), 617-627.

Kim, J. E., Dager, S. R., & Lyoo, I. K. (2012). The role of the amygdala in the pathophysiology of panic disorder : evidence from neuroimaging studies. *Biology of Mood & Anxiety Disorders, 2(*1), 20.

Kim, J. H., & Richardson, R. (2010). New findings on extinction of conditioned fear early in development : Theoretical and clinical implications. *Biological Psychiatry*, *67*(4), 297-303.

Klucken, T., Tabbert, K., Schweckendiek, J., Merz, C. J., Kagerer, S., Vaitl, D., & Stark, R. (2009). Contingency learning in human fear conditioning involves the ventral striatum. *Human Brain Mapping*, *30*(11), 3636-3644.

Knight, D. C., Smith, C. N., Cheng, D. T., Stein, E. A., & Helmstetter, F. J. (2004). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *4*(3), 317-325.

Koolschijn, P. C. M. P., van Haren, N. E., Lensvelt-Mulders, G. J., Pol, H., Hilleke, E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, *30*(11), 3719-3735.

Korgan, A. C., Green, A. D., Perrot, T. S., & Esser, M. J. (2014). Limbic system activation is affected by prenatal predator exposure and postnatal environmental enrichment and further moderated by dam and sex. *Behavioural Brain Research, 259*, 106-118.

Kovacs, M., & Devlin, B. (1998). Internalizing disorders in childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 39*(1), 47-63.

LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction : a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, *20*(5), 937-945.

Lacerda, A. L. T., Keshavan, M. S., Hardan, A. Y., Yorbik, O., Brambilla, P., Sassi, R. B., *et al.* (2004). Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biological Psychiatry, 55*(4), 353-358.

Lai, C.-H., & Hsu, Y.-Y. (2011). A subtle grey-matter increase in first-episode, drug-naive major depressive disorder with panic disorder after 6 weeks' duloxetine therapy. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 14*(2), 225-235.

Lai, C.-H., Hsu, Y.-Y., & Wu, Y.-T. (2010). First episode drug-naïve major depressive disorder with panic disorder : gray matter deficits in limbic and default network structures. *European Neuropsychopharmacology, 20*(10), 676-682.

Lau, J. Y., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Goldwin, M., *et al.* (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(11), 4500-4505.

Lau, J. Y., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., *et al.* (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders : results from a novel experimental paradigm. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *47*(1), 94-102.

LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*(1), 155-184.

Leve, L. D., Kim, H. K., & Pears, K. C. (2005). Childhood temperament and family environment as predictors of internalizing and externalizing trajectories from ages 5 to 17. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *33*(5), 505-520.

Liao, M., Yang, F., Zhang, Y., He, Z., Song, M., Jiang, T., *et al.* (2013). Childhood maltreatment is associated with larger left thalamic gray matter volume in adolescents with generalized anxiety disorder. *PloS One*, *8*(8), e71898.

Liao, M., Yang, F., Zhang, Y., He, Z., Su, L., & Li, L. (2014). Lack of gender effects on gray matter volumes in adolescent generalized anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, *155*, 278-282.

Liberman, L. C., Lipp, O. V., Spence, S. H., & March, S. (2006). Evidence for retarded extinction of aversive learning in anxious children. *Behaviour Research and Therapy*, *44*(10), 1491-1502.

Lidsky, T. I., & Schneider, J. S. (2003). Lead neurotoxicity in children : basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, *126*(1), 5-19.

Lindgren, K. N., Masten, V. L., Tiburzi, M. J., Ford, D. P., & Bleecker, M. L. (1999). The factor structure of the profile of mood states (POMS) and its relationship to occupational lead exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *41*(1), 3-10.

Lissek, S. (2012). Toward an account of clinical anxiety predicated on basic, neurally mapped mechanisms of pavlovian fear-learning : the case for conditioned overgeneralization. *Depression and Anxiety*, *29*(4), 257-263.

Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., *et al.* (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders : a meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, *43*(11), 1391-1424.

Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 434-445.

Lupien, S. J., Parent, S., Evans, A. C., Tremblay, R. E., Zelazo, P. D., Corbo, V., *et al.* (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(34), 14324-14329.

Macdonald, R. W., Harner, T., & Fyfe, J. (2005). Recent climate change in the Arctic and its impact on contaminant pathways and interpretation of temporal trend data. *Science of the Total Environment, 342*(1-3), 5-86.

MacMaster, F. P., Carrey, N., Langevin, L. M., Jaworska, N., & Crawford, S. (2014). Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain Imaging and Behavior*, *8*(1), 119-127.

