

Université de Montréal

**L'anxiété et ses facteurs de risque chez les adolescents Inuits du Nunavik :  
les corrélats neuronaux d'une exposition prénatale et postnatale aux contaminants  
environnementaux**

Par

Vickie Lamoureux-Tremblay

Département de psychologie, Université de Montréal

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse

Présentée en vue de l'obtention du grade de docteur en psychologie

Recherche et Intervention, option psychologie clinique

Août 2019

© Vickie Lamoureux-Tremblay, 2019

## Résumé

L'anxiété et l'exposition aux contaminants environnementaux sont actuellement deux enjeux internationaux majeurs en santé publique. Plusieurs études ont examiné empiriquement le développement des troubles intériorisés, soit ses corrélats neuronaux et ses facteurs de risque. Plus récemment, l'exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux a été soulevé comme un facteur de risque au développement de l'anxiété. Bien que les Inuits du Nunavik sont parmi les plus exposés aux contaminants environnementaux dans le monde et semble particulièrement à risque de développer des troubles intériorisés, la prévalence de l'anxiété et ses facteurs de risque demeurent à être clarifié dans cette population. Les corrélats neuronaux pouvant sous-tendre les liens entre une exposition aux contaminants environnementaux et l'anxiété chez l'humain demeure aussi à être étudié. Le premier article de ma thèse présente une revue de littérature afin de mettre en lumière les associations entre les troubles intériorisés et une exposition prénatale ainsi que postnatale au plomb, au mercure et aux biphényles polychlorés (BPC) dans diverses populations. Le deuxième article étudie empiriquement la présence d'anxiété auprès des adolescents Inuit du Nunavik ainsi que ses principaux facteurs de risque lors du développement, dont l'exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux. Cette étude a permis de confirmer des niveaux d'anxiété très élevé et de souligner les facteurs de risque pouvant y contribuer tels qu'être une femme, avoir un moindre quotient intellectuel, être plus exposé au mercure durant les périodes prénatale et postnatale, vivre davantage d'insécurité alimentaire, avoir un plus faible apport vitaminique et avoir été victime davantage d'intimidation. Finalement, le troisième article examine le fonctionnement du circuit neuronal de la peur avec l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), grâce à une tâche de conditionnement et d'extinction de la peur, selon l'exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux. Des différences d'activation dans le cortex préfrontal ont ainsi été retrouvées, soit pour l'exposition prénatale aux BPC dans le cortex orbitofrontal lors du conditionnement ainsi que lors de l'extinction pour l'exposition prénatale au mercure dans le cortex cingulaire antérieur et l'exposition présente au plomb dans le cortex préfrontal dorsolatéral. Tous ces résultats convergent vers des pistes intéressantes pour la compréhension, la prévention et l'intervention.

**Mots clés :** anxiété, facteurs de risque, Inuits du Nunavik, circuit neuronal de la peur, IRMf, conditionnement et extinction de la peur, mercure, plomb, BPC

### **Abstract**

Anxiety and exposure to environmental contaminants are currently two major international issues in public health. Inuit of Nunavik appear at risk of developing psychological difficulties and more prone to be exposed to environmental contaminants. Several studies have empirically examined the development of anxiety, namely its neural correlates, as well as its risk factors. Environmental contaminants have recently emerged as contributing to the development of internalized disorders. The generalization of such risk factors remains to be validated within the Inuit population of Nunavik. Although closely related to anxiety, the relationship between exposure to environmental contaminants during development and the functioning of the neural circuit of fear remains to be examined. First, we reviewed the literature about association of internalized symptoms-related with prenatal and postnatal exposure to lead, mercury and polychlorinated biphenyls (PCB) in various populations. Next, we empirically examined anxiety levels in adolescent Inuit population of Nunavik and his risk factors, included environmental contaminants. This allowed to highlight very high levels of anxiety, as well as the implication of several risk factors, such as being a woman, higher exposure to mercury during prenatal and postnatal periods, more food insecurity, lower vitamin intake and more bullying experiences. Finally, we explored the functioning of the neural circuitry of fear with a task of conditioning and extinguishing fear, using functional magnetic resonance imaging, according to prenatal and postnatal exposure to environmental contaminants. Activation differences in prefrontal cortex were found, which are in the orbitofrontal cortex for prenatal exposure to PCB during fear conditioning, as well as during fear extinction in the anterior cingular cortex for prenatal exposure to mercury and in the dorsolateral prefrontal cortex for current lead exposure. All these results converge on interesting avenues for understanding, prevention and intervention.

**Keywords:** anxiety, risk factors, Inuit of Nunavik, neural circuit of fear, fMRI, conditioning and extinction of fear, mercury, lead, PCB

## Table des matières

Résumé.....	1
Abstract.....	2
Table des matières .....	3
Liste des tableaux .....	6
Liste des figures .....	7
Liste des abréviations .....	8
Dédicace.....	9
Remerciements .....	10
Chapitre 1 : Introduction	
1.1 Mise en contexte .....	12
1.2 Anxiété dans la population générale	
1.2.1. Définition.....	13
1.2.2. Prévalence et évolution.....	13
1.2.3. Facteurs de risque dans la population générale.....	14
1.3 Anxiété dans les populations autochtones	
1.3.1. Prévalence de l’anxiété.....	15
1.3.2 Facteurs de risques dans les populations autochtones.....	16

1.4. Contaminants environnementaux comme facteurs de risque	
1.4.1 Mercure, plomb, biphényles polychlorés (BPC).....	18
1.4.2 Sources d'exposition.....	18
1.4.3 Voies d'exposition et mécanismes d'action.....	19
1.4.4 Périodes d'exposition.....	20
1.4.5 Contaminants environnementaux et anxiété.....	21
1.4.6 Contaminants environnementaux et anxiété chez les Inuits du Nunavik....	23
1.5. Anxiété et circuit neuronal de la peur	
1.5.1. Circuit neuronal de la peur.....	24
1.5.2 Paradigmes de conditionnement et d'extinction de la peur.....	25
1.5.3 Contaminants environnementaux et corrélats neuronaux.....	26
1.6. Objectifs et hypothèses de la présente thèse	
1.6.1 Objectifs généraux.....	27
1.6.2 Objectif et hypothèse de l'article 1.....	27
1.6.3 Objectif et hypothèse de l'article 2 .....	28
1.6.4 Objectif et hypothèse de l'article 3 .....	28
Chapitre 2: Articles	
2.1 Premier article: Exposition aux contaminants environnementaux comme facteur de risque au développement des troubles intériorisés.....	31
2.2. Deuxième article: Risk Factors for Developing Anxiety in Inuit Adolescents from Nunavik.....	87
2.3. Troisième article: Emotional Processing of Fear and Exposure to Environmental Contaminants in Inuit Adolescents from Nunavik: an fMRI Study.....	134

## Chapitre 3: Discussion

### 3.1. Résumé et discussion des résultats

3.1.1. Facteurs de risque de l'anxiété chez les jeunes Inuits du Nunavik.....177

3.1.2. Corrélats neuronaux de l'exposition aux contaminants  
environnementaux.....178

3.1.3. Discussion des corrélats neuronaux d'une exposition aux contaminants  
environnementaux (Étude 3) en lien avec l'anxiété et ses facteurs de risques  
(Étude 2).....178

### 3.2. Forces et limites

3.2.1. Sélection des participants.....183

3.2.2. Mesures utilisées.....185

3.2.3. Type de devis de recherche.....187

3.2.4. L'anxiété comme construit.....188

### 3.3. Perspectives

3.3.1. Historicisation des vulnérabilités.....190

3.3.2. Enjeux éthiques de la recherche visant les peuples autochtones.....192

3.3.3. Pistes d'intervention.....195

3.4. Conclusion.....198

Références bibliographiques.....199

Annexes.....251

## Liste des tableaux

Article 1 : Exposition aux contaminants environnementaux comme facteur de risque au développement des troubles intérieurs

Table 1. Exposition au plomb et troubles intérieurs

Table 2. Exposition au mercure et troubles intérieurs

Table 3. Exposition aux biphényles polychlorés et troubles intérieurs

Article 2 : Risk Factors for Developing Anxiety in Inuit Adolescents from Nunavik

Table 1. Descriptives statistics for the study sample

Table 2. Descriptives statistics for anxiety outcomes

Table 3. Pearson correlation coefficients between risk factors and anxiety indicators

Table 4. Childhood period predictors of anxiety in Inuit adolescents

Table 5. Adolescence period predictors of anxiety in Inuit adolescents

Table 6. Hierarchical regression analysis predicting anxiety in Inuit adolescents

Article 3 : Emotional Processing of Fear in the Inuit Adolescent population of Nunavik and Environmental Contaminants Exposure: an fMRI Study

Table 1. Descriptive statistics for the study sample

Table 2a. Peak Voxels during conditioning and extinction (without covariables)

Table 2b. Peak Voxels during conditioning and extinction (with covariables)

Table 3. Descriptive statistics of the 3 exposures groups

## Liste des figures

Article 1 : Exposition aux contaminants environnementaux comme facteur de risque au développement des troubles intérieurs

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

Article 2 : Risk Factors for Developing Anxiety in Inuit Adolescents from Nunavik

Figure 1. Timeline of the participant recruitment and follow-ups

Article 3 : Emotional Processing of Fear in the Inuit Adolescent population of Nunavik and Environmental Contaminants Exposure: an fMRI Study

Figure 1. Schematic depiction of the fear conditioning task

Figure 2. Right OFC (BA47) brain activation during conditioning with respect to cord PCB blood concentration

Figure 3. ACC (BA 24) activations during extinction for cord Hg blood concentration

Figure 4. Dorsolateral right PFC (BA9) activations during extinction for current Pb blood concentration



## Liste des abréviations

BA : Aire de Brodmann

BPC : Biphényles polychlorés

CCA : Cortex cingulaire antérieur

COF : Cortex orbitofrontal

CPF : Cortex préfrontal

QI : Quotient intellectuel

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

SC : Stimulus conditionné

SCARED : ‘Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders’

SI : Stimulus inconditionné

STAI : ‘State-Trait Anxiety Inventory’

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TSPT : Trouble de stress post-traumatique

*À mon petit frère Pascal, décédé en juillet 2018, pour toute la joie de vivre et l'amour que tu m'as transmis, ce qui me permet maintenant de vivre sans toi et de m'offrir en partage.*

*À mon amie d'enfance Valérie, décédée en juin 2018, pour toute la force en ses convictions et la liberté d'esprit qu'elle m'inspire afin de demeurer intègre à mes valeurs.*

## Remerciements

J'aimerais offrir mes sincères remerciements à tous ceux et celles qui m'ont accompagnée et soutenue dans ma vie. Votre précieuse présence lors des dernières années m'a permis de cheminer lors de mon parcours doctoral avec résilience et gratitude.

Tout d'abord, je veux remercier tous les membres de ma famille d'être là, en toute simplicité et authenticité. Je remercie ma mère pour son amour inconditionnel et sa présence sécurisante, mon père pour sa bienveillance et sa spiritualité inspirante, ma belle-mère pour sa douceur et son ouverture d'esprit, mon petit frère pour sa joie de vivre et sa vivacité d'esprit, ma petite sœur pour son authenticité et son courage, mes grands-parents pour leur générosité et leur dévotion, ma tante Annie pour sa profondeur d'esprit et sa franchise, ma tante Lise pour son ouverture du cœur et sa résilience, mon oncle Philippe pour son humour et son authenticité, mon cousin Zoran pour sa compassion, mon cousin Philippe pour sa spontanéité, ainsi que mes cousines Sayana pour sa gentillesse et Ariane pour sa présence authentique empreinte d'affection.

J'aimerais remercier mon autre famille, soit mes précieuses et précieux ami(e)s. Chacun(e) sont pour moi un ancrage et une profonde inspiration dans cette existence. Je remercie de tout cœur les profonds liens qui nous unissent qui me rappelle ce qui est important de telle sorte que mon parcours doctoral a pu se faire en harmonie avec mes valeurs et avec douceur malgré les nombreux défis. Concernant la solidarité dans mon parcours doctoral, j'aimerais spécialement remercier mes amies et anciennes collègues Jessica, Sabrina, Gaëlle et Mélissa qui m'ont inspirée de par leur curiosité intellectuelle et leur détermination dans leurs propres études doctorales. Suite à la démission de mon ancienne directrice Françoise Maheu et à la fermeture de son laboratoire, Mélissa a su m'offrir généreusement son aide et son soutien dans le processus d'analyse en neuroimagerie.

J'aimerais remercier de tout cœur mes directeurs de thèse Franco Lepore pour sa présence d'ange gardien depuis le début de mon baccalauréat et Dave Saint-Amour pour sa très précieuse guidance minutieuse et son profond humanisme.

## **Chapitre 1**

### **Introduction**

## 1.1. Mise en contexte

La population mondiale est à risque d'être exposée aux contaminants environnementaux et aux troubles anxieux, mais certaines populations sont plus à risque. C'est le cas des Inuits du Nunavik qui sont malheureusement parmi les plus exposés au monde aux contaminants environnementaux. En effet, les courants océaniques et atmosphériques acheminent en grande quantité les contaminants générés mondialement vers le Nord-du-Québec. Ainsi, ils s'accumulent et s'amplifient à travers la chaîne alimentaire, rendant la base même de leur nourriture traditionnelle une source de contamination importante. Des études épidémiologiques suggèrent qu'une exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux contribuerait à l'apparition de symptômes intériorisés, particulièrement concernant une exposition prénatale au mercure et récente au plomb. Les liens entre l'exposition aux contaminants environnementaux et la sphère émotionnelle demeure néanmoins à être clarifiés, particulièrement concernant les corrélats neuronaux et l'intégration des autres facteurs de risque des troubles intériorisés en jeu. Les conséquences post coloniales, dont la grande disparité socioéconomique, ainsi que les hauts taux suicidaires semblent indiquer que les Inuits sont particulièrement à risque de souffrir de troubles intériorisés. Étant donné que les troubles anxieux surviennent typiquement à la fin de l'enfance et atteignent un sommet à l'adolescence, il est important de comprendre les facteurs de risque lors du développement, tel que l'exposition aux contaminants environnementaux, afin de cibler des interventions efficaces pouvant minimiser la cristallisation des troubles anxieux à l'âge adulte.

Le but de cette thèse est donc d'examiner la contribution d'une exposition prénatale et postnatale au plomb, au mercure et aux BPC dans le développement de l'anxiété auprès une population particulièrement à risque, soit les adolescents Inuit du Nunavik. Au niveau psychologique, il s'agit d'examiner les niveaux d'anxiété dans cette population et les facteurs de risque associés lors du développement, incluant l'exposition aux contaminants environnementaux. Au niveau neuronal, cette thèse vise à étudier les différences d'activation dans le fonctionnement du circuit neuronal de la peur selon l'exposition prénatale et postnatale au plomb, au mercure et aux BPC, en utilisant une tâche de

conditionnement et d'extinction de la peur, lors d'une séance d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

## **1.2. Anxiété dans la population générale**

### **1.2.1. Définition**

L'anxiété est une émotion caractérisée par des sentiments de tension, des inquiétudes et des changements physiques, généralement accompagnés de pensées ou de préoccupations intrusives récurrentes ainsi que de l'évitement. Les troubles anxieux ont comme caractéristiques communes une peur excessive, soit une réponse du système nerveux autonome et émotionnel face à une menace imminente perçue (lutte ou fuite), et de l'anxiété, soit l'anticipation d'une menace. La cinquième et plus récente version du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) (APA, 2013) a retiré le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et le trouble de stress post-traumatique (TSPT) du chapitre sur les troubles anxieux et les ont placés dans deux chapitres distincts. Le chapitre sur les troubles anxieux est organisé de manière développementale, les troubles étant ordonnés selon l'âge typique d'apparition: trouble d'anxiété de séparation, mutisme sélectif, phobie spécifique, trouble d'anxiété sociale, trouble panique, agoraphobie et trouble d'anxiété généralisé. Les troubles anxieux amènent un dysfonctionnement, soit une détresse émotionnelle handicapante, une mauvaise qualité de vie, une altération du fonctionnement social, familial et/ou scolaire (Kessler, Foster, Saunders, & Stang, 1995; Velting & Albano, 2001). Les troubles anxieux sont aussi associés à des coûts socioéconomiques élevés (Kim-Cohen et al., 2003; Rapee, Schniering, & Hudson, 2009).

### **1.2.2. Prévalence et évolution**

La prévalence à vie des troubles anxieux en Amérique du Nord est estimée à 28,8% et l'âge médian d'apparition est de 11 ans (Kessler, Berglund, et al., 2005). La prévalence des troubles anxieux atteint généralement un sommet à l'adolescence, pour se cristalliser à l'âge adulte (Costello, Mustillo, Erkanli, Keeler, & Angold, 2003; Kessler, Chiu, Demler, &

Walters, 2005; Kovacs & Devlin, 1998). Selon les critères DSM-III et DSM-IV, les troubles anxieux sont parmi les troubles psychiatriques les plus fréquents chez les enfants et les adolescents, avec des estimations allant de 8,3 à 27% (Costello, Egger, & Angold, 2004). Les troubles anxieux se développent donc typiquement au cours de l'enfance et l'adolescence, provoquant un dysfonctionnement marqué et un risque élevé de développer une psychopathologie à l'âge adulte, particulièrement des troubles intériorisés pouvant mener au suicide (Avenevoli & Merikangas, 2006; Beesdo, Knappe, & Pine, 2009; Hirshfeld-Becker, Micco, Simoes, & Henin, 2008; Stein et al., 2001). En effet, l'anxiété et la dépression ont une forte relation et sont donc ainsi souvent regroupées sous le terme large de troubles intériorisés. L'anxiété précède typiquement la dépression, bien que ceux-ci partagent de nombreux symptômes communs pouvant être expérimentés au même moment (Costello et al., 2003; Wilkinson, 2009; Zahn-Waxler, Klimes-Dougan, & Slattery, 2000).

La revue de littérature présentée au chapitre suivant expose les troubles intériorisés de façon plus large. Les deux articles empiriques de cette thèse se concentrent sur l'anxiété, particulièrement en raison de sa forte prévalence dans la population adolescente et de l'implication du circuit neuronal de la peur étant davantage connu dans le développement de l'anxiété. Étant donné que les troubles anxieux constitue un problème majeur à l'échelle internationale et qu'ils commencent tôt dans la vie, la prévention chez les jeunes devrait être une priorité pour la santé publique (Waddell, McEwan, DeV. Peters, Hua, & Garland, 2007). Cette thèse vise donc à cibler une population à risque, soit les jeunes inuits du Nunavik, afin de mieux comprendre le développement de leur anxiété et les facteurs de risque en jeu, de la naissance à la fin de l'adolescence, dans le but d'orienter des mesures préventives.

### **1.2.3. Facteurs de risque dans la population générale**

L'apparition des troubles anxieux résulte d'une interaction complexe et dynamique entre des facteurs de risque extrinsèques/environnementaux et intrinsèques/génétiques (Allen & Dahl, 2015; Franić, Middeldorp, Dolan, Ligthart, & Boomsma, 2010; Hicks,

DiRago, Iacono, & McGue, 2009; Nugent, Tyrka, Carpenter, & Price, 2011). Ces facteurs de risque intrinsèques comprennent principalement l'hérédité et la génétique ainsi que le genre et le tempérament. Quant aux facteurs de risque extrinsèques, ils comprennent principalement l'adversité, l'environnement familial et scolaire, les événements traumatiques vécus, la consommation de drogues et d'alcool, l'alimentation, le niveau socioéconomique et l'appartenance ethnique. La revue de littérature présentée dans cette thèse approfondie l'implication de ces facteurs de risque au développement des troubles intériorisés, en plus des contaminants environnementaux. Plus récemment, il est aussi connu que la déficience nutritionnelle et les contaminants environnementaux, tels que les métaux lourds, impacteraient l'axe bidirectionnel cerveau-intestin via le microbiote intestinal (Breton et al., 2013; Ghaisas, Maher, & Kanthasamy, 2016), ce qui contribuerait à l'apparition d'anxiété (Foster & McVey Neufeld, 2013; Luna & Foster, 2015; Malan-Muller S. et al., 2018; Schnorr & Bachner, 2016; Walker & Lawley, 2013).

### **1.3. Anxiété dans les populations autochtones**

#### **1.3.1. Prévalence de l'anxiété**

Les populations autochtones semblent plus à risque que la population générale de développer des troubles émotionnels tels que l'anxiété, mais il n'y a pas un portrait clair de la situation étant donné le manque de données empiriques (Adermann & Campbell, 2007; Zvolensky, McNeil, Porter, & Stewart, 2001). Il est tout de même rapporté chez les populations autochtones davantage de suicide chez les jeunes, de détresse psychologique et de problèmes de santé physique que chez les jeunes non autochtones (Andersson, Shea, Amaratunga, McGuire, & Sioui, 2010; Salée, 2006).

La Constitution canadienne distingue trois groupes de peuples autochtones, soit les Premières nations, les Inuits et les Métis. Au courant de la dernière décennie, le bien-être mental a été soulevé comme étant particulièrement problématique chez les communautés inuites du Canada selon l'Inuit Tapiriit Kanatami, l'organisation inuite nationale du Canada (Alianait, 2007). En effet, en 2007 et 2008, sur 1710 Inuits parmi 25 communautés du



Nunavut, 14% ont déclaré être anxieux tout le temps ou la plupart du temps (Galloway, Saudny, & Egeland, 2012). Les Inuits du Nunavik ont rapporté des niveaux élevés de détresse émotionnelle, dont de l'anxiété et des symptômes de TSPT, qui semblent augmenter et apparaître à un âge plus jeune au cours de la dernière décennie (Lessard, Bergeron, Fournier, Bruneau, & des Autochtones, 2008). À la lumière de l'Enquête régionale sur la santé des Premières nations et des Inuits du Canada, 17% des enfants autochtones souffrent davantage de détresse émotionnelle que les autres enfants et celle-ci augmente avec l'âge (MacMillan et al., 2010).

### **1.3.2 Facteurs de risque dans les populations autochtones**

Comparativement à la population générale, les communautés des Premières nations, des Inuits et des Métis semblent être exposées à davantage de facteurs de risque les rendant vulnérable au développement de troubles anxieux. En effet, des conditions de vie défavorables ont été identifiées par la Commission royale sur les peuples autochtones en 1996, ce qui contribueraient à la violence domestique, à la délinquance, aux problèmes de santé physique et psychologique chez les enfants et les adultes (Canada, 1996). Voici quelques statistiques reflétant la disparité socioéconomique touchant les peuples autochtones concernant spécifiquement les Inuits : En 2000, le revenu des femmes inuites représentait 82% du revenu des femmes canadiennes et le revenu des hommes inuits représentait 60% du revenu des hommes canadiens (Kanatami, 2007); Le panier alimentaire standard en 2006 était 57% plus cher au Nunavik qu'à la ville de Québec (Duhaim, 2009); À Kuujuaq, la pauvreté touche 55% des ménages, 68% de la population, 74% des enfants et 71% des femmes (Chabot, 2004); Globalement, au Nunavik, la pauvreté affecte 20 à 30% des ménages en 2001 et 21 à 28% en 2005, soit deux à trois fois plus élevé qu'à la ville de Québec (Duhaim, 2009); 68% des familles inuites du Nunavut ayant un revenu faible à moyen et 40% ayant un revenu moyen à élevé vivent de l'insécurité alimentaire (Ledrou & Gervais, 2005); 30% des enfants inuits du Nunavik connaissent une insécurité alimentaire (HealthCanada, 2007); 68% des Inuits du Nunavik vivent dans des logements surpeuplés en 2001 (Duhaim, 2009).

Outre les conditions de vie matérielles plus défavorisées pour les Inuits que les caucasiens, les jeunes Inuits sont aussi fréquemment exposés à la violence familiale à l'instabilité familiale, puis à la séparation de leurs parents pendant l'enfance et à la monoparentalité (Anderson & Mayes, 2010; Salée, 2006). La surreprésentation des autochtones au sein du système judiciaire peut d'ailleurs contribuer à l'anxiété via l'expérience traumatique, le stress parental et la rupture de la famille (Perreault, 2011). En 2016, 25% des prisonniers fédéraux étaient autochtones, alors qu'ils représentent seulement 4,3% de la population du pays (Sapers, 2016). Le taux de détenus autochtones a d'ailleurs augmenté au Canada de 50% entre 2005 et 2015 (Sapers, 2016). La croissance la plus prononcée des détenus sous responsabilité fédérale est celle des femmes car elle a doublé pour maintenant atteindre 35,5% des détenus féminins (Sapers, 2016). Les enfants autochtones sont également surreprésentés parmi le système de protection de la jeunesse au Canada. Ils sont d'ailleurs deux fois plus susceptibles d'être placés en famille d'accueil que les caucasiens, représentant ainsi la moitié des enfants en famille d'accueil en 2011 (Canada, 2013a; Trocmé, Knoke, & Blackstock, 2004).

Les jeunes autochtones sont à risque de vivre de l'adversité, particulièrement les jeunes femmes. En effet, on estime que 13% d'entre elles, âgées de 15 ans et plus au Canada, ont signalé en 2009 avoir été victimes de violence (Brennan, 2011). Les autochtones au Canada sont aussi à risque d'avoir des comportements addictifs comme l'abus d'alcool et de substances, ce qui semble résulter des expériences traumatiques intergénérationnelles, de la perte de culture et de la connexion à la terre (Chansonneuve, 2007; Kirmayer, Brass, & Tait, 2000). En outre, les jeunes autochtones semble utiliser fréquemment l'alcool et les drogues comme mécanisme d'adaptation pour améliorer temporairement leur humeur, ainsi que pour réduire des tensions et des sensations corporelles dans des situations sociales pouvant être anxiogènes (Mushquash, Stewart, Mushquash, Comeau, & McGrath, 2014). La mort soudaine d'un proche est également un facteur de risque important pour l'anxiété, en particulier pour le syndrome de stress post-traumatique (Breslau et al., 1998). Les populations des Premières nations, des Inuits et des Métis sont plus susceptibles de mourir de suicide et de blessures involontaires que la population générale, en particulier les jeunes (Pike, McDonald, Piedt, & Macpherson,

2014). Les taux de suicide sont 5 à 7 fois plus élevés chez les jeunes des Premières nations comparativement aux moyennes nationales et, pour les Inuits spécifiquement, il est 11 fois plus élevé, ce qui est parmi les taux de suicide les plus élevés au monde (Canada, 2013c; Haggarty, Cernovsky, Kermeen, & Merskey, 2000).

## **1.4. Contaminants environnementaux comme facteur de risque**

### **1.4.1 Mercure, Plomb, BPC**

Les contaminants environnementaux sont des substances introduites de façon accidentelle ou délibérée dans l'environnement et pouvant nuire à la flore et la faune dont l'humain (Canada, 2013b). Les contaminants environnementaux parmi les plus communs sont les métaux lourds, tels que le plomb et le mercure, puis les organochlorés, tels que les BPC. Depuis les années 1970, une sensibilisation aux effets néfastes d'une exposition au mercure, au plomb et aux BPC a permis au Canada de diminuer leur utilisation et leur émission dans l'environnement, mais ceux-ci demeurent malgré tout omniprésents (Canada, 2005, 2013b; Safe, 1994). La convention de Stockholm, signée en 2011 par 151 pays, a aussi permis de réduire les BPC. Suite au premier rapport à l'échelle mondiale de la contamination au mercure (Global Mercury Assessment Report), l'Union Européenne a aussi adopté des stratégies visant à diminuer les émissions de mercure de source industrielle (Branch, 2008; Pirrone et al., 2010). Malgré ces initiatives, les métaux lourds et les organochlorés demeurent omniprésents en raison de certains phénomènes en lien avec les activités anthropiques qui perdurent (p.ex. pollution, déforestation, réchauffement climatique) (Evans et al., 2005; Pacyna et al., 2010).

### **1.4.2 Sources d'exposition**

Les BPC sont des produits chimiques industriels qui ont été utilisés massivement au Canada pendant plus de quarante ans à partir des années 1930. Ils sont alors 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). Ce n'est qu'en 1977 que leur utilisation va cesser avec la Loi canadienne sur la protection de l'environnement en raison de leurs importants effets toxicologiques (Canada, 2005). Néanmoins, ils sont toujours présents, principalement dans la nourriture, dans l'air, et dans l'eau à cause de leur stabilité chimique, de leur résistance à la biodégradation et de leur semi-volatilité (Safe, 1994).

Contrairement aux BPC, le mercure et le plomb se retrouvent naturellement dans l'environnement, mais leur utilisation anthropique a augmenté drastiquement leur concentration et leur présence dans plusieurs milieux: l'air, l'eau, les sols, les aliments, la poussière et dans divers produits industriels (Canada, 2013b; Clarkson & Magos, 2006; Roulet et al., 1999; Tong, Schirnding, & Prapamontol, 2000). Le mercure se retrouve sous trois formes chimiques non statiques. 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) (Canada, 2013b; 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. On le retrouve aussi dans les batteries, les additifs d'essence et les munitions (Canada, 2013b; Tong et al., 2000).

### **1.4.3 Voies d'exposition et mécanismes d'action**

Le plomb, le mercure et les BPC peuvent être emmagasinés et demeurer plusieurs années dans l'environnement grâce à leur forte résistance à la dégradation. De plus, la concentration de ceux-ci dans les organismes vivants (bioconcentration) est exacerbée suite à l'absorption et à l'accumulation de ceux-ci dans les tissus (bioaccumulation). Puis, lorsque des organismes vivants contaminés sont ingérés par ceux d'un niveau trophique antérieur, la concentration des contaminants s'accumule de plus belle dans l'organisme hôte

(bioamplification). En étant en haut de la chaîne alimentaire, l'humain absorbe ainsi les concentrations les plus importantes de contaminants environnementaux par voie orale et il les accumule dans son organisme (Tchounwou, Ayensu, Ninashvili, & Sutton, 2003). Le plomb, le méthylmercure et les BPC traversent facilement la peau, les systèmes respiratoire et gastro-intestinal, et se rendent aisément au cerveau où ils s'accumulent en grande quantité (Castoldi et al., 2008; Cecil, 2011; Clarkson & Magos, 2006; Dewailly et al., 1996; Sanchez, 2018). Plus précisément, le méthylmercure traverse la barrière hématoencéphalique par transport actif en se liant à la L-cystéine (Clarkson, 1972; Yin et al., 2008). Les BPC la traverse aussi facilement, en grande partie car ils sont des agonistes des récepteurs d'aryl d'hydrocarbonés (Carrier, 1995). Le plomb, lui, se diffuse de manière passive grâce à sa forte liposolubilité (Pattee & Pain, 2003; Verstraeten, Aimo, & Oteiza, 2008).

#### **1.4.4. Périodes d'exposition**

Pour toute structure cérébrale, certaines périodes critiques ponctuent son développement afin de lui permettre d'atteindre un niveau de maturité fonctionnelle optimal. Cette plasticité cérébrale entraîne des changements importants (notamment, la migration des cellules nerveuses et l'élagage synaptique) et constitue ainsi une fenêtre de vulnérabilité ou d'opportunité importante pour la structure cérébrale qui devient alors plus susceptible aux influences de l'environnement (Korgan, Green, Perrot, & Esser, 2014; Lupien et al., 2011). La période prénatale est une fenêtre de vulnérabilité majeure en ce qui concerne des régions clés dans la régulation émotionnelle, plus particulièrement en ce qui concerne les régions limbiques (hippocampe, amygdale) et le CPF (Cecil, 2011; Korgan et al., 2014; Lidsky & Schneider, 2003; Lupien, Juster, Raymond, & Marin, 2018). L'hippocampe se développe jusqu'à l'âge de 2-3 ans, tandis que l'essentiel de la structure amygdalienne se développe prénatalement et se paufine jusqu'au début de l'âge adulte, soit dans la vingtaine (Lupien et al., 2018; Ulupinar, 2009). Des altérations guettent aussi le cortex préfrontal (CPF) (incluant le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal), car bien que cette région entreprenne le gros de sa plasticité cérébrale au début de l'adolescence, soit entre 8 et 25 ans, sa structure de base est établie dès la gestation (Lupien

et al., 2018). Le CPF est donc non seulement à risque lors de la gestation, mais il continue de l'être au moment de sa fenêtre de vulnérabilité à l'adolescence.

Dans le cas des Inuits du Nunavik, ils sont exposés chroniquement à des taux élevés de contaminants environnementaux tout au long de leur vie et particulièrement lors de la gestation. Ainsi, en plus d'être plus vulnérables aux contaminants environnementaux, les fœtus y sont plus exposés (Lidsky & Schneider, 2003), car leurs barrières hématoencéphalique et placentaire sont immatures (Ettinger, Hu, & Hernandez-Avila, 2007; Haefliger et al., 2009). Durant la gestation, les contaminants environnementaux emmagasinés dans le corps de la mère passent donc la barrière placentaire poreuse pour atteindre directement le fœtus. Ensuite, l'allaitement continue d'exposer le nourrisson aux contaminants environnementaux en grande quantité (Ettinger et al., 2007). Puis, lors de l'enfance, en raison de leurs déplacements en position basse et des fréquents contacts oraux avec leur environnement, les enfants sont aussi plus à risque d'être exposés aux contaminants. Les enfants ont aussi une absorption accrue des contaminants ainsi ingérés dans la voie gastro-intestinale, soit jusqu'à 50% comparativement à 20-30% pour les adultes (Lidsky & Schneider, 2003).

#### 1.4.5 Contaminants environnementaux et anxiété

L'exposition prénatale et postnatale au plomb, au mercure et aux BPC est bien connu comme étant associé aux dysfonctions cognitives et comportementales chez les enfants et les adultes. Cette exposition affecte le **quotient intellectuel** (*Plomb* (Canfield et al., 2003; Chiodo, Jacobson, & Jacobson, 2004; Jusko et al., 2007; Téllez-Rojo et al., 2006) / *Mercur*e (Crump, Kjellström, Shipp, Silvers, & Stewart, 1998; Kjellström et al., 1989; Myers et al., 2009) / *BPC* (Jacobson & Jacobson, 1996; Lai, Guo, Guo, & Hsu, 2001; Stewart et al., 2008; Walkowiak et al., 2001), l'**attention** (*Plomb* (David M Fergusson, Horwood, & Lynskey, 1993; Needleman et al., 1979; Roy et al., 2009; Surkan et al., 2007; Walkowiak et al., 1998) / *Mercur*e (Debes, Budtz-Jørgensen, Weihe, White, & Grandjean, 2006; Grandjean et al., 1997; Myers et al., 2009) / *BPC* (Jacobson & Jacobson, 2003), la **mémoire** (*Plomb* (Boucher et al., 2009; Chiodo et al., 2004; Surkan et al., 2007) / *Mercur*e

(Grandjean et al., 1997)/ *BPC* (Grandjean et al., 2001; Jacobson & Jacobson, 2003; Jacobson, Jacobson, Padgett, Brumitt, & Billings, 1992) et le **développement psychomoteur** (*Plomb* (Chiodo et al., 2004; Haeffliger et al., 2009; Ris, Dietrich, Succop, Berger, & Bornschein, 2004; Téllez-Rojo et al., 2006) / *Mercurie* (Debes et al., 2006; Harada, 1995; Myers et al., 2009; Ninomiya, Ohmori, Hashimoto, Tsuruta, & Ekino, 1995; Yokoo et al., 2003)/ *BPC* (Gladen et al., 1988; Lai et al., 2001; Walkowiak et al., 2001).

Plus récemment et bien que moins connue, l'influence de ces contaminants sur la sphère émotionnelle a aussi été investiguée, ce qui a permis de constater qu'une exposition à ces trois contaminants environnementaux semble liée au développement de symptômes anxieux et dépressifs. Les détails de tels liens entre le mercure, le plomb et les BPC avec les troubles intériorisés sont élaborés dans l'article 1 (revue de la littérature) au chapitre 2 de cette thèse (Lamoureux-Tremblay, Suffren, Maheu, & Saint-Amour, 2016). Il est maintenant connue que certains de ces effets en lien avec une exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux sont latents, c'est-à-dire que des symptômes deviennent apparants seulement ultérieurement, tel qu'à l'âge adulte (Grandjean et al., 2019). Une étude longitudinale prospective est alors d'autant plus pertinente puisque les contaminants environnementaux, dès qu'ils sont absorbés (par exemple, lors de la gestation), peuvent s'accumuler dans les os et les tissus durant des décennies avant d'être libéré à diverses étapes de la vie, telle qu'à l'adolescence (Cecil, 2011; Ettinger et al., 2007; Lidsky & Schneider, 2003). Ainsi, plus la neurotoxicité est importante et prolongée durant la période prénatale, l'enfance et l'adolescence, plus les régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle peuvent être affectées. Étant donné le développement tardif des régions du CPF, des altérations dans son fonctionnement pourraient fort probablement être observables seulement à la fin de l'adolescence.

#### **1.4.6. Contaminants environnementaux et anxiété chez les Inuits du Nunavik**

Bien qu'ils soient éloignés des grands centres industrialisés, les communautés autochtones sont généralement davantage exposées aux contaminants environnementaux,

particulièrement les Inuits du Nunavik (Muckle, Ayotte, Dewailly, Jacobson, & Jacobson, 2001). En effet, l'analyse des concentrations sanguines révèle que les Inuits du Nunavik sont 2 à 3 fois plus exposés au plomb et aux BPC que la population au sud du Québec, et 15 à 20 fois plus exposé au mercure (Dewailly et al., 1996; Rhainds, Levallois, Dewailly, & Ayotte, 1999). Plusieurs causes contribuent à une exposition accrue à ces contaminants. Premièrement, les contaminants environnementaux sont amenés des centres urbains, tel que de l'Asie et de l'Amérique, directement vers le Nord-du-Québec via les courants atmosphériques et atmosphériques (Barrie et al., 1992). Les contaminants, particulièrement le mercure et les BPC, s'accumulent et s'amplifient ainsi dans le réseau trophique. Les Inuits, en haut de la chaîne alimentaire, sont ainsi exposés à des doses massives de contaminants par leur mode d'alimentation traditionnel, surtout en mangeant des poissons et des mammifères marins (Dewailly, Blanchet, Gingras, Lemieux, & Holub, 2003; Donaldson et al., 2010; Richardson & Currie, 1992). L'exposition au plomb est quant à elle davantage expliquée par l'utilisation de munition contenant du plomb (Couture et al., 2012). De plus, des caractéristiques physico-biologiques spécifiques à l'écosystème arctique, combinés aux récents changements climatiques, engendrent une cascade d'évènements qui augmente la concentration des contaminants dans l'environnement. Par exemple, la fonte des glaciers et du pergélisol libère des contaminants emprisonnés, principalement les organochlorés, et crée davantage de milieux prolifères aux microbes transformant le mercure en méthylmercure (Barrie et al., 1992; Macdonald, Harner, & Fyfe, 2005).

Les dysfonctions cognitives, comportementales et sensorielles sont liées à l'exposition au plomb, au mercure et aux BPC chez les Inuits du Nunavik. Par exemple, une exposition prénatale et postnatale au plomb est associée à des difficultés dans la mémoire de travail chez des enfants inuit de 5 ans (Boucher et al., 2009). Une exposition prénatale et postnatale au mercure et aux BPC est aussi associée chez ces enfants à des anomalies cognitives et attentionnelles (Boucher et al., 2010; Boucher et al., 2012; Boucher et al., 2014), ainsi qu'à des déficits neuromoteurs et visuels (Després et al., 2005; Ethier et al., 2012; Saint-Amour et al., 2006). L'influence d'une exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux sur la sphère émotionnelle chez les Inuits du Nunavik



demeure peu connue. Il y a une étude auprès de 110 enfants inuits (5ans) provenant la même cohorte que les participants aux études de cette présente thèse (cord blood monitoring program) qui rapporte davantage d'impulsivité et d'irritabilité en lien avec une plus grande exposition postnatale au plomb (Plusquellec et al., 2010). Cette étude rapporte aussi qu'une exposition prénatale et postnatale aux BPC est associée à davantage de dépression, d'anxiété et moins d'expression émotionnelle positive (Plusquellec et al., 2010).

## **1.5. Anxiété et circuit neuronal de la peur**

### **1.5.1 Circuit neuronal de la peur**

Un dysfonctionnement du circuit neuronal de la peur est lié au risque accru de développer des troubles anxieux (Tottenham & Sheridan, 2009). Le circuit neuronal de la peur englobe l'amygdale, l'hippocampe et le CPF (Akirav & Maroun, 2007; Lissek, 2012; Milad, Rauch, Pitman, & Quirk, 2006; Pine, 2007; Sehmeyer et al., 2011). L'hippocampe antérieur et l'amygdale jouent un rôle central dans le traitement émotionnel en étant impliqués dans l'attention émotionnelle et dans le conditionnement et l'extinction de la peur, c'est à dire dans l'apprentissage associatif entre un indice neutre et un danger imminent (Charney, 2004; Davidson, 2004; Lissek, 2012; Pine, 2003). Spécifiquement, l'amygdale semble impliquée dans le traitement de l'information émotionnelle surtout menaçante, dans la régulation comportementale, ainsi que dans l'acquisition et l'expression d'une réponse émotionnelle comme la peur (Barrett & Armony, 2009; Cheng, Knight, Smith, & Helmstetter, 2006; Davis & Whalen, 2001; Knight, Smith, Cheng, Stein, & Helmstetter, 2004; Labar, Gatenby, Gore, LeDoux, & Phelps, 1998; Shin, Rauch, & Pitman, 2006). Quant au CPF, il est composé de trois sous-régions : dorsolatérale, médiane et ventrale. La portion ventromédiane, incluant l'aire de Brodmann (BA) 9, le cortex orbitofrontal (COF) (BA10, 11 et 12) et l'aire subgéniale du CCA (BA24, 25, 32 et 33), est impliquée dans les processus de régulation émotionnelle, surtout les régions BA24, 25 et 32, de par leurs connexions avec l'amygdale et l'hippocampe antérieur (Davidson, 2004;

Fuster, 2001; Hart & Rubia, 2012). Plus précisément, la portion ventromédiane du CPF semble inhiber l'activité de l'amygdale grâce à un traitement par voie descendante, ce qui permet de diminuer ou d'annuler les réactions émotionnelles lorsque celles-ci ne sont plus adaptées ou ambiguës (Kim, Somerville, Johnstone, Alexander, & Whalen, 2003; Milad et al., 2006; Phelps, Delgado, Nearing, & LeDoux, 2004). Le CPF ventromédian semble d'ailleurs être responsable de l'extinction de la peur (Jay A. Gottfried & Dolan, 2004; LeDoux & Pine, 2016; Milad & Quirk, 2012; Milad et al., 2007; Phelps et al., 2004; Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006).

### **1.5.2. Paradigmes de conditionnement et d'extinction de la peur**

Le fonctionnement du circuit de la peur est souvent évalué avec des paradigmes de conditionnement et d'extinction de la peur (Charney, 2004; Delgado, Nearing, LeDoux, & Phelps, 2008; Lissek et al., 2005; Milad et al., 2006). 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 en raison de son appariement répété avec un stimulus inconditionnel aversif (SI). Cette réponse conditionnée de peur peut être sujette à l'extinction en présentant de manière répétée le SC sans le SI. Une variante de la tâche classique de conditionnement de la peur est le conditionnement discriminatoire, dans lequel 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 au 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 induite par le SC+ versus le SC- (Lissek et al., 2005).