MacMaster, F. P., & Kusumakar, V. (2004). Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Medicine, 2*(1), 2.

MacMaster, F. P., Mirza, Y., Szeszko, P. R., Kmiecik, L. E., Easter, P. C., Taormina, S. P., *et al.* (2008). Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, *63*(4), 385-390.

MacMillan, S., Szeszko, P. R., Moore, G. J., Madden, R., Lorch, E., Ivey, J., *et al.* (2003). Increased amygdala : hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *13*(1), 65-73.

MacQueen, G. M., Camplombell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., *et al.* (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 100*(3), 1387-1392.

Maheu, F. S., Dozier, M., Guyer, A. E., Mandell, D., Peloso, E., Poeth, K., *et al.* (2010). A preliminary study of medial temporal lobe function in youths with a history of caregiver deprivation and emotional neglect. Cognitive, *Affective, & Behavioral Neuroscience, 10*(1), 34-49.

Maizlish, N. A., Parra, G., & Feo, O. (1995). Neurobehavioural evaluation of Venezuelan workers exposed to inorganic lead. *Occupational and Environmental Medicine*, *52*(6), 408-414.

Martel, M. M. (2013). Sexual selection and sex differences in the prevalence of childhood externalizing and adolescent internalizing disorders. *Psychological Bulletin*, *139*(6), 1221-1259.

Massana, G., Serra-Grabulosa, J. M., Salgado-Pineda, P., Gastó, C., Junqué, C., Massana, J., *et al.* (2003). Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *NeuroImage, 19*(1), 80-90.

McGuffin, P., Rijsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, *60*(5), 497-502.

McLeod, B. D., Wood, J. J., & Weisz, J. R. (2007). Examining the association between parenting and childhood anxiety: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, *27*(2), 155-172.

Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience : Ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, *63*(1), 129-151.

Milad, M. R., Rauch, S. L., Pitman, R. K., & Quirk, G. J. (2006). Fear extinction in rats : Implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biological Psychology*, *73*(1), 61-71.

Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, *62*(5), 446-454.

Milham, M. P., Nugent, A. C., Drevets, W. C., Dickstein, D. S., Leibenluft, E., Ernst, M., *et al.* (2005). Selective reduction in amygdala volume in pediatric anxiety disorders : a voxel-based morphometry investigation. *Biological Psychiatry, 57*(9), 961-966.

Monk, C. S., Nelson, E. E., McClure, E. B., Mogg, K., Bradley, B., P., Leibenluft, E., *et al.* (2006). Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(6), 1091-1097.

Monk, C. S., Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Louro, H. M. C., *et al.* (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, *65*(5), 568-576.

Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, É., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001). Prenatal exposure of the northern Québec Inuit infants to environmental contaminants. *Environmental Health Perspectives*, *109*(12), 1291–1299.

Mueller, S. C., Aouidad, A., Gorodetsky, E., Goldman, D., Pine, D. S., & Ernst, M. (2013). Gray Matter Volume in Adolescent Anxiety: An Impact of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val 66 Met Polymorphism? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *52*(2), 184-195.

Needleman, H. L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C., *et al.* (1979). Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *New England Journal of Medicine, 300*(13), 689-695.

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.

Nihei, M. K., Mc Glothan, J. L., Toscano, C. D., & Guilarte, T. R. (2001). Low level Pb2+ exposure affects hippocampal protein kinase Cγ gene and protein expression in rats. *Neuroscience Letters, 298*(3), 212-216

Nugent, N. R., Tyrka, A. R., Carpenter, L. L., & Price, L. H. (2011). Gene–environment interactions : early life stress and risk for depressive and anxiety disorders. *Psychopharmacology*, *214*(1), 175-196.

O'Carroll, R. E., Masterton, G., Dougall, N., Ebmeier, K. P., & Goodwin, G. M.. (1995). The neuropsychiatric sequelae of mercury poisoning. The Mad Hatter's disease revisited. *The British Journal of Psychiatry*, *167*(1), 95-98.

O'Neil, K. A., Conner, B. T., & Kendall, P. C. (2011). Internalizing disorders and substance use disorders in youth : Comorbidity, risk, temporal order, and implications for intervention. *Clinical Psychology Review*, *31*(1), 104-112.

Otto, Y., Kolmorgen, K., Sierau, S., Weis, S., von Klitzing, K., & Klein, A. M. (2015). Parenting behaviors of mothers and fathers of preschool age children with internalizing disorders. *Journal of Child and Family Studies, 25*(2), 381-395.

Ozcan, M., Yilmaz, B., King, W. M., & Carpenter, D. O. (2004). Hippocampal long-term potentiation (LTP) is reduced by a coplanar PCB congener. Neurotoxicology, 25(6), 981-988.

Pannekoek, J. N., van der Werff, S. J. A., van den Bulk, B. G., van Lang, N. D. J., Rombouts, S. A. R. B., van Buchem, M. A., *et al.* (2014). Reduced anterior cingulate gray matter volume in treatment-naïve clinically depressed adolescents. *NeuroImage : Clinical*, *4*, 336-342.

Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans : Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, *43*(6), 897-905.

Pine, D. S. (2003). Developmental psychobiology and response to threats : relevance to trauma in children and adolescents. *Biological Psychiatry, 53*(9), 796-808.

Pine, D. S. (2007). Research review : a neuroscience framework for pediatric anxiety disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 48*(7), 631-648.

Pine, D. S., & Cohen, J. A. (2002). Trauma in children and adolescents : risk and treatment of psychiatric sequelae. *Biological Psychiatry, 51*(7), 519-531.

Pine, D. S., Helfinstein, S. M., Bar-Haim, Y., Nelson, E., & Fox, N. A. (2009). Challenges in developing novel treatments for childhood disorders : Lessons from research on anxiety. *Neuropsychopharmacology Reviews*, *34*(1), 213-228.

Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Bégin, G., Desrosiers, C., *et al.* (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *NeuroToxicology*, *31*(1), 17-25.

Pollak, S. D., & Tolley-Schell, S. A. (2003). Selective attention to facial emotion in physically abused children. *Journal of Abnormal Psychology*, *112*(3), 323-338.

Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engelien, A., ... & Silbersweig, D. (2006). Increased brainstem volume in panic disorder: a voxelbased morphometric study. *Neuroreport*, *17*(4), 361-363.

Powell, T. J. (2000). Chronic neurobehavioural effects of mercury poisoning on a group of Zulu chemical workers. *Brain Injury*, *14*(9), 797-814.

Rao, U., Chen, L.-A., Bidesi, A. S., Shad, M. U., Thomas, M. A., & Hammen, C. L. (2010). Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biological psychiatry*, *67*(4), 357-364.

Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction : human neuroimaging research - past, present, and future. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 376-382.

Rauch, S. L., Shin, L. M., Segal, E., Pitman, R. K., Carson, M. A., McMullin, K., *et al.* (2003). Selectively reduced regional cortical volumes in pos-traumatic stress disorder. *NeuroReport, 14*(7), 913-916.

Rhainds, M., Levallois, P., Dewailly, É., & Ayotte, P. (1999). Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Québec, Canada. *Archives of Environmental Health*, *54*(1), 40-47.

Rhodes, D., Spiro, A. 3rd., Aro, A., & Hu, H. (2003). Relationship of bone and blood lead levels to psychiatric symptoms : The normative aging study. *Journal of Occupational & Environmental Medicin*e, *45*(11), 1144-1151.

Richardson, G. M. & Currie, D. J. (1993). Estimating fish consumption rates for Ontario Amerindians*. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, 3*(1), 23-38.

Roppongi, T., Nakamura, M., Asami, T., Hayano, F., Otsuka, T., Uehara, K., *et al.* (2010). Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 64*(3), 318-326.

Rosso, I. M., Cintron, C. M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Young, A. D., & Yurgelun-Todd, D. A. (2005). Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression*. Biological Psychiatry, 57*(1), 21-26.

Roulet, M., Lucotte, M., Farella, N., Serique, G., Coelho, H., Sousa Passos, C. J., *et al.* (1999). Effects of recent human colonization on the presence of mercury in Amazonian ecosystems. *Water, Air and Soil Pollution, 112*(3), 297–313.

Roy, A., Bellinger, D., Hu, H., Schwartz, J., Ettinger, A. S., Wright, R. O., ... & Balakrishnan, K. (2009). Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. Environmental health perspectives, 117(10), 1607.

Safe, S. (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs) : environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, *24*(2), 87-149.

Saint-Amour, D., Roy, M. S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, É., Després, C.,... 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.

Sanders, M. J., Wiltgen, B. J., & Fanselow, M. S. (2003). The place of the hippocampus in fear conditioning. *European Journal of Pharmacology, 463*(1-3), 217-223.

Santé Canada. (2005). Votre Santé et vous : BPC. www.santecanada.gc.ca/vsv

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

Sciarillo, W. G., Alexander, G., & Farrell, K. P. (1992). Lead exposure and child behavior. *American Journal of Public Health*, *82*(10), 1356-1360.

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. *Environmental Health Perspectives, 110* (11), 1113–1117.