### 1.5.3. Contaminants environnementaux et corrélats neuronaux

Il y a peu d'études concernant l'influence d'une exposition chronique aux contaminants environnementaux sur le cerveau humain. Néanmoins, une exposition plus élevée au plomb durant l'enfance a été associée à des altérations dans les régions cérébrales liées au langage lors d'une tâche langagière, soit une activation moindre dans le cortex frontal gauche et le gyrus temporal médian gauche, ainsi qu'une hyperactivation dans l'aire de Wernicke droite (Yuan et al., 2006). Une exposition au plomb, même à des niveaux faibles et modérés, semble aussi provoquer un dérèglement des mitochondries, ce qui peut entraîner des morts neuronales ainsi que des dysrégulations intra et inter-neuronales (Lidsky & Schneider, 2003). Similairement, une exposition chronique au plomb réduit la protéine kinase C dans l'hippocampe, ce qui peut entraîner des dysfonctions dans la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire (Nihei, McGlothan, Toscano, & Guilarte, 2001). Enfin, une étude sur une tâche motrice et une tâche de stimulation visuelle passive révèle que les jeunes étant plus contaminés au mercure et aux BPC présentent des activations atypiques (p.ex. plus diffuses et dans plus de régions cérébrales) comparativement au groupe ayant une faible exposition à ces deux contaminants (White et al., 2011).

En ce qui concerne les liens entre une exposition aux contaminants environnementaux et les régions cérébrales sous-tendant les troubles intériorisés, les études sont rares. Des études rapportent chez des adultes une diminution du volume du CPF en lien avec des taux de contamination au Pb élevé durant l'enfance (Brubaker, Dietrich, Lanphear, & Cecil, 2010; Cecil, 2011; Cecil et al., 2008). Concernant l'exposition au mercure, une étude en Tomographie par Émission de Positons rapporte un hypermétabolisme du cortex cingulaire postérieur chez un patient adulte empoisonné au mercure (O'Carroll, Masterton, Dougall, Ebmeier, & Goodwin, 1995). Quant aux BPC, ils semblent entraîner des altérations neuronales dans l'hippocampe en diminuant les niveaux de dopamine et de sérotonine, ainsi qu'en augmentant le niveau des dérivés réactifs de l'oxygène (Seegal, Okoniewski, Brosch, & Bemis, 2002; Venkataraman et al., 2007). Ceci semble d'ailleurs provoquer des symptômes anxieux chez les rats (Selvakumar et al., 2013).

## **1.6 Objectifs et hypothèses de la présente thèse**

### **1.6.1 Objectifs généraux**

Cette thèse a pour objectif principal d'évaluer les niveaux d'anxiété dans la population adolescente inuite du Nunavik et d'identifier les facteurs de risque y contribuant, particulièrement l'exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux. Tout d'abord, un portrait global de l'exposition aux contaminants environnements en relation avec la présence de symptômes intériorisés (anxiété, dépression) est dressé dans les populations générales. Dans un second temps, divers facteurs de risque incluant l'exposition aux contaminants environnementaux propre à la population des jeunes Inuits du Nunavik sont étudiés. Puis, dans un troisième temps, le fonctionnement du circuit neuronal de la peur est observé en relation avec l'exposition aux contaminants environnementaux chez les jeunes Inuits du Nunavik. L'identification des facteurs de risque associés à l'anxiété d'une part, et des dysfonctionnements du circuit neuronal associés à l'exposition aux contaminants environnementaux lors du développement d'autre part, permettra éventuellement d'identifier les jeunes étant plus à risque et permettra aussi de développer des interventions ciblées pour minimiser la cristallisation de l'anxiété et sa comorbidité à l'âge adulte.

### **1.6.2 Objectif et hypothèse de l'article 1**

Ainsi, le premier article est une revue de littérature visant à clarifier l'implication d'une exposition prénatale et postnatale comme facteurs de risque non négligeable dans le développement de troubles intériorisés. L'hypothèse est qu'une plus grande exposition au mercure, au plomb et aux BPC durant les périodes prénatale et postnatale contribue à l'apparition et à une intensité plus élevée de symptômes anxieux et dépressifs présent et ultérieur.

### **1.6.3 Objectif et hypothèse de l'article 2**

L'objectif du second article est d'examiner empiriquement dans la population à risque des adolescents inuits les relations entre l'anxiété et des facteurs de risque soulevés dans la revue de littérature de l'article 1, notamment l'exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux, un sujet de préoccupation dans la région arctique du Québec (Nunavik). En identifiant les facteurs de risque de l'anxiété allant de la période prénatale à la fin de l'adolescence, l'hypothèse est que ceux-ci corréleront avec des niveaux d'anxiété plus élevés à la fin de l'adolescence, tel que rapporté dans la littérature générale. Il est postulé que des effets persistants à long terme quant à la présence d'anxiété chez les adolescents Inuits seront liés à une plus grande exposition prénatale aux contaminants environnementaux.

### **1.6.4. Objectif et hypothèse de l'article 3**

Finalement, l'objectif du troisième article est d'examiner pour la première fois les influences d'une exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux sur le circuit neuronal de la peur lors d'une tâche de conditionnement et d'extinction différentiels de la peur durant une séance d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Pour ce faire, les jeunes inuits du Nunavik ont été distribués en tertile selon leurs niveaux d'exposition aux contaminants environnementaux pour observer s'il y a des différences dans l'activation du cortex préfrontal (CPF) et de l'amygdale. Des évaluations subjectives du degré de peur ressentie lors de la présentation de chaque stimulus ont été mesurées durant la passation la tâche. Cette étude a comme hypothèse générale que les jeunes Inuits étant fortement exposés aux contaminants environnementaux lors des périodes prénatale et postnatale auront des patrons d'activation similaire à ce qui a été observé chez les sujets anxieux dans des études préalables, soit une hyperactivation de l'amygdale et une hypoactivation du CPF comparativement au groupe faiblement exposé. Il est prédit que les jeunes modérément exposés auront plutôt une hyperactivation du CPF, tel qu'observé chez les sujets à risque d'anxiété. Comme hypothèses spécifiques, il est attendu que : (1) durant le conditionnement de la peur, des niveaux accrus de

conditionnement différentiel, reflété par de plus fortes réponses en termes d'activations de l'amygdale, sont attendus chez les jeunes Inuit plus exposés aux contaminants environnementaux, particulièrement durant la période prénatale comparativement à ceux faiblement exposés; (2) durant l'extinction, des niveaux diminués de conditionnement différentiel, démontrés par de plus faibles réponses en termes d'activations du CPF, sont attendus chez les jeunes Inuits plus exposés aux contaminants environnementaux, particulièrement durant la période prénatale.

## **Chapitre 2**

### **Articles**

## Article 1

### **L'exposition aux contaminants environnementaux comme un facteur de risque au développement des troubles intériorisés**

**Titre abrégé: Troubles intériorisés et contaminants environnementaux**

*Article publié dans la Revue québécoise de psychologie en 2016*

*Volume 37 (2), p. 65–96*

Vickie LAMOUREUX-TREMBLAY

*Université de Montréal, département de psychologie*

Françoise MAHEU

*Université de Montréal, département de psychiatrie*

Sabrina SUFFREN

*Université de Montréal, département de psychologie*

Dave SAINT-AMOUR

*Université du Québec à Montréal, département de psychologie*

C.P. 8888 Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec H3C 3P8

Tél.: 514-987 3000 poste 7698

[saint-amour.dave@uqam.ca](mailto:saint-amour.dave@uqam.ca)



## Troubles intériorisés et contaminants environnementaux

### 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

## **Internalizing disorders and environmental contaminants**

### **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

## 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 intérieurs (Higa-McMillan, Smith, Chorpita, & Hayashi, 2008; Eaton et al., 2013; Van Lang, Ferdinand, Ormel, & Verhulst, 2006). La prévalence des troubles intérieurs, surtout concernant les troubles anxieux, est élevée dès l'enfance et atteint généralement un sommet lors de l'adolescence, provoquant ainsi 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-IV, 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 intérieurs 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 intérieur 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).

Tout d'abord, les études épidémiologiques génétiques rapportent une héritabilité modérée, soit une contribution génétique d'environ de 40 à 50 % pour la dépression et de 30 à 40 % pour les troubles anxieux (Hettema, Neale & Kendler, 2001; McGuffin, Rijdsdijk, Andrew, Sham, Katz & Cardno, 2003). Les femmes sont environ deux fois plus à risque que les hommes de développer un trouble intérieur 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 et al., 2011; Zahl-Waxler, Klimes-Dougan & Slattery, 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 et 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 aussi été observé, soit que les troubles intériorisés peuvent prédire l'abus et la dépendance de substances (Fergusson, Boden & Horwood, 2011; O'Neil, Conner & Kendall, 2010). 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 durant 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 aussi 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 aussi 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 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 intérieurs.

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 en raison 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 & 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 tel que les batteries, les additifs d'essence et les munitions (Tong et al., 2000).

Outre leur omniprésence dans l'environnement, la concentration de ces contaminants dans les organismes vivants est exacerbée suite à l'absorption et à 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 hématoencéphalique 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, Feldman, White, Harley, Niles, Dinse, & Berkey, 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). Suite au 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 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, Gunnoe, Leviton, Reed, Peresie, Maher & Barrett, 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, Kobal, Arnerič, Horvat, Ženko, Džeroski & Osredkar, 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 (Bagedahl-Strindlund et al., 1997; Siblingrud, 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, 1995; Júnior, Faria, & Júnior, 2003), ce qui a aussi 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 examinée 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 aussi divers symptômes anxieux et dépressifs, tels qu'une timidité excessive, un évitement social, une irritabilité marquée et un manque d'expression faciale (Ekino et al., 2007).

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 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 physico-biologiques 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 augmentée 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 munition 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 (Richardson & Currie, 1993; Dewailly, Blanchet, Gingras, Lemieux & Holub, 2003).

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 hématoencéphalique 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 inuit 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 (Saint-Amour et al., 2006; Éthier et al., 2012). 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 : CIRCUIT NEURONAL 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 (Buchel, 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 subgéniale 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 (Fuster, 2001; Gilbert, Widom, Browne, Fergusson, Webb, & Janson, 2008; Hart, & Rubia, 2012; Davidson, 2004). 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 et al., 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 (Milad & Quirk, 2012; Sotres-Bayon, Cain & LeDoux, 2006; Gottfried & Dolan, 2004; Phelps et al., 2004).

### 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 et al., 2013). En fait, il semble que la diminution du volume de l'hippocampe causée par une exposition à des stressseurs tôt dans la vie et menant à l'apparition de troubles intériorisés devient apparente seulement vers la fin de l'adolescence (Tottenham & Sheridan, 2010; Andersen, Tomada, Vincow, Valente, Polcari, & Teicher, 2008). 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, Dickson, Vaughan, Farrow, Wilkinson, Hunter, & Woodruff, 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 stressseurs, 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 (Protopopescu, 2006; Roppongi et al., 2010; Lai & Hsu, 2011; 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, Wang, Gado, Csernansky, & Vannier, 1996; Sheline, Sanghavi, Mintun & Gado, 1999), bien que les résultats sont controversés chez les jeunes (Caetano et al., 2007; MacMaster et al., 2014; MacMaster & Kusumakar, 2004; MacMaster et al., 2008; MacMillan et al., 2003; Pannekoek et al., 2014; Rao, Chen, Bidesi, Shad, Thomas, & Hammen, 2010; Rosso et al., 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 suite à 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, Carrey, Langevin, Jaworska & Crawford, 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 suite à 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, Powers, McClure, Phelps, Woldehawariat, Grillon & Pine, 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, Waters, Bergman, Naliboff, Lipp, Negoro & Ornitz, 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; Buchel et al., 1999; Klucken, Tabbert, Schweckendiek, Merz, Kagerer, Vaitl, & Stark, 2009) et du cortex cingulaire antérieur (Buchel 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 stimuli de sureté que les

adultes, ce qui peut être induit par l'immaturation 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), lorsque l'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 CCA 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 aussi été reproduite auprès de personnes adultes ayant une grande vulnérabilité à l'anxiété (Barrett & Armony, 2009; Sehlmeier 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 & 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 ainsi réduire la gravité des symptômes anxieux. Il

semble donc qu'une hyperactivation de l'amygdale lors de 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 clairement 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, Green, Perrot & Esser, 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 suite à 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 (Ulupnar, 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 probablement 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 suite à 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 entraîne une augmentation de la mort neuronale dans l'hippocampe (Tofighi, Johansson, Goldoni, Ibrahim, Gogvadze, Mutti & Ceccatelli, 2011). Des études animales rapportent que les biphényles polychlorés entraînent 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 (Venkataraman et al., 2007; Seegal, Brosch & Okoniewski, 2005; Seegal, Okoniewski, Brosch & Bemis, 2002). 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 (Guilbert & 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 aussi 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 aussi été observée, laquelle peut entraîner des dysfonctions dans la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire (Nihei, McGlothan, 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 causaux. Or, il importe de se questionner sur l'origine des associations observées pour mieux saisir les mécanismes impliqués. Par exemple, il est très peu probable que les troubles intériorisés causent une exposition plus élevée aux contaminants. Bien que l'inverse soit plus probable, il est également fort probable que les autres facteurs de risque interviennent dans la relation entre les contaminants environnementaux et les troubles intériorisés. 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 seraient d'ailleurs substantiellement augmentées 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 de modèles de modération et de médiation s'impose. Cette approche permet 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).

## CONCLUSION

Une meilleure compréhension des différents facteurs et des liens par lesquels le méthylmercure, les biphényles polychlorés ou le plomb conduisent 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. Une perspective développementale ciblant des périodes

particulièrement vulnérables s'imposent 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, tel que 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., ... & Fañanás, L. (2009). Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene–environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychological medicine*, 39(09), 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, 30873.
- 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), 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., ... & Hirayasu, Y. (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). Neuropsychological effects of low mercury exposure in dental staff in Erzurum, Turkey. *International Dental Journal*, 53(2), 85-91.
- Bagedahl-Strindlund, M., Hie, M., Furhotf, A. K., Tomson, Y., Larsson, K. S., Sandborgh-Englund, G., Torstenson, B., & Wretlind, K. (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. A., White, R. A., Harley, J. P., Niles, C. A., Dinse, G. E., & Berkey, C. S. (1984). Occupational lead neurotoxicity : a behavioural and electrophysiological evaluation. Study design and year one results. *British Journal of Industrial Medicine*, 41(3), 352-361.
- Ballmaier, M., Toga, A. W., Blanton, R. E., Sowell, E. R., Lavretsky, H., Peterson, J., ... & Kumar, A. (2004). Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 161(1), 99-108.
- Barboni, M. T. S., Feitosa Santana, C., Zachi, E. C., Lago, M., Antunes Teixeira, R. A., Taub, A., Costa, M. F., Lima, S., Luiz, C., & Ventura D. (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., ... & Bidleman, T. (1992). Arctic contaminants: sources, occurrence and pathways. *Science of the Total Environment*, 122(1), 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., 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.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of affective disorders, 138*(1), 9-18.
- 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*, 342-344.
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Weuve, J., Matthiews-Bellinger, J., Gilman, S. E., Wright, R. O., Schwartz, J., & Weisskopf, M. G. (2009). Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder and generalized anxiety disorder in US young adults. *Archives of General Psychiatry, 66*(12), 1313-1319.
- Boucher, O., Bastien, C. H., Saint-Amour, D., Dewailly, É., Ayotte, P., Jacobson, J. L., ... & Muckle, G. (2010). Prenatal exposure to methylmercury and PCBs affects distinct stages of information processing: an event-related potential study with Inuit children. *Neurotoxicology, 31*(4), 373-384.
- Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, É., ... & Jacobson, J. L. (2012). Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in Inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environmental Health perspective, 120*(4), 608-615.
- Boucher, O., Jacobson, S. W., Plusquellec, P., Dewailly, É., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., ... & Muckle, 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), 1456-1461.

- Boucher, O., Muckle, G., Jacobson, J. L., Carter, R. C., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., ... & Jacobson, S. W. (2014). Domain-specific effects of prenatal exposure to PCBs, mercury, and lead on infant cognition: results from the Environmental Contaminants and Child Development Study in Nunavik. *Environmental health perspectives*, 122(3), 310.
- Boucher, O., Muckle, G., Saint-Amour, D., Dewailly, É., Ayotte, P., Jacobson, S. W., ... & Bastien, C. H. (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), 115-118.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., ... & Charney, D. S. (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., Grillon, C., & Charney, D. S. (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., ... & Charney, D. S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological psychiatry*, 51(4), 273-279.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Nazeer, A., Khan, S., Vaccarino, V., Soufer, R., Garg, K. P., Ng, C. K., Staib, L. H., Duncan,

- J. S., & Charney, D. S. (2003). MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*, *160*(5), 924-932.
- 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.
- Buchel, 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. *Journal of Neuroscience*, *19*(24), 10869-10876.
- Burns, J. M., Baghurst, P. A., Sawyer, M. G., McMichael, A. J., & Tong, S. I. (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., ... & Soares, J. C. (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., ... & Soares, J. C. (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., ... & Soares, J. C. (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(01), 17-24.
- Cecil, K. M., Brubaker, C. J., Adler, C. M., Dietrich, K. N., Altaye, M., Egelhoff, J. C., Wessel, S., Elangovan, L., Hornung, R., Jarvis, K., & Lanphear, B. P. (2008). Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure. *Public Library of Science Medicine*, 5(5).
- 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, 609–662.
- Corral, S., Sáez, D., Lam, G., Lillo, P., Sandoval, R., Lancellotti, D., ... & Pancetti, F. (2013). Neurological and neuropsychological deterioration in artisanal gold miners from the town of Andacollo, Chile. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 95(2), 344-358.
- 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.
- 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, 837–844
- Craske, M. G., Waters, A. M., Bergman, R., Naliboff, B., Lipp, O. V., Negoro, H., & Ornitz, E. M. (2008). Is aversive learning a marker of risk for anxiety disorders in children? *Behaviour Research and Therapy*, 46(8), 954-967.
- 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., ... & Ryan, N. D. (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., ... & Muckle, G. (2005). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Plomb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(2), 245-257.
- Dewailly, E., 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, E., 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., Boucher, O., Bowers, W., Chan, L., Dallaire, R., Dewailly, E., Edwards, J., Egeland, G. M., Fontaine, J., Furgal, C., Leech, T., Loring, E., Muckle, G., Nancarrow, T., Pereg, D., Plusquellec, P., Potyrala, M., Receveur, O., & Shearer,

- R. G. (2010). Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *Science of The Total Environment*, 408(22), 5165-5234.
- Dresler, T., Guhn, A., Tupak, S. V., Ehrlis, A. C., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J., ... & Domschke, K. (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.
- Eaton, N. R., Krueger, R. F., Markon, K. E., Keyes, K. M., Skodol, A. E., Wall, M., ... & Grant, B. F. (2013). The structure and predictive validity of the internalizing disorders. *Journal of abnormal psychology*, 122(1), 86.
- 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.
- 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.
- Ettinger, A. S., & Wengrovitz, A. G. (2010). Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. *U.S. Department of Health and Human Services Atlanta*.
- 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 resonance 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 the Serotonin Transporter Polymorphism in Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, *61*(2), 177-183.
- Furmark, T., Fischer, H., Wik, G., Larsson, M., & Fredrikson, M. (1997). The amygdala and individual differences in human fear conditioning. *NeuroReport*, *8*(18), 3957-3960.
- Fuster, J. (2001). The prefrontal Cortex—An update time is of the essence. *Neuron*, *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, 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.
- 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.
- Haefliger, P., Mathieu-Nolf, M., Locicero, 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.
- Harada, M. (1995). Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Critical Reviews in Toxicology*, 25(1), 1-24.
- 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: official publication of the American College of 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., ... & Hirayasu, Y. (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*. 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., ... & Parker, G. (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 Part C: Seminars in Medical Genetics*, *148*(2), 99-117.
- Hua, M.-S., Huang, C.-C., & Yang, Y.-J. (1995). Chronic elemental mercury intoxication: neuropsychological follow-up case study. *Brain Injury*, *10*(5), 377-384.
- Hüppi, P. S., Warfield, S., Kikinis, R., Barnes, P. D., Zientara, G. P., Jolesz, F. A., ... & Volpe, J. J. (1998). Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Annals of neurology*, *43*(2), 224-235.
- 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., ... & Hermann, B. P. (2015). Children with epilepsy and anxiety: subcortical and cortical differences. *Epilepsia*, *56*(2), 283-290.

- Júnior, Q. C., Faria, M. d. A. M., & Júnior, R. F. (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.
- 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 Part B: Neuropsychiatric 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. *Biological Mood Anxiety Disorder*, 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.
- Knickmeyer, R. C., Gouttard, S., Kang, C., Evans, D., Wilber, K., Smith, J. K., ... & Gilmore, J. H. (2008). A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *The Journal of Neuroscience*, 28(47), 12176-12182.
- Knickmeyer, R. C., Styner, M., Short, S. J., Lubach, G. R., Kang, C., Hamer, R., ... & Gilmore, J. H. (2010). Maturation trajectories of cortical brain development

- through the pubertal transition: unique species and sex differences in the monkey revealed through structural magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 20(5), 1053-1063.
- Knight, D., Smith, C., Cheng, D., Stein, E., & Helmstetter, F. (2004). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 4(3), 317-325.
- 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(01), 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., Keshavan, M. S., Hardan, A. Y., Yorbik, O., Brambilla, P., Sassi, R. B., ... & Soares, J. C. (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(02), 225-235.
- Lai, C. H., Hsu, Y. Y., & Wu, Y. T. (2010). First episode drug-naive 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., Grillon, C., Leibenluft, E., Lissek, S., Norcross, M., Shiffrin, N., & Pine, D. S. (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., Jenness, J., Ernst, M., Grillon, C., & Pine, D. S. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: results from a novel experimental paradigm. *Journal of the American Academy of Child and 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., ... & Li, L. (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., & Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, *43*(11), 1391-1424.
- Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Sturges, T. E., Reynolds, R. C., & Grillon, C. (2013). Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: a parametric fMRI study. *Social cognitive and affective neuroscience*, nst096.
- 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., . . . Séguin, J. R. (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), 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., ... & Rosenberg, D. R. (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., ... & Rosenberg, D. R. (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., ... & Young, L. T. (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., Dozier, M., Guyer, A., Mandell, D., Peloso, E., Poeth, K., . . . Ernst, M. (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.
- 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., ... & Salamero, M. (2003). Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 19(1), 80-90.
- 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.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, 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.
- 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., ... & Pine, D. S. (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., Blair, R. J., Chen, G., Charney, D. S., Ernst, M., & Pine D. S. (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., Chen, G., McClure-Tone, E. B., Ernst, M., & Pine, D. S. (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, E. E., 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.
- Needleman, H. L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C., & Barrett, P. (1979). Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *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., McGlothan, J. L., Toscano, C. D., & Guilarte, T. R. (2001). Low level Pb<sup>2+</sup> exposure affects hippocampal protein kinase C $\gamma$  gene and protein expression in rats. *Neuroscience Letters*, *298*(3), 212-216
- Ninomiya, T., Ohmori, H., Hashimoto, K., Tsuruta, K., & Ekino, S. (1995). Expansion of methylmercury poisoning outside of



- Minamata: an epidemiological study on chronic methylmercury poisoning outside of Minamata. *Environmental research*, 70(1), 47-50.
- 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'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., 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., van den Bulk, B. G., van Lang, N. D., Rombouts, S. A., van Buchem, M. A., ... & van der Wee, N. J. (2014). Reduced anterior cingulate gray matter volume in treatment-naive 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. (2007). Research review: a neuroscience framework for pediatric anxiety disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(7), 631-648.
- 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., & 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., . . . Poitras, K. (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.
- Powell, T. J. (2000). Chronic neurobehavioural effects of mercury poisoning on a group of Zulu chemical workers. *Brain Injury*, *14*(9), 797-814.
- Pranjić, N., Sinanović, O., & Jakubović, R. (2003). Chronic psychological effects of exposure to mercury vapour among chlorine-alkali plant workers. *La Medicina del lavoro*, *94*(6), 531-541.
- Pranjić, N., Sinanović, O., Karamehić, J., & Jakubović, R. (2002). Assessment of chronic neuropsychological effects of mercury vapour poisoning in chloral-alkali plant workers. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, *2*(1-2), 29-34.
- 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., ... & Makris, N. (2003). Selectively reduced regional cortical volumes in pos-traumatic stress disorder. *Neuroreport*, *14*(7), 913-916.
- Rhains, M., Levallois, P., Dewailly, E. E., & Ayotte, P. (1999). Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Archives of environmental health*, *54*(1), 40-47.

- Rhodes, D., Spiro, A. I., Aro, A., & Hu, H. (2003). Relationship of bone and blood lead levels to psychiatric symptoms: The normative aging study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 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, 23-38.
- Ris, M. D., Dietrich, K. N., Succop, P. A., Berger, O. G., & Bornschein, R. L. (2004). Early exposure to lead and neuropsychological outcome in adolescence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(02), 261-270.
- Roppongi, T., Nakamura, M., Asami, T., Hayano, F., Otsuka, T., Uehara, K., ... & Hirayasu, Y. (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., Silva, E.J., Andrade, P.S., Mergler, D., Guimaraes, J.R.D., Amorim, M. (1999). Effects of recent human colonization on the presence of mercury in Amazonian ecosystems. *Water, Air and Soil Pollution*, 112(3), 297-313.
- 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, E., 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](http://www.santecanada.gc.ca/vsv)
- Santé Canada (2010e). 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 1 (2007 à 2009). [www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/chms-ecms/report-rapport-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/chms-ecms/report-rapport-fra.pdf)
- Santé Canada (2013). Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009 à 2011). [www.santecanada.gc.ca/biosurveillance](http://www.santecanada.gc.ca/biosurveillance)
- 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.I (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., Schoning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., Zwitterlood, P., Schniffbauer, H., Heindel, W., Arolt, V., & Konrad, C. (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., ... & Chang, Y. (2015). Altered executive function in the lead-exposed brain: *A functional magnetic resonance imaging study*. *Neurotoxicology*, 50, 1-9.
- 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.
- Siegle, G. J., Konecky, R. O., Thase, M. E., & Carter, C. S. (2003). Relationships between Amygdala Volume and Activity during Emotional Information Processing Tasks in Depressed and Never Depressed Individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985(1), 481-484.
- 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, 439-452.

- Strawn, J. R., Wehry, A. M., Chu W. J., Adler C. M., Eliassen J. C., Cerullo M. A., Strakowski S. M. & Delbello, M. P. (2013). Neuroanatomic abnormalities in adolescents with generalized anxiety disorder: a voxel-based morphometry study. *Depression and Anxiety, 30*(9), 842-8.
- Sundquist, J., Li, X., Ohlsson, H., Råstam, M., Winkleby, M., Sundquist, K., . . . Crump, C. (2015). Familial and neighborhood effects on psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Journal of Psychiatric Research, 66–67*, 7-15.
- Surkan, P. J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., McKinlay, S., & Bellinger, D. C. (2007). Neuropsychological function in children with blood lead levels < 10µg/dL. *Neurotoxicology, 28*(6), 1170-1177.
- Suzuki, H., Botteron, K. N., Luby, J. L., Belden, A. C., Gaffrey, M. S., Babb, C. M., ... & Barch, D. M. (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.
- Tofighi, R., Johansson, C., Goldoni, M., Ibrahim, W. N. W., Gogvadze, V., Mutti, A., & Ceccatelli, S. (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. [Review]. *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., Guimarães, F. S., Crippa, J. A., ... & Graeff, F. G. (2008). Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *163*(1), 21-29.
- Ulupnar, E. (2009). Effects of prenatal stress on developmental anatomy of the brain and adult behavioural pathology. *Anatomy*, *3*, 1-13.
- 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 Voorhees, B. W., Paunesku, D., Kuwabara, S. A., Basu, A., Gollan, J., Hankin, B. L., . . . Reinecke, M. 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., Balasubramanian, K., Aruldas, M.M., Arunakaran, J. (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., Wilkinson, I. D., Hunter, M. D., & Woodruff, P. W. (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.
- 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 metaanalysis. *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., ... & Kato, N. (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.



- Yokoo, E. M., Valente, J. G., Grattan, L., Schmidt, S. L., Platt, I., & Silbergeld, E. K. (2003). Low level methylmercury exposure affects neuropsychological function in adults. *Environmental health: a global access science source*, 2 (8), 1-11.
- Yoo, H. K., Kim, M. J., Kim, S. J., Sung, Y. H., Sim, M. E., Lee, Y. S., ... & Lyoo, I. K. (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(03), 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.

Tableau 1 : Exposition au plomb et troubles intériorisés.

Études (lieu)	N	Exposition (mesure)	Tests (sous-échelles)
<b>Adultes</b>			
Baker et al, 1984 (États-Unis)	153	Ét = 120-960 µg/L (S)	POMS exposition présente & 12 derniers mois: (tension <sup>§</sup> & <sup>§</sup> ; dépression* & *; fatigue* & * & *; vigueur <sup>NS</sup> & <sup>NS</sup> ; confusion* & * & *)
Bouchard, 2009 (États-Unis)	1987	M = 16.1 µg/L (S)	DSM-IV: dépression majeure*, trouble panique*, trouble d'anxiété généralisée <sup>NS</sup>
Haefliger, 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 <sup>NS</sup> & * & *; 6 sous-échelles <sup>NS</sup> )
Maizlish et al, 1995 (Vénézuéla)	88	M = 420 µg/L (S)	NCTB : (tension-anxiété* & *; hostilité* & *; dépression* & *; fatigue <sup>NS</sup> ; vigueur <sup>NS</sup> ; confusion <sup>NS</sup> )
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 <sup>NS</sup> ; dépression <sup>NS</sup> ; anxiété phobique (S) <sup>NS</sup> , (O/T) <sup>NS</sup> , (O/R)*; index global de sévérité et symptômes positifs total <sup>NS</sup>
<b>Enfants</b>			
Burns et al, 1999 (Australie)	322	M = 141 µg/L (S)	Mr CBCL: (troubles intériorisés: gars <sup>NS</sup> , fille* & *)

Chiodo et al, 2004 (États-Unis)	175	M = 54 µg/L (S)	TRF: (anxiété <sup>NS</sup> ; problèmes sociaux <sup>NS</sup> ; somatique <sup>NS</sup> ; problèmes de pensées <sup>NS</sup> ; retrait <sup>**</sup> ; 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 <sup>**</sup> ; pas persistant*; dépendant*; impulsif*; irritabilité*; lunatique <sup>**</sup> ; fonctionnement global <sup>**</sup>
Plusquellec et al, 2010 (Nunavik, Québec)	110	M = 50 µg/L (SC); 54 µg/L (S)	IBRS (5ans): (activité <sup>**</sup> ; impulsivité <sup>**</sup> ; irritabilité <sup>***</sup> ). Er (5ans): durée hors tâche <sup>***</sup> ; taux d'activité globale <sup>**</sup>
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 <sup>**</sup> )

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. <sup>NS</sup>  $P > 0.05$ ; <sup>§</sup>  $P \leq 0.10$ ; \* $P \leq 0.05$ ; \*\* $P \leq 0.01$ ; \*\*\* $P \leq 0.001$ .

Tableau 2 : Exposition au mercure et troubles intériorisés.

Études (lieu)	N	Exposition (mesure)	Tests (sous-échelles)
<i>Adultes</i>			
Aydin et al, 2003 (Turquie)	86	Md = 0.8 µg/L (P)	SCL-90-R: (dépression <sup>NS</sup> ; anxiété <sup>**</sup> ). BDI <sup>***</sup>
Barboni et al, 2009 (Brésil)	89	M = 22.3 µg/g créatine (U)	STAI <sup>NS</sup> . BDI <sup>NS</sup> ; BDI & Durée d'exposition*
Corral et al., 2013 (Chilie)	75	M = 9.6 µg/L (S)	BDI <sup>***</sup>
Grum et al, 2006 (Slovénie)	106	M = 20-120 µg/L (U)	EPQ: (névrosisme <sup>NS</sup> ). ESQ: (dépression <sup>**</sup> ; indifférence*; concept de soi négatif <sup>**</sup> ; concept de soi positif <sup>NS</sup> )
Haut et al, 1999 (États-Unis)	26	M = 48.7 µg/L (S)	MMPI: (hypocondrie <sup>***</sup> ; dépression <sup>***</sup> ; anxiété <sup>***</sup> ; introversion sociale <sup>***</sup> )
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	BSI: (index de sévérité globale <sup>**</sup> ; total des symptômes positifs <sup>**</sup> ; index de

		101 à 250 µg/L (U)	détresse**). 4 morts d'intoxication non inclus
Zachi et al, 2007 (Brésil)	46	M = 46.8 µg/g créatine (U)	BDI***; STAI***
<b>Enfants</b>			
Plusquellec et al, 2010 (Nunavik, Québec)	110	M = 22.2 µg/L (SC); 9.6 µg/L (S)	IBRS <sup>NS</sup> . Er prénatal: durée activité jambes**, vocalisations*
Ng et al, 2015 (Taïwan)	166	≥ 12 µg/L (S)	CBCL*: (Troubles internalisés*; réactivité émotionnelle*; anxiété/dépression**)

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. <sup>NS</sup>  $P > 0.05$ ; <sup>§</sup>  $P \leq 0.10$ ; \* $P \leq 0.05$ ; \*\* $P \leq 0.01$ ; \*\*\* $P \leq 0.001$ .

Tableau 3 : Exposition aux biphényles polychlorés et troubles intériorisés.

Études (lieu)	N	Exposition (mesure)	Tests (sous-échelles)
<b>Adultes</b>			
Fitzgerald et al, 2008 (États-Unis)	243	M = 0,7 µg/g (SM)	BDI**; STAI <sup>NS</sup>
<b>Enfants</b>			
Jacobson & Jacobson, 2003 (États-Unis)	147	M = 2,7 µg/L (SMC)	Er: coopération**; anxiété <sup>§</sup> ; aisance sociale <sup>NS</sup> ; énergie <sup>NS</sup>
Plusquellec et al, 2010 (Nunavik, Québec)	109	M = 0,1µg/g (PC); 0,2 µg/g (P 5ans)	IBRS, prénatal: tonalité émotionnelle**; anxiété**
			IBRS, 5 ans: aisance sociale* Er, prénatal: affects positif** 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. <sup>NS</sup>  $P > 0.05$ ; <sup>§</sup>  $P \leq 0.10$ ; \* $P \leq 0.05$ ; \*\* $P \leq 0.01$ ; \*\*\* $P \leq 0.001$

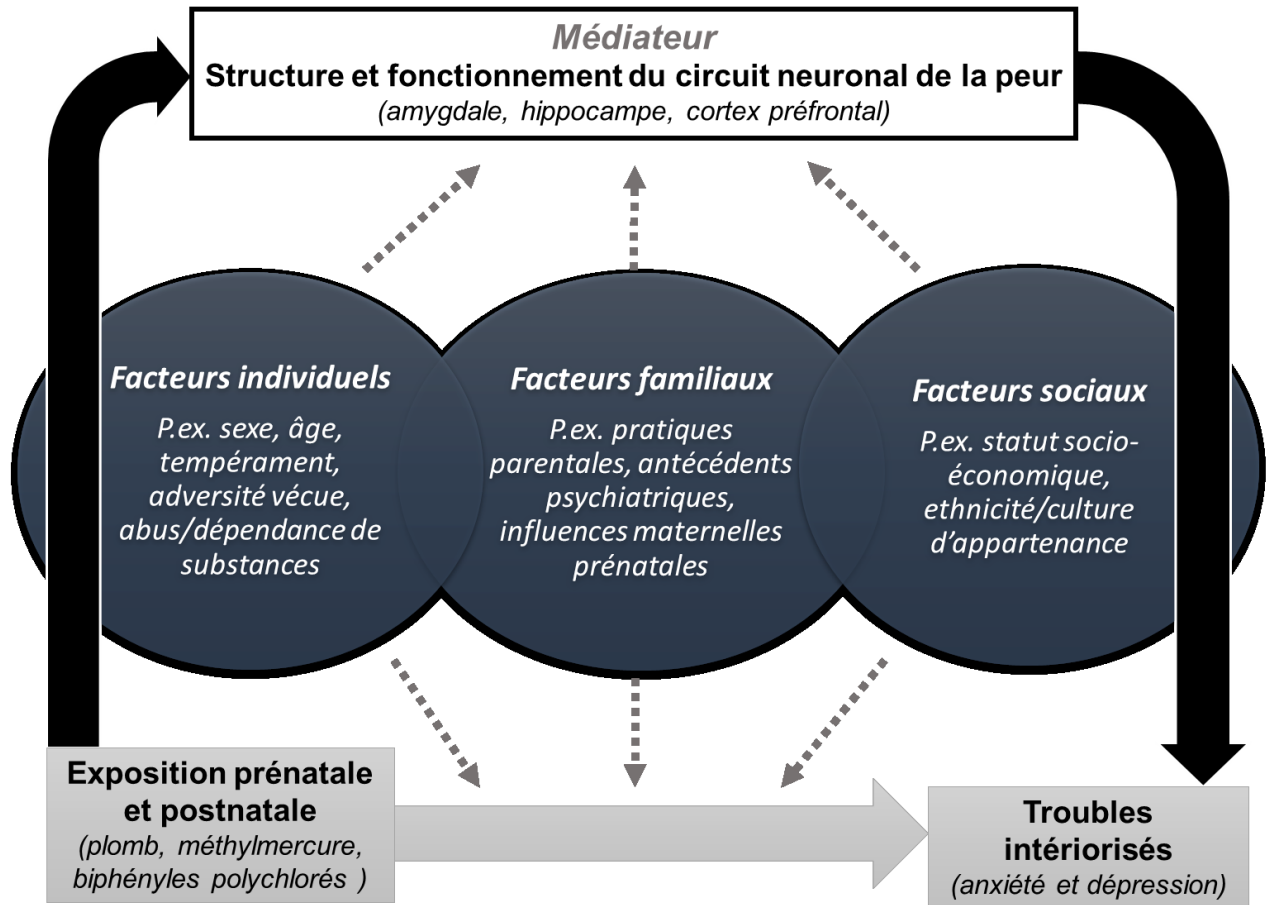


Figure 1. Exemple de modèle de médiation modérée par lequel les contaminants environnementaux peuvent amener des troubles intérieurs.

## Article 2

### **Risk factors associated with developing anxiety in Inuit adolescents from Nunavik**

*Article soumis et accepté à la revue 'Neurotoxicology and Teratology'*

Vickie Lamoureux-Tremblay BSC<sup>1</sup>, Gina Muckle PhD<sup>2</sup>, Françoise Maheu PhD<sup>3</sup>, Sandra W. Jacobson PhD<sup>4</sup>, Joseph L. Jacobson PhD<sup>4</sup>, Pierre Ayotte PhD<sup>5</sup>, Richard E. Bélanger Md<sup>6</sup>, Dave Saint-Amour PhD<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada.

<sup>2</sup>École de Psychologie, Université Laval, 2325, rue des Bibliothèques, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6.

<sup>3</sup>Université de Montréal, 90 Avenue Vincent-D'Indy, Outremont, Montréal (Québec), Canada, H2V 2S9

<sup>4</sup>Department of Psychology, Wayne State University School of Medicine, 3901 Chrysler Drive, Detroit, United States.

<sup>5</sup>Département de Médecine Sociale et Préventive, Faculté de Médecine, 1050, Avenue de la Médecine, Pavillon Ferdinand-Vandry, Université Laval, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6.

<sup>6</sup>Département de Pédiatrie, Université Laval, Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec, 2705, Boulevard Laurier, Québec (Québec) G1V 4G2

<sup>7</sup>Université du Québec à Montréal, 320 Sainte-Catherine Est, Pavillon J.A. De Sève, Montréal (Québec), Canada. H2X 1L7 Phone (514) 987-3000 # 7698, fax: (514) 987-7953; email: [saint-amour.dave@uqam.ca](mailto:saint-amour.dave@uqam.ca)



## **Abstract**

This study aimed to examine the relation between anxiety among the at-risk population of Inuit adolescents and diverse developmental risk factors including exposure to environmental chemicals, a subject of concern in Nunavik. Anxiety was assessed in 89 Inuit participants (mean age=18.4 years; range=16.2-21.9) with the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Potential risk factors for anxiety were documented at birth, 11 years of age and at the time of the current study, including blood levels of chemicals (mercury, lead, PCBs) and nutrients, as well as age, sex, estimated IQ, drug and alcohol use, bullying, exposure to domestic violence, food insecurity, crowding and socio-economic status. Results showed that participants scored high on both measures of anxiety, particularly the SCARED, for which the mean score was above the clinical threshold. Multiple regression results show that significant risk predictors obtained from the SCARED scores were female sex ( $\beta=0.32$ ), higher current blood mercury concentration ( $\beta=0.26$ ), food insecurity ( $\beta=0.26$ ) and bullying experiences in the last year ( $\beta=0.21$ ). The significant predictors for the STAI trait anxiety were food insecurity ( $\beta= 0.25$ ) and a lower estimated IQ ( $\beta= -0.31$ ), whereas food insecurity ( $\beta= 0.21$ ), a lower blood levels of vitamin E ( $\beta=-0.25$ ) and higher cord blood mercury concentrations ( $\beta = 0.25$ ) were found for STAI situational anxiety. Further regression analyses suggested that the adolescent-related variables were the most important risk factors. Our findings show that Inuit adolescents are at risk for anxiety via multiple contributing factors, particularly current exposure to mercury, food insecurity and female sex.

**Key words:** Inuit, adolescent, anxiety, risk factors, mercury, food insecurity, vitamin, bullying

## **1. Introduction**

Anxiety is characterized by feelings of tension, worried thoughts and physical changes, usually accompanied by recurring intrusive thoughts or concerns and avoidance of certain situations. Anxiety generally emerges in childhood (Kessler et al., 2005a), peaks in adolescence (Costello et al., 2003; Kessler et al., 2005b; Kovacs and Devlin, 1998) and is likely to persist into adulthood, if not addressed (Avenevoli and Merikangas, 2006; Beesdo et al., 2009; Hirshfeld - Becker et al., 2008; Stein et al., 2001). Clinical levels of anxiety among youths are associated with emotional distress, poor quality of life and impairments of social, family and school functioning (Mychailyszyn et al., 2010; Velting and Albano, 2001).

From a developmental perspective, anxiety results from a complex dynamic interaction between extrinsic and intrinsic contributing factors (Allen and Dahl, 2015; Franić et al., 2010; Hicks et al., 2009; Nugent et al., 2011). On the one hand, heredity and genetics (Hettema et al., 2001), as well as an inhibited temperament (Craske and Waters, 2005; Zahn-Waxler et al., 2000) have been identified as such intrinsic components. Women are also twice more likely than men to develop an anxiety disorder in their lifetime, as well as experience greater dysfunction on average (Costello et al., 2003; Martel, 2013; McLean et al., 2011). Extrinsic risk factors mainly include adversity, such as traumatic events and experiences, family and school dysfunction, as well as low socioeconomic status (Allen and Dahl, 2015; Hettema et al., 2005; Sundquist et al., 2015). Drug use and alcohol

consumption in youths (O'Neil et al., 2011), as well as poor diet, including iron and nutrient deficiencies, were also identified by previous studies as factors forecasting anxiety (Doom et al., 2018; Gautam et al., 2012; Ross, 2009).

Some evidence suggests that exposure to environmental contaminants may also contribute to developing anxiety. Anxiety and anxiety-related symptoms have been associated with prenatal exposure to mercury in children from the Bay of Minamata (Ekino et al., 2007) and from Taiwan, particularly among female children with specific genetic variants (Ng et al., 2015). In Senegalese children who work in the recycling of used lead-acid batteries, heavy lead exposure was associated with anxiety or anxiety-related symptoms (Haefliger et al., 2009). Associations between higher lifetime blood lead levels and anxiety-related symptoms were also seen in preschool age children from the USA and India (Roy et al., 2009; Sciarillo et al., 1992) and school-age children from the USA and Australia (Burns et al., 1999; Chiodo et al., 2004). Very few studies have investigated the relation between exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and anxiety among children. Two such studies found that higher prenatal exposure to PCBs was significantly related to anxiety among preschool children (Plusquellec et al., 2010) and tended to be associated with anxiety among school-age children (Jacobson and Jacobson, 2003). In regard to adult populations, studies also reported that anxiety has been positively associated with higher blood lead levels in general population studies in the USA and Venezuela (Bouchard et al., 2009; Maizlish et al., 1995), as well as with current exposure to mercury among adults in the general population in Turkey, USA, Taiwan and Brazil (Aydin et al., 2003; Haut et al., 1999; Hua et al., 1996; Zachi et al., 2007). Exposure to PCBs was not

linked with anxiety among older individuals (55-74 years of age), but it was linked with depression (Fitzgerald et al., 2008).

In Inuit populations in Canada, the prevalence of anxiety has not been clearly documented because of a lack of standardized assessments and limited psychiatric services. However, this population has been identified as at-risk for general distress, anxiety disorders and post-traumatic stress (Lessard et al., 2008). An Inuit Health Survey “Health in Transition and Resiliency”, conducted in Nunavut between 2007 and 2008 among 25 communities, estimated that about 14% of this sample of the general population of Canadian Inuit reported feeling anxious all or most of the time, while 31% of respondents reported feeling anxious some of the time (Galloway et al., 2012). These findings highlight the importance of investigating anxiety in young Inuit to help prevent or mitigate anxiety disorders in adulthood. At the same time, it is clearly established that Inuit are over-represented among Canadians struggling with poor living conditions, including lower socioeconomic levels and overcrowded dwellings (Anctil, 2008; Brennan, 2011; Chabot, 2004; Duhaime, 2009; Ledrou and Gervais, 2005; Riva et al., 2014; Ruiz-Castell et al., 2015; Salée, 2006; Wilson and Macdonald, 2010). There is an alarming proportion of Inuit who have experienced food insecurity in Nunavik (Northern Québec, Canada), principally because of unemployment, low income, as well as the high cost of food and living in general (Anctil, 2008; Duhaime, 2009; Kanatami, 2014; Ledrou and Gervais, 2005). Canadian indigenous communities (including individuals from First Nations, Metis, and Inuit) also have higher rates of adverse emotional experiences (e.g., bullying, domestic violence and family instability) (Anctil, 2008; Brennan, 2011; Salée, 2006). Moreover, suicide rates among the Inuit have been reported to be 11 times higher than the Canadian

national average and are among the highest in the world (Canada, 2013; Haggarty et al., 2000). The 1992 Santé Québec Inuit Survey reported that 23.9% of Nunavik Inuit aged 15 years and over reported suicidal ideation, and 12.5% attempted suicide in their lifetime (Kirmayer et al., 1998). This was followed up by another Nunavik Health Survey conducted in 2004 reporting rates of suicidal ideation and attempted suicide of 35% and 20.8%, respectively (Fraser et al., 2015; Kirmayer and Kenneth, 2004).

While the preceding factors contribute to anxiety problems in the Inuit population, the lack of comprehensive studies in this specific and unique population fail to identify the key factors that need to be targeted in preventive interventions. Furthermore, to date, the potential role of exposure to environmental contaminants in developing anxiety disorders in Inuit youths has not been addressed. Canadian Arctic communities, including the Inuit in Nunavik, are among the most exposed in the world to heavy metals and organochlorine compounds (Dewailly et al., 2003; Donaldson et al., 2010). These chemicals are mainly transported from industrialized countries by oceanic and atmospheric currents (Barrie et al., 1992) and bio-amplified in the food chain (Muckle et al., 2001). In fact, contaminant levels found in the cord blood of Nunavik newborns have been reported to be about 3 times higher for lead and PCBs and 15 to 20 times higher for mercury than those measured in Southern Québec (Dewailly et al., 1996; Rhinds et al., 1999). In a previous study, 5-year-old Inuit children from Nunavik showed more impulsivity and irritability in relation to lead exposure and more anxiety in relation to PCB exposure, as measured by examiner ratings assessed through behavioral coding of video recordings during motor function testing (Plusquellec et al., 2010). This relation between impulsivity and lead exposure persisted at

11 years of age, when impulsivity was assessed by classroom teachers, mostly non-Inuit evaluators (Boucher et al., 2012).

The present study aimed to investigate the presence of anxiety among Inuit adolescents of Nunavik and to identify risk factors for anxiety from the prenatal to the adolescent periods, including exposure to environmental contaminants of concern. This study is a sub-study of the larger adolescent follow-up of the Nunavik Child Development Study, which originally took place among the Nunavik Cord Blood Monitoring Program and the National Institutes of Health prospective infancy study (Muckle et al., 2001).

## **2. Material and methods**

Inuit from Nunavik were initially enrolled in the Cord Blood Monitoring Program that took place between 1993 and 1998 ( $N=247$  of the 491 mothers) (Dewailly, É. et al., 1993) and in the National Institutes of Health (NIH) prospective infancy study between 1995 and 2002 ( $N=47$  of the 221 mothers) (Muckle et al., 2001). A follow-up was conducted among those Inuit families during childhood as part of the Nunavik Child Development Study (NCDS) (Jacobson et al., 2015). The NCDS aimed to examine effects of pre- and postnatal exposure to environmental contaminants on child behaviour and cognitive abilities. Recruitment methodologies for the Cord Blood Monitoring Program, the NIH prospective infancy study, and the NCDS childhood samples were reported in previous studies (Dallaire et al., 2014; Dewailly, E. et al., 1993; Jacobson et al., 2008; Muckle et al., 2001). An adolescent follow-up was therefore conducted among the NCDS sample. During this recruitment, 5 adolescents were excluded because they were suffering from severe health or neurological problems unrelated to exposure at the time of the NCDS interview (epilepsy  $N=2$ ; head trauma  $N=1$ ; meningitis  $N=1$ ; multiple sclerosis  $N=1$ ). An additional 49 Inuit

from the NCDS study were not eligible for the adolescent follow-up (deceased  $N=9$ ; incarcerated or in probation  $N=12$ ; moved away, hospitalized or were unreachable  $N=28$ ); and 28 Inuit declined to participate. The remaining 212 adolescents participated in the NCDS adolescent follow-up (see Figure 1).

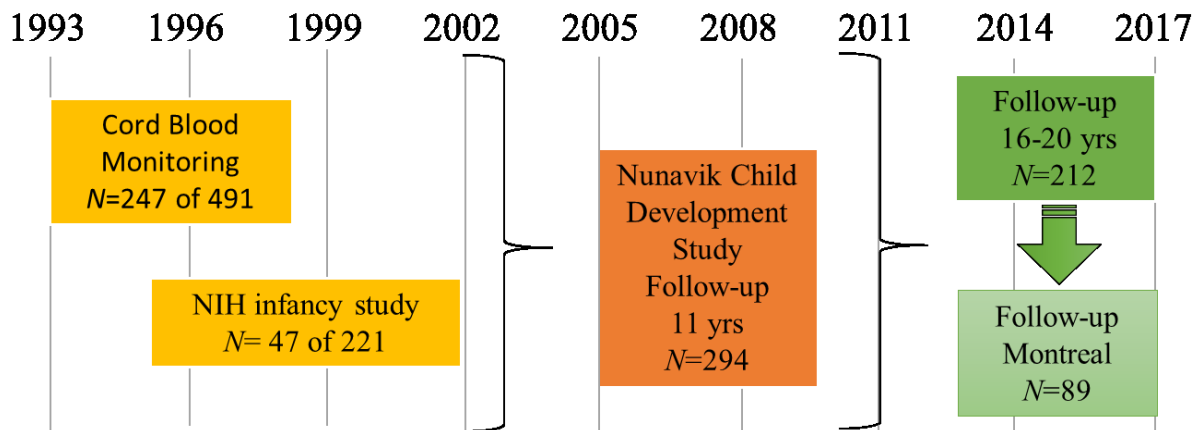


Figure 1. *Timeline of the participant recruitment and follow-ups.*

Inclusion criteria for the NCDS-adolescent follow-up were being a resident of Nunavik and ability to meet with the research team in one of Nunavik’s three main villages; the latter, for cost-efficiency reasons. Inuit participants came from the 14 Hudson Bay coastal villages of Nunavik, in northern Québec, around Puvirnituaq (50%), Inukjuaq (37%), and Kuujjuaraapik (13%). Interviews were conducted face-to-face using questionnaires. The child and adolescent cognitive/behavioral assessments were conducted in French, English or Inuktitut with in interpreter in Puvirnituaq, Inukjuaq or Kuujjuaraapik. Participants from smaller communities were transported by plane to meet with the research team. Written informed consent was obtained from the biological mother at the time of recruitment, the primary caregiver at the child follow-up, and the participants themselves

at the adolescent follow-up. The Université Laval and Wayne State University ethics committees approved the Infancy study and NCDS-childhood follow-up. The ethics committee of the Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval and CHU Sainte-Justine approved the consent and study procedures for the adolescent follow-up.

During the recruitment of the NCDS-adolescent follow-up, Inuit who met the general inclusion criteria (no diagnosed neurological condition, no developmental disorder or severe chronic disease, no exposure to maternal medication during pregnancy, as well as English fluency) as well as the magnetic resonance imaging inclusion criteria (no implanted medical devices, heart pacemakers, cochlear implants and not currently pregnant), were asked if they want to take part of a sub-study conducted in Montreal. From those eligible Inuit ( $N=151$  of the 212), 89 agreed to take part in the present sub-study in Montreal, which had access to neuroimaging facilities. All adolescents interested in participating travelled with their mother (except for two who traveled with their fathers) from 1 of the 14 Nunavik villages for a 3-days stay in Montreal. The research staff provided continuous assistance and transportation during the stay in Montreal. Informed consent was obtained from each participant and his/her parent for those <18 years of age ( $n = 35$ ). All assessments were conducted by research staff who were blinded regarding the participant's level of exposure to contaminants and other risk factors.

Anxiety during adolescence was assessed during their stay in Montreal using two English, standardized, self-report questionnaires: The revised 69-item version of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED-R) (Muris et al., 2004; Muris et al., 1999), and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1983). The participants filled out the questionnaires with the assistance of a PhD student in



psychology. The SCARED has 69 items assessing the frequency of anxiety disorder symptoms using a three-point Likert scale (0, 1 or 2). A total score was obtained as well as ratings on subscales based on DSM-4 criteria: Panic disorder, separation anxiety disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, specific phobia (situational/environmental type; blood-injection-injury type; animal type), obsessive-compulsive disorder, and acute or post-traumatic stress disorder. The STAI contains 20 items for screening trait anxiety (STAI-Trait) and 20 for state anxiety (STAI-State). Each score (STAI-Trait or the STAI-State) where higher scores indicate greater anxiety as calculated by the raw sum of all three-point Likert scale items responses, without standardization for sex or age.

Prenatal exposure to environmental contaminants and nutrients were based on data from umbilical cord blood samples obtained at birth (30 mL). Childhood and adolescent exposure to environmental contaminants (lead, mercury and PCBs) and nutrient levels (polyunsaturated fatty acids, vitamins) were obtained from blood samples (children: 20 mL; adolescent: 30 mL). Laboratory analyses for contaminants and nutrients were performed at the Centre de Toxicologie, Institut National de Santé Publique du Québec (Québec, Canada) for all cord, child, and adolescent samples. Cord and child omega-3 fatty acid composition of plasma phospholipids were analyzed at the University of Guelph Lipid Analytical Laboratory (Guelph, Canada) and at the CHU de Québec for adolescent blood. PCB congener 153 was used as an indicator of total PCB exposure because it is highly correlated with other PCB congeners and has the highest concentrations among congeners in Inuit human plasma (Ayotte et al., 2003). PCB 153 concentrations were expressed on a

lipid basis for both prenatal and postnatal exposures. Details of the procedures are described elsewhere (Muckle et al., 2001).

Potential risk factors for anxiety reported in the literature and available in this study were examined in relation to anxiety outcomes (see Table 1 for details). The IQ score is an estimated score, adapted for the Inuit culture. It included substitution of two verbal subscales by nonverbal ones on the Weschler Intelligence Scale (WISC-IV) in the NCDS-childhood 11-year follow-up (Jacobson et al., 2015). Alcohol and drug consumption on the DEP-ADO questionnaire was measured in the NCDS-adolescent study (Landry et al., 2004), where a score above 14 is considered an emerging problem requiring early intervention. The bullying score is the sum score of 4 items on frequency of bullying (physical, verbal, social and electronic) in the last year (0=never, 1=once or twice, 2=more than twice), measured in the NCDS-adolescent; it was developed by the Canadian Public Health Association, based on the World Health Organization survey (WHO) (Lemstra et al., 2011). The socio-economic status measured in the NCDS-adolescent study is based on the Hollingshead two index factors; occupation and education (Hollingshead, 1957). The household food insecurity level in adolescence was measured using a modified version of the US Food Security Survey Module. The questionnaire administered to the adolescent consisted of 9 of the original 18 items and was better suited to the cultural context (Bickel et al., 2000), such as whether the household could afford the food needed, whether household members had to cut the size of meals, or if they went hungry. We used Health Canada's scoring method that measures income-related household food security, for computing a final continuous measure: a score above 2 is considered moderate food insecurity, and above 6 is indicative of severe insecurity. Crowded dwelling refers to the

number of people in a household divided by the number of bedrooms, which was measured in NCDS-childhood and NCDS-adolescent studies. Exposure to domestic violence, measured in the NCDS-childhood study refers to the number of items reported by the mother on the Conflict Tactic Scale (Straus et al., 1996). During the adolescent follow-up, anxiety level of the principal caregiver, the majority of whom were the mothers, was measured by taking the sum of the items on the Beck Anxiety Inventory in Montreal visit, on which a score above 16 is considered a moderate level of anxiety and above 26 severe (Beck et al., 1988).

The normality distribution of each variable was verified and log<sub>10</sub>-transformed when the skewedness/kurtosis values exceeded the normality range (-2 to 2). The following variables were log<sub>10</sub>-transformed: DHA, EPA, current omega 3/6 ratio, vitamin D at 11 years of age, CTS-2 score of violence, caregiver's Beck Anxiety Inventory score, length of breast-feeding and blood concentrations of environmental contaminants. The total score on the SCARED and each subscale were normally distributed except for the post-traumatic stress disorder and the panic disorder subscales, which were log<sub>10</sub>-transformed. The State and the Trait Anxiety Inventory were both normally distributed. The missing values were replaced by the mean score of the respective subject (by subscale for the SCARED and for the STAI divided by the number of valid items multiplied by 20 (for the STATE and TRAIT separately), when not exceeding the validity criteria for each test (Birmaher et al., 1999; Spielberger et al., 1983). Of the 89 participants, 88 completed the SCARED and 2 had too many missing values to be valid (50/69 items and 14/69 missing, respectively). For the STAI, 4 participants did not complete the state anxiety inventory, 5 did not complete the trait anxiety inventory and 1 had too many missing values on the state anxiety inventory

to be valid (7 out of 20 items missing). One outlier was excluded from the analyses of current lead exposure because of an extreme blood lead concentration score at adolescence, even after being log-transformed (standard deviation > 3).

Pearson correlation analysis was conducted to select the potential risk factors for multiple regression modeling using an inclusion criterion of  $p < 0.10$ . Risk factors were included in the multiple regression analyses separately by developmental period (prenatal child and adolescent) because of the high correlation between the same measures taken at different time points (Pearson  $r$  ranging from 0.22 to 0.85). Risk factors were included only when they correlated ( $p < 0.10$ ) with one of the respective three anxiety scores (SCARED, State and Trait Anxiety Inventory), except for the sex variable, which was always included in the models. All statistical analyses were performed using SPSS 22 software.

### **3. Results**

Descriptive data for the sample are presented in Table 1. Age at testing ranged from 16.2 to 21.9 years of age (mean = 18.4 years), and slightly more participants were female than male (58%). No statistically significant differences (all  $p$  values > 0.05) between the present study sample ( $N=89$ ) and the rest of the NCDS-adolescent follow-up sample ( $N=123$ , i.e., participants who were not included in the current study) were observed for variables described in Table 1, except for cord blood mercury and child blood vitamin C concentrations.

Table 1

*Descriptive statistics of the study sample in comparison to the NCDS-adolescent sample.*

Variables	N	Current sample study				NCDS-ado (N=123)	
		Range	Median	Mean	S.D.	Mean	S.D.
<b>Participants characteristics</b>							
Age at testing	89	16.22-21.88	18.14	18.38	0.13	18.54	0.10
Estimated IQ (childhood)	89	70.00-125.00	92.00	93.91	1.29	91.27	1.00
Drug/alcohol use (adolescence)	89	0.00-31.00	12.00	11.88	0.74	11.92	0.64
Bullying (adolescence)	88	0.00-7.00	1.00	1.84	0.21	1.84	0.18
<b>Family characteristics</b>							
Breastfeeding duration (months)	86	0.00-60.00	5.25	11.34	1.56	12.36	1.73
Crowding (childhood)	82	0.75-4.50	2.00	2.17	0.09	2.12	0.07
Domestic violence (childhood)	75	0.00-218.00	19.00	34.33	5.30	26.91	3.71
Socioeconomic status (adolescence)	88	8.00-55.00	28.50	28.94	1.33	28.24	1.24
Food Insecurity (adolescence)	88	0.00-10.00	5.00	4.66	0.30	4.85	0.26
Crowding (adolescence)	89	0.40-2.60	1.14	1.17	0.04	1.09	0.04
Caregiver anxiety (adolescence)	73	0.00-42.00	4.00	6.67	1.01	NA	NA
<b>Cord blood concentrations</b>							
Mercury (nmol/L)	86	10.00-495.00	65.50	86.88	8.18	109.78*	7.40
Lead (umol/L)	86	0.04-0.86	0.18	0.24	0.02	0.21	0.01
PCB 153 (ug/kg lipids)	86	15.70-452.12	80.58	112.76	9.83	122.19	9.64
DHA (% phospholipids)	86	1.16-6.93	3.60	3.60	0.13	3.60	0.12
EPA (% phospholipids)	86	0.00-1.85	0.27	0.39	0.04	0.41	0.04
<b>Child blood levels</b>							
Mercury (nmol/L)	88	3.00-140.00	14.00	22.92	2.69	23.90	1.75
Lead (umol/L)	88	0.03-0.62	0.10	0.13	0.01	0.13	0.1
PCB 153 (ug/kg lipids)	88	3.54-809.52	42.94	79.00	11.30	71.02	6.24
DHA (% phospholipids)	88	0.60-4.90	2.18	2.44	0.11	2.38	0.09
EPA (% phospholipids)	88	0.10-3.55	0.46	0.66	0.06	0.56	0.04
Hemoglobin (g/L)	88	85.00-147.00	129.50	129.60	1.09	128.62	0.88
Vitamin A (umol/L)	87	0.27-1.74	1.09	1.09	0.02	1.08	0.02
Vitamin C (umol/L)	85	28.00-149.00	86.00	88.93	2.44	96.27*	2.34
Vitamin D (nmol/L)	87	21.15-112.90	41.89	43.47	1.59	43.28	1.21
Vitamin E (umol/L)	87	12.00-34.00	23.00	23.23	0.50	23.80	0.41
<b>Adolescent blood levels</b>							
Mercury (nmol/L)	89	0.70-160.00	22	29.59	2.99	29.89	2.80
Lead (umol/L)	89	0.02-0.55	0.08	0.09	0.01	0.11	0.01
PCB 153 (ug/kg lipids)	89	2.86-266.67	32.50	50.43	5.09	53.00	4.73
DHA (% phospholipids)	89	0.59-7.12	3.19	3.26	0.13	3.42	1.16
EPA (% phospholipids)	89	0.00-2.01	0.47	0.56	0.03	0.61	0.03
Hemoglobin (g/L)	89	80.00-169.00	141	137.53	1.90	138.50	1.63
Vitamin A (umol/L)	89	0.40-2.53	1.35	1.36	0.04	1.40	0.03
Vitamin C (umol/L)	89	15.00-135.00	88.93	81.22	2.47	76.56	2.12
Vitamin D (nmol/L)	89	11.00-129.00	43	45.41	2.35	46.79	2.22
Vitamin E (umol/L)	89	12.00-29.00	21	20.51	0.40	20.58	0.46

IQ: intellectual quotient; PCBs: polychlorinated biphenyls; DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid. NA: not available; \* *t*-test  $p \leq 0.05$

Descriptive data for the anxiety outcomes are presented in Table 2. Mean scores on the SCARED and STAI revealed high rates of anxiety among the participants. The total score was above the clinical threshold of 25 on the SCARED and close to the clinical threshold of 37 on the STAI-Trait. As many as 53.49% and 39.29% of the total sample had clinical threshold scores on the SCARED and on the STAI-Trait, respectively. The PTSD scale was not valid for further regression analysis because of a low variance in scores.

Table 2

*Descriptive statistics for anxiety outcomes*

Variables	Mean	S.D.	Median	Range	Intercorrelation ( <i>r</i> )	
					State	Trait
<b>SCARED (N=86)</b>						
Total	27.45	1.63	27.00	1-61	0.17	0.23*
Total Specific Phobias	6.00	0.45	5.00	0-16	0.30**	0.18†
OCD	4.25	0.31	4.00	0-12	0.00	0.07
PTSD	0.93	0.13	0.00	0-6	0.11	0.07
Panic Disorder	3.37	0.31	3.00	0-12	0.12	0.11
Social Phobia	5.59	0.35	5.00	0-12	0.01	0.07
Separation Anxiety	3.42	0.26	3.00	0-10	0.15	0.32**
Generalised Anxiety Disorder	4.00	0.33	4.00	0-12	0.08	0.32**
<b>STAI (N=84)</b>						
State	31.73	0.40	32.00	23-40		0.12
Trait	35.08	0.99	34.00	21-57	0.12	

Total: Total score for the SCARED; OCD: Obsessive-compulsive disorder;

PTSD: Post-traumatic Stress disorder

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

Pearson correlations between potential risk factors and anxiety indicators at each developmental period are presented in Table 3. For the prenatal period, none of the contaminants or nutrients assessed in cord blood was related to the total SCARED score,

although cord mercury level was correlated at  $p = 0.03$  with the STAI-State score. For the childhood period, mercury and DHA concentrations correlated with the total SCARED score at  $p = 0.01$  and  $p = 0.03$ , respectively. Moreover, IQ, crowding, as well as child mercury and lead blood concentrations correlated with the STAI-State score at  $p = 0.01$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.07$  and at  $p = 0.04$ , respectively. The STAI-Trait score was strongly correlated with the IQ ( $p = 0.003$ ) and tended to be related with crowding at  $p = 0.06$ . For the adolescence period, sex of participant, bullying, food insecurity, as well as concentrations of mercury, hemoglobin, vitamin A and C correlated with the total SCARED score at  $p = 0.001$ ,  $p = 0.01$ ,  $p = 0.01$ ,  $p = 0.01$ ,  $p = 0.08$ ,  $p = 0.01$  and  $p = 0.09$ , respectively. Correlations were also found between the STAI-State and food insecurity ( $p = 0.01$ ), house crowding ( $p = 0.07$ ), as well as levels of mercury ( $p = 0.04$ ), lead ( $p = 0.03$ ), vitamin C ( $p = 0.04$ ) and vitamin E ( $p = 0.04$ ). Finally, the STAI-Trait scores were correlated with drug/alcohol use ( $p = 0.09$ ), bullying ( $p = 0.09$ ) and food insecurity ( $p = 0.01$ ).

Table 3

*Pearson correlation coefficients between risk factors and anxiety indicators*

Variables	N	SCARED							STAI		
		Total	Phobias	OCD	PD	SP	SA	GAD	N	State	Trait
<b>Participants characteristics</b>											
Sex (Female vs. Male)	86	0.35**	0.44**	0.07	0.23*	0.40**	0.28**	0.20†	84	0.01	-0.07
Age	86	0.00	0.01	0.02	0.06	-0.08	0.01	-0.03	84	0.14	0.04
Estimated IQ	86	-0.11	-0.13	0.04	-0.02	-0.22*	-0.13	-0.39	84	-0.30**	-0.32**
Drug/alcohol use	86	0.17	0.14	0.24*	0.18	-0.04	0.11	0.07	84	-0.01	0.19†
Bullying	85	0.29**	0.30**	0.07	0.27*	0.27*	0.20†	0.27*	83	0.02	0.19†
<b>Family characteristics</b>											
Socioeconomic status	85	-0.09	0.00	-0.03	-0.16	-0.07	-0.13	-0.07	83	-0.16	-0.13
Food Insecurity	85	0.29**	0.20†	0.18†	0.18†	0.18	0.29**	0.26*	83	0.29**	0.28**
Crowding youth	86	0.09	0.08	0.09	0.17	-0.05	0.10	0.04	84	0.20†	0.17
Crowding child	79	0.18	0.18	0.04	0.21†	0.19	0.15	0.11	78	0.34**	0.21†
Violence	72	0.16	0.29*	-0.01	0.03	0.01	0.07	0.19	70	0.15	-0.20
Caregiver anxiety	71	0.11	0.05	0.23*	0.20	0.01	-0.01	0.07	68	0.04	-0.08
Breastfeeding duration	83	-0.05	-0.04	-0.09	-0.10	0.12	-0.04	-0.05	81	0.11	0.09
<b>Concentration at birth</b>											
Mercury	83	-0.02	-0.07	0.01	0.08	-0.01	0.10	-0.15	81	0.25*	0.03
Lead	83	0.06	-0.00	-0.02	0.00	0.20	0.10	0.02	81	0.16	0.12
PCB 153	83	0.00	-0.05	0.06	0.03	0.05	-0.07	0.02	81	-0.07	-0.02
DHA	83	-0.07	-0.18	-0.11	-0.02	-0.02	0.00	0.03	81	-0.04	-0.18
EPA	83	0.08	0.01	0.09	0.13	0.02	0.05	0.05	81	0.01	-0.05
<b>Concentration at childhood</b>											
Mercury	85	0.27*	0.12	0.23*	0.29**	0.16	0.27*	0.21*	83	0.20	0.08
Lead	85	0.07	-0.01	0.15	0.12	-0.00	0.02	0.03	83	0.22*	-0.02
PBC 153	85	0.04	-0.04	-0.01	0.00	0.07	0.08	0.06	83	0.13	0.12
DHA	85	0.24*	0.06	0.25*	0.16	0.16	0.23*	0.18†	83	0.03	-0.12
EPA	85	0.07	-0.02	0.11	0.10	-0.04	0.11	0.03	83	0.04	-0.15
Hemoglobin	85	0.10	0.07	0.03	0.09	0.08	0.12	0.16	83	-0.09	-0.15
Vitamin A	84	-0.09	0.08	-0.09	-0.04	-0.13	-0.07	-0.14	82	0.01	-0.15
Vitamin C	82	0.02	0.09	0.09	0.12	-0.15	0.03	-0.1	80	-0.00	-0.04
Vitamin D	84	-0.07	-0.18†	-0.01	-0.13	0.08	0.03	-0.09	82	0.03	0.01
Vitamin E	84	0.05	0.06	0.05	0.05	-0.02	0.03	0.09	82	0.16	0.03
<b>Concentration at adolescence</b>											
Mercury	86	0.29**	0.22*	0.25*	0.20†	0.18†	0.30**	0.22*	84	0.22*	0.04
Lead	86	-0.06	-0.08	-0.05	-0.08	-0.09	0.06	-0.08	84	0.24*	0.06
PCB 153	86	-0.00	-0.10	0.03	0.03	-0.06	0.06	0.06	84	0.15	0.18
DHA	86	0.05	0.08	-0.03	-0.02	0.12	-0.03	-0.02	84	-0.05	-0.07
EPA	85	0.08	0.16	-0.03	-0.04	0.15	0.01	-0.00	83	-0.08	-0.04
Hemoglobin	86	-0.19†	-0.19†	-0.03	-0.13	-0.23*	-0.13	-0.11	84	0.11	0.12
Vitamin A	86	-0.3**	-0.20†	-0.09	-0.30**	-0.24*	-0.29**	-0.31**	84	-0.08	-0.11
Vitamin C	86	-0.18†	-0.04	-0.24*	-0.17	-0.14	-0.11	-0.12	84	-0.22*	-0.11
Vitamin D	86	0.13	0.04	0.03	0.03	0.22*	0.13	0.12	84	-0.09	-0.10
Vitamin E	86	0.01	-0.12	0.07	0.01	-0.01	0.05	0.06	84	-0.23*	-0.07



Total: Total score for the SCARED; Phobias: Total specific phobias; OCD: Obsessive-compulsive disorder; PD: Panic disorder; SP: Social phobia; SA: Separation anxiety disorder; GAD: Generalised anxiety disorder; IQ: intellectual quotient; SES: Socioeconomic status; PCB: polychlorinated biphenyls; DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid  
Sex (0=male, 1=female)

Log-transformed variables: DHA (childhood & adolescence), EPA (childhood & adolescence), Vitamin D (childhood), violence, caregiver anxiety, breastfeeding duration, mercury (cord, childhood & adolescence), lead (cord, childhood & adolescence), PCB 153 (cord, childhood & adolescence)

<sup>†</sup>  $p \leq 0.10$ ; \*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$

Regression models investigating the associations between risk factors during the prenatal period and anxiety outcome measures were not conducted for the SCARED and the STAI-Trait because all bivariate Pearson correlations were above our statistical criterion ( $p > 0.10$ ). Hence a single regression model was computed for the STAI-State, which included sex and cord blood mercury concentrations. Results revealed a low effect size of the model ( $R^2 = 0.06$ ) (Cohen, 1992; Ferguson, 2016), where only cord blood mercury was found to be a significant risk factor ( $\beta = 0.25$ ,  $p = 0.03$ , CI 95% = 0.03; 0.44 vs.  $\beta = 0.00$ ,  $p = 0.98$  for sex).

Standardized coefficients of associations between risk factors during late childhood and anxiety are presented in Table 4. Sex was found to be the strongest risk factor associated with the SCARED. As such, female status was statistically significantly associated with higher scores at the total SCARED, but also at several SCARED subscales, that is phobias, social phobia and separation anxiety. Moreover, for each increase of one standard deviation on the log<sub>10</sub>-transformed blood mercury concentrations at childhood period there is an increase of 0.3 standard deviation for log<sub>10</sub>-transformed panic disorder

scores. None of the predictor variables were significantly related to the STAI, except the estimated IQ, such that lower scores were associated with higher STAI-Trait anxiety. For each increase of one standard deviation on the scale of WISC-4, there was a decrease of 0.3 standard deviation on personality trait anxiety.

Standardized coefficients obtained from regression models of risk factors in late adolescence are presented in Table 5. Once again, female status was strongly associated with higher scores on the total SCARED as well as on the subscales of specific phobias, social phobia, separation anxiety, and to a less extent, generalised anxiety disorders. Bullying and food insecurity were also significantly associated with higher anxiety scores on several dimensions of the SCARED, including the STAI-State and the STAI-Trait for food insecurity. For each increase of one standard deviation on the bullying scale, there was an increase of 0.2 standard deviation on the total score of SCARED. For each increase of one standard deviation on the food insecurity scale, there was an increase of 0.3 standard deviation on the SCARED and STAI trait scales and of 0.2 standard deviation on the STAI state. Higher blood mercury concentrations measured at the time of testing were associated with higher scores for the total SCARED as well as for SCARED subscales of specific phobias, OCD, separation anxiety and generalised anxiety disorders. For each increase of one standard deviation on the log10-transformed blood mercury concentration, there was an increase of 0.3 standard deviation on SCARED total score. To better illustrate the magnitude of this effect, the difference of anxiety scores between the 25<sup>th</sup> (11 nmol/L) and 75<sup>th</sup> (41.8 nmol/L) percentile of the blood mercury concentration distribution was calculated and corresponded to 4.98 point on the SCARED total scale. Although vitamin A was marginally associated with the total SCARED, lower blood concentrations of

vitamin A significantly predicted higher scores on panic and generalised anxiety disorder subscales. A similar statistically significant negative association was found for blood vitamin E concentrations at the STAI-State, so that the an increase of one standard deviation of blood vitamin E concentrations predicted a decrease of 0.3 standard deviation on the STAI-State.

Table 4  
*Childhood period predictors of anxiety in Inuit youths*

Variables	Standardized Beta coefficients (95% CI) for each anxiety domain							State	Trait
	Total	Phobias	OCD	PD	SP	SA	GAD		
<b>Participants characteristics</b>									
Sex	0.33** (0.12,0.49)	0.45** (0.23,0.60)	0.03 (-0.17,0.22)	0.2† (0.00,0.04)	0.39** (0.18,0.56)	0.25* (0.05,0.43)	0.19† (-0.02,0.38)	0.06 (-0.16,0.26)	-0.1 (-0.30, 0.11)
IQ	-	-	-	-	-	-	-	-0.15 (-0.38,0.10)	-0.31* (-0.54,-0.06)
<b>Family characteristics</b>									
Crowding	-	-	-	-	-	-	-	0.21† (-0.05,0.47)	0.08 (-0.17,0.33)
<b>Concentration at childhood</b>									
Mercury	0.19† (-0.04,0.43)	0.12 (-0.11,0.35)	0.13 (-0.11,0.38)	0.27* (0.00,0.38)	0.1 (-0.13,0.34)	0.21† (-0.03,0.44)	0.16 (-0.08,0.41)	0.08 (-0.16,0.33)	-
Lead	-	-	-	-	-	-	-	0.13 (-0.12,0.36)	-
DHA	0.1 (-0.14,0.35)	-0.05 (-0.11, 0.35)	0.18 (-0.07,0.45)	-0.01 (-0.03,0.03)	0.06 (-0.18,0.31)	0.09 (-0.15,0.35)	0.08 (-0.08,0.41)	-	-
$R^2$	0.19	0.21	0.08	0.12	0.19	0.15	0.09	0.16	0.13

Total: Sum of scores on the SCARED; Phobias: Total specific phobias; OCD: Obsessive-compulsive disorder; PD: Panic disorder; SP: Social phobia; SA: Separation anxiety disorder; GAD: Generalised anxiety disorder IQ: intellectual quotient; DHA: docosahexaenoic acid; CI: confidence interval

Sex (0=male, 1=female)

- : Risk factors with a Pearson correlation at  $p > 0.1$  were not included in the model

Log-transformed variables: DHA, mercury, lead

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

Table 5  
*Adolescence period predictors of anxiety in Inuit youths*

Variables	Standardized Beta coefficients (95% CI) for each anxiety domain								
	Total	Phobias	OCD	PD	SP	SA	GAD	State	Trait
<b>Participants characteristics</b>									
Sex	0.32** (0.08,0.51)	0.50** (0.26, 0.68)	0.07 (-0.19,0.31)	0.16 (-0.01,0.04)	0.37** (0.11,0.58)	0.26* (0.01,0.46)	0.15 (-0.09,0.37)	0.00 (-0.19,0.19)	-0.03 (-0.23,0.17)
Drug/alcohol use	-	-	-	-	-	-	-	-	0.10 (-0.12,0.31)
Bullying	0.21* (0.02,0.40)	0.23* (0.04,0.41)	0.05 (-0.17;0.26)	0.22* (0.00,0.04)	0.19† (-0.02,0.39)	0.14 (-0.07,0.33)	0.21* (0.00,0.41)	-	0.12 (-0.10,0.33)
<b>Family characteristics</b>									
Food Insecurity	0.26** (0.07,0.45)	0.23* (0.04,0.41)	0.13 (-0.09;0.35)	0.13 (-0.01;0.04)	0.16 (-0.04;0.37)	0.28** (0.08,0.47)	0.23* (0.02;0.43)	0.21* (0.00,0.41)	0.25* (0.03,0.45)
Crowding	-	-	-	-	-	-	-	0.19† (-0.01,0.36)	-
<b>Concentration</b>									
Mercury	0.26** (0.07,0.43)	0.20* (0.02,0.37)	0.23* (0.01,0.42)	0.18† (-0.07,0.97)	0.13 (-0.07,0.32)	0.25* (0.04,0.42)	0.22* (0.02,0.41)	0.16 (-0.06,0.35)	-
Lead	-	-	-	-	-	-	-	0.12 (-0.10,0.31)	-
Hemoglobin	0.10 (-0.07,0.18)	0.18 (-0.02,0.23)	0.04 (-0.13,0.17)	0.08 (-0.01,0.02)	0.05 (-0.11,0.17)	0.11 (-0.08,0.19)	0.10 (-0.08,0.19)	-	-
Vitamin A	-0.18† (-0.20,0.01)	-0.07 (-0.14,0.06)	-0.04 (-0.14,0.10)	-0.22* (-0.02,0.00)	-0.11 (-0.17,0.05)	-0.19† (-0.21,0.01)	-0.25* (-0.24,0.17)	-	-
Vitamin C	-0.08 (-0.27,0.10)	0.04 (-0.15,0.22)	-0.19† (-0.39,0.03)	-0.10 (-0.03,0.01)	-0.06 (-0.26,0.14)	-0.01 (-0.20,0.19)	-0.03 (-0.19,0.19)	-0.08 (-0.27,0.12)	-
Vitamin E	-	-	-	-	-	-	-	-0.28** (-0.45,-0.07)	-
<i>R</i> <sup>2</sup>	0.38	0.38	0.13	0.23	0.27	0.29	0.27	0.24	0.11

Total: Sum of scores on the SCARED ; Phobias: Total specific phobias; OCD: Obsessive-compulsive disorder; PD: Panic disorder; SP: Social phobia; SA: Separation anxiety disorder; GAD: Generalised anxiety disorder ; CI: confidence interval  
Sex (0=man, 1=woman)  
- : Risk factors with a Pearson correlation at  $p > 0.1$  were not included in the model  
Log-transformed variables: Mercury, lead  
†  $p \leq 0.10$  ; \*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$

Hierarchical regression models were conducted with three steps, respectively for the adolescence period, the childhood and the prenatal period. Variables with a  $p < 0.10$  in their respective regression models were included in this full model. Although this model

might be influenced by intercorrelations between the same variables across the developmental periods, no multicollinearity issue was identified as tested by variance inflator factor indices (all VIF < 2.05), allowing us to estimate all exposure into the same model (Table 6). Each anxiety outcome was modeled separately. Results for total SCARED scores showed that the risk factors identified for the adolescence period only (Table 5) remained statistically significant when adding childhood mercury exposure. However, the contribution of being more exposed to mercury during childhood as a risk factor for higher total SCARED score became null ( $\beta = -0.001, p = 0.98$ ), with no improvement of the explained variance of the model ( $R^2 = 0.36$  in both steps). A similar pattern of results was observed for the STAI-State outcome. Indeed, the initial adolescence-related risk factors shown in Table 5 were still significant when childhood risk factors were entered in the model. The explained variance of the initial model at step 1 ( $R^2 = 0.22$ ) slightly improved at step 2 and step 3, but these changes were not significant, showing that the contribution of childhood-related risk factors and prenatal-related risk factors for the STAI-State anxiety outcome was very weak. Of note the statistically significant association observed between prenatal exposure to mercury and STAI-State anxiety when using a simple two-factor regression model ( $\beta = 0.25, p = 0.03$ , see above) was no longer present in this hierarchical regression modeling ( $\beta = 0.11, p = 0.31$ ). Finally, for the STAI-Trait total score, the identified risk factor of being exposed to more food insecurity in the last year remain significant when the estimated IQ at childhood was included in the model ( $\beta = 0.26$  in Table 5 vs. 0.28 in Table 6), which also increased significantly the explained variance of the model.

Table 6

*Hierarchical Regression Analysis predicting anxiety in Inuit adolescents*

Standardized Beta coefficients (95% CI) for each anxiety domain							
Variables		Total SCARED		STAI-State		STAI-Trait	
Step 1	<b>Adolescence Period</b>						
	Sex	0.26**	(0.07,0.43)	-0.02	(-0.22,0.18)	-0.04	(-0.23,0.16)
	Mercury	0.27**	(0.08,0.44)	-		-	
	Food Insecurity	0.27**	(0.09,0.46)	0.27*	(0.06,0.48)	0.28**	(0.06,0.48)
	Vitamin A	-0.16†	(-0.19,0.01)	-		-	
	Vitamin E	-		-0.31**	(-0.54,-0.09)	-	
	Crowding	-		0.26*	(0.04,0.45)	-	
	Bullying	0.21*	(0.02,0.39)	-		-	
	$R^2$	0.36		0.22		0.08	
	$F$ change	8.81**		4.87**		3.55*	
Step 2	<b>Childhood Period</b>						
	Mercury	-0.00	(-0.27,0.26)	-		-	
	Estimated IQ	-		-		-0.26*	(-0.46,-0.05)
	Crowding	-		0.20†	(-0.03,0.44)	-	
	$R^2$	0.36		0.25		0.15	
	$F$ change	0.00		3.14†		5.95*	
Step 3	<b>Prenatal Period</b>						
	Mercury	-		0.11	(-0.11,0.34)	-	
	$R^2$			0.27			
	$F$ change			1.06			

SCARED: Sum of scores on the SCARED; Sex (0=man, 1=woman); CI: confidence interval

- : Risk factors with a beta coefficient at  $p > 0.10$  in previous regression models were not included

Log-transformed variables: Mercury (cord, childhood & adolescence)

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

#### 4. Discussion

The aim of this study was to examine anxiety in Inuit adolescents of Nunavik and the associated developmental risk factors. Our findings show that high anxiety is prevalent among our participants, i.e., generally above the clinical threshold for the SCARED and at the limit of the abnormal range for the STAI, particularly for chronic anxiety. Multiple

predictors emerged from this study, which are in line with previous findings of anxiety risk factors found in the scientific literature. First, we showed that young Inuit women are at particular risk for developing anxiety, which is consistent with the fact that women are about twice as likely as men to develop an anxiety disorder in their lifetime, as well as on average having greater dysfunction, more comorbidity and chronic disorders (Costello et al., 2003; Martel, 2013; McLean et al., 2011). Of note, indigenous women of 15 years of age or older across Canada reported having more severe exposure to violence and a rate of violent victimization almost three times higher than non-indigenous women (Brennan, 2011), a specific condition that may explain, at least partially, why being a female is a significant risk factor in our study sample. Second, we found that being bullied during the last year was linked with chronic anxiety. This is consistent with previous studies showing that interpersonal adversity (e.g., peer rejection and victimization) is associated with the emergence of anxiety disorders (Gladstone et al., 2006; McCrory et al., 2010; Swearer et al., 2001). The impact of such bullying experiences in the last year on anxiety levels also appears to persist until later adult life (Gladstone et al., 2006; Roth et al., 2002). Our study is also consistent with previous reports showing that lower IQ appears to be related to higher levels of anxiety. The protective effect of IQ is thought to be mediated by cognitive reserve, which could serve as a buffer against developing psychopathology (Fergusson et al., 2005; Koenen et al., 2009). However, it is not clear how cognitive impairment and anxiety disorders interact with each other; they may act in a bi-directional manner so that greater anxiety may also be related to poorer performance on IQ tests (Castaneda et al., 2008; Hopko et al., 2005).