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. *Toxicological Sciences, 86*(1), 125-131.

Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., *et al.* (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine*, *41*(4), 789-798.

Selvakumar, K., Bavithra, S., Ganesh, L.,, Krishnamoorthy, G., Venkataraman, P., & Arunakaran, J. (2013). Polychlorinated biphenyls induced oxidative stress mediated neurodegeneration in hippocampus and behavioral changes of adult rats : Anxiolytic-like effects of quercetin. *Toxicology Letters*, *222*(1), 45-54.

Seo, J., Lee, B.-K., Jin, S.-U., Jang, K. E., Park, J. W., Kim, Y.-T., *et al.* (2015). Altered executive function in the lead-exposed brain : A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroToxicology*, *50*, 1-9.

Shad, M. U., Muddasani, S., & Rao, U. (2012). Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a voxel-based morphometry study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *22*(3), 190-197.

Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of Neuroscience, 19*(12), 5034-5043.

Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 93*(9), 3908-3913.

Siblerud, R. L., Motl, J., & Kienholz, E. (1994). Psychometric evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in depression, excessive anger, and anxiety. *Psychological Reports*, *74*(1), 67-80.

Smith, M. E. (2005). Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder : A meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus, 15*(6), 798-807.

Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction : Historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 329-336.

Storch, E. A., Nock, M. K., Masia-Warner, C., & Barlas, M. E. (2003). Peer victimization and social–psychological adjustment in Hispanic and African American children. *Journal of Child and Family Studies*, *12*(4), 439−452.

Strawn, J. R., Wehry, A. M., Chu, W.-J., Adler, C. M., Eliassen, J. C., Cerullo, M. A., *et al.* (2013). Neuroanatomic abnormalities in adolescents with generalized anxiety disorder : a voxel-based morphometry study. *Depression and Anxiety, 30*(9), 842-848.

Sundquist, J., Li, X., Ohlsson, H., Råstam, M., Winkleby, M., Sundquist, K., *et al.* (2015). Familial and neighborhood effects on psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Journal of Psychiatric Research, 66–67*, 7-15.

Suzuki, H., Botteron, K. N., Luby, J. L., Belden, A. C., Gaffrey, M. S., Babb, C. M., *et al.* (2013). Structural-functional correlations between hippocampal volume and cortico-limbic emotional responses in depressed children. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *13*(1), 135-151.

Tarullo, A. R., & Gunnar, M. R. (2006). Child maltreatment and the developing HPA axis. *Hormones and behavior, 50*(4), 632-639.

Tchounwou, P. B., Ayensu, W. K., Ninashvili, N., & Sutton, D. (2003). Review: Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environmental Toxicology*, *18*(3), 149-175.

Tofighi, R., Johansson, C., Goldoni, M., Ibrahim, W. N. W., Gogvadze, V., Mutti, A., *et al.* (2011). Hippocampal neurons exposed to the environmental contaminants methylmercury and polychlorinated biphenyls undergo cell death via parallel activation of calpains and lysosomal proteases. *Neurotoxicity Research, 19*(1), 183-194.

Tong, S., von Schirnding, Y. E., & Prapamontol, T. (2000). Environmental lead exposure : a public health problem of global dimensions. *Bulletin of the World Health Organization*, *78*(9), 1068-1077.

Tottenham, N., & Sheridan, M. A. (2010). A review of adversity, the Amygdala and the hippocampus : A consideration of developmental timing. *Frontiers in Human Neuroscience, 3*, 1-18.

Uchida, R. R., Del-Ben, C. M., Busatto, G. F., Duran, F. L. S., Guimarães, F. S., Crippa, J. A., *et al.* (2008). Regional gray matter abnormalities in panic disorder : a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research : Neuroimaging, 163*(1), 21-29.

Ulupinar, E. (2009). Effects of prenatal stress on developmental anatomy of the brain and adult behavioural pathology. *Anatomy, 3*, 3-13.

van Lang, N. D. J., Ferdinand, R. F., Ormel, J., & Verhulst, F. C. (2006). Latent class analysis of anxiety and depressive symptoms of the youth self-report in a general population sample of young adolescents. *Behaviour Research and Therapy*, *44*(6), 849–860.

Van Tol, M. J., van der Wee, N. J., van den Heuvel, O. A., Nielen, M. M., Demenescu, L. R., Aleman, A., ... & Veltman, D. J. (2010). Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, *67*(10), 1002-1011.