We showed that food insecurity, mercury levels and vitamin deficiencies are significant risk factors for developing anxiety among the Inuit adolescents of Nunavik. These findings point out the fragile balance between the risks and benefits of traditional food consumption among Inuit communities (Egeland, 2011; Pirkle et al., 2016). Indeed, while traditional diet provides an excellent source of nutrients, it is also responsible for exposure to specific environmental contaminants including mercury, which is well known to be present in traditional or country foods, such as beluga meat (especially dried), seal liver and big/old lake trout (Lemire et al., 2015; Solomon, 2005). Nutrition from traditional foods is particularly important regarding omega-3 fatty-acids and some vitamin intake including vitamin A (e.g., caribou liver), which has been found to be suboptimal in adolescent and adult Inuit people (15-40 years of age), unlike the elderly who eat more traditional foods (Egeland et al., 2004; Kuhnlein et al., 2006). The influence of low levels of vitamins on anxiety may be one of the consequences of food insecurity and/or changes of dietary habits.

In our study, lower levels of vitamins A and E were associated with an increase of anxiety symptoms. Some evidence from previous studies indicates that inadequate intake of vitamins A, C and E increased anxiety and, inversely, supplementation decreased it (de Oliveira et al., 2007; Gautam et al., 2012; Hughes et al., 2011). In fact, a sufficient daily vitamin intake could potentially protect against environmental contaminant toxicity, as has been shown for vitamin E in individuals with a poor nutrient status in relation to lead toxicity (Hsu and Guo, 2002; Lee et al., 2005; Tandon and Singh, 2000; Vaziri, 2002) and mercury toxicity (Agarwal et al., 2010; Durak et al., 2010; Ganther, 1978). However, the benefits of such supplementation still need to be studied for vitamin A. Such evidence point



out the importance of a balance between the health benefits and the risk of the intake of chemical contaminants in the traditional Inuit diet, particularly in the context of high food insecurity they experienced.

Our study revealed that proximal risk factors of anxiety were more predominant including postnatal exposure to mercury. Pathways through which mercury is associated with anxiety among Inuit are unclear. One may hypothesize that mercury contributes to anxiety by producing neurotoxic effects in key brain regions associated with emotional processing such as the prefrontal cortex and the limbic system. Recent data using magnetic resonance imaging (MRI) suggest that mercury exposure can be linked with large-scale structural neuroanatomic changes. In a functional MRI study conducted on 15-year-old adolescent boys from the Faroe Islands cohort, White et al. (2011) reported that boys exposed to high level of exposure to MeHg (with or without co-exposure to PCB), compared to the low level group, showed less specific (i.e., more diffuse) brain activations during visual or motor stimulations. Although no human study has yet tested the hypothesis that mercury exposure affects key brain regions involved in emotional processing, some data are available for other toxicants, such as lead. For instance, a decrease in the volume of the prefrontal cortex and anterior cingulate cortex has been demonstrated with MRI in young adults (19–24 years old) exposed to lead during childhood (Brubaker et al., 2010; Cecil, 2011; Cecil et al., 2008). These structures belong to the so-called neuronal fear circuit, which is involved in anxiety disorders (Lissek, 2012; Tottenham and Sheridan, 2009), and it is known that lead exposure in children is associated with anxiety-related symptoms (e.g., Burns et al., 1999; Chiodo et al., 2004).

In addition to brain area alterations that serve emotion learning and regulation, mercury exposure is well-known to increase oxidative stress and to concomitantly decrease glutathione reductase, which is known to reduce oxidative stress (Hoffman and Heinz, 1998; Van Oostdam et al., 2005). Recent studies support the notion by which oxidative stress and glutathione reductase dysregulation favor development of anxiety and depression (Bouayed et al., 2009; Hovatta et al., 2005). The bidirectional gut–brain axis may also play a key role in the influence of environmental contaminants on developing anxiety. Particularly in the context of this present paper showing that food insecurity and nutrients deficiencies are also non-negligible risk factors of anxiety. Indeed, recent evidence suggests a key role of the gut microbiome in anxiety and trauma-related disorders (Foster and McVey Neufeld, 2013; Luna and Foster, 2015; Malan-Muller S. et al., 2018; Schnorr and Bachner, 2016). The gut microbiome seems to be negatively impacted by heavy metals (Breton et al., 2013; Ghaisas et al., 2016). Sufficient food intake and varied diet are key determinants of the intestinal microbiota’s good health, interlink with food insecurity, as a risk factor of anxiety, that may be mediated by an inadequate balance of microbial species (Ghaisas et al., 2016; Herpertz-Dahlmann et al., 2017; Schnorr and Bachner, 2016). Furthermore, there is recent initial evidence that metal toxicity, by altering the gut microbiome profile, may impact the synthesis of vitamins thereby contributing to anxiety (Ghaisas et al., 2016; Walker and Lawley, 2013).

The current study has some important strengths and limitations. It builds on the growing interest about mental health problems and their predictors in high-risk populations, such as Inuit youths. Our results are likely to be representative of the population of Inuit adolescents in Nunavik since the sociodemographic characteristics and

exposure of our sample ( $N=89$ ) did not differ from those observed in the larger NCDS study ( $N=212$ ). However, the risk factors identified should be extended to the general non-Inuit youths population cautiously because of the unique cultural context of Nunavik, including genetic specificities (Zhou et al., 2019). Thus, although several of these risk factors (e.g., sex, bullying) have been reported by previous studies, their role in the development of anxiety in other populations needs to be studied. By using a longitudinal design extending from prenatal to late adolescence, this study was able to target risk factors that may have long-term observable or persistent effects contributing to those high level of anxiety. The influence of exposure to environmental contaminants and nutrients on anxiety was investigated using objective and reliable biomarkers of contaminants and nutrients, with many obtained in different developmental periods.

Our study has certain limitations. Even though confounding factors were measured and taken into account in this complex analyses, it is unfortunately impossible to control for all potential confounding factors or for all risk factors. For example, domestic violence was documented at childhood but not at adolescence, which may have changed substantially. Major events in the past years such as death or suicides of a family member or close friend was not documented either. Regarding lifestyle, it would have been interesting to have information on sleeping and physical activity. Participation in cultural activities/land-based activities would have been interesting as well to consider as potential protective factors for anxiety.

Anxiety assessment was done with standardized questionnaires based on a Western medical system (DSM-4 criteria). An ethnographic study of Inuit concepts of mental health suggest that Inuit consider a disease as a unique individual transitory state of experience

distinct from the person and related to a global context which is in contrast with this Western classification system attached to the identity of the person (Kirmayer, 1994). Even if the SCARED demonstrated good inter-cultural validity (Hale et al., 2011), it is important to note that it does not take into account the Inuit cultural context and the fact that it was administrated in English and not in the native Inuktitut language. Moreover, being far from home, in Montreal, may also have influenced the reported anxiety level, particularly for the STAI-state (either in a negative or positive way).

In the cultural context of the history of colonization policies among indigenous populations and knowing that anxiety is particularly high among the Inuit youth, it may be beneficial to minimize exposure to risk factors, such as food insecurity and mercury, by focusing on self-determination at the community level (Chandler and Lalonde, 2008; Kral, 2016). This approach has been successful among youths in Mohawk communities with their cultural restoration program based on land education, financially supported by main companies who contaminate their environment (with PCBs and heavy metals for example) (Taiaiake, 2014). In the Arctic, it is much more difficult to identify and to pursue main companies because contaminants are mostly coming from worldwide long-range transportations. This highlights the crucial need of sustaining auto determination of Inuit people in the elaboration and application of their own health and education services as well as paying attention to the historicization of emotional difficulties (Kirmayer and Valaskakis, 2009).

## **5. Conclusions**

Our study corroborated that anxiety is an important health issue among Nunavik Inuit adolescents with a mean level of chronic anxiety above the clinical threshold. Among risk factors documented in our study, being female, experiencing food insecurity in the last year and more exposure to mercury were the factors mostly consistently and strongly associated with higher anxiety levels. Other risk factors may also contribute to developing anxiety, such as lower nutrient intake (vitamins A and E), experiences of bullying in the last year and poorer estimated IQ. Higher blood mercury concentrations appear to be particularly important if the exposure occurs during the adolescence period. The Inuit of Nunavik are among the most exposed in the world to mercury and have a high level of food insecurity. In parallel, this study also supports the finding that anxiety is highly prevalent among the Inuit adolescents of Nunavik, making it, therefore, important to put in place further investigations and replications to clarify the conditions and mechanisms involved in this at-risk population.

## **Acknowledgments**

We express our sincere gratitude to the Nunavik population for their long term participation in this study and particularly the adolescents and their parents who participated in this study. This research received approval from the Nunavik communities, the Nunavik Regional Board of Health and Social Services and of the Kativik Regional Government. We also acknowledge the assistance of the professionals involved in the study coordination, data collection and database development, such as Caroline Moisan, Odette Gilbert and Nadine Forget-Dubois. This longitudinal research was funded by the Institute of Indigenous

People's Health from the Canadian Institutes of Health Research, NIH/National Institute of Environmental Health Sciences, the Northern Contaminants Program from the Government of Canada, as well as by the 'Fonds de Recherche en Santé du Québec' (FRSQ).

## References

Agarwal, R., Goel, S.K., Chandra, R., Behari, J.R., 2010. Role of vitamin E in preventing acute mercury toxicity in rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 29(1), 70-78.

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.

Anctil, M., 2008. Les faits saillants de l'enquête. Enquête de santé auprès des Inuits du Nunavik 2004, Qanuippitaa? Comment allons-nous. Les faits saillants de l'enquête. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). [http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/775\\_esifaitssailants.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/775_esifaitssailants.pdf) (consulté le 9 mai 2014).

Avenevoli, S., Merikangas, K.R., 2006. Implications of high-risk family studies for prevention of depression. *American journal of preventive medicine* 31(6), 126-135.

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

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

Barrie, L.A., Gregor, D., Hargrave, B., Lake, R., Muir, D., Shearer, R., Tracey, B., Bidleman, T., 1992. Arctic contaminants: sources, occurrence and pathways. *Science of the total environment* 122(1-2), 1-74.

Beck, A.T., Steer, R.A., Carbin, M.G., 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8(1), 77-100.

Beesdo, K., Knappe, S., Pine, D.S., 2009. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatric Clinics of North America* 32(3), 483-524.

Bickel, G., Nord, M., Price, C., Hamilton, W., Cook, J., 2000. Guide to measuring household food security. Revised.

Birmaher, B., Brent, D.A., Chiappetta, L., Bridge, J., Monga, S., Baugher, M., 1999. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 38(10), 1230-1236.

Bouayed, J., Rammal, H., Soulimani, R., 2009. Oxidative stress and anxiety: Relationship and cellular pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2(2), 63-67.

Bouchard, M.F., Bellinger, D.C., Weuve, J., 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., Burden, M.J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, É., Nelson, C.A., Jacobson, S.W., Jacobson, J.L., 2012. Response Inhibition and Error Monitoring during a Visual Go/No-Go Task in Inuit Children Exposed to Lead, Polychlorinated Biphenyls, and Methylmercury. *Environmental Health Perspectives* 120(4), 608-615.

Brennan, S., 2011. Violent victimization of Aboriginal women in the Canadian provinces, 2009. *Juristat: Canadian Centre for Justice Statistics*, 1D.

Breton, J., Massart, S., Vandamme, P., De Brandt, E., Pot, B., Folligné, B., 2013. Ecotoxicology inside the gut: impact of heavy metals on the mouse microbiome. *BMC Pharmacology and Toxicology* 14(1), 62.

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.

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.

Canada, 2013. *Savoir et AGIR: la prévention du suicide chez les jeunes des Premières nations*. Santé Canada.

Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., Lönnqvist, J., 2008. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders* 106(1), 1-27.

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(01), 17-24.



Cecil, K.M., Brubaker, C.J., Adler, C.M., Dietrich, K.N., Altaye, M., Egelhoff, J.C., Wessel, S., Elangovan, I., Hornung, R., Jarvis, K., Lanphear, B.P., 2008. Decreased Brain Volume in Adults with Childhood Lead Exposure. *PLoS Med* 5(5), e112.

Chabot, M., 2004. Socio-economic Status and food Security of Low-Income Households in Kujjuaq: Kaagnituuruma! As long as I am not hungry. Nunavik Regional Board of Health and Social Services.

Chandler, M.J., Lalonde, C.E., 2008. Cultural continuity as a protective factor against suicide in First Nations youth. *Horizons* 10(1), 68-72.

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.

Cohen, J., 1992. A power primer. *Psychological bulletin* 112(1), 155.

Costello, E.J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., 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., 2005. Panic disorder, phobias, and generalized anxiety disorder. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 1, 197-225.

Dallaire, R., Dewailly, É., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., Jacobson, S.W., Jacobson, J.L., Muckle, G., 2014. Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood. *Environmental research* 134, 17-23.

de Oliveira, M.R., Silvestrin, R.B., Mello e Souza, T., Moreira, J.C.F., 2007. Oxidative stress in the hippocampus, anxiety-like behavior and decreased locomotory and exploratory activity of adult rats: Effects of sub acute vitamin A supplementation at therapeutic doses. *NeuroToxicology* 28(6), 1191-1199.

Dewailly, 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, 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.

Dewailly, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberte, C., Muir, D., Norstrom, J., 1993. Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in arctic Québec. *Environmental health perspectives* 101(7), 618-620.

Dewailly, É., Bruneau, S., Ayotte, P., Laliberte, C., Gingras, S., Belanger, D., Ferron, L., 1993. Health status at birth of Inuit newborn prenatally exposed to organochlorines. *Chemosphere* 27(1-3), 359-366.

Donaldson, S.G., Van Oostdam, J., Tikhonov, C., Feeley, M., Armstrong, B., Ayotte, P., Boucher, O., Bowers, W., Chan, L., Dallaire, F., Dallaire, R., Dewailly, É., Edwards, J., Egeland, G.M., Fontaine, J., Furgal, C., Leech, T., Loring, E., Muckle, G., Nancarrow, T., Pereg, D., Plusquellec, P., Potyrala, M., Receveur, O., Shearer, R.G., 2010. Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *Science of The Total Environment* 408(22), 5165-5234.

Doom, J.R., Richards, B., Caballero, G., Delva, J., Gahagan, S., Lozoff, B., 2018. Infant iron deficiency and iron supplementation predict adolescent internalizing, externalizing, and social problems. *The Journal of pediatrics* 195, 199-205. e192.

Duhaime, G., 2009. Poverty in Nunavik : State of Knowledge. Canada Research Chair on Comparative Aboriginal Condition.

Durak, D., Kalender, S., Uzun, F.G., Demýr, F., Kalender, Y., 2010. Mercury chloride-induced oxidative stress in human erythrocytes and the effect of vitamins C and E in vitro. . African Journal of Biotechnology 9(4).

Egeland, G.M., 2011. IPY Inuit Health Survey speaks to need to address inadequate housing, food insecurity and nutrition transition. International journal of circumpolar health 70(5), 444-446.

Egeland, G.M., Berti, P., Soueida, R., Arbour, L.T., Receveur, O., Kuhnlein, H.V., 2004. Age Differences in Vitamin A Intake Among Canadian Inuit. Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Sante'e Publique 95(6), 465-469.

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.

Ferguson, C.J., 2016. An effect size primer: A guide for clinicians and researchers, Methodological issues and strategies in clinical research, 4th ed. American Psychological Association, Washington, DC, US, pp. 301-310.

Fergusson, D.M., John, H.L., Ridder, E.M., 2005. Show me the child at seven II: childhood intelligence and later outcomes in adolescence and young adulthood. Journal of Child Psychology and Psychiatry 46(8), 850-858.

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.

Foster, J.A., McVey Neufeld, K.-A., 2013. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences* 36(5), 305-312.

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.

Fraser, S.L., Geoffroy, D., Chachamovich, E., Kirmayer, L.J., 2015. Changing Rates of Suicide Ideation and Attempts Among Inuit Youth: A Gender - Based Analysis of Risk and Protective Factors. *Suicide and Life - Threatening Behavior* 45(2), 141-156.

Galloway, T., Saudny, H., Egeland, G.M., 2012. Inuit health survey 2007-2008: Nunavut community and personal wellness. Centre for Indigenous Peoples' Nutrition and Environment, McGill University.

Ganther, H.E., 1978. Modification of methylmercury toxicity and metabolism by selenium and vitamin E: possible mechanisms. *Environmental Health Perspectives* 25, 71-76.

Gautam, M., Agrawal, M., Gautam, M., Sharma, P., Gautam, A.S., Gautam, S., 2012. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian journal of psychiatry* 54(3), 244.

Ghaisas, S., Maher, J., Kanthasamy, A., 2016. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome–gut–brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 158, 52-62.

Gladstone, G.L., Parker, G.B., Malhi, G.S., 2006. Do bullied children become anxious and depressed adults?: A cross-sectional investigation of the correlates of bullying and anxious depression. *The Journal of nervous and mental disease* 194(3), 201-208.

Haefliger, P., Mathieu-Nolf, M., Locicero, S., Ndiaye, C., Coly, M., Diouf, A., Faye, A.L., Sow, A., Tempowski, J., Pronczuk, J., 2009. Research 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. *The Canadian Journal of Psychiatry* 45(4), 357-362.

Hale, W.W., Crocetti, E., Raaijmakers, Q.A., Meeus, W.H., 2011. A meta - analysis of the cross - cultural psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED). *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52(1), 80-90.

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.

Herpertz-Dahlmann, B., Seitz, J., Baines, J., 2017. Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. *European Child & Adolescent Psychiatry* 26(9), 1031-1041.

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.

Hettema, J.M., Prescott, C.A., Myers, J.M., Neale, M.C., Kendler, K.S., 2005. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry* 62(2), 182-189.

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, and allied disciplines* 50(10), 1309-1317.

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 Part C: Seminars in Medical Genetics*. Wiley Online Library, pp. 99-117.

Hoffman, D.J., Heinz, G.H., 1998. Effects of mercury and selenium on glutathione metabolism and oxidative stress in mallard ducks. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal* 17(2), 161-166.

Hollingshead, A.B., 1957. Two factor index of social position.

Hopko, D.R., Crittendon, J.A., Grant, E., Wilson, S.A., 2005. The impact of anxiety on performance IQ. *Anxiety, Stress, & Coping* 18(1), 17-35.

Hovatta, I., Tennant, R.S., Helton, R., Marr, R.A., Singer, O., Redwine, J.M., Ellison, J.A., Schadt, E.E., Verma, I.M., Lockhart, D.J., Barlow, C., 2005. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature* 438(7068), 662-666.

Hsu, P.-C., Guo, Y.L., 2002. Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology* 180(1), 33-44.

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.

Hughes, R.N., Lowther, C.L., van Nobelen, M., 2011. Prolonged treatment with vitamins C and E separately and together decreases anxiety-related open-field behavior and acoustic startle in hooded rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 97(3), 494-499.

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.

Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., Dewailly, E., 2008. Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of Arctic Quebec. *The Journal of Pediatrics* 152(3), 356-364. e351.

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

Kanatami, I.T., 2014. Social determinants of Inuit health in Canada. *Inuit Tapiriit Kanatami*.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E., 2005a. 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., Demler, O., Walters, E.E., 2005b. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month dsm-iv disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry* 62(6), 617-627.

Kirmayer, L.J., 1994. Inuit concepts of mental health and illness: an ethnographic study. Division of Social Transcultural Psychiatry General, Sir Mortimer B. Davis-Jewish General Hospital, Institute of Community & Family Psychiatry, Culture & Mental Health Research Unit, McGill University.

Kirmayer, L.J., Boothroyd, L., Hodgins, S., 1998. Attempted suicide among Inuit youth: Psychosocial correlates and implications for prevention. *The Canadian Journal of Psychiatry* 43(8), 816-822.

Kirmayer, L.J., Kenneth, S., 2004. Nunavik Inuit Health Survey Qanuippitaa? How are we? *Mental Health, Social Support and Community Wellness*.

Kirmayer, L.J., Valaskakis, G., 2009. *Healing traditions: The mental health of Aboriginal peoples in Canada*. UBC press.

Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., Martin, L.T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A., 2009. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *American Journal of Psychiatry* 166(1), 50-57.

Kovacs, M., Devlin, B., 1998. Internalizing Disorders in Childhood. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 39(01), 47-63.

Kral, M.J., 2016. Suicide and suicide prevention among Inuit in Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry* 61(11), 688-695.

Kuhnlein, H.V., Barthet, V., Farren, A., Falahi, E., Leggee, D., Receveur, O., Berti, P., 2006. Vitamins A, D, and E in Canadian Arctic traditional food and adult diets. *Journal of Food Composition and Analysis* 19(6–7), 495-506.

Landry, M., Tremblay, J., Guyon, L., Bergeron, J., Brunelle, N., 2004. La Grille de dépistage de la consommation problématique d'alcool et de drogues chez les adolescents et les adolescentes (DEP-ADO) : développement et qualités psychométriques. *Drogues, santé et société* 3(1), 20-37.

Ledrou, I., Gervais, J., 2005. Food insecurity. *Health reports/ Statistics Canada, Canadian Centre for Health Information*. 16(3).



Lee, M.-G., Chun, O.K., Song, W.O., 2005. Determinants of the Blood Lead Level of US Women of Reproductive Age. *Journal of the American College of Nutrition* 24(1), 1-9.

Lemire, M., Kwan, M., Laouan-Sidi, A.E., Muckle, G., Pirkle, C., Ayotte, P., Dewailly, E., 2015. Local country food sources of methylmercury, selenium and omega-3 fatty acids in Nunavik, Northern Quebec. *Science of The Total Environment* 509-510, 248-259.

Lemstra, M., Rogers, M., Redgate, L., Garner, M., Moraros, J., 2011. Prevalence, Risk Indicators and Outcomes of Bullying Among On-Reserve First Nations Youth. *Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Sante'e Publique* 102(6), 462-466.

Lessard, L., Bergeron, O., Fournier, L., Bruneau, S., des Autochtones, S., 2008. Contextual study of mental health services in Nunavik. *Direction recherche, formation et développement, Institut national de santé publique du Québec.*

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.

Luna, R.A., Foster, J.A., 2015. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Current Opinion in Biotechnology* 32, 35-41.

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.

Malan-Muller S., Valles-Colomer M., Raes J., Lowry C., Seedat S., S., H., 2018. The Gut Microbiome and Mental Health: Implications for Anxiety- and Trauma-Related Disorders. *OMICS: A Journal of Integrative Biology* 22(2), 90-107.

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.

McCrory, E., De Brito, S.A., Viding, E., 2010. Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 51(10), 1079-1095.

McLean, C.P., Asnaani, A., Litz, B.T., Hofmann, S.G., 2011. Gender Differences in Anxiety Disorders: Prevalence, Course of Illness, Comorbidity and Burden of Illness. *Journal of psychiatric research* 45(8), 1027-1035.

Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E.E., 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.

Muris, P., Dreessen, L., Bögels, S., Weckx, M., Melick, M., 2004. A questionnaire for screening a broad range of DSM - defined anxiety disorder symptoms in clinically referred children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 45(4), 813-820.

Muris, P., Merckelbach, H., Van Brakel, A., Mayer, Birgit, 1999. The revised version of the screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED-R): further evidence for its reliability and validity. *Anxiety, Stress & Coping* 12(4), 411-425.

Mychailyszyn, M.P., Méndez, J.L., Kendall, P.C., 2010. School functioning in youth with and without anxiety disorders: Comparisons by diagnosis and comorbidity. *School Psychology Review* 39(1).

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.

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'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.

Pirkle, C.M., Muckle, G., Lemire, M., 2016. Managing mercury exposure in northern Canadian communities. *CMAJ* 188(14), 1015-1023.

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

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: An International Journal* 54(1), 40-47.

Riva, M., Larsen, C.V.L., Bjerregaard, P., 2014. Household crowding and psychosocial health among Inuit in Greenland. *International journal of public health* 59(5), 739-748.

Ross, B.M., 2009. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and anxiety disorders. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 81(5), 309-312.

Roth, D.A., Coles, M.E., Heimberg, R.G., 2002. The relationship between memories for childhood teasing and anxiety and depression in adulthood. *Journal of Anxiety Disorders* 16(2), 149-164.

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

Ruiz-Castell, M., Muckle, G., Dewailly, É., Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., Ayotte, P., Riva, M., 2015. Household crowding and food insecurity among Inuit families with school-aged children in the Canadian Arctic. *American journal of public health* 105(3), e122-e132.

Salée, D., 2006. Quality of Life of Aboriginal People in Canada. *IRPP Choices* 12(6).

Schnorr, S.L., Bachner, H.A., 2016. Integrative Therapies in Anxiety Treatment with Special Emphasis on the Gut Microbiome. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 89(3), 397-422.

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

Solomon, P.-A., 2005. Managing the issue of mercury exposure in Nunavut. McGill University.

Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., Jacobs, G., 1983. Manual for the state-trait anxiety inventory (form Y): self-evaluation questionnaire. Consulting Psychologists Press Palo Alto, CA.

Stein, M.B., Fuetsch, M., Müller, N., Höfler, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., 2001. Social anxiety disorder and the risk of depression: a prospective community study of adolescents and young adults. *Archives of general psychiatry* 58(3), 251-256.

Straus, M.A., Hamby, S.L., Boney-McCoy, S., Sugarman, D.B., 1996. The Revised Conflict Tactics Scales (CTS2):Development and Preliminary Psychometric Data. *Journal of Family Issues* 17(3), 283-316.

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

Swearer, S.M., Song, S.Y., Cary, P.T., Eagle, J.W., Mickelson, W.T., 2001. Psychosocial correlates in bullying and victimization: The relationship between depression, anxiety, and bully/victim status. *Journal of Emotional Abuse* 2(2-3), 95-121.

Taiaiake, A., 2014. The Akwesasne cultural restoration program: A Mohawk approach to land-based education. *Decolonization: Indigeneity, Education & Society* 3(3).

Tandon, S.K., Singh, S., 2000. Role of vitamins in treatment of lead intoxication. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 13(3), 305-315.

Tottenham, N., Sheridan, M.A., 2009. A Review of Adversity, The Amygdala and the Hippocampus: A Consideration of Developmental Timing. *Frontiers in Human Neuroscience* 3, 68.

Van Oostdam, J., Donaldson, S., Feeley, M., Arnold, D., Ayotte, P., Bondy, G., Chan, L., Dewailly, E., Furgal, C., Kuhnlein, H., 2005. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. *Science of the total environment* 351, 165-246.

Vaziri, N.D., 2002. Pathogenesis of lead-induced hypertension: role of oxidative stress. *Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* 20(3), S15-20.

Velting, O.N., Albano, A.M., 2001. Current trends in the understanding and treatment of social phobia in youth. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 42(1), 127-140.

Walker, A.W., Lawley, T.D., 2013. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacological Research* 69(1), 75-86.

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

Wilson, D., Macdonald, D., 2010. The income gap between Aboriginal peoples and the rest of Canada. Canadian Centre for Policy Alternatives Ottawa.

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.

Zahn-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(03), 443-466.

Zhou, S., Xie, P., Quoibion, A., Ambalavanan, A., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., Bourassa, C.V., Xiong, L., Dion, P.A., Rouleau, G.A., 2019. Genetic architecture and adaptations of Nunavik Inuit. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201810388.

### Article 3

## **Exposure to Environmental Chemicals and Emotional Processing of Fear in Inuit Adolescents: An fMRI Study**

*Article soumis prochainement à la revue 'Neurotoxicology and Teratology'*

Vickie Lamoureux-Tremblay<sup>1</sup>, Mélissa Chauret<sup>2</sup>, Gina Muckle<sup>3</sup>, Françoise Maheu<sup>4</sup>,  
Sabrina Suffren<sup>5</sup>, Sandra W. Jacobson<sup>6</sup>, Joseph L. Jacobson<sup>6</sup>, Pierre Ayotte<sup>7</sup>, Franco  
Lepore<sup>8</sup>, Dave Saint-Amour<sup>9</sup>

1 Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada.

2 Département de neuropsychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal (Québec), Canada.

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

4 Clinical psychologist and affiliated researcher at the Research Centre of CHU Ste-Justine, 3175 Côte Ste-Catherine, Montreal, Québec, H3T 1C5.

5 Affiliated researcher at the Research Centre of CHU Ste-Justine, 3175 Côte Ste-Catherine, Montreal, Québec, H3T 1C5.

6 Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University, 3901 Chrysler Drive, Suite 2-C, Detroit (Michigan), MI 48201, United States.

7Département de médecine sociale et préventive, Faculté de Médecine, 1050 avenue de la Médecine, Pavillon Ferdinand-Vandry, Université Laval, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6.

8 Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada, H3C 3J7.

9 Université du Québec à Montréal, 320 Sainte-Catherine Est, Pavillon J.A. De Sève, Montréal (Québec), Canada. H2X 1L7 Phone (514) 987-3000 # 7698, fax: (514) 987-7953; email: [saint-amour.dave@uqam.ca](mailto:saint-amour.dave@uqam.ca)



## **Abstract**

**Background:** Exposure to lead (Pb), polychlorinated biphenyls (PCBs) and mercury (Hg) have been associated with emotional dysregulation, but their neuronal correlates have yet to be examined. Inuit from Nunavik (Northern Quebec, Canada) face internalized problems and are among the most exposed individuals to these environmental contaminants in the world. The aim of this study was to examine the link between brain fear-circuitry and pre- and postnatal exposure to these contaminants in Inuit adolescents (Mean age=18.3 years).

**Methods:** Facial expression stimuli were presented to participants inside a magnetic resonance imaging scanner. Fear conditioning and extinction tasks included neutral faces as the conditioned threat and safety cues and a fearful face paired with a shrieking scream as the unconditioned stimulus. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) data were successfully gathered for 71 adolescents at the conditioning phase, and for 62 at the extinction phase. Concentrations of Pb, PCB and Hg were measured in blood samples at birth (cord blood) and at the adolescent testing time to estimate pre- and postnatal exposure, respectively. For each time point, exposures were categorized in tertiles (low, moderate and high exposed groups). Mixed ANOVAs were conducted controlling for sex, age, socioeconomic status, drug/alcohol use, food insecurity and blood concentrations of contaminants.

**Results:** Participants in the moderate and high prenatal PCB 153 exposure groups shown greater differential activation during conditioning in the right orbitofrontal cortex (BA47) compared to those in the low exposure group. During the extinction phase, participants in the high-prenatal Hg exposed group shown a lower differential activation in the right and

left anterior cingulate cortex (BA24) compared to those in the low-exposed group, while we observed a higher differential activation in right dorsolateral prefrontal cortex (BA9) in the high-postnatal Pb exposed group compared to the moderate- and low-exposed groups.

**Conclusions:** Our study is the first to show alterations in the prefrontal brain areas among Inuit adolescents in fear conditioning and extinction tasks in relation to environmental contaminant exposures. The observed brain correlates may advance our understanding of the emotional problems associated with environmental chemical toxicity, such as the specific signature of each chemical.

### **Keywords**

Adolescents, Nunavik, fear conditioning, fear extinction, mercury, polychlorinated biphenyls, lead, functional magnetic resonance imaging

## **1. Introduction**

Prenatal and postnatal exposure to lead (Pb), mercury (Hg) and polychlorinated biphenyls (PCBs) are well known for their adverse effects on brain function and subsequent neurodevelopmental disorders (Grandjean & Landrigan, 2006). There is a growing body of evidence showing the contribution of these toxicants in developing anxiety and depression related-symptoms (Lamoureux-Tremblay et al., 2016). In adults, higher postnatal Pb exposure was associated with interiorized symptoms, such as emotional distress, anxiety and depression (Baker et al., 1984; Bouchard et al., 2009; Lindgren, Masten, Tiburzi, Ford, & Bleecker, 1999; Maizlish et al., 1995; Rhodes, Spiro, Aro, & Hu, 2003), as well as in children (Burns et al., 1999; Chiodo et al., 2004; Haefliger et al., 2009; Roy et al., 2009; Sciarillo et al., 1992). The association with prenatal Pb exposure remains to be clarified. Postnatal exposure to Hg has also been well studied among adults in relation to developing internalizing symptoms (Corral et al., 2013; Grum et al., 2006; Haut et al., 1999; Herrström & Högstedt, 1993; Powell, 2000; Zachi et al., 2007). However, less evidence is available in children, with only two studies suggesting that prenatal mercury exposure is associated with pediatric internalizing symptoms (Ekino et al., 2007; Ng et al., 2015). Whereas one study has observed that postnatal PCB exposure was linked to depression in adults (Fitzgerald et al., 2008), emotion alterations have been observed among children prenatally exposed to PCBs (Jacobson & Jacobson, 2003; Plusquellec et al., 2010).

The Inuit in Nunavik (Northern Quebec, Canada) are among the most exposed in the world to heavy metals and organochlorine compounds. These chemicals travel from industrialized countries by oceanic and atmospheric currents (Barrie et al.,

1992) and then bio-amplify in the food chain (Muckle, Ayotte, Dewailly, Jacobson, & Jacobson, 2001). In fact, contaminant levels found in the cord blood of newborns in Nunavik is about 3 times higher for lead and PCBs and 15 to 20 times higher for mercury than those measured in Southern Quebec (Dewailly et al., 1996; Rhainds et al., 1999). This population also appears to be at higher risk than the general population to developing internalizing symptoms, such as anxiety (Lessard et al., 2008). Indeed, suicide rates among the Inuit have been reported to be 11 times higher than the Canadian national average and are among the highest in the world (Canada, 2013c; Haggarty et al., 2000). The 1992 Santé Québec Inuit Survey reported that 23.9% of Nunavik Inuit aged 15 years and over reported suicidal ideation and 12.5% attempted suicide in their lifetime (Kirmayer et al., 1998). A follow-up survey conducted in 2004 reported rates of suicidal ideation and attempted suicide of 35% and 20.8%, respectively (Fraser et al., 2015; Kirmayer & Kenneth, 2004).

Emotional dysregulation, particularly anxiety, has been linked to some specific anomalies in the human brain's fear circuit (Fullana et al., 2015; Lissek, 2012; Lissek et al., 2005; Milad & Quirk, 2012; Phelps et al., 2004). Dysfunctions in fear circuitry can be evaluated with emotional conditioning and extinction (Charney, 2004; Lissek et al., 2005). Fear conditioning refers to the process by which a neutral stimulus, after repeated pairing with an aversive unconditioned stimulus (US), becomes a conditioned stimulus (CS+), eliciting a conditioned fear response when presented without the US. Fear extinction refers to the diminution of the fear response returning to the initial level after repeated presentations of the CS+ without the US. Discriminative fear conditioning and extinction tasks include a second equivalent CS, never paired with the US (CS-), which serves as a

safety signal. In this case, conditioned fear responses are measured as the difference between CS+ and CS.

During fear conditioning and extinction tasks, the amygdala plays a key role in fear learning and expression (Milad & Quirk, 2012). The prefrontal cortex (PFC), including ventral, medial and dorsolateral subregions, is recruited in the context of conscious fear processing, threat-safety discrimination during conditioning, as well as in down-regulation of the amygdala's reactivity during extinction (Delgado et al., 2008; Fullana et al., 2015; Lau et al., 2011; Lissek, 2012; Phelps et al., 2004; Sotres-Bayon et al., 2006). It is well known that this modulating function of the PFC is affected among anxious youths and adults, leading to underactivation during extinguishing fear responses in the ventromedial PFC (Bremner et al., 2005; Milad & Quirk, 2012; Sehlmeier et al., 2011). Hyperactivation of the amygdala and difficulties in differentiating threat-signaling from safety cues have also been observed in anxious children, youths and adults (Chauret et al., 2019; Michelle G. Craske et al., 2008; Lau et al., 2008; Lissek, 2012; Lissek et al., 2013; Mahan & Ressler, 2012; Waters, Henry, & Neumann, 2009).

A growing number of studies in environmental epidemiology are now using neuroimaging to better delineate the effects of environmental contaminant exposure on the human brain, such as in relation to motor inhibition function (Binter et al., 2019). For instance, increased early childhood exposure to Pb has been associated with decreased activation of the left frontal cortex and medial left temporal gyrus, as well as increased activation of the right Wernicke area during a language task (Yuan et al., 2006). Studies reported among adults exposed to high levels of Pb during childhood a decrease volume of frontal, prefrontal and anterior cingulate cortex (Brubaker et al., 2010; Cecil, 2011; Cecil

et al., 2008). In fact, Pb exposure is thought to cause mitochondrial dysregulation, causing neuronal death, as well as intraneuronal dysregulatory mechanisms and neurotransmission (Lidsky & Schneider, 2003). More specifically, it can alter protein kinase C (PKC) in the hippocampus, potentially leading to dysfunctions in synaptic plasticity, learning, and memory (Nihei et al., 2001). A Positron Emission Tomography (PET) case-study in a Hg-poisoned adult patient shown hypermetabolism of the posterior cingulate cortex (O'Carroll et al., 1995). Finally, a pilot study in 12 Faroese adolescents exposed to high levels of Hg and/or PCB revealed atypical (more diffuse) brain activations in a motor or visual stimulation task (White et al., 2011). Interestingly, PCB has been shown to cause neuronal alterations in the hippocampus by decreasing dopamine and serotonin levels and increasing the level of reactive oxygen derivatives (Venkataraman 2007, Seegal, 2002), which disrupt anxiety regulation, as found in rats (Selvakumar, 2013).

Despite of such brain alterations and anxiety-related to environmental contaminants exposure, no study has examined the link between exposure to environmental contaminants and the activation of human neural fear circuitry during fear conditioning and extinction paradigms. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and a well-validated fear conditioning and extinction paradigm, that is the “screaming lady” (Lau et al., 2011; Lau et al., 2008), the present study aimed to examine the neural fear circuit among Nunavik Inuit adolescents exposed to Pb, Hg and PCB during pregnancy and postnatally. We hypothesized that adolescents most exposed to the chemicals will present fear circuitry dysregulation similar to that typically observed in anxious individuals, that is a hyperactivation of amygdala and a hypoactivation of the PFC. We also predicted that Inuit adolescents with moderate exposure will also present dysregulation in fear circuitry,

which may be similar to the at-risk population for anxiety, such as an hyperactivation of the PFC as a compensatory mechanism (Guyer et al., 2008; McClure, Monk, Nelson, & et al., 2007; Monk et al., 2008; Telzer et al., 2008).

## **2. Material and methods**

### **2.1. Participants**

Inuit Adolescents were recruited from the Nunavik Child Development Study (NCDS)-adolescence follow-up between January 2013 and February 2016 ( $N=212$ ). Inclusion criteria for the NCDS-adolescent follow-up were being a resident of Nunavik and ability to meet with the research team in one of Nunavik's three main villages for cost-efficiency reasons. Exclusion criteria were having a severe health or neurological problems at the NCDS-childhood interview (epilepsy  $n=2$ ; head trauma  $n=1$ ; meningitis  $n=1$ ; multiple sclerosis  $n=1$ ). 49 children of the NCDS-childhood study were not eligible for the follow-up because they were deceased, incarcerated, had moved away or were unreachable and an additional 28 adolescents declined to participate. The remaining 212 adolescents participated in the NCDS-adolescent follow-up.

The NCDS-childhood cohort was initially recruited from the Cord Blood Monitoring Program between 1993 and 1998 ( $N=247$  on the 491 mothers) and from the National Institutes of Health (NIH) prospective infancy study between 1995 and 2002 ( $N=47$  on the 221 mothers), which aimed to examine effects of pre- and postnatal exposure to environmental contaminants on child behavior and cognitive abilities. Assessments included interviews conducted with the participants and by questionnaires, as well as cognitive/behavioral assessments of the child. Inuit participants were recruited from the 14

Hudson Bay coastal villages of Nunavik, in northern Québec regions of : Puvirnituq (50%), Inukjuaq (37%), and Kuujjuaraapik (13%). Adolescent follow-ups were conducted in English in the three largest villages in the region and participants from smaller communities were transported by plane to meet with the research team. Recruitment methodologies for both the Cord Blood Monitoring Program, the NIH prospective infancy study and NCDS-childhood samples were reported in previous studies (Dallaire et al., 2014; Dewailly, Ayotte, et al., 1993; Jacobson et al., 2008; Muckle et al., 2001). The Université Laval and Wayne State University ethics committees approved the Infancy study and NCDS-childhood follow-up.

Written informed consent was obtained from the biological mother at the time of recruitment, the primary caregiver at the child follow-up, and the participants themselves at the adolescent follow-up. The ethics committee of the Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval and CHU Sainte-Justine approved the consent and study procedures for the adolescent follow-up. Among the participants of the NCDS-adolescent follow-up, 89 agreed to participate in the present study, conducted in Montreal, within a larger research context that included other neuroimaging and cognitive-affective assessments. Confounding variables added in sensitivity analysis for this present-study were previously used in other related studies for this cohort. All adolescents interested in participating and meeting specific inclusion criteria (no diagnosed neurological condition, developmental disorders or severe chronic disease, not currently pregnant and no medication during pregnancy, as well as English fluency) travelled with their mother (with the exception of two who traveled with their fathers) for a 3-day stay in Montreal. The research staff provided continuous assistance and transportation during the stay in



Montreal. Informed consent was obtained from each participant and his/her parent for those <18 years of age ( $n = 35$ ). Adolescent participants ranged in age from 16.2 to 21.6 years (mean age = 18.3 years); there was a slightly higher proportion of females (56%).

## **2.2. Laboratory measures**

Prenatal exposure to environmental contaminants (Pb, Hg and PCB) were measured from umbilical cord blood samples at birth (30 mL). Current exposure at the time of testing (adolescence) was obtained from blood samples (30 mL). Laboratory analyses were performed at the Centre de Toxicologie, Institut National de Santé Publique du Québec (Québec, Canada) for all cord and adolescent samples. Procedures are described in detail elsewhere (Muckle et al., 2001). PCB congener 153 was used as an indicator of total PCB exposure because it is highly correlated with other PCB congeners and has the highest concentrations among congeners in Inuit human plasma (Ayotte et al., 2003).

## **2.3. MRI task**

We used well-validated discriminative fear conditioning and extinction paradigms for successfully triggering these outcomes: the “screaming lady” (Lau et al., 2011; Lau et al., 2008). This paradigm lasted 17 minutes and comprised two phases: a fear conditioning phase and a fear extinction phase. During each phase, participants saw head images of two different actresses depicting neutral facial expressions constituting either CS+ (paired with the unconditioned stimulus) and CS- (never paired with the unconditioned stimulus). These photos were selected from the NimStim Set of Facial Expressions (Tottenham & Sheridan, 2009). One woman was randomly selected to serve as the conditioned stimulus (CS+) for each participant, whereas the other served as the CS- (safety signal). During conditioning, the CS+ was paired on 50% of trials with the US which was the CS+ actress’s picture

depicting a fearful facial expression simultaneously presented with a 90dB shrieking female scream. Because fear conditioning is a process inducing a response that tends to naturally decrease over time, a partial reinforcement contingency ratio was used to prevent habituation to the US (Mackintosh, 1974). Participants were not aware of the CS+/US association prior to the experiment. The other actress served as a control stimulus (CS-) unpaired with the aversive US.

Fear ratings were performed during each presentation of the images (CS+ before the appearance of the US, CS-), in both the conditioning and extinction phases (Figure 1). Participants were asked to indicate on a 5-point Likert scale the degree to which they felt anxious when viewing the actress in the CS+ and CS- images (Are you anxious?: 1= not at all, 5= extremely). Fear ratings were recorded with a button response box, held in the right hand, developed to allow for a graded range of responses (Current designs, Philadelphia). Overall, 84 stimuli were presented. Conditioning trials (n=56) comprised one of three events: CS+ paired (n=14), CS+ unpaired (n=14) or CS- stimuli (n=28). The CS+ paired events consisted of the presentation of a neutral face stimulus (3-sec), a rating response (3-sec), and a fearful face stimulus (1.1-sec) paired with the auditory stimulus (1-sec). The CS+ unpaired and CS- events consisted of the presentation of the neutral face stimulus (3-sec), followed by the rating response (3-sec). Events were presented for durations of 6 (CS+-unpaired and CS-) or 7.1 (CS+- US-paired) seconds with inter-stimulus intervals of 3, 4, 5, 6, 8, 10 or 12 seconds. During extinction, 14 CS+ unpaired (3sec- face presentation, 3sec- rating response) and 14 CS- (3sec- face presentation, 3sec- rating response) were shown. Trials were presented in a pseudo-random order and the assignment of actresses (either blond or brown hair) to CS-type (CS+, CS-) was counterbalanced across participants

in terms of sex and age. A schematic depiction of the fear-conditioning task is presented in Figure 1.

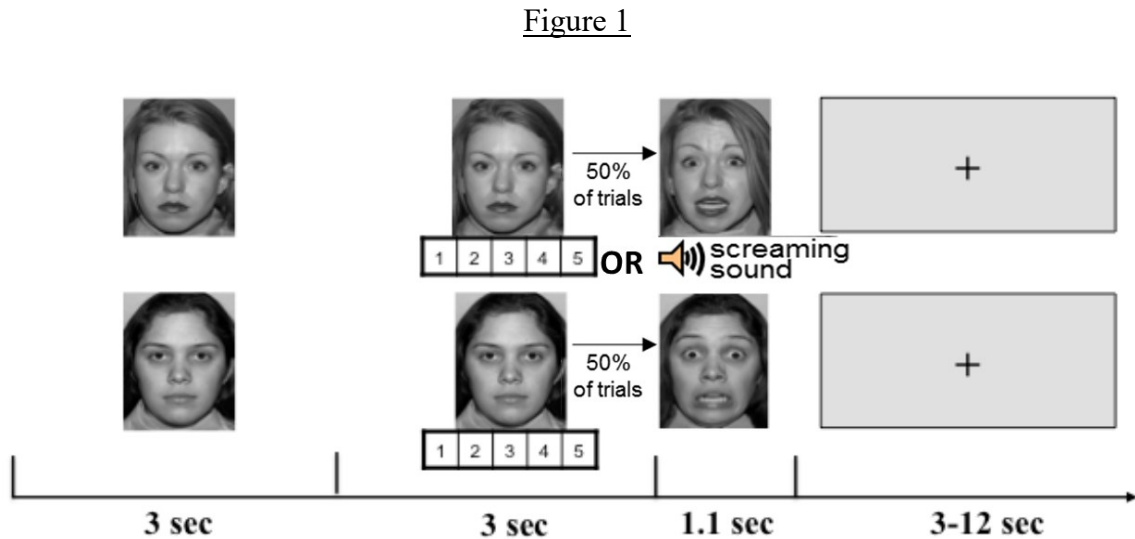


Figure 1. Schematic depiction of the fear conditioning task

#### **2.4. MRI procedure, acquisition and data preprocessing**

Before the fMRI session, female participants provided a urine sample to confirm non-pregnancy, and all participants had a training session in an MRI simulator to assure their comfort in the environment and to practice manipulating the button box for ratings. The pictures presented during the practice session were different from the ones used during the actual fear conditioning and extinction paradigm to prevent habituation to the CS+, US and CS-. Before practice and testing sessions, participants were told they would see two different images and hear sounds, but no details were given on the images or sounds. Visual and auditory stimuli were presented through a laptop computer using E-Prime software (PST, Inc., Pittsburgh, PA) and headphones were placed on the ears of the participants.

Scans were performed on a 3 Tesla MRI scanner (Magnetom Tim Trio, Siemens). The 12-channel head coil was equipped with a mirror for presentation of the visual stimuli on a back projection screen. The placement of comfortable foam padding around the participant's head restricted unwanted head movement. The US female scream was presented through MRI-compatible headphones. For functional imaging, a total of 495 volumes were registered using a single shot gradient echo T2\* weighting with 41 contiguous ascending 3.3 mm axial slices, parallel to the AC-PC plane, covering the whole brain (TR=2500 ms, TE=30 ms, flip angle=90°, voxel size: 3.8 x 3.8 x 3.3 mm, matrix size: 64 x 64 mm and field of view [FOV]: 24 cm). For anatomical reference, a MPRAGE sequence was performed to acquire high-resolution T1-weighted anatomical images (TR=2500 ms, TE=2.98 ms, TI: 900 ms, flip angle=9°, matrix size=256 x 256 mm, voxel size=1×1×1 mm<sup>3</sup>, FOV=256 mm, 176 slices). Estimated rotation and translation movements were less than 5 degrees or 3 mm for all subjects.

Following completion of the fMRI session tasks, the participants were asked to rate their fear levels on the 5-point Likert scale one last time in relation to both the blond women and the brunette woman to ensure that participants did not leave the session with high stress levels. During this post-experiment interview, participants were also debriefed and asked about their contingency awareness of the CS – US relationship. Specifically, adolescents were asked if the blond- and/or brunette actress screamed. Contingency awareness was granted if participants correctly identified which actress had been paired with the scream (CS+), and which represented the safety signal (CS-). All MRI images preprocessing were conducted using Statistical Parametric Mapping (SPM) version 8 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implemented in MatLab 7.10 release 2010a

(MathWorks Inc., Natick, MA). Preprocessing procedures performed on raw functional images included realignment (4th degree b-spline interpolation) to correct head movement, slice timing correction to the first volume, co-registration to their respective high-resolution structural images, segmentation, normalization to the standard space of the Montreal Neurological Institute (MNI) brain, and spatial smoothing using a 8-mm FWHM isotropic Gaussian kernel.

At the first level, four conditions were defined; CS+ unpaired, CS+ paired, and CS- during conditioning; and CS+ unpaired and CS- during extinction. The six movement parameters of the rigid body transformation, obtained from the realignment procedure, were included as regressors of no interest, and a high-pass filter of 128s was used to remove low-frequency noise. For each participant, a statistical image for the contrast of interest (CS+ unpaired vs. CS-) was then obtained. Only CS+ unpaired events were examined in order to avoid contrasts including changes in neural responding related to US contamination. Time of cue presentation was not included as a within-subjects factor in fMRI analysis as the number of trials per condition was too small to provide a stable hemodynamic response (Huettel & McCarthy, 2001). A second-level general linear model was defined to compare BOLD activation in specific fear circuitry structures reported in the literature as key structures of emotional regulation between three groups of exposure obtained by dividing the distribution into tertiles. Data level analyses were repeated for each contaminant exposure of interest.

## 2.5. Statistical analysis

*A priori* confounding variables were selected and included in the brain activation analyses: sex, age, socioeconomic status and alcohol/drug consumption. The socio-economic status measured in the NCDS-adolescence study was based on the Hollingshead two index factors; occupation and education (Hollingshead, 1957). Consumption of alcohol and drugs was assessed with the DEP-ADO questionnaire used in the NCDS-adolescence study (Landry et al., 2004), where a score above 14 is considered an emerging problem requiring early intervention. Sensitivity analyses were also performed including confounding variables that may also interfere with results: food insecurity and exposure to the other two contaminants. The household food insecurity in adolescence was measured with the US Food Security Survey Module, which includes items questioning whether the household could afford the food needed, whether household members had to cut the size of meals, or if they went hungry. From the 16 items in the original tool, we withdrew all questions targeting only households with children and kept the 8 pertaining to household without children (Bickel et al., 2000). We used Health Canada's scoring method that measures income-related household food security, for computing a final continuous measure indicating that a score above 6 is indicative of severe food insecurity and above 2 is considered moderate insecurity.

MRI analysis was conducted using Statistical Parametric Mapping (SPM) version 8 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implemented in MatLab 7.10 release 2010a (MathWorks Inc., Natick, MA). All contaminant distributions were log-transformed to normalize the data. To assess the main effect of group, analyses of variance were performed on contrast images for conditioning and extinction separately (CS+ vs CS-) with and

without the confounding variables described above. Based on our *a priori* exploratory hypothesis, second-level general linear model (Friston et al., 1995) compared BOLD activation between groups across the whole brain and for four brain regions of interest, i.e., in the amygdalae (left and right), vPFC (BA10, 11, and 47), dlPFC (BA9 and 46), and ACC (BA24, and 32), using small volume corrections. Masks were created using the Wake Forest University (WFU) PickAtlas software (<http://www.fmri.wfubmc.edu/>). Analyses were corrected for multiple comparisons with a Gaussian random field threshold set at  $\alpha < 0.05$ . For *post-hoc* analysis, individual beta values within significant peak activations ( $p < 0.05$ , FWE corrected at a peak (or cluster) level) were extracted for all conditions of interest (i.e., CS+ unpaired and CS- during conditioning and extinction). *Post-hoc* repeated-measures ANOVAs were conducted in SPSS 22.0; group (low, moderate, and highly exposed) served as between-subjects factor, and CS type (CS+ unpaired and CS-) served as within-subjects factors.

Sensitivity analyses were also performed to verify the potential influence of food insecurity and contaminant co-exposure. The same procedures were used for sensitivity analysis, i.e., analysis for variance were conducted with SPM, added to the previous model with confounding variables, and *post-hoc* repeated-measured were conducted with SPSS.

### **3. Results**

Of the 89 participants that travel to Montreal for participating to this study, valid neuroimaging data were available for 71 participants at the conditioning phase and 62 at the extinction phase. Fourteen participants did not complete the MRI session: 2 participants slept during conditioning and extinction phases, 6 slept during extinction phases, 3 pressed

the emergency button during the extinction phase because they needed to go to the bathroom; 1 participant was excluded because of technical problems and 1 because of excessive movement. Descriptive data for the sample of participants who had completed the conditioning phase ( $n=71$ ) are presented in Table 1.

<b>Table 1. Descriptive statistics for the study sample.</b>						
Variables	<i>N</i>	% (n)	Mean	S.D.	Median	Range
<b>Participants characteristics</b>						
Sex (% boys)	71	44(31)				
Age	71		18.31	0.14	18.1	16.22-21.55
Drug/alcohol use	71		11.73	0.84	12	0-31
Socioeconomic status	71		29.75	1.46	29	8-55
Food Insecurity	71		4.37	0.33	3.75	0-10
<b>Concentration at birth</b>						
Mercury (µg/L)	68		17.84	1.98	13.14	2.01-99.29
Lead (µg/dL)	68		4.56	0.41	3.73	0.83-17.81
PBC 153 (µg/kg lipids)	68		117.38	11.76	86.20	15.7-452.12
<b>Concentration at youth</b>						
Mercury (µg/L)	71		29.32	3.26	22.4	0.7-160
Lead (µg/dL)	71		1.78	0.12	1.52	0.35-5.86
PBC 153 (µg/kg lipids)	71		51.68	6.04	32.65	2.86-266.67

Note: Exposure data at birth were missing for three participants. Drug/alcohol use: DEP-ADO score

We first assessed the validity of the conditioning and extinction tasks among participants by examining activation in the expected brain regions of interest (ROI). Thus, activation contrasts of CS+ vs. CS-, as well as of the CS+ unpaired relative to the baseline level were computed for all participants, regardless of exposure. For the conditioning phase, left and right ROI, i.e., amygdalae, vPFC (BA10, 11, and 47), dlPFC (BA9 and 46), and ACC (BA24, and 32), were all activated after a familywise error rate (FWE) correction at  $p<0.01$  for both contrasts. For the extinction phase, no statistical significant difference



was found between the CS+ vs CS- and there were significant activations in all ROI (right and left) for the CS+ vs baseline at  $p < 0.01$ , FWE-corrected. This patterns of activation confirmed that participants were able to successfully learn fear discriminative conditioning and extinguish fear response (CS+ = CS-) during extinction in presence of a persistent activation. Regarding the behavioral fear rating, there was a significant difference for the total sample on the CS+ vs. CS- contrasts (CS+ > CS-), showing a subjective discrimination between the safety signal and the threatening one ( $p > 0.05$ ), during the conditioning and extinction phases. Concerning the subjective fear rating during the conditioning and extinction tasks, no differences were found between groups of environmental contaminant exposure period ( $p < 0.05$ ).

BOLD activation differences between exposure groups (low, moderate and high exposed) were examined for each environmental contaminant. For PCB, a significant group difference was found only for prenatal exposure in the right OFC at the conditioning (see Figure 2). Moderate and high-exposed groups shown greater differential activation (CS+ unpaired vs. CS-) in the right OFC (BA47) compared to the low exposure group. *Post-hoc* analysis revealed no significant difference in right OFC activation between the safety signal (CS-) and the threatening one (CS+) for the high exposure group, as opposed to a pattern of deactivation in the low exposure group (CS+ < CS-) and a pattern of activation in the moderate exposure group (CS+ > CS-). There were no significant group differences for the CS+ unpaired vs. CS- contrast in the whole brain analysis during extinction.

Figure 2

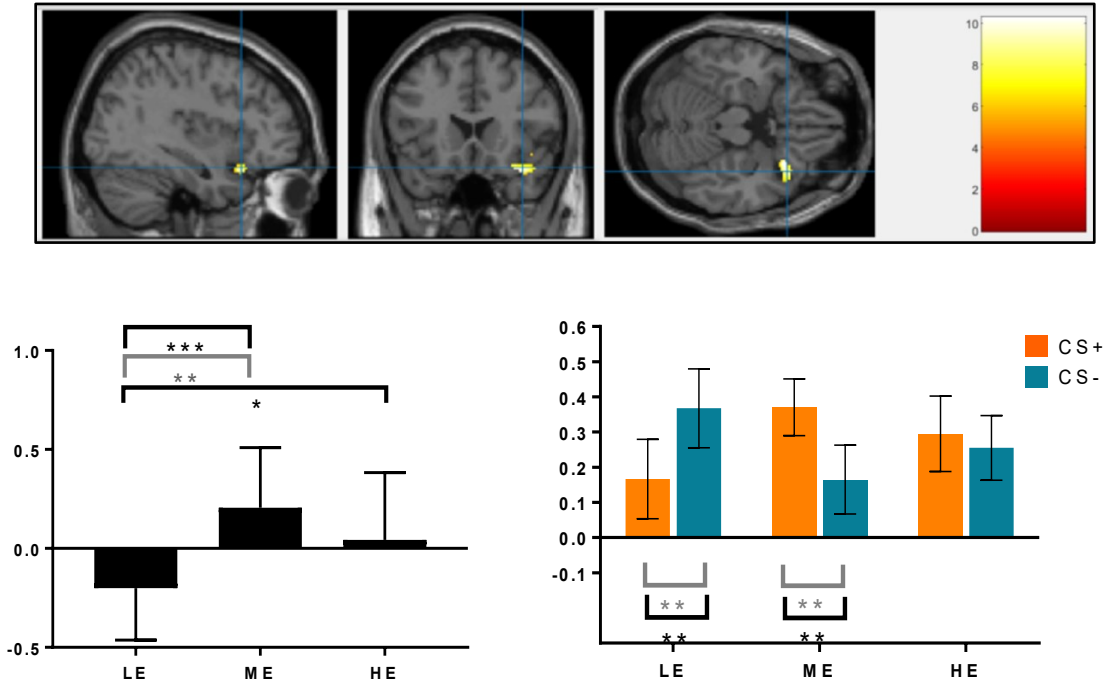


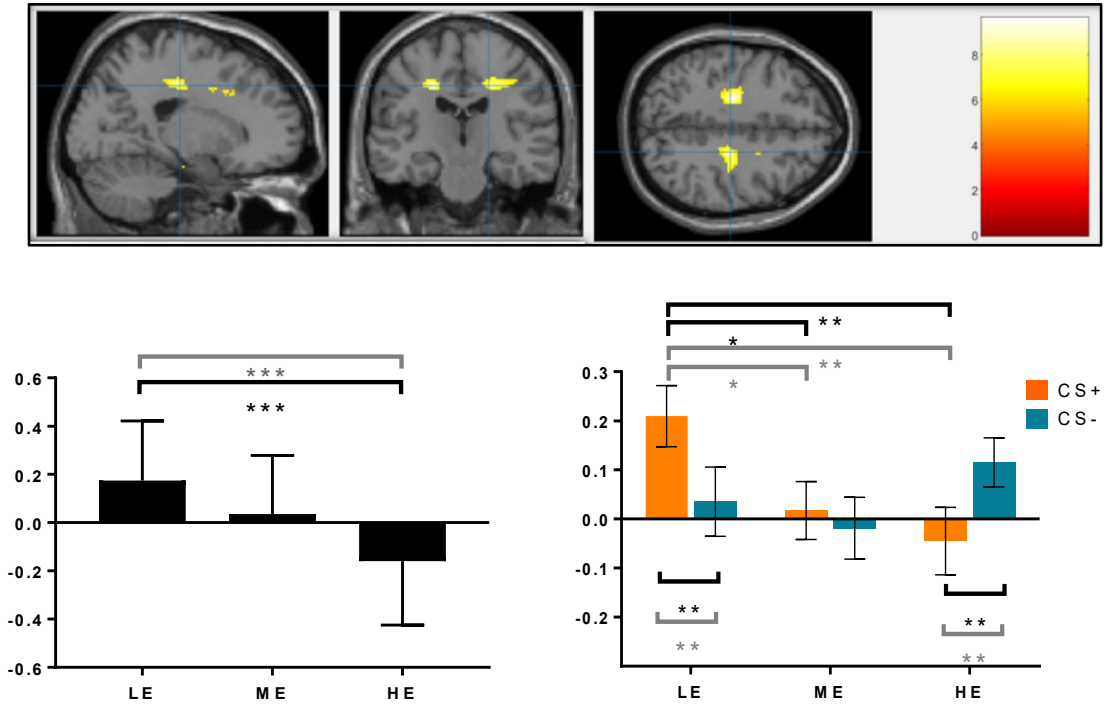
Figure 2. Right OFC (BA47) activation during conditioning with respect to cord blood PCB concentration divided in three groups of exposure. Images presented at an uncorrected  $p = .005$  threshold for illustrative purpose (contrast CS+ unpaired vs. CS-; without covariables). The left graph depicts mean percent signal change to the contrast CS+ unpaired vs. CS-, and the right graph depicts CS+ unpaired and CS- separately. Significance of the results is shown with (black lines) and without adjustment for control variables (gray lines). Error bars represent the standard error of the mean.  $*p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ ,  $***p < 0.001$ . LE: Low exposure group; ME: Moderate exposure group; HE: High exposure group.

For Hg exposure, the CS+ unpaired vs. CS- contrast in the whole brain analysis during conditioning was not statistically different between groups, either for prenatal or postnatal exposures. However, a significant group difference was found during the extinction phase for cord blood Hg (Figure 3), so that the high exposure group shown lower differential activation (CS+ unpaired vs. CS-) in bilateral ventral anterior cingulate cortex (vACC) (BA24) compared to the low exposure group. In fact, the high exposure group shown a pattern of deactivation (CS+ < CS-) in the vACC for the CS+, as opposed to the

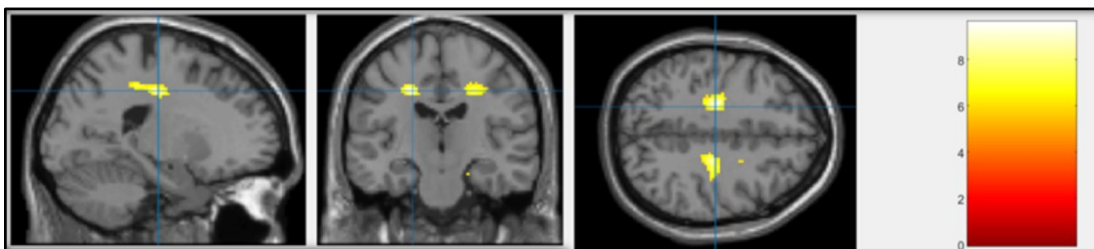
low exposure group (CS+ > CS-). *Post-hoc* analysis revealed that, compared to the low exposed group, the recruitment of the vACC for CS+ was significantly lower for the moderately and highly exposed groups to Hg during gestation.

Figure 3

A



B



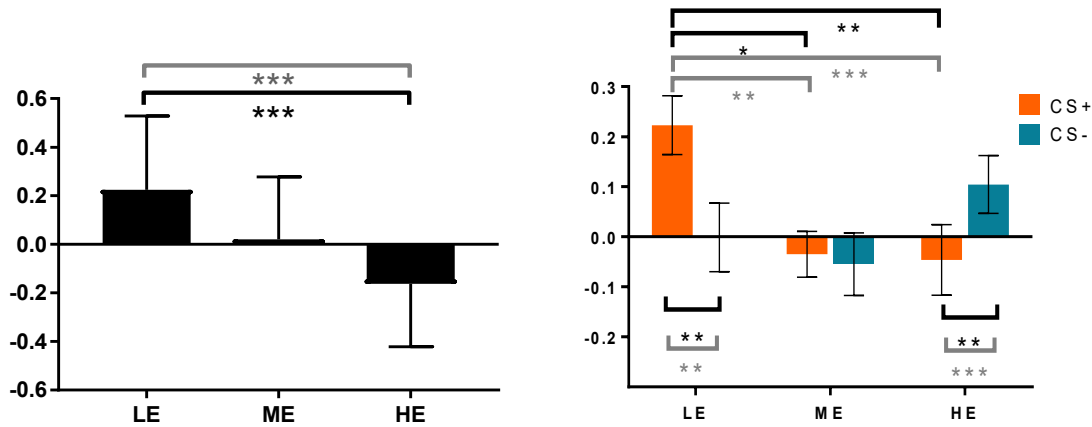


Figure 3. Ventral ACC (BA 24) activation during extinction for cord blood Hg concentrations. A: Right ACC; B: Left ACC. Images presented at an uncorrected  $p = .005$  threshold for illustrative purpose (contrast CS+ unpaired vs. CS-; without covariables). Significance of the results is shown with (black lines) and without adjustment for control variables (gray lines). The left graph depicts mean percent signal change to the contrast CS+ unpaired vs. CS- and the right graph depict CS+ unpaired and CS- separately. Error bars represent the standard error of the mean.  $*p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ ,  $***p < 0.001$ . LE: Low exposure group; ME: Moderate exposure group; HE: High exposure group

For Pb, no significant group differences for the CS+ unpaired vs. CS- contrast in the whole brain analysis during conditioning were found for current exposure or prenatal exposure. During the extinction, the group with high current exposure to Pb shown greater differential activation (CS+ unpaired vs. CS-) in the right dorsolateral PFC (BA9) compared to the moderately and low exposure groups (Figure 4). *Post-hoc* analysis shown that the group with high current exposure to Pb also shown greater activation in this brain area for the threatening signal during extinction (CS+) compared to the low exposure group. Moreover, the activation of PFC differed significantly between CS+ and CS- during extinction for the highly exposed group (CS+>CS-), as opposed to the low and moderate one (CS+ = CS-). Peaks activation and descriptives statistics details for significates results concerning PCB, Hg and Pb are shown respectively in Table 2 and 3.

Figure 4

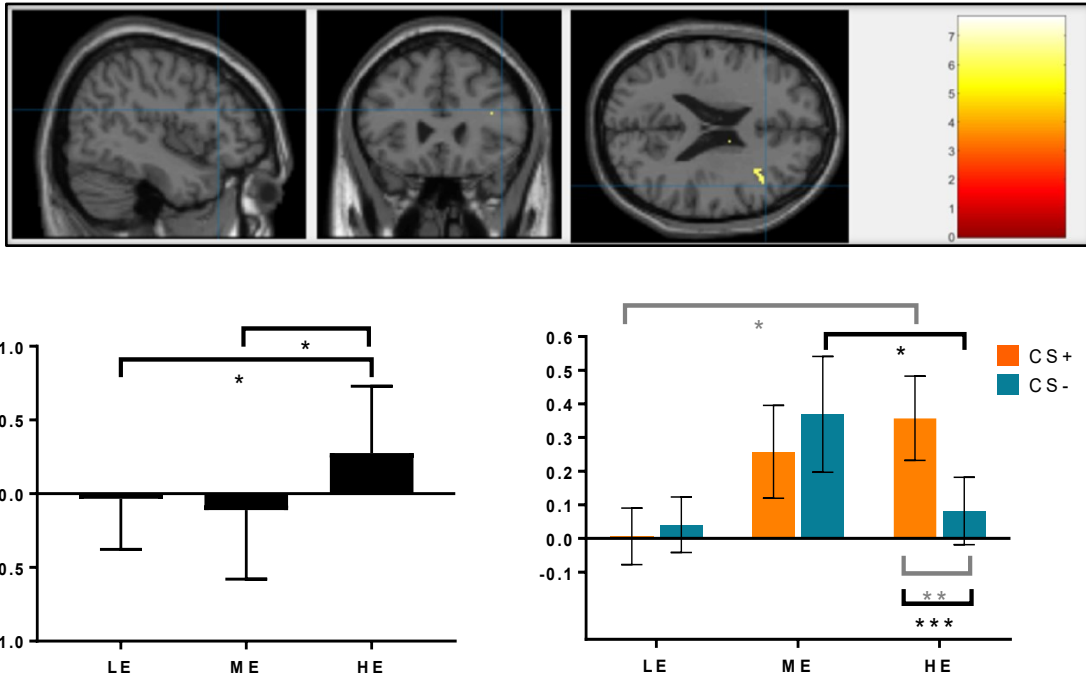


Figure 4. Dorsolateral right PFC (BA9) activations during extinction for current blood Pb concentrations. Images presented at an uncorrected  $p = .005$  threshold for illustrative purpose (contrast CS+ unpaired vs. CS–; without covariables). Significance of the results is shown with (black lines) and without adjustment for control variables (gray lines). The left graph depicts mean percent signal change to the contrast CS+ unpaired vs. CS– and the right graph depict CS+ unpaired and CS– separately. Error bars represent the standard error of the mean.  $*p < .05$ ,  $**p < .01$ ,  $***p < .001$ .

LE: Low exposure group; ME: Moderate exposure group; HE: High exposure group

**Table 2a . Peak Voxels during Conditioning and Extinction (without covariates)**

EC	Region	Side	BA	Voxels	$x^a$	$y$	$z$	$F$	$p$	$p (FWE)$
<b>Conditioning</b>										
PCB cord	OFC	R	47	136	38	20	-20	10.18	0.0001	0.018
					34	18	-22	9.59	0.0002	0.026
<b>Extinction</b>										
Hg cord	vACC	L	24	20	-20	-18	40	9.61	0.0003	0.021
	vACC	R	24	30	20	-20	40	8.47	0.0006	0.043
Pb current	dIPFC	R	9	20	46	26	22	4.84	0.0113	0.40

**Table 2b. Peak Voxels during Conditioning and Extinction (with covariates)**

EC	Region	Side	BA	Voxels	$x^a$	$y$	$z$	$F$	$p$	$p (FWE)$
<b>Conditioning</b>										
PCB cord	OFC	R	47	86	36	18	-20	13.76	0.00001	0.002
					32	16	-20	12.41	0.00003	0.005
<b>Extinction</b>										
Hg cord	vACC	L	24	59	-20	-18	40	8.31	0.0007	0.069
	vACC	R	24	62	22	-22	40	8.26	0.0008	0.072
Pb current	dIPFC	R	9	162	46	26	22	8.67	0.0005	0.045

*Note.* <sup>a</sup>Coordinates for peak of clusters; EC: environmental contaminant; OFC: orbitofrontal; vACC: ventral anterior cingulate cortex; dIPFC: dorsolateral prefrontal cortex; L: Left; R: Right;  $p$ : Family Wise Error-corrected

**Table 3. Descriptive statistics of the 3 exposures groups**

Variables	LE				ME				HE			
	$N$	Mean	S.D.	Range	$N$	Mean	S.D.	Range	$N$	Mean	S.D.	Range
<b>Conditioning</b>												
PCB (cord) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ lipids)	21	36.15	2.47	15.70-52.34	22	80.86	4.10	53.54-114.74	25	217.75	18.27	121.61-452.12
<b>Extinction</b>												
Mercury (cord) (nmol/L)	21	28.24	2.19	10.00-43.00	20	63.80	2.97	46.00-86.00	18	176.50	23.07	96.00-495.00
Lead (ado) ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	21	0.04	0.00	0.02-0.06	20	0.07	0.00	0.06-0.08	21	0.14	0.01	0.09-0.28

LE: Low group exposure; ME: Moderate exposure group; HE: High exposure group

Sensitivity analyses shown no influence of additional potential confounding variables, either for food insecurity or for co-exposure. Co-exposure sensitivity analyses were conducted in such a way that for a contaminant of interest (e.g., Hg) the two remaining contaminants (Pb and PCB) were added in the final model to control for their variance.

#### **4. Discussion**

We aimed at examining whether brain activation of fear learning (conditioning) and emotional regulation (extinction) differ as a function of exposure to three legacy environmental contaminants (PCB, Hg and Pb). The ‘screaming lady’ paradigm used in the present study was found to be effective among Inuit adolescents from Nunavik for engaging the neuronal fear circuitry and evoking a subjective discriminating fear reaction. No difference were found concerning the subjective fear rating during the conditioning and

extinction tasks reflecting that neuronal functional differences observed may not be due to the experience of subjective anxiety but instead reflect independent neuronal alterations.

Alterations of the PFC activation were found during the fear discriminative conditioning in the prenatally PCB exposed participants, as well as during fear discriminative extinction in prenatally Hg and postnatally Pb exposed participants. These results are noteworthy considering that PFC plays an very important role in emotional expression and regulation processes and is directly implicated in the etiology of affective disorders (Dixon, Thiruchselvam, Todd, & Christoff, 2017). No amygdala activation or subjective fear rating differences were found according to the severity of exposure, and for each chemical of interest. In the context of fear conditioning and extinction, it may suggest that PFC differences observed among exposure groups reflects an underlining compensatory system to produce similar amygdala and subjective fear reaction among greater exposed subjects. Interestingly, a recent meta-analyses revealed no consistent involvement of amygdala among healthy humans during fear learning extinction (Fullana et al., 2018).

During fear discriminative conditioning phase, moderate and high prenatally PCB exposed groups shown a greater activation in the right ventrolateral OFC (BA47) compared to the low exposed group, which had a deactivation ( $CS^+ < CS^-$ ). This brain region is known to be involved in stimulus-reinforcement learning, evaluation of the predicted subjective value of external stimuli, as well as in signaling outcome expectancies and guiding behavioral choices (Dixon, Thiruchselvam, Todd, & Christoff, 2017; Rolls, 2004; Rolls & Grabenhorst, 2008; Rudebeck & Murray, 2014; Schoenbaum & Esber, 2010). The specific recruitment of the right ventrolateral OFC has been shown in recognition of

redundant targets, integration of identity and emotional expression cues, as well as processing of reward and punishment stimuli, including facial processing.

The highly exposed group failed to recruit the ventrolateral OFC to discriminate the security signal from the threatening one. Such a recruitment was however observed in the other groups but in an opposite manner. On the one hand, the low exposed group shown the greater activation of the ventrolateral OFC to the safety signal (CS-). Considering the safety signal as a reward. i.e., a negative reinforcement, this result is consistent with previous studies showing that cues associated with the punishment stimulus elicited reduced activation in lateral OFC compared to the reward stimulus, as well as a preference for non-devalued over devalued rewards in a control group vs a lesioned one (Dixon et al., 2017; Jay A Gottfried, O'Doherty, & Dolan, 2003; Kringelbach, O'Doherty, Rolls, & Andrews, 2003; O'Doherty et al., 2000). On the other hand, the moderate prenatally exposed group to PCB shown the greater activation of the ventrolateral OFC to the threatening signal (CS+), not the safety signal. This result may reflect an enhanced attentional bias to punishment stimulus (CS+) relative to the safety one.

It has been suggested that the OFC attenuates the response to aversive faces through increasing serotonin level (Del-Ben et al., 2005). Among the mechanisms of PCB neurotoxicity, a reduction of neurotransmitters levels in the brain, including serotonin, has been reported, which may induce anxious symptoms (Lyng, Snyder-Keller, & Seegal, 2007; Seegal et al., 2002; Selvakumar et al., 2013; Venkataraman et al., 2007). Thus, PCB-related alteration of neurotransmission may impair activation in OFC, affecting fear-associated learning and biasing the processing of the aversive stimulus (CS+) (Attar, Finckh, & Büchel, 2012; Greco & Liberzon, 2015). The undifferentiation of ventrolateral



OFC activation for CS+ vs CS- observed in the higher prenatally exposed group to PCB may suggest that such exposure impedes the efficacy to learn associations and appraise punishment stimuli. Hence, prenatal PCB exposure can disrupt the ability to evaluate the relevance of stimuli for response selection, similar to what was previously observed in studies involving lesions in lateral OFC (Izquierdo, Suda, & Murray, 2004; Rudebeck & Murray, 2011). The decrease in capacity of threat/safety differentiation has been proposed as a marker of clinical anxiety (Lissek, 2012).

With regard to exposure to heavy metals of interest, Hg and Pb, differential effects in emotional regulation were found. Indeed, during the fear extinction phase, a deactivation of the right and left vACC (BA24) was observed in the high prenatal Hg exposed group compare to the lowest exposed group. Consistently with literature on healthy participants, the low prenatal Hg exposed group had more activation in the vACC for the threatening signal during extinction, which allows the inhibition of the amygdala's fear reaction through top-down regulation. In contrast, the moderate exposed group failed to differentially recruit the vACC for the threatening vs the safety signal, while the highly exposed group was more likely to engage the vACC for the safety signal. Hypoactivation of ventro-median prefrontal cortex (vmPFC), as well as a reduced functional connectivity between the amygdala and the vmPFC, were reported among youths with anxious disorders or with a history of adversity during infancy (Birn, Patriat, Phillips, Germain, & Herringa, 2014; Etkin, Prater, Hoefl, Menon, & Schatzberg, 2010; Fan et al., 2014; Herringa et al., 2013; Pannekoek et al., 2013). Prenatal Hg exposure may, therefore, impede learning that a prior threat is no longer a dangerous signal by affecting the inhibitive function of the vACC. Thus, this could suggest that prenatal Hg exposure contributes to higher fear

generalization during fear extinction, a loss of stimulus attributes associated with the original memory, similar to what was previously found among populations with anxiety disorders (Lissek et al., 2013; Lissek et al., 2005; Lopresto, Schipper, & Homberg, 2016). This is consistent with the well-established regulatory role of the vACC in recalling the safety learning of fear extinction and in contextual fear generalization (Cullen, Gilman, Winiecki, Riccio, & Jasnow, 2015; Greco & Liberzon, 2015). Prenatal Hg exposure may, therefore, be related to an hypervigilance to contextual fear residual conditioning stimuli for the safety signal. It has been previously reported that generalized fear responses may be generated by a lack of GABAergic control over fear memory circuitry (Bergado-Acosta et al., 2008). Prolonged exposure to Hg is known to induce modulation in this GABAergic system by altering its receptors (Fitsanakis & Aschner, 2005).

Individuals with high current exposure to Pb shown an overactivation in right dlPFC (BA9) during fear discriminative extinction phase, compared to moderate and low exposed groups, and maintained discrimination between the safety and threatening signals (CS+>CS-). Activation in the dlPFC has been particularly associated with higher cognitive processes in order to create strategies that regulate affective state for salient stimuli (Ochsner & Gross, 2005; Phillips, Drevets, Rauch, & Lane, 2003). Such activation in the dlPFC is relevant during the fear learning extinction in the context of the paradigms used in this study, when participants were asked to evaluate internal fear state for each stimulus (Fullana et al., 2018). In the absence of amygdala difference, the greater dlPFC differential activation during extinction in the highly current Pb exposed group may reflect a more challenging but efficient regulation of emotional state. Such differences in dlPFC are non-negligible considering the growing evidence in human neuroimaging studies of the

important contributions of higher cognitive neural circuitries in human fear extinction and anxiety (LeDoux & Pine, 2016).

Some limitations of this study should be addressed. In the absence of previous work on the functioning of fear neuronal circuitry in relation to neurotoxicant exposure in the Inuit adolescent population, our hypotheses were based primarily on previous studies in individuals with anxiety disorders from the general population. In the same vein, the stimuli used in our task (facial fear expression by a female Caucasian) might not be optimal to induce fear conditioning in Inuit youths. For instance, higher resistance to extinction was reported in studies which used racial faces from a different ethnic group (Navarrete et al., 2009). While examining Inuit adolescent neuronal fear circuitry, various types of stimuli may be relevant in further studies to get a more complete comprehension of fear learning and extinction processing. Moreover, results of the current study used neuronal measures of immediate fear extinction learning, which is clinically relevant as it may predict exposure therapy outcomes for anxiety disorders (T. M. Ball, Knapp, Paulus, & Stein, 2017) but may lead to less fear reduction than delayed fear extinction, as well as potentially shared different mechanism (LeDoux & Pine, 2016; Maren, 2014). Finally, in the absence of functional connectivity assessments, PFC differences in activation among groups of exposure still remain unclearly linked with other key fear circuitry structures, such as the amygdala. Further investigation and replication with better culturally adapted stimuli are, therefore, needed to clarify how such alterations in PFC activations may impact emotional health in different contexts across the life span.

## **5. Conclusion**

Results of this study suggest key differences in prefrontal cortex activation that may underline emotional dysregulation in relation to neurotoxicants. Specific neural-signature dysfunctions appear to exist depending of the type of chemical. While discriminative fear learning is affected in relation to prenatal exposure to PCB, prenatal exposure to Hg and current Pb exposure are linked with fear extinction differences, i.e., emotional regulation. The dysfunctions found in the OFC, dorsolateral PFC and ventral ACC are likely to underline emotion-processing biases, contextual fear conditioning, cued fear generalization and emotional dysregulation. This finding is supported by the fact that similar dysfunctions have been found in adolescent and adult populations with internalizing disorders (e.g., anxiety). Extended studies on human exposure to such chemicals and their mental health are needed to determine mechanisms in play, as well as more culturally adapted paradigms for Inuit population from Nunavik.

## **Acknowledgments**

We express our sincere gratitude to the Nunavik population for their participation in this study. This research received approval from the Nunavik communities, the Nunavik Regional Board of Health and Social Services and of the Kativik Regional Government. We also acknowledge the assistance of the professionals involved in the study coordination, data collection and database development, including Caroline Moisan, Odette Gilbert and Nadine Forget-Dubois. This research was funded by the Institute of Indigenous People's Health from the Canadian Institutes of Health Research, NIH/National Institute of Environmental Health Sciences (R01 ES07902), the Northern Contaminants

Program from the Government of Canada, as well as by the “Fonds de Recherche en Santé du Québec”.

## **References**

- Attar, C. H., Finckh, B., & Büchel, C. (2012). The influence of serotonin on fear learning. *PLoS One*, 7(8), e42397.
- Ayotte, P., Muckle, G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Dewailly, E., & Inuit Cohort, S. (2003). Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environmental health perspectives*, 111(9), 1253-1258.
- Baker, E. L., Feldman, R. G., White, R. A., Harley, J. P., Niles, C. A., Dinse, G. E., & Berkey, C. S. (1984). Occupational lead neurotoxicity: a behavioural and electrophysiological evaluation. Study design and year one results. *British Journal of Industrial Medicine*, 41(3), 352-361. doi:10.1136/oem.41.3.352
- Ball, T. M., Knapp, S. E., Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2017). Brain activation during fear extinction predicts exposure success. *Depression and Anxiety*, 34(3), 257-266.
- Barrie, L. A., Gregor, D., Hargrave, B., Lake, R., Muir, D., Shearer, R., . . . Bidleman, T. (1992). Arctic contaminants: sources, occurrence and pathways. *Science of The Total Environment*, 122(1-2), 1-74.
- Bergado-Acosta, J. R., Sangha, S., Narayanan, R. T., Obata, K., Pape, H.-C., & Stork, O. (2008). Critical role of the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase in consolidation and generalization of Pavlovian fear memory. *Learning & memory*, 15(3), 163-171.
- Bickel, G., Nord, M., Price, C., Hamilton, W., & Cook, J. (2000). Guide to measuring household food security. In: Revised.
- Binter, A.-C., Bannier, E., Simon, G., Saint-Amour, D., Ferré, J.-C., Barillot, C., . . . Pelé, F. (2019). Prenatal exposure to glycol ethers and motor inhibition function evaluated by functional MRI at the age of 10 to 12 years in the PELAGIE mother-child cohort. *Environment international*, 133, 105163.