Van Voorhees, B. W., Paunesku, D., Kuwabara, S. A., Basu, A., Gollan, J., Hankin, B. L., *et al.* (2008). Protective and vulnerability factors predicting new-onset depressive episode in a representative of U.S. adolescents. *Journal of Adolescent Health, 42*(6), 605-616.

Venkataraman, P., Muthuvel, R., Krishnamoorthy, G., Arunkumar, A., Sridhar, M., Srinivasan, N., *et al.* (2007). PCB (Aroclor 1254) enhances oxidative damage in rat brain regions : protective role of ascorbic acid. *NeuroToxicology, 28*(3), 490–498.

Waters, A. M., Henry, J., & Neumann, D. L. (2009). Aversive Pavlovian conditioning in childhood anxiety disorders : impaired response inhibition and resistance to extinction. *Journal of Abnormal Psychology*, *118*(2), 311-321.

Wignall, E. L., Dickson, J. M., Vaughan, P., Farrow, T. F. D., Wilkinson, I. D., Hunter, M. D., *et al.* (2004). Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 56*(11), 832-836.

Wilkinson, P. (2009). Conceptualization about internalizing problems in children and adolescents. *Ciência & Saúde Coletiva*, *14*(2), 373-381.

Winneke, G. (2011). Developmental aspects of environmental neurotoxicology : Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *Journal of the Neurological Sciences*, *308*(1–2), 9-15.

Wojcik, D. P., Godfrey, M. E., Christie, D., & Haley, B. E. (2006). Mercury toxicity presenting as chronic fatigue, memory impairment and depression : diagnosis, treatment, susceptibility, and outcomes in a New Zealand general practice setting (1994-2006). *Neuro Endocrinology Letters*, *27*(4), 415-423.

Wood, J. J., McLeod, B. D., Sigman, M., Hwang, W. C., & Chu, B. C. (2003). Parenting and childhood anxiety: Theory, empirical findings, and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*(1), 134-151.

Woodward, S. H., Kaloupek, D. G., Streeter, C. C., Martinez, C., Schaer, M., & Eliez, S. (2006). Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry, 59*(7), 582-587.

Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder : A meta-analysis. *Hippocampus, 18*(8), 729-736.

Woon, F. L., Sood, S., & Hedges, D. W. (2010). Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults : a meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *34*(7), 1181-1188.

Wright, R. J. (2009). Moving towards making social toxins mainstream in children's environmental health. *Current Opinion in Pediatrics*, *21*(2), 222-229.

Yamasue, H., Kasai, K., Iwanami, A., Ohtani, T., Yamada, H., Abe, O., *et al.* (2003). Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 100*(15), 9039-9043.

Yap, M. B. H., & Jorm, A. F. (2015). Parental factors associated with childhood anxiety, depression, and internalizing problems : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *175*, 424-440.

Yoo, H. K., Kim, M. J., Kim, S. J., Sung, Y. H., Sim, M. E., Lee, Y. S., *et al.* (2005). Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder : an optimized voxel-based morphometry study. *European Journal of Neuroscience, 22*(8), 2089-2094.

Zachi, E. C., Ventura, D. F., Faria, M. A. M., & Taub, A. (2007). Neuropsychological dysfunction related to earlier occupational exposure to mercury vapor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 40*, 425-433.

Zahl–Waxler, C., Klimes–Dougan, B., & Slattery, M. J. (2000). Internalizing problems of childhood and adolescence : Prospects, pitfalls, and progress in understanding the development of anxiety and depression. *Development and Psychopathology*, *12*(3), 443-466.

Zvolensky, M. J., McNeil, D. W., Porter, C. A., & Stewart, S. H. (2001). Assessment of anxiety sensitivity in young American Indians and Alaska Natives. *Behaviour Research and Therapy*, *39*(4), 477-493.

RÉSUMÉ

L'objet de cet article est de présenter une revue des divers facteurs de risques et des corrélats neuronaux associés au développement des troubles intériorisés, soit les troubles anxieux et dépressifs. Un accent est mis sur la contribution de l'exposition aux contaminants environnementaux dans le développement de troubles intériorisés, en particulier le plomb, le méthylmercure et les biphényles polychlorés.

MOTS CLÉS

anxiété, dépression, circuit neuronal de la peur, plomb, biphényles polychlorés, méthylmercure

ABSTRACT

The purpose of this article is to present a review of the various risk factors and neural correlates associated with the development of internalizing disorders, specifically anxiety and depressive disorders. We emphasize the contribution of exposure to environmental contaminants, mainly lead, methylmercury and polychlorinated biphenyls, in the development of internalizing disorders.

KEY WORDS

anxiety, depression, neural circuitry of fear, lead, polychlorinated biphenyls, methylmercury