- Birn, R. M., Patriat, R., Phillips, M. L., Germain, A., & Herringa, R. J. (2014). Childhood maltreatment and combat posttraumatic stress differentially predict fear-related fronto-subcortical connectivity. *Depression and Anxiety, 31*(10), 880-892.
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Weuve, J., & 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. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.164
- Bremner, J. D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., . . . Charney, D. S. (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. doi:<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291704003290>
- Brubaker, C. J., Dietrich, K. N., Lanphear, B. P., & Cecil, K. M. (2010). The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. *Neurotoxicology, 31*(3), 259-266. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2010.03.004>
- 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.
- Canada. (2013). Savoir et AGIR: la prévention du suicide chez les jeunes des Premières nations. *Santé Canada*.
- 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*(01), 17-24. doi:10.1017/S2040174410000486
- Cecil, K. M., Brubaker, C. J., Adler, C. M., Dietrich, K. N., Altaye, M., Egelhoff, J. C., . . . Lanphear, B. P. (2008). Decreased Brain Volume in Adults with Childhood Lead Exposure. *PLoS Med, 5*(5), e112. doi:10.1371/journal.pmed.0050112
- Charney, S. D. (2004). Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability. *FOCUS, 2*(3), 368-391. doi:10.1176/foc.2.3.368

- Chauret, M., Suffren, S., Pine, D. S., Nassim, M., Saint-Amour, D., & Maheu, F. S. (2019). Fear conditioning and extinction in anxious youth, offspring at-risk for anxiety and healthy comparisons: An fMRI study. *Biological psychology*, *148*, 107744.
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2004.01.010>
- Corral, S., Sáez, D., Lam, G., Lillo, P., Sandoval, R., Lancellotti, D., . . . Pancetti, F. (2013). Neurological and neuropsychological deterioration in artisanal gold miners from the town of Andacollo, Chile. *Toxicological & Environmental Chemistry*, *95*(2), 344-358. doi:10.1080/02772248.2013.766191
- Craske, M. G., Waters, A. M., Lindsey Bergman, R., Naliboff, B., Lipp, O. V., Negoro, H., & Ornitz, E. M. (2008). Is aversive learning a marker of risk for anxiety disorders in children? *Behaviour research and therapy*, *46*(8), 954-967. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2008.04.011>
- Cullen, P. K., Gilman, T. L., Winiecki, P., Riccio, D. C., & Jasnow, A. M. (2015). Activity of the anterior cingulate cortex and ventral hippocampus underlie increases in contextual fear generalization. *Neurobiology of Learning and Memory*, *124*, 19-27. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.001>
- Dallaire, R., Dewailly, É., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., & Muckle, G. (2014). Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood. *Environmental research*, *134*, 17-23.
- Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Neural Circuitry Underlying the Regulation of Conditioned Fear and Its Relation to Extinction. *Neuron*, *59*(5), 829-838. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.029>
- Dewailly, 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, E., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberte, C., Muir, D., & Norstrom, J. (1993). Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in arctic québec. *Environmental health perspectives*, *101*(7), 618-620.
- Dixon, M. L., Thiruchselvam, R., Todd, R., & Christoff, K. (2017). Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. *Psychological bulletin*, *143*(10), 1033.
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.06.036>
- Etkin, A., Prater, K. E., Hoefl, F., Menon, V., & Schatzberg, A. F. (2010). Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, *167*(5), 545-554.
- Fan, Y., Herrera-Melendez, A. L., Pestke, K., Feeser, M., Aust, S., Otte, C., . . . Grimm, S. (2014). Early life stress modulates amygdala-prefrontal functional connectivity: Implications for oxytocin effects. *Human Brain Mapping*, *35*(10), 5328-5339.
- Fitsanakis, V. A., & Aschner, M. (2005). The importance of glutamate, glycine, and  $\gamma$ -aminobutyric acid transport and regulation in manganese, mercury and lead neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *204*(3), 343-354. doi:<https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.013>
- Fitzgerald, E. F., Belanger, E. E., Gomez, M. I., Cayo, M., McCaffrey, R. J., Seegal, R. F., . . . 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. doi:10.1289/ehp.10432
- Fraser, S. L., Geoffroy, D., Chachamovich, E., & Kirmayer, L. J. (2015). Changing Rates of Suicide Ideation and Attempts Among Inuit Youth: A Gender-Based Analysis of Risk and Protective Factors. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, *45*(2), 141-156.
- Fullana, M. A., Albajes-Eizagirre, A., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Benet, O., . . . Harrison, B. J. (2018). Fear extinction in the human brain: A meta-analysis



- of fMRI studies in healthy participants. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 88, 16-25. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.002>
- Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Àvila-Parcet, A., & Radua, J. (2015). Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular Psychiatry*, 21, 500. doi:10.1038/mp.2015.88
- <https://www.nature.com/articles/mp201588#supplementary-information>
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, 301(5636), 1104-1107.
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The lancet*, 368(9553), 2167-2178.
- Greco, J. A., & Liberzon, I. (2015). Neuroimaging of Fear-Associated Learning. *Neuropsychopharmacology*, 41, 320. doi:10.1038/npp.2015.255
- 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. doi:10.1289/ehp.7863
- Guyer, A. E., Lau, J. Y. F., McClure-Tone, E. B., Parrish, J., Shiffrin, N. D., Reynolds, R. C., . . . Nelson, E. E. (2008). Amygdala and Ventrolateral Prefrontal Cortex Function During Anticipated Peer Evaluation in Pediatric Social Anxiety. *Archives of General Psychiatry*, 65(11), 1303-1312. doi:10.1001/archpsyc.65.11.1303
- Haefliger, P., Mathieu-Nolf, M., Locicero, S., Ndiaye, C., Coly, M., Diouf, A., . . . Pronczuk, J. (2009). Research 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. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 45(4), 357-362.
- 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. doi:10.1207/s15324826an0604\_1
- Herrington, R. J., Birn, R. M., Ruttle, P. L., Burghy, C. A., Stodola, D. E., Davidson, R. J., & Essex, M. J. (2013). Childhood maltreatment is associated with altered fear

- circuitry and increased internalizing symptoms by late adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(47), 19119-19124.
- 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. doi:10.1111/j.1600-0722.1993.tb01111.x
- Hollingshead, A. B. (1957). Two factor index of social position.
- Izquierdo, A., Suda, R. K., & Murray, E. A. (2004). Bilateral Orbital Prefrontal Cortex Lesions in Rhesus Monkeys Disrupt Choices Guided by Both Reward Value and Reward Contingency. *The Journal of Neuroscience*, 24(34), 7540-7548. doi:10.1523/jneurosci.1921-04.2004
- 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. doi:[http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00577-8](http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00577-8)
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of Arctic Quebec. *The Journal of pediatrics*, 152(3), 356-364. e351.
- Kirmayer, L. J., Boothroyd, L., & Hodgins, S. (1998). Attempted suicide among Inuit youth: Psychosocial correlates and implications for prevention. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 43(8), 816-822.
- Kirmayer, L. J., & Kenneth, S. (2004). Nunavik Inuit Health Survey Qanuippitaa? How are we? , *Mental Health, Social Support and Community Wellness*.
- Kringelbach, M., O'Doherty, J., Rolls, E., & Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cerebral cortex*, 13(10), 1064-1071.
- Lamoureux-Tremblay, V., Suffren, S., Maheu, F., & 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.

- Landry, M., Tremblay, J., Guyon, L., Bergeron, J., & Brunelle, N. (2004). La Grille de dépistage de la consommation problématique d'alcool et de drogues chez les adolescents et les adolescentes (DEP-ADO) : développement et qualités psychométriques. *Drogues, santé et société*, 3(1), 20-37.
- Lau, J. Y., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Goldwin, M., . . . Pine, D. S. (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(11), 4500-4505. doi:10.1073/pnas.1005494108
- Lau, J. Y., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., . . . Pine, D. S. (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. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b01e31815a5f01>
- LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. *American Journal of Psychiatry*, 173(11), 1083-1093.
- Lessard, L., Bergeron, O., Fournier, L., Bruneau, S., & des Autochtones, S. (2008). *Contextual study of mental health services in Nunavik: Direction recherche, formation et développement*, Institut national de santé publique du Québec.
- Lidsky, T. I., & Schneider, J. S. (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 126(1), 5-19. doi:10.1093/brain/awg014
- 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. doi:10.1002/da.21922
- Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Espensen-Sturges, T., Reynolds, R. C., & Grillon, C. (2013). Neural substrates of classically conditioned fear-

- generalization in humans: a parametric fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. doi:10.1093/scan/nst096
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., & Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behaviour research and therapy*, 43(11), 1391-1424. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2004.10.007>
- Lopresto, D., Schipper, P., & Homberg, J. R. (2016). Neural circuits and mechanisms involved in fear generalization: Implications for the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 60, 31-42. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.009>
- Lyng, G. D., Snyder-Keller, A., & Seegal, R. F. (2007). Polychlorinated biphenyl-induced neurotoxicity in organotypic cocultures of developing rat ventral mesencephalon and striatum. *Toxicological sciences*, 97(1), 128-139.
- Mackintosh, N. J. (1974). *The psychology of animal learning*: Academic Press.
- Mahan, A. L., & Ressler, K. J. (2012). Fear Conditioning, Synaptic Plasticity, and the Amygdala: Implications for Posttraumatic Stress Disorder. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 24-35. doi:10.1016/j.tins.2011.06.007
- 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. doi:10.1136/oem.52.6.408
- Maren, S. (2014). Nature and causes of the immediate extinction deficit: a brief review. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 19-24.
- McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., & et al. (2007). Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 97-106. doi:10.1001/archpsyc.64.1.97
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annual review of psychology*, 63, 129-151.
- Monk, C. S., Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Louro, H. M. C., . . . Pine, D. S. (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. doi:10.1001/archpsyc.65.5.568

- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., 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.
- Navarrete, C. D., Olsson, A., Ho, A. K., Mendes, W. B., Thomsen, L., & Sidanius, J. (2009). Fear extinction to an out-group face: The role of target gender. *Psychological Science*, *20*(2), 155-158.
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.06.003>
- Nihei, M. K., McGlothan, J. L., Toscano, C. D., & Guilarte, T. R. (2001). Low level Pb<sup>2+</sup> exposure affects hippocampal protein kinase C $\gamma$  gene and protein expression in rats. *Neuroscience Letters*, *298*(3), 212-216. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01741-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01741-9)
- 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. doi:10.1192/bjp.167.1.95
- O'Doherty, J., Rolls, E. T., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., Kobal, G., . . . Ahne, G. (2000). Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *NeuroReport*, *11*(4), 893-897.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(5), 242-249. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010>
- Pannekoek, J. N., Veer, I. M., van Tol, M.-J., van der Werff, S. J., Demenescu, L. R., Aleman, A., . . . van der Wee, N. J. (2013). Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity. *European Neuropsychopharmacology*, *23*(3), 186-195.
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042>
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological psychiatry*, *54*(5), 504-514. doi:[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00168-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00168-9)

- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Bégin, G., Desrosiers, C., . . . Poitras, K. (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, *31*(1), 17-25. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2009.10.008>
- Powell, T. J. (2000). Chronic neurobehavioural effects of mercury poisoning on a group of Zulu chemical workers. *Brain Injury*, *14*(9), 797-814. doi:10.1080/026990500421912
- Rhains, M., Levallois, P., Dewailly, É., & Ayotte, P. (1999). Lead, Mercury, and Organochlorine Compound Levels in Cord Blood in Québec, Canada. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, *54*(1), 40-47. doi:10.1080/00039899909602235
- Rhodes, D., Spiro, A. I., Aro, A., & Hu, H. (2003). Relationship of Bone and Blood Lead Levels to Psychiatric Symptoms: The Normative Aging Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *45*(11), 1144-1151.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, *55*(1), 11-29. doi:[https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X)
- Rolls, E. T., & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. *Progress in Neurobiology*, *86*(3), 216-244. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.001>
- 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.
- Rudebeck, P., & Murray, E. (2011). Balkanizing the primate orbitofrontal cortex: distinct subregions for comparing and contrasting values. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1239*(1), 1-13.
- Rudebeck, P., & Murray, E. (2014). The orbitofrontal oracle: cortical mechanisms for the prediction and evaluation of specific behavioral outcomes. *Neuron*, *84*(6), 1143-1156. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.049
- Schoenbaum, G., & Esber, G. R. (2010). How do you (estimate you will) like them apples? Integration as a defining trait of orbitofrontal function. *Current opinion in neurobiology*, *20*(2), 205-211. doi:10.1016/j.conb.2010.01.009

- 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.
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., . . . Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine, 41*(04), 789-798. doi:doi:10.1017/S0033291710001248
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.06.237>
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.012>
- Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Ernst, M., Pine, D. S., & Monk, C. S. (2008). Relationship Between Trait Anxiety, Prefrontal Cortex, and Attention Bias to Angry Faces in Children and Adolescents. *Biological psychology, 79*(2), 216-222. doi:10.1016/j.biopsycho.2008.05.004
- Tottenham, N., & Sheridan, M. A. (2009). A Review of Adversity, The Amygdala and the Hippocampus: A Consideration of Developmental Timing. *Frontiers in Human Neuroscience, 3*, 68. doi:10.3389/neuro.09.068.2009
- Venkataraman, P., Muthuvel, R., Krishnamoorthy, G., Arunkumar, A., Sridhar, M., Srinivasan, N., . . . Arunakaran, J. (2007). PCB (Aroclor 1254) enhances oxidative damage in rat brain regions: Protective role of ascorbic acid. *Neurotoxicology, 28*(3), 490-498. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2006.11.002>
- 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.  
doi:10.1037/a0015635
- White, R. F., Palumbo, C. L., Yurgelun-Todd, D. A., Heaton, K. J., Weihe, P., Debes, F., & Grandjean, P. (2011). Functional MRI approach to developmental methylmercury and polychlorinated biphenyl neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 32(6), 975-980.
- Yuan, W., Holland, S., Cecil, K., Dietrich, K., Wessel, S., Altaye, M., . . . Lanphear, B. (2006). The impact of early childhood lead exposure on brain organization: a functional magnetic resonance imaging study of language function. *Pediatrics*, 118(3), 971-977.
- 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.



## **Chapitre 3**

### **Discussion**

### **3.1 Résumé et discussion des résultats**

#### **3.1.1. Facteurs de risque de l'anxiété chez les jeunes Inuits du Nunavik**

Le principal objectif de cette thèse était d'explorer l'anxiété et ses facteurs de risque chez les jeunes Inuits du Nunavik, dont l'exposition aux contaminants environnementaux. L'étude sur les facteurs de risque de l'anxiété a corroboré le fait que l'anxiété est un problème de santé important chez les jeunes Inuits du Nunavik, avec un score élevé aux deux questionnaires, en particulier pour le SCARED (score moyen supérieur au seuil clinique). Tel qu'élaboré dans la revue de littérature de la présente thèse (article 1), et corroboré dans l'article sur les facteurs de risque dans la population inuite pour le mercure (article 2), l'exposition aux contaminants serait un facteur de risque à considérer dans le développement des troubles intériorisés. Il n'en demeure pas moins que cela a été peu étudié jusqu'à maintenant quant à l'exposition chronique lors du développement et l'implication relative des autres facteurs de risque de la période prénatale jusqu'à la fin de l'adolescence. En ce sens, l'étude sur les facteurs de risque (étude 2) permet de nous éclairer à ce sujet, tel que sur l'influence d'une exposition au mercure durant l'adolescence sur l'anxiété qui prédominerait sur l'exposition durant l'enfance (11 ans). De plus, cette étude corrobore l'implication non négligeable d'une exposition prénatale et postnatale au mercure, e relation avec d'autres facteurs de risque de l'anxiété, soit être une femme, avoir un QI moins élevé, avoir un faible apport en nutriments (vitamines A et E), ainsi que vivre de l'insécurité alimentaire et de l'intimidation lors de la dernière année (voir Tables 7 en annexe). Être une femme, avoir une concentration sanguine de mercure élevé et vivre de l'insécurité alimentaire semblent être les facteurs de risque prédisant le plus les niveaux élevés d'anxiété que vivent les jeunes Inuits du Nunavik. Ceci met en lumière des cibles de prévention importantes. D'autant plus que les Inuits du Nunavik sont parmi les plus exposés au monde au mercure et connaissent un niveau d'insécurité alimentaire élevé.

### **3.1.2. Corrélats neuronaux de l'exposition aux contaminants environnementaux**

L'avancement des connaissances étant grande quant aux liens entre le fonctionnement du circuit neuronal de la peur et l'anxiété, les corrélats neuronaux pouvant lier une exposition aux contaminants environnementaux et l'anxiété demeuraient à être examinés. Notre étude en IRMf a ainsi permis de mettre en lumière des différences d'activations selon l'exposition aux contaminants environnementaux dans des structures clés du circuit neuronal de la peur à l'aide de tâches de conditionnement et d'extinction de la peur : (1) le COF (BA 47) lors du conditionnement pour les participants fortement ( $CS+ = CS-$ ) et moyennement ( $CS+ > CS-$ ) exposés prénatalement au BPC, comparativement à ceux faiblement exposés ( $CS+ < CS-$ ), puis pour (2) le CCA (BA 24) lors de l'extinction pour les participants fortement ( $CS+ < CS-$ ) exposés au mercure durant la période prénatale comparativement à ceux faiblement exposés ( $CS+ > CS-$ ), ainsi que pour (3) le CPF dorsolatéral (BA 9) lors de l'extinction pour les participants étant fortement ( $CS+ > CS-$ ) exposés au plomb durant la période postnatale, comparativement à ceux moyennement ( $CS+ = CS-$ ) et peu ( $CS+ = CS-$ ) exposés.

### **3.1.3. Discussion des corrélats neuronaux d'une exposition aux contaminants environnementaux (Étude 3) en lien avec l'anxiété et ses facteurs de risque (Étude 2)**

Les données de neuro-imagerie démontrent pour l'échantillon total, sans considérer l'exposition aux contaminants, que les structures clés du circuit neuronal de la peur sont engagées tel qu'attendu lors du conditionnement discriminatif ( $CS+ > CS-$ ) et se résorbent à l'extinction ( $CS+ = CS-$ ), puis que l'activation de ces régions face aux stimuli demeure plus élevée que le niveau de base, ce qui indique que les jeunes demeurent engagés lors de l'extinction. La phase de conditionnement de la peur évalue la capacité à faire un apprentissage discriminatif de la peur et l'extinction évalue davantage la régulation émotionnelle. Lorsqu'on observe l'activation de ces structures en fonction de l'exposition aux contaminants environnementaux, des différences fonctionnelles intéressantes ressortent

en terme d'apprentissage de la peur pour les BPC et de régulation émotionnelle pour les métaux lourds. En effet, lors du conditionnement, des différences d'activation du COF (BA47) ont été trouvées chez les jeunes exposés aux BPC durant la période prénatale. Le COF est connu pour son implication dans l'encodage flexible lors d'un apprentissage discriminatif et dans l'inhibition comportementale, bien que son rôle complexe demeure encore à préciser (Stalnaker, Cooch, & Schoenbaum, 2015). Aucune association n'avait été retrouvée concernant l'exposition aux BPC dans l'étude sur les facteurs de risque de l'anxiété dans la population inuite (article 2). Cette différence d'activation dans le COF lors de l'apprentissage discriminatif de la peur ne semble d'ailleurs pas refléter des niveaux d'anxiété plus élevés, ce qui suggère que ces différences soient des mécanismes de compensation ou bien des vulnérabilités latentes. Il se pourrait aussi que d'autres facteurs viennent médié cette relation en agissant comme facteur de protection.

Au contraire, l'exposition aux métaux lourds (exposition présente au plomb, exposition prénatale et présente au mercure) corrèle avec des différences neuronales fonctionnelles lors de l'extinction (étude 3), ainsi qu'avec des niveaux d'anxiété plus élevés (étude 2). Ces relations avec l'anxiété demeurent néanmoins significatives seulement pour le mercure lorsque les autres facteurs de risque corrélant avec les questionnaires à  $p < 0.10$  sont inclus, ce qui peut suggérer davantage de puissance quant aux effets du mercure. L'anxiété telle qu'autorapportée par les jeunes Inuits pourrait donc être liée à des différences dans la régulation émotionnelle (phase de l'extinction), démontrées par des patrons d'activation différents dans le CPF dorsolatéral pour une exposition postnatale au plomb, et dans le CCA pour une exposition prénatale au mercure. Plus précisément, l'activation de ces régions cérébrales altérées suite à une exposition prénatale au mercure et présente au plomb pourrait médier des niveaux plus élevés d'anxiété situationnelle (STAI-Présent), c'est à dire adaptative, plutôt que d'anxiété chronique (SCARED) qui semble davantage liée à l'exposition présente au mercure (étude 2). Le CPF dorsolatéral et le CCA sont sollicités pour faire une évaluation adéquate des stimuli émotionnels afin d'assurer une bonne régulation de l'amygdale alors que le CS+ n'est plus menaçant. Ainsi, ces différences peuvent refléter un contrôle cognitif différent chez les jeunes plus exposés aux métaux lourds (Hariri, Bookheimer, & Mazziotta, 2000). Plus précisément, le CPF dorsolatéral semble impliqué chez les sujets sains dans l'évaluation de la valence

émotionnelle et l'utilisation de stratégies cognitives d'autorégulation ainsi que la réévaluation des indices émotionnels (Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2004; Ochsner & Gross, 2005), puis le CCA dans la reconnaissance et la saillance émotionnelle (Phan, Wager, Taylor, & Liberzon, 2002). Ainsi, concernant l'exposition présente au plomb, une hyperactivation du CPF dorsolatéral face au CS+ ( $CS+ > CS-$ ) chez les Inuits fortement exposés au plomb a été observée, comparativement au groupe moyennement et faiblement exposé. Étant donné l'absence de différences quant à l'amygdale et les réponses subjectives de peur lors de la tâche, cette hyperactivation du CPF dorsolatéral peut être le reflet d'une surcompensation via l'utilisation de stratégies cognitives de régulation émotionnelle.

Les différences au niveau du CCA lors de l'extinction en lien avec l'exposition prénatale au mercure semblent fort pertinentes étant donné le rôle clé de cette structure dans l'inhibition de l'amygdale par voie descendante (Casey et al., 2010; Pattwell, Lee, & Casey, 2013) et les fortes corrélations retrouvées entre le mercure et les niveaux autorapportés d'anxiété dans l'étude 2. Contrairement à ce qui aurait été attendu en lien avec les résultats de l'étude 2 concernant l'exposition présente au mercure, aucune différence au niveau du circuit de la peur n'a été retrouvée à l'extinction. On observe néanmoins à l'extinction un patron de désactivation du CCA ( $CS+ < CS-$ ) chez les jeunes fortement exposés au mercure durant la période prénatale. Ainsi, le CCA semble être plus sollicité lors du stimulus de sureté (CS-) à l'extinction chez les jeunes fortement exposés. Au contraire, chez les jeunes faiblement exposés, il y a un recrutement accru du CCA face au CS+ et cela est cohérent quant à sa fonction d'inhiber la réaction de peur de l'amygdale, celle-ci n'étant plus adaptée étant donné la résorption de la menace (absence de US). Ces résultats peuvent démontrer une hypervigilance chez les jeunes exposés fortement au mercure durant la période prénatale, car l'anticipation d'une menace ultérieure est une propension caractéristique des sujets ayant des troubles anxieux.

Étant donné l'absence de différence dans l'extinction au niveau du contraste CS+ vs CS- concernant l'activation de l'amygdale selon le niveau d'exposition, il est possible que les jeunes ainsi fortement exposés demeure résilients, mais il est aussi envisageable qu'ils présentent un processus de discrimination des dimensions menaçantes versus sécuritaires déficitaires, avec des niveaux d'activation plus élevés pour les deux stimuli.

En effet, les troubles anxieux sont associés à des processus inhibitoires des réponses de peur déficitaires lors de l'extinction, ce qui entraîne des réponses accrues aux stimuli menaçants et sécuritaires, soit une généralisation de la peur (Davis, Falls, & Gewirtz, 2000). Il est ainsi plausible que les jeunes davantage exposés aux métaux lourds aient un patron d'activation similaire aux anxieux, soit une réactivité amygdalienne plus élevée en lien avec ces différences d'activation du CPF, mais étant similaire pour le CS+ et le CS-. Étant donné les contrastes CS+ versus CS- nécessaires aux analyses de neuroimagerie, les données de l'étude 3 ne permettent malheureusement pas de confirmer cette hypothèse.

Puisque l'exposition présente au mercure est ressortie comme un important facteur de risque pour l'anxiété chronique (SCARED) à l'étude 2, il est étonnant qu'aucune différence fonctionnelle dans le circuit de la peur à l'extinction ne soit ressortie dans l'étude 3. Étant donné les liens entre davantage d'anxiété situationnelle (STAI-présent) et une plus grande exposition au plomb présentement et au mercure durant la période prénatale, puis leur absence de liens avec l'anxiété chronique (SCARED, STAI trait) dans l'étude 2, il est plausible que les différences fonctionnelles observées dans le CPF reflètent une adaptation plus faible en situation de stress (anxiété situationnelle). Dans le contexte de cette étude, la situation stressante étant une séance d'IRMf à Montréal pour les adolescents Inuits. Cette plus grande réactivité aux situations de stress chez les jeunes Inuits pourrait ainsi contribuer à rendre les jeunes plus vulnérables aux autres facteurs de risque lors du développement ressorti à l'étude 2, tel que l'exposition présente au mercure. Ceci peut ainsi contribuer à long terme à leurs niveaux d'anxiété chronique élevés. Autrement dit, considérant que l'exposition présente au mercure semble être un facteur de risque important dans le développement de l'anxiété chronique (étude 2), mais ressortant uniquement pour une exposition lors de la période prénatale en termes de différence d'activation dans le CCA (étude 3), une telle exposition pourrait constituer une fragilité qui, couplé avec une exposition présente au mercure et aux autres facteurs de risques, contribuerait au niveau élevée d'anxiété chronique autorapportée.

Pour conclure, il est donc probable qu'un historique d'exposition aux métaux lourds puisse augmenter les risques que les jeunes développent de l'anxiété, en raison d'un contrôle attentionnel altéré lorsque la menace se résorbe ou/et une suppression

discriminante moins efficace quant aux menaces. Considérant que les données subjectives de peur tout comme l'activation de l'amygdale à l'extinction ne diffèrent pas entre les groupes d'exposition, ces différences observées quant à l'activation des régions du CPF peuvent refléter davantage des mécanismes de compensation plutôt que des déficits. Ces mécanismes de compensation d'autorégulation émotionnelle seraient hypothétiquement moins efficaces à long terme et/ou en présence d'autres facteurs de risque, contribuant ainsi à des niveaux chroniques d'anxiété élevée chez les jeunes Inuits. La cooccurrence élevée d'une forte exposition au mercure et au plomb est aussi à considérer. Ainsi, une exposition aux métaux lourds pourrait entraîner simultanément un traitement descendant sous-optimal du CCA chez les jeunes exposés prénatalement au mercure et un recrutement accru du CPF dorsolatéral chez les jeunes présentement exposés au plomb afin de compenser via la mobilisation de stratégies d'autorégulation cognitives. L'hypothèse d'une hyperactivité de l'amygdale en présence de généralisation de la peur (CS+ = CS-) lors de l'extinction demeure à être validée afin de savoir si ce mécanisme de compensation est réellement efficace.

Différents modèles visant à expliquer l'impact psychologique à l'âge adulte d'une exposition aux facteurs de risque lors du développement sont proposés dans la littérature, tels que le 'cumulative damage hypothesis' (Sameroff, 2010), le 'sensitive period hypothesis' (Shonkoff, Boyce, & McEwen, 2009) et le 'life cycle model of stress' (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009; Ouellet-Morin et al., 2008). De façon simplifiée, le 'cumulative damage hypothesis' souligne que la durée et la quantité de facteurs de risque présents lors du développement surchargeraient le système d'adaptation au stress de l'individu, ce qui, via une cascade d'événements physiologiques, augmenterait sa vulnérabilité à l'âge adulte. Le modèle de 'sensitive period hypothesis' propose quant à lui qu'il y a des périodes de sensibilité, suggérant que plus les facteurs de risque surviennent tôt dans le développement, plus la vulnérabilité de l'individu augmentera. Le 'life cycle model of stress' démontre quant à lui une vision plus large, dans laquelle des trajectoires biologiques sont identifiées comme ayant des signatures différentes selon la période développementale. Ainsi, ce modèle expose que l'effet d'une exposition chronique aux stressors selon la période de vie variera en fonction des aires cérébrales en développement ou en déclin au moment de l'exposition (Lupien et al., 2018). Cette présente thèse s'appuie

davantage sur ce modèle en ayant ciblé les principales régions du cerveau en développement lors de l'adolescence et en ayant observé ainsi des différences d'activation dans les régions préfrontales.

Des avancées intéressantes soulignent aussi l'implication du 'second cerveau' dans le développement de l'anxiété, via le microbiote intestinale (Foster & McVey Neufeld, 2013; Malan-Muller S. et al., 2018; Schnorr & Bachner, 2016). Ceci peut suggérer un rôle important quant à l'axe bidirectionnel cerveau-intestin dans les anomalies fonctionnelles du circuit neuronal de la peur observée chez les jeunes plus exposés aux contaminants environnementaux ainsi que l'influence de l'insécurité alimentaire et la déficience nutritionnelle sur la sévérité des symptômes anxieux. En ce sens, l'exposition aux métaux lourds et le faible apport nutritionnel sont connus comme impactant négativement la flore intestinale (Breton et al., 2013; Ghaisas et al., 2016; Herpertz-Dahlmann et al., 2017). Plus précisément, la toxicité des métaux lourds débalancerait la synthèse des vitamines et la production de sérotonine, ce qui contribuerait à l'apparition d'anxiété (Ghaisas et al., 2016; Hsiao et al., 2013; Ochoa-Repáraz & Kasper, 2016; Walker & Lawley, 2013).

## **3.2. Forces et limites**

### **3.2.1. Sélection des participants**

Une force importante de cette thèse est l'énorme travail de recrutement et les défis que cela impliquent de faire venir 89 adolescents Inuits du Nunavik et leur famille à Montréal pour faire une séance de neuroimagerie. Ceci a permis de mesurer empiriquement pour la première fois non seulement le poids relatif d'une exposition aux contaminants environnementaux et d'autres facteurs de risque de l'anxiété chez les adolescents inuits du Nunavik de la période prénatale jusqu'à la fin de l'adolescence, mais aussi de mesurer pour la première fois les liens entre une exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux sur le fonctionnement du circuit neuronal de la peur avec un paradigme de conditionnement et d'extinction de la peur. Par contre, la taille de l'échantillon n'était



malheureusement pas suffisante pour faire des analyses de médiation modérées telle que présentées dans l'article 1.

Les Inuits étant parmi les plus exposés au monde aux contaminants environnementaux, avec des concentrations sanguines moyennes de contaminants environnementaux plus élevée que la norme Canadienne. Cela fait en sorte que les répercussions sur le fonctionnement du circuit de la peur peuvent être minimisées puisque l'on comparait dans l'étude 3 les jeunes faiblement exposés selon cette population avec ceux modérément et fortement exposés (tertile). Il aurait néanmoins été improbable d'avoir un groupe contrôle, soit avec aucune exposition aux contaminants environnementaux, puisque la terre étant en circuit ouvert, nous y sommes tous exposés. Un groupe moins exposé aurait pu être recruté dans une autre population, mais les comparaisons auraient été difficiles étant donné les caractéristiques propres aux Inuits. Les Inuits du Nunavik ayant une exposition très élevée aux contaminants et ceux-ci se répartissant sur une grande étendue, cela a néanmoins comme avantage d'augmenter la puissance statistique. Il est aussi important de noter que le sous-échantillon dont font partis les jeunes adolescents Inuits ayant acceptés de venir à Montréal dans le cadre de cette thèse diffère avec l'échantillon initial du suivi lors de l'adolescence au Nunavik pour l'exposition prénatale au mercure à l'étude 2 et pour l'exposition présente au plomb à l'étude 3. Les adolescents participant aux études présentées dans cette thèse ayant un niveau d'exposition plus faible à ces deux contaminants, l'influence d'une telle exposition sur l'anxiété sur le fonctionnement du circuit neuronal de la peur dans cette population peut être aussi minimisée.

Il est aussi important de souligner que bien que les adolescents de la population inuite recrutés se voulaient non psychiatisés en faisant partie de la population inuite générale, il s'est avéré à l'étude 2 qu'ils aient en moyenne un niveau d'anxiété clinique (critères du DSM-IV : SCARED). Ceci permet de souligner la pertinence clinique des observations ressorties aux études 2 et 3. La fatigue des Inuits du Nunavik due au voyage à Montréal est aussi un élément important à souligner car cela a contribué à l'attrition pour la phase d'extinction de la peur lors de la séance d'IRMf (endormissement). Cela peut aussi avoir entraîné une perte de vigilance pouvant ne pas refléter de façon juste

leur état normatif. Il est d'ailleurs intéressant de constater que la majorité des participants n'ayant pas complété la phase d'extinction sont ceux ayant des niveaux sanguins élevés de mercure. Ceci a pu aussi minimiser les liens observés entre l'exposition au mercure et le fonctionnement du circuit neuronal de la peur.

### 3.2.2. Mesures utilisées

Concernant les mesures utilisées, cette thèse a diverses sources d'information prises à différents moments et avec différentes méthodes, ce qui a pour avantage d'avoir une variance de méthode commune faible. De plus, les différents facteurs de risque étant fréquemment interreliés, leur étude combinée permet une bonne validité écologique. En contrepartie, cela rend l'interprétation des résultats plus complexe. Par exemple, les mesures objectives (p.ex. neuro-imagerie) semblent ne pas toujours coïncider avec les mesures subjectives (p.ex. échelles autorapportées d'anxiété). Les différences observées entre les mesures subjectives et objectives de peur/d'anxiété sont fréquentes, car les réponses cognitives et émotionnelles pourraient faire appel à un système distinct des réponses physiologiques et comportementales (LeDoux & Pine, 2016).

Les mesures des niveaux de nutriments et de contaminants environnementaux dans le sang ainsi que les données de neuro-imagerie sont des mesures précises, ayant une très bonne fidélité. Par contre, les données subjectives prises, telles que les questionnaires et les réactions de peur lors de la séance d'IRMf, soulignent davantage la pertinence clinique, soit les niveaux d'anxiété tel que vécus par les participants. Celles-ci sont néanmoins plus critiquables, que ce soit au niveau de la désirabilité sociale ou de la validité transculturelle. Concernant les mesures subjectives d'anxiété, des analyses de sensibilité ont été faites permettant tout de même de préciser la validité des résultats. Les résultats au SCARED démontre une excellente cohérence intrinsèque tel qu'indiqué par l'alpha de Cronbach ( $\alpha = 0.92$ ), ainsi qu'au STAI présent ( $\alpha = 0.93$ ), mais pas au STAI Trait ( $\alpha = 0.74$ ). Néanmoins, les scores totaux aux deux mesures de l'anxiété chronique, soient au SCARED et au STAI trait, corrèlent significativement entre eux ( $r = 0.23$ ,  $p = 0.04$ ). Cela suggère que ces questionnaires mesurent bel et bien le même construit. Quant au STAI présent, celui-ci

mesurant plutôt l'anxiété situationnelle, il ne corrèle pas significativement avec le SCARED ( $r = 0.17, p = 0.13$ ), ni avec le STAI trait ( $r = 0.132, p = 0.236$ ). Ceci met aussi en lumière que les différences observées dans les résultats de l'article 2 quant aux facteurs de risque selon l'anxiété chronique versus situationnelle peuvent s'expliquer par des différences relatives à la nature des construits. Quant aux différences dans les résultats entre le STAI trait et le SCARED, cela peut s'expliquer par une puissance moindre concernant le STAI Trait, ce dernier ayant moins d'items et une moins bonne fiabilité. Il est aussi intéressant de remarquer que le questionnaire sur l'anxiété de la figure parentale primaire (BAI) corrèle avec l'anxiété perçue par la figure parentale chez l'enfant (SCARED parent sur son enfant) ( $r = 0.529, p < 0.001$ ). En outre, le SCARED rempli par le parent sur leur enfant ne corrèle pas significativement avec le SCARED rempli par l'adolescent sur sa propre anxiété ( $r = 0.08, p = 0.48$ ). Cette différence de perception suggère la projection de l'anxiété du parent sur son enfant ou une discordance entre ce qui est vécue par le jeune versus ce qui est montré ou partagé avec son parent. Il est d'ailleurs connu depuis longtemps que les figures principales d'attachement peuvent sous et/ou surévaluer les symptômes de troubles intériorisés chez leur enfant (Briggs-Gowan, Carter, & Schwab-Stone, 1996). Ainsi, la validité des questionnaires SCARED-parent étant douteuse, ils n'ont pas été utilisés comme variable dépendante pour l'article 2.

Au niveau des différences culturelles, certaines limites concernant le paradigme de conditionnement et d'extinction de la peur sont aussi à considérer. Des études ont rapporté une augmentation de la réactivité physiologique en présence de visages appartenant à un groupe social auquel l'individu ne s'identifie pas, que ce soit des différences sexuelles, ethniques ou sociodémographiques (Aleman & Swart, 2008; Navarrete et al., 2009). Cette réactivité semble sous-tendue par une discrimination moindre des caractéristiques faciales, particulièrement lorsqu'il y a une menace potentielle. Notre tâche utilisant des visages caucasiens, des différences peuvent être liées à la socialisation, soit selon leur degré de familiarité avec la population caucasienne, favorisant ou défavorisant ainsi l'apprentissage discriminatif. Ceci est d'autant plus pertinent à mentionner puisque les adolescents sont dans une période de vie caractérisée par d'importants changements du CPF qui est sollicité dans le traitement et l'interprétation des stimuli socio-émotionnels (Blakemore, 2012; Kret & De Gelder, 2012; Lenroot & Giedd, 2010). Néanmoins, ce biais peut être exclue puisque

l'apprentissage discriminatif de peur était utilisé comme contraste (CS+ versus CS-) dans les analyses de neuroimagerie. Une plus grande réaction de peur hypothétique aux visages caucasiens utilisés comme CS+ et CS- pourrait donc plutôt jouer en notre faveur en augmentant la puissance de la tâche émotionnelle. De plus, les questionnaires post-hoc ont pu révéler que tous les adolescents ont su discriminer entre le visage qui était associé au cri et à l'expression de peur (CS+), versus celui qui ne l'était pas (CS-). Des visages de femmes sont utilisés dans ce paradigme (Lau et al., 2008), ce qui est d'autant plus justifié puisque des visages masculins amènerait une plus grande résistance à l'extinction, particulièrement pour les adolescents comparativement aux adolescentes (Chauret et al., 2014). Ainsi, l'utilisation de visages féminins généreraient des réponses plus similaires entre les adolescents et les adolescentes que les visages masculins, en plus de permettre une meilleure extinction de la peur.

### **3.2.3. Type de devis de recherche**

Les jeunes ayant été suivis de la période prénatale jusqu'au début de l'âge adulte, il a été possible d'identifier une certaine valeur prédictive des facteurs de risque dans le développement ultérieur de difficultés émotionnelles (devis longitudinal prospectif). De même, des potentiels mécanismes neuronaux à l'œuvre sous-tendant l'anxiété concernant l'exposition aux contaminants environnementaux ont pu être soulevés. Néanmoins, bien que ces marqueurs soient pertinents pour la prévention, il demeure difficile de tirer une conclusion à savoir s'il s'agit de causes, de conséquences ou de facteurs concomitants, en raison du devis corrélationnel utilisé.

Ayant été suivi longitudinalement, il a été possible d'observer chez les adolescents Inuits des différences d'activation au niveau du CPF en lien avec une exposition prénatale aux BPC et au mercure, ce qui souligne l'importance d'observer les effets à long terme d'une exposition aux contaminants environnementaux. Puisque le CPF amorce la fin de son développement à la fin de l'adolescence (Gogtay et al., 2004), observer l'activation de ces régions à un âge plus précoce en lien avec les influences d'une exposition aux contaminants environnementaux pourrait masquer certaines répercussions. La période de l'adolescence étant associée à des difficultés à inhiber les réactions de peur ainsi qu'à un déséquilibre dans l'implication des régions du CPF contrairement aux régions sous-

corticales (Casey, 2015), il serait intéressant de voir comment de telles différences dans le CPF évoluent à l'âge adulte. Les résultats observés, soit l'absence de différences quant à l'amygdale versus à la présence de différences dans les régions du CPF, sont cohérents avec les études animales stipulant que l'extinction de la peur reposerait sur le CPF chez les adolescents plus vieux et les jeunes adultes, alors que ce serait sur l'amygdale chez les plus jeunes (King, Pattwell, Glatt, & Lee, 2014). Compte tenu de cette absence de différence d'activation de l'amygdale, il serait intéressant d'examiner la connectivité sous-tendant ces différences d'activation du CPF dans la régulation émotionnelle afin d'examiner si les patrons de connexions directes et indirectes entre le CPF et l'amygdale sont en jeu (Delgado et al., 2008; Milad et al., 2006).

#### **3.2.4. L'anxiété comme construit**

La singularité culturelle est un élément important à considérer lorsqu'un construit, tel que l'anxiété, est un objet d'étude subjectivement vécu et rapporté par le sujet avec des mesures développées par une autre perspective culturelle. Des différences culturelles majeures sont à considérer. Par exemple, les Inuits n'ont pas de terme en Inuktitut pour définir les troubles mentaux; ils considéreraient un 'trouble' comme un état transitoire expérientiel unique, distinct de la personne et relié au contexte global. À l'inverse, la vision caucasienne médicale de la santé mentale relie les troubles psychologiques à un cadre catégoriel étroitement attaché à l'identité de la personne (Kirmayer et al., 1994). En plus d'être basés sur la conceptualisation caucasienne de l'anxiété, les questionnaires utilisés n'étaient pas traduits en Inuktitut. Cela a pu d'autant plus limiter la compréhension de certains items. De plus, les autochtones ont une vision holistique de la santé mentale, tel qu'exprimée par la roue de la médecine. Pour eux, elle découle de l'équilibre entre les éléments cognitif, physique, émotionnel et spirituel, ainsi que des relations harmonieuses avec les autres vivants, la terre et le monde sacré (King, Smith, & Gracey, 2009; Kirmayer, Fraser, Fauras, & Whitley, 2009), alors que les mesures d'anxiété utilisée ciblent seulement les sphères cognitives, comportementales et émotionnelles de l'individu. Ces différences culturelles dans la conceptualisation de la santé mentale devraient être considérées dans

l'interprétation des résultats en nuancant ceux-ci et en laissant le soin au Inuits d'évaluer la pertinence de ceux-ci.

Concernant le construit de l'anxiété, les troubles de santé mentale tendent à être davantage considérés sur un continuum plutôt que par catégories distinctes, puisque plusieurs troubles ont une étiologie semblable. Néanmoins, l'étude 2 a permis de démontrer que certains facteurs de risque peuvent être davantage impliqués dans des troubles anxieux spécifiques, ce qui démontre la pertinence d'évaluer aussi de façon catégorielle, car cela permet de préciser les potentielles cibles d'intervention en fonction de la nature de l'expression de l'anxiété. La forte co-occurrence entre les troubles anxieux et de l'humeur fait en sorte qu'ils sont souvent regroupés sous la bannière des troubles intérieurs (Caspi et al., 2014). Il pourrait donc être intéressant d'examiner aussi les troubles de l'humeur afin de mieux cerner les facteurs de risque des troubles intérieurs en général. Étant donné que l'âge médian d'apparition des troubles anxieux est à 11 ans, alors que pour les troubles de l'humeur il est à 30 ans (Kessler, Berglund, et al., 2005), il était plus pertinent de cibler les troubles anxieux dans cette thèse, car notre population est adolescente. Il serait néanmoins intéressant d'évaluer à plus long terme la trajectoire développementale de ces adolescents étant donné que l'anxiété vécue dans l'enfance et l'adolescence évolue fréquemment vers les troubles de l'humeur à l'âge adulte (Beesdo et al., 2009; Duffy et al., 2013; Park et al., 2015).

Très récemment, l'éco-anxiété, une forme d'anxiété liée aux bouleversements environnementaux, tels que les changements climatiques et la contamination environnementale, est un construit d'intérêt public grandissant qui est intéressant à mentionner, bien que encore très peu étudié (APA, 2017; Kanzig, 2019; Pihkala, 2018). Certains argumentent que l'éco-anxiété est un phénomène social résultant d'une réaction normale à des menaces prédictibles et raisonnables quant aux changements environnementaux (Bednarek, 2019; Lawton, 2019). Les Inuits étant informés et observant davantage des répercussions environnementales (p.ex. contaminations environnementale, fonte du pergélisol, extinction des espèces), il se pourrait qu'une partie de l'anxiété très élevée rapportée dans cette thèse soit aussi liée à de l'éco-anxiété. Ceci n'a malheureusement pas été mesuré dans cette thèse et il serait intéressant que d'autres

travaux de recherche l'étudie. D'autant plus que les Inuits ont une vision holistique de la santé et du bien-être qui inclue nécessairement l'environnement (Kirmayer & Valaskakis, 2009; Van Campenhout & Lévesque, 2019).

### **3.3. Perspectives**

#### **3.3.1 Historicisation des vulnérabilités**

Sans être un bloc monolithique, partout dans le monde, les peuples autochtones partagent des difficultés sociales et économiques similaires résultant de la colonisation, ce qui les expose ainsi à davantage de facteurs de vulnérabilité (Kirmayer & Valaskakis, 2009). Par conséquent, les nombreux facteurs de risque et la prévalence élevée d'anxiété parmi les communautés autochtones au Canada, telles que les Inuits du Nunavik, doivent être contextualisés. En effet, les pratiques d'assimilation et la présence d'une oppression continue (p.ex. la création du système de réserve avec des services souvent inadéquats, les pensionnats, la sédentarisation forcée et la relocalisation des communautés) font en sorte que les jeunes autochtones et leur entourage sont souvent marqués par une histoire intergénérationnelle traumatique (Adelson, 2005; Kirmayer, Simpson, & Cargo, 2003; Kirmayer & Valaskakis, 2009; Marcus, 1992). La Commission de vérité et de réconciliation du Canada a finalement permis de reconnaître que les autochtones, dont les Inuits, ont été victimes d'expériences traumatiques découlant des pratiques d'assimilation forcées, telle que les pensionnats, bien que, contrairement aux autres autochtones du Canada, les Inuits du Nunavik n'étaient pas sous le joug des églises ou des écoles fédérales, mais plutôt contrôlés par le gouvernement provincial (Canada, 2015). La juridiction provinciale quant aux Inuits du Nunavik fait d'ailleurs en sorte que, bien qu'ayant été exposés aux mêmes oppressions, ils n'ont pas accès aux mêmes mesures de dédommagement que les autres communautés autochtones relevant de l'autorité fédérale.

Les pratiques d'assimilation semblent encore affecter les populations autochtones (p.ex. la perturbation des familles et des communautés, la perte des compétences

parentales, la perte d'une identité culturelle, puis la transmission de modèles dysfonctionnels de réponses émotionnelles résultant d'un attachement instable à l'enfance en raison des abus physiques, psychologiques et sexuels) (King et al., 2009; Kirmayer & Valaskakis, 2009). Ainsi, même si les jeunes n'ont pas été directement exposés à certains traumatismes, ils présentent souvent une plus grande réactivité au stress, de la détresse émotionnelle, de l'anxiété et des TSPT, transmis de génération en génération (Bombay, Matheson, & Anisman, 2009; Kirmayer & Valaskakis, 2009; Mitchell & Maracle, 2005). Les jeunes Inuits du Nunavik sont donc exposés à des stressseurs collectifs majeurs, couplés à des changements culturels rapides et à un manque de perspectives d'avenir (Lessard et al., 2008). Les importantes disparités en matière de santé autochtone sont ainsi sous-tendues par un contexte socio-politico-historique d'inégalités, ce qui semble contribuer aux troubles émotionnels (Gone, 2013; Lessard et al., 2008; Reading & Wien, 2009). Les moyens coercitifs passés (p.ex. sédentarisation forcée et création des réserves, loi sur les Indiens, éducation forcée dans les pensionnats et les écoles provinciales) deviennent plus subtils dans la domination post-coloniale en passant davantage par une violence structurelle, tel que ces facteurs socio-économiques. L'idéologie coloniale demeure la même soit l'intention de transmettre les valeurs et le mode de vie de la société dominante colonisatrice jugée par celle-ci comme étant supérieures au peuple colonisé via un processus de racialisation. Le silence quant aux expériences d'adversité en lien avec les politiques d'assimilation et l'oppression vécues dans les communautés autochtones est en train de se briser (Chansonneuve, 2005). De plus en plus, plusieurs défendent le droit à l'autodétermination des peuples autochtones afin qu'ils puissent amorcer un processus d'autoguérison et définir une modernité qui leur est propre plutôt que imposée et qui est enraciné avec leur tradition, 'hybride', plutôt que dualiste (J. Ball & Janyst, 2008; Gentelet, 2005; Martin, 2003). Le droit à l'auto-détermination signifie que les autochtones peuvent disposer d'eux-même sur les plans économique, culturel, politique et environnemental. Le mouvement de coopératives inuites s'insèrent d'ailleurs dans cette vision autodéterministe, en tant qu'agent de glocalisation, en ce basant sur la solidarité et la réciprocité (Martin, 2003). Les pistes d'intervention proposées par les non-autochtones auprès des communautés autochtones doivent ainsi considérer leur autodétermination afin de ne pas perpétuer les pratiques d'assimilation, en leur permettant de s'approprier et de disposer de



celles-ci selon leur libre-arbitre et leur culture propre (Lessard et al., 2008; Reading & Wien, 2009).

La présente contamination de leur environnement accrue due à l'activité anthropique des pays industrialisés depuis la révolution industrielle peut être vue comme une forme de perpétuation des oppressions. En ce sens, la contamination prive les peuples autochtones au droit d'avoir accès à des aliments traditionnels sains et de s'acquitter ainsi de leur autodétermination basée sur la terre. Cette menace peut aussi contribuer à limiter la transmission de leurs connaissances culturelles en lien avec leur mode de vie traditionnel dépendant de l'auto-suffisance directe avec leur éco-système (Taiaiake, 2014). Le mode de vie occidentalisé, sans être un processus de colonisation explicite et directe, impute les autochtones à vivre selon leur tradition en contaminant l'air, l'eau, la nourriture. Le réchauffement climatique de manière plus large s'inscrit aussi dans cette même optique en amenant la dégradation de leur environnement et l'extinction massive des animaux. L'écosystème arctique subit ainsi d'important changements physicobiologiques en raison de ces changements climatiques, tel que la fonte des glaciers et du pergélisol. Ceci contribue à une libération accrue des contaminants, tel que les organochlorés emprisonnés dans les glaciers depuis la révolution industrielle et le méthylmercure transformé par les microbes en expansions dans les nouveaux milieux prolifiques ainsi créé (Barrie et al., 1992; Macdonald et al., 2005).

### **3.3.2 Enjeux éthiques de la recherche visant les peuples autochtones**

Jusqu'au milieu des années 90, la recherche auprès des peuples autochtones avait une approche coloniale qui a soulevée plusieurs conflits éthiques (p.ex. le vol d'artéfacts, la dévalorisation des connaissances traditionnelles au profit des connaissances traditionnelles, l'absence de communication des résultats). Ceci a mené, depuis les années 60, à d'importantes revendications de la part des autochtones. Ainsi, depuis les années 90, il y a eu une transition de la recherche vers une approche plus collaborative, en partenariat avec les chercheurs, afin de respecter l'auto-détermination des peuples autochtones. Les principales revendications concernaient l'implication des peuples autochtones en amont

jusqu'en aval dans les recherches (p.ex. objectifs, méthodologie, interprétation des résultats et leur divulgation). C'est ainsi que de nouvelles lignes de conduite en recherche auprès des peuples autochtones au Canada ont été établies. Les principaux ouvrages de références sont : l'énoncé politique des trois conseils (EPTC : CRSNG, CRSH, IRSC) en 2014, le protocole de recherche des premières nations du Québec et du Labrador en 2005, constituant l'assise de l'EPTC, ainsi que les lignes directrices pour la recherche dans le Nord par l'Institut Nordique du Québec (INQ) en 2017 (Instituts de recherche en santé du Canada, 2014; Nations, 2005; peuples, 2017).

Le chapitre 9 de l'EPTC porte spécifiquement sur la conduite éthique des recherches concernant les peuples autochtones visant à fonder une relation entre les autochtones et les chercheurs basée sur le respect de leur culture et la collaboration tout au long du processus des travaux de recherche. Une telle approche partenariale nécessite la reconnaissance du rôle de la communauté autochtone dans l'encadrement de la conduite des études. Ainsi, tous les travaux de recherche avec les autochtones au Canada, tels que ceux présentés dans cette présente thèse, exigent maintenant un dialogue continue; avant, pendant et après l'étude (p.ex. l'élaboration des questions de recherche adéquates pour tous les parties, la conception de méthodes appropriées s'intégrant dans leur vision holistique, l'interprétation des résultats en partageant le savoir et en ayant la validation culturelle, la communication des résultats aux participants et dans la communauté). L'INQ ajoute des précisions quant à la notion d'équité en lien avec la pertinence des retombées envisagées sur les individus et la communauté, ainsi que l'importance de la réciprocité et de l'implication personnelle des chercheurs vis-à-vis la communauté. Les chercheurs doivent donc s'engager à ouvrir le dialogue à chaque étape du processus de recherche avec les communautés autochtones visées, les conseils municipaux et les décideurs publiques. Les principes PCAP (propriété, contrôle, accès et possession) assurent que les Premières Nations contrôlent les processus de collecte de données dans leurs communautés et demeurent propriétaires de celles-ci afin de respecter leur volonté d'autodétermination.

En plus des évaluations éthiques standard par les établissements gouvernementaux, les travaux d'études présentés dans cette thèse ont donc suivi les lignes directrices propres

aux travaux d'études impliquant les autochtones en collaborant tout au long du processus avec le comité aviseur, les dirigeants officiels (les conseils municipaux, les CA autochtones de la régie régionale de santé et des services sociaux du Nunavik et de la Commission scolaire Kativik) ainsi qu'avec les organismes et les communautés d'intérêts (p.ex. Association des femmes inuites Pauktuutik, l'association de lutte contre l'abus de substance et les dépendances Nunatituqait Ikaluqatigiitut, les représentants internationaux Inuit Tapiriit Kanatami). Il y a d'ailleurs un partenariat continu avec le comité aviseur, le 'Nunavik Nutrition Health Committee' (NNHC), avant, pendant et après le recrutement amorcé en 1993 pour l'étude de la cohorte NCDS, ainsi que pour toutes les études en découlant telles que celles présentées dans cette présente thèse. Ainsi, les objectifs de la cohorte NCDS initiale amorcée dans les années 90 auprès des femmes enceintes inuit du Nunavik ainsi que les suivis effectués jusqu'à ce jour ont dû être adaptés en fonction des préoccupations de la population inuite et de la retombée des résultats. Par exemple, les Inuits ont mentionné vouloir élargir les objectifs quant à l'évaluation des effets d'une exposition prénatale aux contaminants environnementaux sur la croissance et le développement de l'enfant, en intégrant leur préoccupation du devenir de leurs enfants quant aux autres facteurs de risque potentiels. Suite aux résultats quant aux répercussions d'une exposition aux contaminants environnementaux sur le développement des enfants inuits divulgués en langue Inuktitut et en anglais via divers médias à la population inuite et aux décideurs publics, le comité aviseur regroupant des représentants inuits a ainsi demandé de poursuivre les travaux d'études quant à l'influence des contaminants sur le développement afin d'observer si les effets observés perduraient jusqu'à la fin de l'adolescence. Les objectifs de cette présente thèse visant à examiner les facteurs de risque de l'anxiété pertinents selon la littérature et le contexte de vie des Inuits, de la période prénatale à l'adolescence, ainsi que sur les répercussions d'une exposition aux contaminants environnementaux au niveau du fonctionnement du circuit neuronal de la peur à l'adolescence visent donc à répondre à ces demandes de la population inuite. À titre d'exemple de retombés concrètes possible pour la population inuite visant leur auto-détermination, les Inuits ont su utiliser les résultats des études effectuées auprès de la cohorte NCDS dans leur argumentaire lors de la négociation de la signature de la

Convention Minimatata visant la réduction des émissions de mercure au Canada et dans le monde (Canada, 2017).

### **3.3.3 Pistes d'interventions**

Cette présente thèse à la richesse et l'innovation de mettre en relation des domaines diversifiés en lien avec la neuropsychotoxicologie environnementale. Son importance théorique est grande étant donné l'absence préalable d'étude sur le fonctionnement du circuit neuronal de la peur dans l'apprentissage de la peur et son extinction chez l'humain en lien avec l'exposition prénatale et postnatal aux contaminants environnementaux. Elle permet aussi de réduire le fossée concernant les connaissances scientifiques quand aux facteurs de risques de l'anxiété reconnus dans les populations normatives versus dans les populations 'not WEIRD; western, educated, industrialized, rich and democratic' (Henrich, Heine, & Norenzayan, 2010a). Elle est aussi inovatrice en examinant l'exposition aux contaminants environnementaux lors du développement en intégrant les autres facteurs de risque de l'anxiété pertinents. Cette présente thèse a d'ailleurs une grande importance sociétale en étudiant ces liens dans la population des jeunes Inuits, car ceux-ci sont parmi les plus exposés mondialement aux contaminants environnementaux et particulièrement à risque de souffrir de troubles intériorisés. Deux principales voies d'intervention sont envisageables à la lumière de cette thèse. Les résultats de cette thèse et par conséquent les pistes d'intervention doivent être généralisé avec prudence quant aux autres populations étant donné la grande variabilité entre les diverses populations (Henrich, Heine, & Norenzayan, 2010b). La première voie concerne la prévention et/ou la réduction de l'exposition aux facteurs de risque de l'anxiété. La deuxième voie concerne la prévention et/ou la réduction de l'anxiété elle-même.

Quant à la première voie, il s'agit d'intervenir indirectement sur l'anxiété via la réduction des facteurs de risque associés. Par exemple, les jeunes femmes inuites étant plus à risque d'anxiété, il serait bien d'instaurer davantage de mesures contre la violence faite aux femmes et de favoriser leur autonomie financière. Quant au lien entre un plus faible QI et un risque accrue d'anxiété, les éléments contribuant à une meilleure réserve cognitive pourrait être ciblés, telle que réduire la prévalence élevée de pauvreté dans les commmunaurés Inuits du Nunavik (HealthCanada, 2007), ce qui pourrait aussi aider en

diminuant la sous-stimulation, la déficience alimentaire et le plus grand risque d'exposition aux contaminants des populations (Bergen, 2008; Dreyer, 2011; M. Lee & Burchinal, 1987; Shavit, Friedman, Gal, & Vaknin, 2018). Concernant l'intimidation, des programmes conçus pour sensibiliser les jeunes à l'intimidation pourraient être mis en place ou renforcés dans les écoles ainsi que dans les réseaux de soutien de la communauté. La nature et le contexte de l'intimidation vécue seraient aussi à considérer pour intervenir à ce niveau (p.ex. consommation de drogue et d'alcool, transmission en tant que bourreau de l'intimidation vécue préalablement comme victime).

Certains facteurs de risque soulevés dans l'étude 2 sont davantage malléables directement, soit l'insécurité alimentaire, le manque de nutriments et l'exposition aux contaminants environnementaux. L'insécurité alimentaire est une cible d'intervention importante, d'autant plus que l'accessibilité à des aliments sains permettrait en même temps d'assurer un meilleur apport nutritionnel et de réduire la contamination via l'alimentation. En ce sens la citation d'Hippocrate demeure juste : « Que ta nourriture soit ton médicament et que ton médicament soit dans ta nourriture ». Augmenter la diversité et la qualité des aliments, ainsi que réduire les prix dans les épiceries seraient des mesures importantes. Or, la consommation d'aliments en supermarché entretient des liens de dépendance et la distance géographique rend un tel approvisionnement difficile. Dans ce contexte, le mode d'alimentation traditionnel (la cueillette, la chasse et la pêche), est une avenue non négligeable qui s'intègre dans l'optique des stratégies d'autodétermination de la communauté (Chandler & Lalonde, 2008; Kral, 2016). Par contre, la présence réduite de chasseur dans les familles inuites, le coût élevé des méthodes de chasse non traditionnelles, l'accès limité des jeunes et des femmes à cette pratique ainsi que la dégradation de l'environnement et l'extinction des animaux rendent aussi le mode de vie traditionnel difficile (Chan et al., 2006; Donaldson et al., 2010; Ford, Pearce, Duerden, Furgal, & Smit, 2010; Lambden, Receveur, Marshall, & Kuhnlein, 2006).

Le mode traditionnel d'alimentation représente la principale source de contamination. Il est ainsi souvent recommandé de réduire l'alimentation traditionnelle afin de s'exposer moins aux contaminants. Une telle recommandation peut être perçue comme la continuation des stratégies d'assimilation coloniale, car ce mode de vie contribue

à la santé de la communauté autochtone que ce soit d'un point de vue physique (p.ex. apport nutritionnel), social et spirituel. Certaines actions préventives peuvent tout de même être promues : l'utilisation de munition sans plomb, la cuisson de certains aliments, la réduction de la consommation des poissons et des mammifères davantage contaminés, l'augmentation de la consommation d'aliments détoxifiants et anti-oxydants. Agir directement sur les sources d'émission des contaminants est nécessaire bien que complexe. En raison de sa nature omniprésente dans l'environnement, les politiques locales de réduction d'émission sont insuffisantes. De plus, l'essor des sources d'émission des contaminants depuis la révolution industrielle nécessite de redéfinir la conceptualisation même d'un mode de vie basé sur la productivité et la mondialisation. Augmenter la sensibilisation publique sur les répercussions des contaminants environnementaux à l'aide d'études empiriques peut renforcer les pressions déjà exercées pour appliquer des politiques internationales.

Deuxièmement, il est possible d'adresser l'anxiété directement. Les résultats concomitants de l'article 2 et 3, c'est-à-dire sur les facteurs de risque de l'anxiété et sur les corrélats neuronaux, sont particulièrement intéressants d'un point de vue interventionniste. L'article 2 démontre que l'exposition prénatale et postnatale au mercure est un facteur de risque non négligeable. Ceci est corroboré dans l'étude 3 avec des différences d'activation dans le CCA lors de l'extinction selon l'exposition prénatale au mercure. Puisque les mécanismes neuronaux sous-tendant la régulation émotionnelle semblent différer en fonction de l'historique d'exposition, il est important de considérer celle-ci en plus du phénotype que peut constituer l'apparition de symptômes anxieux. Les différences d'activation ainsi observées dans le CPF lors de l'extinction de la peur suggèrent que l'amélioration des mécanismes d'extinction est une avenue prometteuse pour traiter l'anxiété chez les jeunes Inuits étant exposés aux contaminants. L'exposition est empiriquement reconnue pour favoriser l'extinction, c'est-à-dire la désensibilisation par une mise en contact répété des stimuli anxiogènes en adaptant graduellement leur intensité (Michelle G Craske et al., 2008; James, James, Cowdrey, Soler, & Choke, 2013; Pine, Helfinstein, Bar-Haim, Nelson, & Fox, 2008). Par contre, l'exposition graduée s'avère inefficace pour réduire significativement l'anxiété ou avoir des effets bénéfiques persistant dans le temps chez environ 40% des jeunes anxieux (Kendall, Hudson, Gosch, Flannery-

Schroeder, & Suveg, 2008; Walkup et al., 2008; Wood, Piacentini, SouthamGerow, Chu, & Sigman, 2006). D'autres avenues sont donc envisageables. Par exemple, il y a l'approche de la pleine conscience (Thérapie Cognitive Comportementale 3<sup>e</sup> vague), qui est reconnue comme contribuant à l'amélioration des fonctions exécutives en lien avec le fonctionnement du CPF (Lyvers, Makin, Toms, Thorberg, & Samios, 2014; Tang, Yang, Leve, & Harold, 2012). En effet, une pratique soutenue de méditation favorise la concentration attentionnelle en optimisant le fonctionnement des structures où des différences ont été observées dans l'étude 2 (le CCA, le COF et le CPF dorsolatéral) (Ricard, Lutz, & Davidson, 2014). Il serait important d'adapter culturellement de telles interventions afin de favoriser l'autodétermination des Inuits du Nunavik, ainsi que l'accessibilité au traitement (Lessard et al., 2008; Reading & Wien, 2009).

Plusieurs recherches traitent des thérapies par 'neurofeedback', soit s'entraîner à moduler le fonctionnement du cerveau dans un objectif précis. Il serait ainsi possible, tel qu'avec l'électroencéphalogramme ou l'IRMf, d'observer les fréquences ou les changements d'activation des régions cérébrales-clés liées à la relaxation ou la régulation émotionnelle, lors de l'utilisation de stratégies de pleine conscience enseignées afin d'avoir un indicateur d'efficacité thérapeutique direct (Thibault & al., 2018). Il est aussi possible de directement activer les régions cérébrales touchées via des électrodes placées sur le cuir chevelu. Avoir cibler des régions-clés grâce à l'étude 3 permettrait par exemple de stimuler le CPF dorsolatéral, tel que cela a déjà été fait pour provoquer une amélioration des niveaux d'anxiété, tout en améliorant la connectivité des régions frontales avec le système limbique (Diefenbach et Goethe, 2015).

### **3.4 Conclusions**

Des conclusions importantes sont soulevées par cette thèse. Tout d'abord, la présence élevée d'anxiété chez les jeunes Inuits du Nunavik a été empiriquement confirmée. Plusieurs facteurs de risque lors du développement sont liés à davantage d'anxiété à la fin de l'adolescence: être une femme, être plus exposé durant la période prénatale et présentement au mercure, avoir vécu de l'intimidation, avoir un QI plus faible, avoir un apport vitaminique moindre et vivre davantage d'insécurité alimentaire.

L'exploration des corrélats neuronaux d'une exposition prénatale et postnatale aux contaminants environnementaux a permis d'identifier des différences fonctionnelles dans le COF pour l'apprentissage discriminatoire de la peur suite à une exposition prénatale aux BPC. Cela a aussi permis d'identifier un fonctionnement altéré du CCA et du CPF dorsolatéral pour la régulation émotionnelle en lien avec une exposition prénatale au mercure et présente au plomb, respectivement. Ces résultats mettent en lumière des pistes d'interventions intéressantes afin de réduire les niveaux élevés d'anxiété chez les jeunes Inuits du Nunavik.

### Références bibliographiques

- Adelson, N. (2005). The embodiment of inequity: Health disparities in Aboriginal Canada. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Sante'e Publique*, S45-S61.
- Adermann, J., & Campbell, M. (2007). Big worry: Implications of anxiety in Indigenous youth. *The Australian Journal of Indigenous Education (Supplement)*, 36, 74-80.
- Agarwal, R., Goel, S. K., Chandra, R., & Behari, J. R. (2010). Role of vitamin E in preventing acute mercury toxicity in rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 29(1), 70-78. doi:<https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.10.003>
- 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, 30873. doi:10.1155/2007/30873
- Aleman, A., & Swart, M. (2008). Sex differences in neural activation to facial expressions denoting contempt and disgust. *PLoS One*, 3(11), e3622.
- Alianait, I.-s. M. W. T. G. (2007). Alianait Inuit Mental Wellness: Action Plan.



- 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. doi:10.1007/s10802-015-0024-9
- Anctil, M. (2008). Les faits saillants de l'enquête. Enquête de santé auprès des Inuits du Nunavik 2004, Qanuippitaa? Comment allons-nous. *Les faits saillants de l'enquête. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)*. [http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/775\\_esifaitssaillants.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/775_esifaitssaillants.pdf) (consulté le 9 mai 2014).
- Anderson, E. R., & Mayes, L. C. (2010). Race/ethnicity and internalizing disorders in youth: A review. *Clinical Psychology Review*, 30(3), 338-348. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2009.12.008>
- Andersson, N., Shea, B., Amaratunga, C., McGuire, P., & Sioui, G. (2010). Rebuilding from resilience: research framework for a randomized controlled trial of community-led interventions to prevent domestic violence in aboriginal communities. *Pimatisiwin*, 8(2), 61.
- APA. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). *American Psychiatric Publication*(fifth edition).
- APA. (2017). Mental health and our changing climate: impacts, implications, and guidance. Washington, DC( [www.apa.org/news/press/](http://www.apa.org/news/press/)).
- Attar, C. H., Finckh, B., & Büchel, C. (2012). The influence of serotonin on fear learning. *PLoS One*, 7(8), e42397.
- Avenevoli, S., & Merikangas, K. R. (2006). Implications of high-risk family studies for prevention of depression. *American journal of preventive medicine*, 31(6), 126-135.

- Aydin, N., Karaoglanoglu, S., Yigit, A., Keles, M. S., Kirpinar, I., & Seven, N. (2003). Neuropsychological effects of low mercury exposure in dental staff in Erzurum, Turkey. *International Dental Journal*, 53(2), 85-91. doi:10.1111/j.1875-595X.2003.tb00664.x
- Ayotte, P., Muckle, G., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Dewailly, E., & Inuit Cohort, S. (2003). Assessment of pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls: lessons from the Inuit Cohort Study. *Environmental health perspectives*, 111(9), 1253-1258.
- Baker, E. L., Feldman, R. G., White, R. A., Harley, J. P., Niles, C. A., Dinse, G. E., & Berkey, C. S. (1984). Occupational lead neurotoxicity: a behavioural and electrophysiological evaluation. Study design and year one results. *British Journal of Industrial Medicine*, 41(3), 352-361. doi:10.1136/oem.41.3.352
- Ball, J., & Janyst, P. (2008). Enacting research ethics in partnerships with indigenous communities in Canada: "Do it in a good way". *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 3(2), 33-51.
- Ball, T. M., Knapp, S. E., Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2017). Brain activation during fear extinction predicts exposure success. *Depression and Anxiety*, 34(3), 257-266.
- Barrett, J., & Armony, J. L. (2009). Influence of trait anxiety on brain activity during the acquisition and extinction of aversive conditioning. *Psychological Medicine*, 39(02), 255-265. doi:doi:10.1017/S0033291708003516
- Barrie, L. A., Gregor, D., Hargrave, B., Lake, R., Muir, D., Shearer, R., . . . Bidleman, T. (1992). Arctic contaminants: sources, occurrence and pathways. *Science of The Total Environment*, 122(1-2), 1-74.

- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review, 8*(1), 77-100. doi:[https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
- Bednarek, S. (2019). Is there a therapy for climate-change anxiety? *Therapy today*.
- Beesdo, K., Knappe, S., & Pine, D. S. (2009). Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatric Clinics of North America, 32*(3), 483-524.
- Bergado-Acosta, J. R., Sangha, S., Narayanan, R. T., Obata, K., Pape, H.-C., & Stork, O. (2008). Critical role of the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase in consolidation and generalization of Pavlovian fear memory. *Learning & memory, 15*(3), 163-171.
- Bergen, D. C. (2008). Effects of poverty on cognitive function: a hidden neurologic epidemic. *Neurology, 71*(6), 447-451.
- Bickel, G., Nord, M., Price, C., Hamilton, W., & Cook, J. (2000). Guide to measuring household food security. In: Revised.
- Binter, A.-C., Bannier, E., Simon, G., Saint-Amour, D., Ferré, J.-C., Barillot, C., . . . Pelé, F. (2019). Prenatal exposure to glycol ethers and motor inhibition function evaluated by functional MRI at the age of 10 to 12 years in the PELAGIE mother-child cohort. *Environment international, 133*, 105163.
- Birmaher, B., Brent, D. A., Chiappetta, L., Bridge, J., Monga, S., & Baugher, M. (1999). Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 38*(10), 1230-1236.

- Birn, R. M., Patriat, R., Phillips, M. L., Germain, A., & Herringa, R. J. (2014). Childhood maltreatment and combat posttraumatic stress differentially predict fear - related fronto - subcortical connectivity. *Depression and Anxiety, 31*(10), 880-892.
- Blakemore, S.-J. (2012). Development of the social brain in adolescence. *Journal of the Royal Society of Medicine, 105*(3), 111-116.
- Bombay, A., Matheson, K., & Anisman, H. (2009). Intergenerational Trauma. *Journal de la santé autochtone*.
- Bouayed, J., Rammal, H., & Soulimani, R. (2009). Oxidative stress and anxiety: Relationship and cellular pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2*(2), 63-67. doi:<http://dx.doi.org/10.4161/oxim.2.2.7944>
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Weuve, J., & 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. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.164
- Boucher, O., Bastien, C. H., Saint-Amour, D., Dewailly, É., Ayotte, P., Jacobson, J. L., . . . Muckle, G. (2010). Prenatal exposure to methylmercury and PCBs affects distinct stages of information processing: An event-related potential study with Inuit children. *Neurotoxicology, 31*(4), 373-384. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2010.04.005>
- Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, É., . . . Jacobson, J. L. (2012). Response Inhibition and Error Monitoring during a Visual Go/No-Go Task in Inuit Children Exposed to Lead, Polychlorinated Biphenyls, and

- Methylmercury. *Environmental health perspectives*, 120(4), 608-615.  
doi:10.1289/ehp.1103828
- Boucher, O., Muckle, G., Jacobson, J. L., Carter, R. C., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., . . .  
Jacobson, S. W. (2014). Domain-Specific Effects of Prenatal Exposure to PCBs,  
Mercury, and Lead on Infant Cognition: Results from the Environmental  
Contaminants and Child Development Study in Nunavik. *Environmental health  
perspectives*, 122(3), 310-316. doi:10.1289/ehp.1206323
- Boucher, O., Muckle, G., Saint-Amour, D., Dewailly, É., Ayotte, P., Jacobson, S. W., . . .  
Bastien, C. H. (2009). The relation of lead neurotoxicity to the event-related  
potential P3b component in Inuit children from arctic Québec. *Neurotoxicology*,  
30(6), 1070-1077. doi:10.1016/j.neuro.2009.06.008
- Branch, U. C. (2008). The Global Atmospheric Mercury Assessment: Sources. *Emissions  
and Transport, Geneva: UNEP-Chemicals*.
- Bremner, J. D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., . . .  
Charney, D. S. (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. doi:<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291704003290>
- Brennan, S. (2011). Violent victimization of Aboriginal women in the Canadian provinces,  
2009. *Juristat: Canadian Centre for Justice Statistics*, 1D.
- Breslau, N., Kessler, R. C., Chilcoat, H. D., Schultz, L. R., Davis, G. C., & Andreski, P.  
(1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996  
Detroit Area Survey of Trauma. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 626-632.

- Breton, J., Massart, S., Vandamme, P., De Brandt, E., Pot, B., & Foligné, B. (2013). Ecotoxicology inside the gut: impact of heavy metals on the mouse microbiome. *BMC Pharmacology and Toxicology*, *14*(1), 62. doi:10.1186/2050-6511-14-62
- Briggs-Gowan, M. J., Carter, A. S., & Schwab-Stone, M. (1996). Discrepancies among mother, child, and teacher reports: Examining the contributions of maternal depression and anxiety. *Journal of abnormal child psychology*, *24*(6), 749-765.
- Brubaker, C. J., Dietrich, K. N., Lanphear, B. P., & Cecil, K. M. (2010). The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. *Neurotoxicology*, *31*(3), 259-266. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2010.03.004>
- Burns, J. M., Baghurst, P. A., Sawyer, M. G., McMichael, A. J., & Tong, S.-I. (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.
- Canada. (1996). *Report of the Royal Commission on Aboriginal Peoples, Vol. 5: Renewal, a Twenty Year Commitment*: Royal Commission on Aboriginal Peoples.
- Canada. (2005). *Votre Santé et vous : BPC. Health Canada.*
- Canada. (2013a). *Aboriginal peoples in Canada: First Nations people Métis and Inuit. National Household Survey, 2011. Statistics Canada.*
- Canada. (2013b). *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).*
- Canada. (2013c). *Savoir et AGIR: la prévention du suicide chez les jeunes des Premières nations. Santé Canada.*

- Canada. (2015). Pensionnats du Canada : L'expérience inuite et nordique. *Rapport final de la Commission de vérité et réconciliation du Canada, 2.*
- Canada. (2017). The Government of Canada ratifies the Minamata Convention on Mercury. *Environment and Climate Change.*
- Canfield, R. L., Henderson Jr, C. R., Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A., & Lanphear, B. P. (2003). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *New England journal of medicine, 348*(16), 1517-1526.
- Carrier, G. (1995). Reponse de l'organisme humain aux BPC, dioxines et furannes et analyse des risques toxiques.
- Casey, B. (2015). Beyond simple models of self-control to circuit-based accounts of adolescent behavior. *Annual review of psychology, 66*, 295-319.
- Casey, B., Jones, R. M., Levita, L., Libby, V., Pattwell, S. S., Ruberry, E. J., . . . Somerville, L. H. (2010). The storm and stress of adolescence: insights from human imaging and mouse genetics. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society for Developmental Psychobiology, 52*(3), 225-235.
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Goldman-Mellor, S. J., Harrington, H., Israel, S., . . . Poulton, R. (2014). The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical Psychological Science, 2*(2), 119-137.
- Castaneda, A. E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lönnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders, 106*(1), 1-27.  
doi:10.1016/j.jad.2007.06.006

- Castoldi, A. F., Onishchenko, N., Johansson, C., Coccini, T., Roda, E., Vahter, M., . . . Manzo, L. (2008). Neurodevelopmental toxicity of methylmercury: Laboratory animal data and their contribution to human risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *51*(2), 215-229. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.03.005>
- 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*(01), 17-24. doi:10.1017/S2040174410000486
- Cecil, K. M., Brubaker, C. J., Adler, C. M., Dietrich, K. N., Altaye, M., Egelhoff, J. C., . . . Lanphear, B. P. (2008). Decreased Brain Volume in Adults with Childhood Lead Exposure. *PLoS Med*, *5*(5), e112. doi:10.1371/journal.pmed.0050112
- Chabot, M. (2004). Socio-economic Status and food Security of Low-Income Households in Kujjuaq: Kaagnituuruma! As long as I am not hungry. *Nunavik Regional Board of Health and Social Services*.
- Chan, H. M., Fediuk, K., Hamilton, S., Rostas, L., Caughey, A., Kuhnlein, H., . . . Loring, E. (2006). Food security in Nunavut, Canada: barriers and recommendations. *International journal of circumpolar health*, *65*(5), 416-431.
- Chandler, M. J., & Lalonde, C. E. (2008). Cultural continuity as a protective factor against suicide in First Nations youth. *Horizons*, *10*(1), 68-72.
- Chansonneuve, D. (2005). *Retisser nos liens: Comprendre les traumatismes vécus dans les pensionnats indiens par les Autochtones*: Foundation autochtones de guérison.
- Chansonneuve, D. (2007). *Addictive behaviours among Aboriginal people in Canada*: Aboriginal Healing Foundation.



- Charney, S. D. (2004). Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability. *FOCUS*, 2(3), 368-391. doi:10.1176/foc.2.3.368
- Chauret, M., La Buissonnière-Ariza, V., Tremblay, V. L., Suffren, S., Servonnet, A., Pine, D. S., & Maheu, F. S. (2014). The conditioning and extinction of fear in youths: What's sex got to do with it? *Biological psychology*, 100, 97-105.
- Chauret, M., Suffren, S., Pine, D. S., Nassim, M., Saint-Amour, D., & Maheu, F. S. (2019). Fear conditioning and extinction in anxious youth, offspring at-risk for anxiety and healthy comparisons: An fMRI study. *Biological psychology*, 148, 107744.
- 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. doi:10.1037/0735-7044.120.5.1187
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2004.01.010>
- Clarkson, T. W. (1972). The biological properties and distribution of mercury. *Biochemical Journal*, 130(2), 61P-63P.
- Clarkson, T. W., & Magos, L. (2006). The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds. *Critical Reviews in Toxicology*, 36(8), 609-662. doi:10.1080/10408440600845619
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological bulletin*, 112(1), 155.
- Corral, S., Sáez, D., Lam, G., Lillo, P., Sandoval, R., Lancellotti, D., . . . Pancetti, F. (2013). Neurological and neuropsychological deterioration in artisanal gold miners from

- the town of Andacollo, Chile. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 95(2), 344-358. doi:10.1080/02772248.2013.766191
- Costello, E. J., Egger, H. L., & Angold, A. (2004). Epidemiology of anxiety disorders. *Phobic and anxiety disorders in children and adolescents: A clinician's guide to effective psychosocial and pharmacological interventions*, 61.
- Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., & Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 60(8), 837-844. doi:10.1001/archpsyc.60.8.837
- Couture, A., Levesque, B., Dewailly, E., Muckle, G., Déry, S., & Proulx, J.-F. (2012). Lead exposure in Nunavik: from research to action. *International journal of circumpolar health*, 71.
- Craske, M. G., & Waters, A. M. (2005). Panic disorder, phobias, and generalized anxiety disorder. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 197-225.
- Craske, M. G., Waters, A. M., Bergman, R. L., Naliboff, B., Lipp, O. V., Negoro, H., & Ornitz, E. M. (2008). Is aversive learning a marker of risk for anxiety disorders in children? *Behaviour research and therapy*, 46(8), 954-967.
- Craske, M. G., Waters, A. M., Lindsey Bergman, R., Naliboff, B., Lipp, O. V., Negoro, H., & Ornitz, E. M. (2008). Is aversive learning a marker of risk for anxiety disorders in children? *Behaviour research and therapy*, 46(8), 954-967. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2008.04.011>
- Crump, K. S., Kjellström, T., Shipp, A. M., Silvers, A., & Stewart, A. (1998). Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Analysis*, 18(6), 701-713.

- Cullen, P. K., Gilman, T. L., Winiecki, P., Riccio, D. C., & Jasnow, A. M. (2015). Activity of the anterior cingulate cortex and ventral hippocampus underlie increases in contextual fear generalization. *Neurobiology of Learning and Memory*, *124*, 19-27. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.001>
- Dallaire, R., Dewailly, É., Ayotte, P., Forget-Dubois, N., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., & Muckle, G. (2014). Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood. *Environmental research*, *134*, 17-23.
- Davidson, R. J. (2004). Well-being and affective style: neural substrates and biobehavioural correlates. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *359*(1449), 1395-1411. doi:10.1098/rstb.2004.1510
- Davis, M., Falls, A. W., & Gewirtz, J. (2000). Neural systems involved in fear inhibition: Extinction and conditioned inhibition. In *Contemporary issues in modeling psychopathology* (pp. 113-141): Springer.
- Davis, M., & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: Vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, *6*(1), 13-34. doi:10.1038/sj.mp.4000812
- de Oliveira, M. R., Silvestrin, R. B., Mello e Souza, T., & Moreira, J. C. F. (2007). Oxidative stress in the hippocampus, anxiety-like behavior and decreased locomotory and exploratory activity of adult rats: Effects of sub acute vitamin A supplementation at therapeutic doses. *Neurotoxicology*, *28*(6), 1191-1199. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2007.07.008>

- Debes, F., Budtz-Jørgensen, E., Weihe, P., White, R. F., & Grandjean, P. (2006). Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicology and teratology*, 28(5), 536-547.
- Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Neural Circuitry Underlying the Regulation of Conditioned Fear and Its Relation to Extinction. *Neuron*, 59(5), 829-838. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.029>
- Després, C., Beuter, A., Richer, F., Poitras, K., Veilleux, A., Ayotte, P., . . . Muckle, G. (2005). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicology and teratology*, 27(2), 245-257. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2004.12.001>
- Dewailly, É., Ayotte, P., Bruneau, S., Laliberte, C., Muir, D., & Norstrom, J. (1993). Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in arctic québec. *Environmental health perspectives*, 101(7), 618-620.
- Dewailly, É., Ayotte, P., Laliberté, C., Weber, J., Gingras, S., & Nantel, A. (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. (2003). Fish consumption and blood lipids in three ethnic groups of Québec (canada). *Lipids*, 38(4), 359-365. doi:10.1007/s11745-003-1070-4
- Dewailly, É., Bruneau, S., Ayotte, P., Laliberte, C., Gingras, S., Belanger, D., & Ferron, L. (1993). Health status at birth of Inuit newborn prenatally exposed to organochlorines. *Chemosphere*, 27(1-3), 359-366.

- Dixon, M. L., Thiruchselvam, R., Todd, R., & Christoff, K. (2017). Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. *Psychological bulletin*, *143*(10), 1033.
- Diefenbach GJ, Assaf M, Bragdon LB, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial of rTMS for generalized anxiety disorder. Paper presented at: Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 2014; New York.).
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2004). Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, *23*(1), 64-74.
- Donaldson, S. G., Van Oostdam, J., Tikhonov, C., Feeley, M., Armstrong, B., Ayotte, P., . . . Shearer, R. G. (2010). Environmental contaminants and human health in the Canadian Arctic. *Science of The Total Environment*, *408*(22), 5165-5234. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.04.059>
- Doom, J. R., Richards, B., Caballero, G., Delva, J., Gahagan, S., & Lozoff, B. (2018). Infant iron deficiency and iron supplementation predict adolescent internalizing, externalizing, and social problems. *The Journal of pediatrics*, *195*, 199-205. e192.
- Dreyer, B. P. (2011). Early childhood stimulation in the developing and developed world: if not now, when? *Pediatrics*, *127*(5), 975-977.
- Duffy, A., Horrocks, J., Doucette, S., Keown-Stoneman, C., McCloskey, S., & Grof, P. (2013). Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *Journal of Affective Disorders*, *150*(2), 363-369.
- Duhaime, G. (2009). Poverty in Nunavik : State of Knowledge. *Canada Research Chair on Comparative Aboriginal Condition*.

- Durak, D., Kalender, S., Uzun, F. G., Demýr, F., & Kalender, Y. (2010). Mercury chloride-induced oxidative stress in human erythrocytes and the effect of vitamins C and E in vitro. . *African Journal of Biotechnology*, 9(4).
- Egeland, G. M. (2011). IPY Inuit Health Survey speaks to need to address inadequate housing, food insecurity and nutrition transition. *International journal of circumpolar health*, 70(5), 444-446.
- Egeland, G. M., Berti, P., Soueida, R., Arbour, L. T., Receveur, O., & Kuhnlein, H. V. (2004). Age Differences in Vitamin A Intake Among Canadian Inuit. *Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Sante'e Publique*, 95(6), 465-469.
- 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.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.06.036>
- Ethier, A.-A., Muckle, G., Bastien, C., Dewailly, E., 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.
- Etkin, A., Prater, K. E., Hoefl, F., Menon, V., & Schatzberg, A. F. (2010). Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(5), 545-554.

- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.12.007>
- Evans, M. S., Muir, D., Lockhart, W. L., Stern, G., Ryan, M., & Roach, P. (2005). Persistent organic pollutants and metals in the freshwater biota of the Canadian Subarctic and Arctic: An overview. *Science of The Total Environment*, 351–352, 94-147. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.01.052>
- Fan, Y., Herrera - Melendez, A. L., Pestke, K., Feeser, M., Aust, S., Otte, C., . . . Grimm, S. (2014). Early life stress modulates amygdala - prefrontal functional connectivity: Implications for oxytocin effects. *Human Brain Mapping*, 35(10), 5328-5339.
- Ferguson, C. J. (2016). *An effect size primer: A guide for clinicians and researchers*. (doi:10.1037/14805-020), American Psychological Association, Washington, DC, US.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Lynskey, M. T. (1993). Early dentine lead levels and subsequent cognitive and behavioural development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34(2), 215-227.
- Fergusson, D. M., John, H. L., & Ridder, E. M. (2005). Show me the child at seven II: childhood intelligence and later outcomes in adolescence and young adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(8), 850-858. doi:doi:10.1111/j.1469-7610.2005.01472.x
- Fitsanakis, V. A., & Aschner, M. (2005). The importance of glutamate, glycine, and  $\gamma$ -aminobutyric acid transport and regulation in manganese, mercury and lead

- neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204(3), 343-354.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.013>
- Fitzgerald, E. F., Belanger, E. E., Gomez, M. I., Cayo, M., McCaffrey, R. J., Seegal, R. F., . . . 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.  
doi:10.1289/ehp.10432
- Ford, J. D., Pearce, T., Duerden, F., Furgal, C., & Smit, B. (2010). Climate change policy responses for Canada's Inuit population: The importance of and opportunities for adaptation. *Global Environmental Change*, 20(1), 177-191.
- Foster, J. A., & McVey Neufeld, K.-A. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- 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.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2010.05.013>
- Fraser, S. L., Geoffroy, D., Chachamovich, E., & Kirmayer, L. J. (2015). Changing Rates of Suicide Ideation and Attempts Among Inuit Youth: A Gender - Based Analysis of Risk and Protective Factors. *Suicide and Life - Threatening Behavior*, 45(2), 141-156.
- Fullana, M. A., Albajes-Eizagirre, A., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Benet, O., . . . Harrison, B. J. (2018). Fear extinction in the human brain: A meta-analysis



- of fMRI studies in healthy participants. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 88, 16-25. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.002>
- Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Àvila-Parcet, A., & Radua, J. (2015). Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular Psychiatry*, 21, 500. doi:10.1038/mp.2015.88
- <https://www.nature.com/articles/mp201588#supplementary-information>
- Fuster, J. n. M. (2001). The Prefrontal Cortex—An Update: Time Is of the Essence. *Neuron*, 30(2), 319-333. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00285-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00285-9)
- Galloway, T., Saudny, H., & Egeland, G. M. (2012). *Inuit health survey 2007-2008: Nunavut community and personal wellness*: Centre for Indigenous Peoples' Nutrition and Environment, McGill University.
- Ganther, H. E. (1978). Modification of methylmercury toxicity and metabolism by selenium and vitamin E: possible mechanisms. *Environmental health perspectives*, 25, 71-76.
- Gautam, M., Agrawal, M., Gautam, M., Sharma, P., Gautam, A. S., & Gautam, S. (2012). Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian journal of psychiatry*, 54(3), 244.
- Gentelet, K. (2005). Les revendications politiques des Premières Nations du Canada: Le concept de nation comme outil contre-hégémonique. *Canadian Journal of Law & Society/La Revue Canadienne Droit et Société*, 20(2), 157-181.
- Ghaisas, S., Maher, J., & Kanthasamy, A. (2016). Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome–gut–brain axis and environmental factors in the

- pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 158, 52-62. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.012>
- Gladen, B. C., Rogan, W. J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., & Tully, M. (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *The Journal of pediatrics*, 113(6), 991-995.
- Gladstone, G. L., Parker, G. B., & Malhi, G. S. (2006). Do bullied children become anxious and depressed adults?: A cross-sectional investigation of the correlates of bullying and anxious depression. *The Journal of nervous and mental disease*, 194(3), 201-208.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., . . . Toga, A. W. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 8174-8179.
- Gone, J. P. (2013). Redressing First Nations historical trauma: Theorizing mechanisms for indigenous culture as mental health treatment. *Transcultural psychiatry*, 50(5), 683-706.
- 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. doi:10.1038/nm1314
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, 301(5636), 1104-1107.

- Grandjean, P., Abdennebi - Najar, L., Barouki, R., Cranor, C. F., Etzel, R. A., Gee, D., . . . Nawrot, T. S. (2019). Timescales of developmental toxicity impacting on research and needs for intervention. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, *125*, 70-80.
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The lancet*, *368*(9553), 2167-2178.
- Grandjean, P., Weihe, P., Burse, V. W., Needham, L. L., Storr-Hansen, E., Heinzow, B., . . . White, R. F. (2001). Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicology and teratology*, *23*(4), 305-317. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0892-0362\(01\)00155-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0892-0362(01)00155-6)
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., . . . JØRgensen, P. J. (1997). Cognitive Deficit in 7-Year-Old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury. *Neurotoxicology and teratology*, *19*(6), 417-428. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0892-0362\(97\)00097-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0892-0362(97)00097-4)
- Greco, J. A., & Liberzon, I. (2015). Neuroimaging of Fear-Associated Learning. *Neuropsychopharmacology*, *41*, 320. doi:10.1038/npp.2015.255
- 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. doi:10.1289/ehp.7863
- Guyer, A. E., Lau, J. Y. F., McClure-Tone, E. B., Parrish, J., Shiffrin, N. D., Reynolds, R. C., . . . Nelson, E. E. (2008). Amygdala and Ventrolateral Prefrontal Cortex

- Function During Anticipated Peer Evaluation in Pediatric Social Anxiety. *Archives of General Psychiatry*, 65(11), 1303-1312. doi:10.1001/archpsyc.65.11.1303
- Haefliger, P., Mathieu-Nolf, M., Locicero, S., Ndiaye, C., Coly, M., Diouf, A., . . . Pronczuk, J. (2009). Research 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. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 45(4), 357-362.
- Hale, W. W., Crocetti, E., Raaijmakers, Q. A., & Meeus, W. H. (2011). A meta - analysis of the cross - cultural psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(1), 80-90.
- Harada, M. (1995). Minamata Disease: Methylmercury Poisoning in Japan Caused by Environmental Pollution. *Critical Reviews in Toxicology*, 25(1), 1-24. doi:10.3109/10408449509089885
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *NeuroReport*, 11(1), 43-48.
- Hart, H., & Rubia, K. (2012). Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 52-52.
- 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. doi:10.1207/s15324826an0604\_1

- HealthCanada. (2007). *Income related household food security in Canada*. Ottawa, Ontario.
- Henrich, J., Heine, S. J., & Norenzayan, A. (2010a). Most people are not WEIRD. *Nature*, *466*(7302), 29.
- Henrich, J., Heine, S. J., & Norenzayan, A. (2010b). The weirdest people in the world? *Behavioral and brain sciences*, *33*(2-3), 61-83.
- Herpertz-Dahlmann, B., Seitz, J., & Baines, J. (2017). Food matters: how the microbiome and gut–brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *26*(9), 1031-1041. doi:10.1007/s00787-017-0945-7
- Herringa, R. J., Birn, R. M., Ruttle, P. L., Burghy, C. A., Stodola, D. E., Davidson, R. J., & Essex, M. J. (2013). Childhood maltreatment is associated with altered fear circuitry and increased internalizing symptoms by late adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(47), 19119-19124.
- 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. doi:10.1111/j.1600-0722.1993.tb01111.x
- 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.
- Hettema, J. M., Prescott, C. A., Myers, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2005). The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and

- women. *Archives of General Psychiatry*, 62(2), 182-189.  
doi:10.1001/archpsyc.62.2.182
- 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, and allied disciplines*, 50(10), 1309-1317. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02100.x
- Hirshfeld - Becker, D. R., Micco, J. A., Simoes, N. A., & Henin, A. (2008). *High risk studies and developmental antecedents of anxiety disorders*. Paper presented at the American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.
- Hoffman, D. J., & Heinz, G. H. (1998). Effects of mercury and selenium on glutathione metabolism and oxidative stress in mallard ducks. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 17(2), 161-166.
- Hollingshead, A. B. (1957). Two factor index of social position.
- Hopko, D. R., Crittendon, J. A., Grant, E., & Wilson, S. A. (2005). The impact of anxiety on performance IQ. *Anxiety, Stress, & Coping*, 18(1), 17-35.  
doi:10.1080/10615800412336436
- Hovatta, I., Tennant, R. S., Helton, R., Marr, R. A., Singer, O., Redwine, J. M., . . . Barlow, C. (2005). Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature*, 438(7068), 662-666. doi:10.1038/nature04250
- Hsiao, Elaine Y., McBride, Sara W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, Embriette R., McCue, T., . . . Mazmanian, Sarkis K. (2013). Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*, 155(7), 1451-1463. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>

- Hsu, P.-C., & Guo, Y. L. (2002). Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology*, *180*(1), 33-44. doi:[https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00380-3](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00380-3)
- 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. doi:10.1080/026990596124386
- Hughes, R. N., Lowther, C. L., & van Nobelen, M. (2011). Prolonged treatment with vitamins C and E separately and together decreases anxiety-related open-field behavior and acoustic startle in hooded rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *97*(3), 494-499. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2010.10.010>
- Instituts de recherche en santé du Canada, C. d. r. e. s. n. e. e. g. d. C. e. C. d. r. e. s. h. d. C. (2014). Énoncé de politique des trois Conseils: Éthique de la recherche avec des êtres humains; deuxième édition.
- Izquierdo, A., Suda, R. K., & Murray, E. A. (2004). Bilateral Orbital Prefrontal Cortex Lesions in Rhesus Monkeys Disrupt Choices Guided by Both Reward Value and Reward Contingency. *The Journal of Neuroscience*, *24*(34), 7540-7548. doi:10.1523/jneurosci.1921-04.2004
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *The New England journal of medicine*, *335*(11), 783-789.
- 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. doi:[http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00577-8](http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00577-8)

- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of Arctic Quebec. *The Journal of pediatrics*, *152*(3), 356-364. e351.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Padgett, R. J., Brumitt, G. A., & Billings, R. L. (1992). Effects of prenatal PCB exposure on cognitive processing efficiency and sustained attention. *Developmental Psychology*, *28*(2), 297-306. doi:10.1037/0012-1649.28.2.297
- Jacobson, J. L., Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, É., & Jacobson, S. W. (2015). Relation of prenatal methylmercury exposure from environmental sources to childhood IQ. *Environmental health perspectives*, *123*(8), 827-833.
- James, A. C., James, G., Cowdrey, F. A., Soler, A., & Choke, A. (2013). Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews*(6).
- Jusko, T. A., Henderson Jr, C. R., Lanphear, B. P., Cory-Slechta, D. A., Parsons, P. J., & Canfield, R. L. (2007). Blood lead concentrations < 10 µg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environmental health perspectives*, *116*(2), 243-248.
- Kanatami, I. T. (2007). Levels and sources of individual and household level income for Inuit in Canada, 1980-2000. *Indian and Northern Affairs Canada*.
- Kanatami, I. T. (2014). *Social determinants of Inuit health in Canada: Inuit Tapiriit Kanatami*.
- Kanzig, C. (2019). Eco-Anxiety and Psychological Experience. *MacEwan University Student Research Proceedings*, *4*(2).



- 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., 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. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
- Kessler, R. C., Foster, C. L., Saunders, W. B., & Stang, P. E. (1995). Social consequences of psychiatric disorders, I: Educational attainment. *The American journal of psychiatry*, *152*(7), 1026.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of General Psychiatry*, *60*(7), 709-717.
- Kim, Somerville, H., Johnstone, T., Alexander, L., & Whalen, J. (2003). Inverse amygdala and medial prefrontal cortex responses to surprised faces. *NeuroReport*, *14*(18), 2317-2322.
- King, Pattwell, S., Glatt, C., & Lee, F. (2014). Sensitive periods in fear learning and memory. *Stress*, *17*(1), 13-21.
- King, Smith, & Gracey. (2009). Indigenous health part 2: the underlying causes of the health gap. *The lancet*, *374*(9683), 76-85.

- Kirmayer, L. J., Boothroyd, L., & Hodgins, S. (1998). Attempted suicide among Inuit youth: Psychosocial correlates and implications for prevention. *The Canadian Journal of Psychiatry, 43*(8), 816-822.
- Kirmayer, L. J., Brass, G. M., & Tait, C. L. (2000). The mental health of Aboriginal peoples: Transformations of identity and community. *The Canadian Journal of Psychiatry, 45*(7), 607-616.
- Kirmayer, L. J., Fletcher, C., Ellen, C., & Boothroyd, L. (1994). *Inuit concepts of mental health and illness: an ethnographic study*. McGill University.: Division of Social Transcultural Psychiatry General, Sir Mortimer B. Davis-Jewish General Hospital, Institute of Community & Family Psychiatry, Culture & Mental Health Research Unit.
- Kirmayer, L. J., Fraser, S.-L., Fauras, V., & Whitley, R. (2009). Current approaches to aboriginal youth suicide prevention. *Cultural and Mental Health Research Unit working paper, 14*.
- Kirmayer, L. J., & Kenneth, S. (2004). Nunavik Inuit Health Survey Qanuippitaa? How are we? , *Mental Health, Social Support and Community Wellness*.
- Kirmayer, L. J., Simpson, C., & Cargo, M. (2003). Healing traditions: Culture, community and mental health promotion with Canadian Aboriginal peoples. *Australasian Psychiatry, 11*(s1), S15-S23.
- Kirmayer, L. J., & Valaskakis, G. (2009). *Healing traditions: The mental health of Aboriginal peoples in Canada*: UBC press.

- Kjellström, T., Kennedy, P., Wallis, S., Stewart, A., Friberg, L., Lind, B., . . . Mantell, C. (1989). *Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2. Interviews and psychological tests at age 6.*
- 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. doi:10.3758/cabn.4.3.317
- Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Roberts, A. L., Martin, L. T., Kubzansky, L., Harrington, H., . . . Caspi, A. (2009). Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *American Journal of Psychiatry, 166*(1), 50-57.
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.037>
- Kovacs, M., & Devlin, B. (1998). Internalizing Disorders in Childhood. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 39*(01), 47-63. doi:doi:null
- Kral, M. J. (2016). Suicide and suicide prevention among Inuit in Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry, 61*(11), 688-695.
- Kret, M. E., & De Gelder, B. (2012). A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia, 50*(7), 1211-1221.

- Kringelbach, M., O'Doherty, J., Rolls, E., & Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cerebral cortex*, *13*(10), 1064-1071.
- Kuhnlein, H. V., Barthelet, V., Farren, A., Falahi, E., Legge, D., Receveur, O., & Berti, P. (2006). Vitamins A, D, and E in Canadian Arctic traditional food and adult diets. *Journal of Food Composition and Analysis*, *19*(6-7), 495-506. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2005.02.007>
- 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. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80475-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80475-4)
- Lai, T.-J., Guo, Y., Guo, N.-W., & Hsu, C.-C. (2001). Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children: a longitudinal study in Taiwan. *The british journal of psychiatry*, *178*(S40), s49-s52.
- Lambden, J., Receveur, O., Marshall, J., & Kuhnlein, H. (2006). Traditional and market food access in Arctic Canada is affected by economic factors. *International journal of circumpolar health*, *65*(4), 331-340.
- Lamoureux-Tremblay, V., Suffren, S., Maheu, F., & Saint-Amour, D. (2016). L'exposition aux contaminants environnementaux comme un facteur de risque au développement des troubles intérieurs. *Revue québécoise de psychologie*, *37*(2), 65-96.
- Landry, M., Tremblay, J., Guyon, L., Bergeron, J., & Brunelle, N. (2004). La Grille de dépistage de la consommation problématique d'alcool et de drogues chez les

- adolescents et les adolescentes (DEP-ADO) : développement et qualités psychométriques. *Drogues, santé et société*, 3(1), 20-37.
- Lau, J. Y., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Goldwin, M., . . . Pine, D. S. (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(11), 4500-4505. doi:10.1073/pnas.1005494108
- Lau, J. Y., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., . . . Pine, D. S. (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. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b01e31815a5f01>
- Lawton, G. (2019). I have eco-anxiety but that's normal. *New Scientist*, 244(3251), 22.
- LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. *American Journal of Psychiatry*, 173(11), 1083-1093.
- Ledrou, I., & Gervais, J. (2005). Food insecurity. Health reports/ Statistics Canada, Canadian Centre for Health Information. 16(3).
- Lee, M.-G., Chun, O. K., & Song, W. O. (2005). Determinants of the Blood Lead Level of US Women of Reproductive Age. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(1), 1-9. doi:10.1080/07315724.2005.10719436
- Lee, M., & Burchinal, M. (1987). Children of Poverty: A Multi-Level Analysis of the Determinants of Intellectual Development.

- Lemire, M., Kwan, M., Laouan-Sidi, A. E., Muckle, G., Pirkle, C., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2015). Local country food sources of methylmercury, selenium and omega-3 fatty acids in Nunavik, Northern Quebec. *Science of The Total Environment*, 509-510, 248-259. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.07.102>
- Lemstra, M., Rogers, M., Redgate, L., Garner, M., & Moraros, J. (2011). Prevalence, Risk Indicators and Outcomes of Bullying Among On-Reserve First Nations Youth. *Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Sante'e Publique*, 102(6), 462-466.
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2010). Sex differences in the adolescent brain. *Brain and Cognition*, 72(1), 46-55.
- Lessard, L., Bergeron, O., Fournier, L., Bruneau, S., & des Autochtones, S. (2008). *Contextual study of mental health services in Nunavik: Direction recherche, formation et développement*, Institut national de santé publique du Québec.
- Lidsky, T. I., & Schneider, J. S. (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 126(1), 5-19. doi:10.1093/brain/awg014
- 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. doi:10.1002/da.21922

- Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Espensen-Sturges, T., Reynolds, R. C., & Grillon, C. (2013). Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: a parametric fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. doi:10.1093/scan/nst096
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., & Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behaviour research and therapy*, 43(11), 1391-1424. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2004.10.007>
- Lopresto, D., Schipper, P., & Homberg, J. R. (2016). Neural circuits and mechanisms involved in fear generalization: Implications for the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 60, 31-42. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.009>
- Luna, R. A., & Foster, J. A. (2015). Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 35-41. doi:<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.10.007>
- Lupien, S. J., Juster, R.-P., Raymond, C., & Marin, M.-F. (2018). The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49, 91-105. doi:<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.001>
- 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., . . . Séguin, J. R. (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 of the United States of America*, *108*(34), 14324-14329. doi:10.1073/pnas.1105371108
- Lyng, G. D., Snyder-Keller, A., & Seegal, R. F. (2007). Polychlorinated biphenyl-induced neurotoxicity in organotypic cocultures of developing rat ventral mesencephalon and striatum. *Toxicological sciences*, *97*(1), 128-139.
- Lyvers, M., Makin, C., Toms, E., Thorberg, F. A., & Samios, C. (2014). Trait mindfulness in relation to emotional self-regulation and executive function. *Mindfulness*, *5*(6), 619-625.
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.12.059>
- Mackintosh, N. J. (1974). *The psychology of animal learning*: Academic Press.
- MacMillan, H. L., Jamieson, E., Walsh, C., Boyle, M., Crawford, A., & MacMillan, A. (2010). The health of Canada's aboriginal children: results from the First Nations and Inuit Regional Health Survey. *International journal of circumpolar health*, *69*(2), 158-167.
- Mahan, A. L., & Ressler, K. J. (2012). Fear Conditioning, Synaptic Plasticity, and the Amygdala: Implications for Posttraumatic Stress Disorder. *Trends in Neurosciences*, *35*(1), 24-35. doi:10.1016/j.tins.2011.06.007



- 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. doi:10.1136/oem.52.6.408
- Malan-Muller S., Valles-Colomer M., Raes J., Lowry C., Seedat S., & S., H. (2018). The Gut Microbiome and Mental Health: Implications for Anxiety- and Trauma-Related Disorders. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 22(2), 90-107. doi:10.1089/omi.2017.0077
- Marcus, A. R. (1992). Out in the Cold: The Legacy of Canada's Inuit Relocation Experiment in the High Arctic.
- Maren, S. (2014). Nature and causes of the immediate extinction deficit: a brief review. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 19-24.
- 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. doi:10.1037/a0032247
- Martin, T. (2003). *De la banquise au congélateur: mondialisation et culture au Nunavik*: Presses Université Laval.
- McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., & et al. (2007). Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 97-106. doi:10.1001/archpsyc.64.1.97
- McCrory, E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2010). Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(10), 1079-1095.

- McLean, C. P., Asnaani, A., Litz, B. T., & Hofmann, S. G. (2011). Gender Differences in Anxiety Disorders: Prevalence, Course of Illness, Comorbidity and Burden of Illness. *Journal of psychiatric research*, 45(8), 1027-1035. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.03.006
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annual review of psychology*, 63, 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.008>
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.10.011>
- Mitchell, T. L., & Maracle, D. T. (2005). Post-Traumatic Stress and the Health Status of Aboriginal Populations in Canada. *International Journal of Indigenous Health*, 2(1), 14-23.
- Monk, C. S., Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Louro, H. M. C., . . . Pine, D. S. (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. doi:10.1001/archpsyc.65.5.568
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E. E., 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.

- Muris, P., Dreessen, L., Bögels, S., Weckx, M., & Melick, M. (2004). A questionnaire for screening a broad range of DSM - defined anxiety disorder symptoms in clinically referred children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*(4), 813-820.
- Muris, P., Merckelbach, H., Van Brakel, A., Mayer, & Birgit. (1999). The revised version of the screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED-R): further evidence for its reliability and validity. *Anxiety, Stress & Coping*, *12*(4), 411-425.
- Mushquash, C. J., Stewart, S. H., Mushquash, A. R., Comeau, M. N., & McGrath, P. J. (2014). Personality traits and drinking motives predict alcohol misuse among Canadian aboriginal youth. *International Journal of Mental Health and Addiction*, *12*(3), 270-282.
- Mychailyszyn, M. P., Méndez, J. L., & Kendall, P. C. (2010). School functioning in youth with and without anxiety disorders: Comparisons by diagnosis and comorbidity. *School Psychology Review*, *39*(1).
- Myers, G. J., Thurston, S. W., Pearson, A. T., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., . . . Clarkson, T. W. (2009). Postnatal Exposure to Methyl Mercury from Fish Consumption: a Review and New Data from the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology*, *30*(3), 338-349. doi:10.1016/j.neuro.2009.01.005
- Nations, P. (2005). Protocole de recherche des Premières Nations du Québec et du Labrador. *Assemblée des Premières Nations du Québec et du Labrador. Wendake*.
- Navarrete, C. D., Olsson, A., Ho, A. K., Mendes, W. B., Thomsen, L., & Sidanius, J. (2009). Fear extinction to an out-group face: The role of target gender. *Psychological Science*, *20*(2), 155-158.

- Needleman, H. L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C., & Barrett, P. (1979). Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.06.003>
- Nihei, M. K., McGlothan, J. L., Toscano, C. D., & Guilarte, T. R. (2001). Low level Pb<sup>2+</sup> exposure affects hippocampal protein kinase C $\gamma$  gene and protein expression in rats. *Neuroscience Letters*, *298*(3), 212-216. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01741-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01741-9)
- Ninomiya, T., Ohmori, H., Hashimoto, K., Tsuruta, K., & Ekino, S. (1995). Expansion of Methylmercury Poisoning Outside of Minamata: An Epidemiological Study on Chronic Methylmercury Poisoning outside of Minamata. *Environmental research*, *70*(1), 47-50. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/enrs.1995.1045>
- 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. doi:10.1007/s00213-010-2151-x
- 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. doi:10.1192/bjp.167.1.95
- O'Doherty, J., Rolls, E. T., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., Kobal, G., . . . Ahne, G. (2000). Sensory - specific satiety - related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *NeuroReport*, *11*(4), 893-897.

- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2010.08.002>
- Ochoa-Repáraz, J., & Kasper, L. H. (2016). The second brain: is the gut microbiota a link between obesity and central nervous system disorders? *Current obesity reports, 5*(1), 51-64.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences, 9*(5), 242-249. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010>
- Ouellet-Morin, I., Boivin, M., Dionne, G., Lupien, S. J., Arsenault, L., Barr, R. G., . . . Tremblay, R. E. (2008). Variations in heritability of cortisol reactivity to stress as a function of early familial adversity among 19-month-old twins. *Archives of General Psychiatry, 65*(2), 211-218.
- Pacyna, E. G., Pacyna, J., Sundseth, K., Munthe, J., Kindbom, K., Wilson, S., . . . Maxson, P. (2010). Global emission of mercury to the atmosphere from anthropogenic sources in 2005 and projections to 2020. *Atmospheric Environment, 44*(20), 2487-2499.
- Pannekoek, J. N., Veer, I. M., van Tol, M.-J., van der Werff, S. J., Demenescu, L. R., Aleman, A., . . . van der Wee, N. J. (2013). Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity. *European Neuropsychopharmacology, 23*(3), 186-195.

- Park, M.-H., Garrett, A., Boucher, S., Howe, M., Sanders, E., Kim, E., . . . Chang, K. (2015). Amygdalar volumetric correlates of social anxiety in offspring of parents with bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *234*(2), 252-258.
- Pattee, O. H., & Pain, D. J. (2003). Lead in the environment. *Handbook of ecotoxicology*, *2*.
- Pattwell, S. S., Lee, F. S., & Casey, B. (2013). Fear learning and memory across adolescent development: Hormones and Behavior Special Issue: Puberty and Adolescence. *Hormones and behavior*, *64*(2), 380-389.
- Perreault, S. (2011). La victimisation avec violence chez les Autochtones dans les provinces canadiennes, 2009. *Juristat*, *31*(1).
- peuples, G. d. t. d. p. (2017). Lignes directrices pour la recherche  
*Institut Nordique du Québec*.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, *16*(2), 331-348.
- 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.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042>
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological psychiatry*, *54*(5), 504-514. doi:[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00168-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00168-9)

- Pihkala, P. (2018). ECO - ANXIETY, TRAGEDY, AND HOPE: PSYCHOLOGICAL AND SPIRITUAL DIMENSIONS OF CLIMATE CHANGE. *Zygon*®, 53(2), 545-569.
- Pike, I., McDonald, R., Piedt, S., & Macpherson, A. (2014). Chronic Diseases and Injuries in Canada; Developing injury indicators for First Nations and Inuit children and youth in Canada: a modified Delphi approach. *Public Health Agency of Canada*, 34(4).
- Pine, D. S. (2003). Developmental psychobiology and response to threats: relevance to trauma in children and adolescents. *Biological psychiatry*, 53(9), 796-808. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00112-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00112-4)
- Pine, D. S. (2007). Research Review: A neuroscience framework for pediatric anxiety disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(7), 631-648. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01751.x
- Pine, D. S., Helfinstein, S. M., Bar-Haim, Y., Nelson, E., & Fox, N. A. (2008). Challenges in Developing Novel Treatments for Childhood Disorders: Lessons from Research on Anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 34(1), 213-228.
- Pirkle, C. M., Muckle, G., & Lemire, M. (2016). Managing mercury exposure in northern Canadian communities. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 188(14), 1015-1023. doi:10.1503/cmaj.151138
- Pirrone, N., Cinnirella, S., Feng, X., Finkelman, R. B., Friedli, H. R., Leaner, J., . . . Streets, D. (2010). Global mercury emissions to the atmosphere from anthropogenic and natural sources. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 10(13), 5951-5964.

- Plusquellec, P., Muckle, G., Dewailly, E., Ayotte, P., Bégin, G., Desrosiers, C., . . . Poitras, K. (2010). The relation of environmental contaminants exposure to behavioral indicators in Inuit preschoolers in Arctic Quebec. *Neurotoxicology*, *31*(1), 17-25.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2009.10.008>
- Powell, T. J. (2000). Chronic neurobehavioural effects of mercury poisoning on a group of Zulu chemical workers. *Brain Injury*, *14*(9), 797-814.  
doi:10.1080/026990500421912
- Rapee, R. M., Schniering, C. A., & Hudson, J. L. (2009). Anxiety disorders during childhood and adolescence: Origins and treatment. *Annual review of clinical psychology*, *5*, 311-341.
- Reading, C. L., & Wien, F. (2009). *Health inequalities and the social determinants of Aboriginal peoples' health*: National Collaborating Centre for Aboriginal Health Prince George, BC.
- Rhains, M., Levallois, P., Dewailly, É., & Ayotte, P. (1999). Lead, Mercury, and Organochlorine Compound Levels in Cord Blood in Québec, Canada. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, *54*(1), 40-47.  
doi:10.1080/00039899909602235
- Rhodes, D., Spiro, A. I., Aro, A., & Hu, H. (2003). Relationship of Bone and Blood Lead Levels to Psychiatric Symptoms: The Normative Aging Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *45*(11), 1144-1151.
- Ricard, M., Lutz, A., & Davidson, R. J. (2014). Mind of the meditator: Contemplative practices that extend back thousands of years show a multitude of benefits for both body and mind. *Scientific American*.



- Richardson, G. M., & Currie, J. D. (1992). Estimating fish consumption rates for Ontario Amerindians. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology*, 3(1), 23-38.
- Ris, M. D., Dietrich, K. N., Succop, P. A., Berger, O. G., & Bornschein, R. L. (2004). Early exposure to lead and neuropsychological outcome in adolescence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(02), 261-270. doi:doi:10.1017/S1355617704102154
- Riva, M., Larsen, C. V. L., & Bjerregaard, P. (2014). Household crowding and psychosocial health among Inuit in Greenland. *International journal of public health*, 59(5), 739-748.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55(1), 11-29. doi:[https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X)
- Rolls, E. T., & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 216-244. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.001>
- Ross, B. M. (2009). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and anxiety disorders. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 81(5), 309-312.
- Roth, D. A., Coles, M. E., & Heimberg, R. G. (2002). The relationship between memories for childhood teasing and anxiety and depression in adulthood. *Journal of Anxiety Disorders*, 16(2), 149-164. doi:[https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(01\)00096-2](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(01)00096-2)
- Roulet, M., Lucotte, M., Farella, N., Serique, G., Coelho, H., Sousa Passos, C. J., . . . Amorim, M. (1999). Effects of Recent Human Colonization on the Presence of

- Mercury in Amazonian Ecosystems. *Water, Air, and Soil Pollution*, 112(3), 297-313. doi:10.1023/a:1005073432015
- 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.
- Rudebeck, P., & Murray, E. (2011). Balkanizing the primate orbitofrontal cortex: distinct subregions for comparing and contrasting values. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1239(1), 1-13.
- Rudebeck, P., & Murray, E. (2014). The orbitofrontal oracle: cortical mechanisms for the prediction and evaluation of specific behavioral outcomes. *Neuron*, 84(6), 1143-1156. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.049
- Ruiz-Castell, M., Muckle, G., Dewailly, É., Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Ayotte, P., & Riva, M. (2015). Household crowding and food insecurity among Inuit families with school-aged children in the Canadian Arctic. *American journal of public health*, 105(3), e122-e132.
- Safe, S. H. (1994). Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Environmental Impact, Biochemical and Toxic Responses, and Implications for Risk Assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 24(2), 87-149. doi:10.3109/10408449409049308
- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2006.02.008>

- Salée, D. (2006). Quality of Life of Aboriginal People in Canada. *IRPP Choices*, 12(6).
- Sameroff, A. (2010). A unified theory of development: A dialectic integration of nature and nurture. *Child development*, 81(1), 6-22.
- Sanchez, T. (2018). Effects of mercury, lead, arsenic and zinc to human renal oxidative stress and functions: A review. *ARCHIVOS DE MEDICINA*, 4(1), 2.
- Sapers, H. (2016). Annual Report of the Office of the Correctional Investigator 2015-2016. *Office of the Correctional Investigator*.
- Schnorr, S. L., & Bachner, H. A. (2016). Integrative Therapies in Anxiety Treatment with Special Emphasis on the Gut Microbiome. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(3), 397-422.
- Schoenbaum, G., & Esber, G. R. (2010). How do you (estimate you will) like them apples? Integration as a defining trait of orbitofrontal function. *Current opinion in neurobiology*, 20(2), 205-211. doi:10.1016/j.conb.2010.01.009
- 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.
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfliederer, B., . . . Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine*, 41(04), 789-798. doi:doi:10.1017/S0033291710001248

- 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.06.237>
- Seo, J., Lee, B.-K., Jin, S.-U., Jang, K. E., Park, J. W., Kim, Y.-T., . . . Chang, Y. (2015). Altered executive function in the lead-exposed brain: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurotoxicology*, 50, 1-9. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2015.07.002>
- Shavit, Y., Friedman, I., Gal, J., & Vaknin, D. (2018). *Emerging Early Childhood Inequality: On the Relationship Between Poverty, Sensory Stimulation, Child Development, and Achievement*: Taub Center.
- Shin, L. M., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2006). Amygdala, Medial Prefrontal Cortex, and Hippocampal Function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071(1), 67-79. doi:10.1196/annals.1364.007
- Shonkoff, J. P., Boyce, W. T., & McEwen, B. S. (2009). Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *Jama*, 301(21), 2252-2259.
- Solomon, P.-A. (2005). *Managing the issue of mercury exposure in Nunavut*. McGill University,
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain Mechanisms of Fear Extinction: Historical Perspectives on the Contribution of Prefrontal Cortex.

doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.012>

Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. (1983). *Manual for the state-trait anxiety inventory (form Y): self-evaluation questionnaire*: Consulting Psychologists Press Palo Alto, CA.

Stalnaker, T. A., Cooch, N. K., & Schoenbaum, G. (2015). What the orbitofrontal cortex does not do. *Nature Neuroscience*, 18(5), 620-627. doi:10.1038/nn.3982

Stein, M. B., Fuetsch, M., Müller, N., Höfler, M., Lieb, R., & Wittchen, H.-U. (2001). Social anxiety disorder and the risk of depression: a prospective community study of adolescents and young adults. *Archives of General Psychiatry*, 58(3), 251-256.

Stewart, P. W., Lonky, E., Reihman, J., Pagano, J., Gump, B. B., & Darvill, T. (2008). The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-year-old children. *Environmental health perspectives*, 116(10), 1416-1422.

Straus, M. A., Hamby, S. L., Boney-McCoy, S., & Sugarman, D. B. (1996). The Revised Conflict Tactics Scales (CTS2):Development and Preliminary Psychometric Data. *Journal of Family Issues*, 17(3), 283-316. doi:10.1177/019251396017003001

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

doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.03.019>

Surkan, P. J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., McKinlay, S., & Bellinger, D. C. (2007). Neuropsychological function in children with blood lead levels <math>\leq 10</math>

- µg/dL. *Neurotoxicology*, 28(6), 1170-1177.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2007.07.007>
- Swearer, S. M., Song, S. Y., Cary, P. T., Eagle, J. W., & Mickelson, W. T. (2001). Psychosocial correlates in bullying and victimization: The relationship between depression, anxiety, and bully/victim status. *Journal of Emotional Abuse*, 2(2-3), 95-121.
- Taiiaiake, A. (2014). The Akwesasne cultural restoration program: A Mohawk approach to land-based education. *Decolonization: Indigeneity, Education & Society*, 3(3).
- Tandon, S. K., & Singh, S. (2000). Role of vitamins in treatment of lead intoxication. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 13(3), 305-315.
- Tang, Y. Y., Yang, L., Leve, L. D., & Harold, G. T. (2012). Improving executive function and its neurobiological mechanisms through a mindfulness - based intervention: Advances within the field of developmental neuroscience. *Child development perspectives*, 6(4), 361-366.
- 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. doi:10.1002/tox.10116
- Télliez-Rojo, M. M., Bellinger, D. C., Arroyo-Quiroz, C., Lamadrid-Figueroa, H., Mercado-García, A., Schnaas-Arrieta, L., . . . Hu, H. (2006). Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics*, 118(2), e323-e330.

- Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Ernst, M., Pine, D. S., & Monk, C. S. (2008). Relationship Between Trait Anxiety, Prefrontal Cortex, and Attention Bias to Angry Faces in Children and Adolescents. *Biological psychology*, *79*(2), 216-222. doi:10.1016/j.biopsycho.2008.05.004
- Thibault, R. T., MacPherson, A., Lifshitz, M., Roth, R. R., & Raz, A. (2018). Neurofeedback with fMRI: A critical systematic review. *Neuroimage*, *172*, 786-807.
- Tong, S., Schirnding, Y. E. v., & Prapamontol, T. (2000). Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bulletin of the World Health Organization*, *78*, 1068-1077.
- Tottenham, N., & Sheridan, M. A. (2009). A Review of Adversity, The Amygdala and the Hippocampus: A Consideration of Developmental Timing. *Frontiers in Human Neuroscience*, *3*, 68. doi:10.3389/neuro.09.068.2009
- Trocmé, N., Knoke, D., & Blackstock, C. (2004). Pathways to the overrepresentation of Aboriginal children in Canada's child welfare system. *Social Service Review*, *78*(4), 577-600.
- Ulupinar, E. (2009). Effects of prenatal stress on developmental anatomy of the brain and adult behavioural pathology. *Anatomy*, *3*(1).
- Van Campenhout, L., & Lévesque, C. (2019). De la santé mentale au mieux-être chez les Premières Nations et les Inuit. *Commission d'enquête sur les relations entre les Autochtones et certains services publics au Québec*.

- Van Oostdam, J., Donaldson, S., Feeley, M., Arnold, D., Ayotte, P., Bondy, G., . . . Kuhnlein, H. (2005). Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. *Science of The Total Environment*, 351, 165-246.
- Vaziri, N. D. (2002). Pathogenesis of lead-induced hypertension: role of oxidative stress. *Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*, 20(3), S15-20.
- Velting, O. N., & Albano, A. M. (2001). Current trends in the understanding and treatment of social phobia in youth. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(1), 127-140.
- Venkataraman, P., Muthuvel, R., Krishnamoorthy, G., Arunkumar, A., Sridhar, M., Srinivasan, N., . . . Arunakaran, J. (2007). PCB (Aroclor 1254) enhances oxidative damage in rat brain regions: Protective role of ascorbic acid. *Neurotoxicology*, 28(3), 490-498. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2006.11.002>
- Verstraeten, S. V., Aimo, L., & Oteiza, P. I. (2008). Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. *Archives of Toxicology*, 82(11), 789-802. doi:10.1007/s00204-008-0345-3
- Waddell, C., McEwan, K., DeV. Peters, R., Hua, J. M., & Garland, O. (2007). Preventing mental disorders in children: A public health priority. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Sante'e Publique*, 174-178.
- Walker, A. W., & Lawley, T. D. (2013). Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacological Research*, 69(1), 75-86. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.008>



- Walkowiak, J., Altmann, L., Krämer, U., Sveinsson, K., Turfeld, M., Weishoff-Houben, M., & Winneke, G. (1998). Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotoxicology and teratology*, *20*(5), 511-521.
- Walkowiak, J., Wiener, J. A., Fastabend, A., Heinzow, B., Krämer, U., Schmidt, E., . . . Winneke, G. (2001). Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *The lancet*, *358*(9293), 1602-1607. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06654-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06654-5)
- 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. doi:10.1037/a0015635
- White, R. F., Palumbo, C. L., Yurgelun-Todd, D. A., Heaton, K. J., Weihe, P., Debes, F., & Grandjean, P. (2011). Functional MRI approach to developmental methylmercury and polychlorinated biphenyl neurotoxicity. *Neurotoxicology*, *32*(6), 975-980.
- Wilkinson, P. (2009). Conceptualization about internalizing problems in children and adolescents. *Ciência & Saúde Coletiva*, *14*(2), 373-381.
- Wilson, D., & Macdonald, D. (2010). *The income gap between Aboriginal peoples and the rest of Canada*: Canadian Centre for Policy Alternatives Ottawa.
- Yin, Z., Jiang, H., Syversen, T., Rocha, J. B. T., Farina, M., & Aschner, M. (2008). The methylmercury-L-cysteine conjugate is a substrate for the L-type large neutral

- amino acid transporter, LAT1. *Journal of neurochemistry*, 107(4), 1083-1090.  
doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05683.x
- Yokoo, E. M., Valente, J. G., Grattan, L., Schmidt, S. L., Platt, I., & Silbergeld, E. K. (2003). Low level methylmercury exposure affects neuropsychological function in adults. *Environmental Health*, 2(8), 1-11. doi:10.1186/1476-069X-2-8
- Yuan, W., Holland, S., Cecil, K., Dietrich, K., Wessel, S., Altaye, M., . . . Lanphear, B. (2006). The impact of early childhood lead exposure on brain organization: a functional magnetic resonance imaging study of language function. *Pediatrics*, 118(3), 971-977.
- 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.
- Zahn-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(03), 443-466. doi:doi:null
- Zhou, S., Xie, P., Quoibion, A., Ambalavanan, A., Dionne-Laporte, A., Spiegelman, D., . . . Rouleau, G. A. (2019). Genetic architecture and adaptations of Nunavik Inuit. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201810388. doi:10.1073/pnas.1810388116
- 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. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0005-7967\(00\)00010-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0005-7967(00)00010-3)

## Annexes

### Formulaire de consentement

# R **egroupement** N **euromagerie** / Q **uébec** Comité mixte d'éthique de la recherche – RNQ



## FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT



CHU Sainte-Justine  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant  
Pour l'amour des enfants



Unité de  
neuroimagerie  
fonctionnelle

Centre de recherche  
Institut universitaire  
de gériatrie de Montréal

### TITRE DU PROJET DE RECHERCHE

Effets de l'exposition prénatale aux contaminants environnementaux sur l'intégrité cérébrale des enfants inuits

### RESPONSABLE DU PROJET DE RECHERCHE

Dave Saint-Amour, Ph.D., Centre de recherche du CHU Sainte-Justine  
Mathieu Simard, M.Sc., Centre de recherche du CHU Sainte-Justine  
Franco Lepore, Ph.D., Université de Montréal, Département de psychologie  
Françoise Maheu, Ph.D., Centre de recherche du CHU Sainte-Justine  
Gina Muckle Ph.D., Université Laval, Unité de recherche en santé publique  
Annie Veilleux, M.D., CHU Sainte-Justine

### ORGANISME SUBVENTIONNAIRE

Cette étude est supportée par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

### PRÉAMBULE

Nous sollicitons la participation de votre enfant à un projet de recherche en neuroimagerie. Cependant, avant d'accepter que votre enfant participe à ce projet de recherche, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Le présent formulaire de consentement peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur et aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

### QU'EST-CE QU'UNE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE?

L'examen par résonance magnétique est une technique médicale qui donne des images de grande qualité du corps, du cerveau ainsi que de leur fonctionnement. Cette technique fait appel à

une force naturelle présente autour de nous: le magnétisme. Ce champ magnétique intense est créé par un aimant.



La résonance magnétique permet également des examens par résonance magnétique fonctionnelle. Dans ce cas, l'appareil permet de voir les zones du cerveau qui deviennent actives lorsqu'on demande à une personne d'effectuer une tâche précise. Cette tâche peut être motrice, par exemple, lorsque l'on demande à la personne de bouger un doigt ou bien elle peut être cognitive, par exemple lorsque l'on demande à la personne d'effectuer un calcul mental, lire un mot ou encore regarder des photographies. Lorsqu'on demande à une personne d'effectuer une tâche, il y a augmentation de l'arrivée de sang dans la partie du cerveau qui contrôle cette activité. L'arrivée du sang provoque un changement dans le signal émis par le cerveau et cette modification de signal peut être détectée par l'appareil de résonance magnétique.

Pour l'examen d'imagerie par résonance magnétique, votre enfant sera allongé sur un matelas qui sera lentement glissé dans un grand tube. Le tube est ouvert aux deux extrémités, il est muni d'une excellente aération et très bien éclairé. Un système d'interphone lui permettra de communiquer avec le technicien au besoin. Pour son confort, on lui demandera de porter soit un casque d'écoute, soit des bouchons protecteurs qui seront installés dans ses oreilles, et ce, afin de diminuer les bruits importants qui sont émis par l'appareil. Pendant que l'appareil fonctionne, il est important qu'il demeure immobile. Pour ce faire, un coussinet sera placé autour de sa tête afin d'assurer son immobilité. Aucune substance ne lui sera injectée.

#### **PRÉSENTATION DU PROJET DE RECHERCHE ET DE SES OBJECTIFS**

Votre enfant est invité à prendre part à une étude en imagerie par résonance magnétique sur la santé et le développement des enfants Inuits.

Le but de ce projet est d'examiner les conséquences des contaminants environnementaux sur le fonctionnement et l'anatomie du cerveau des enfants inuits.

100 enfants du Nunavik seront recrutés pour cette étude.

#### **NATURE ET DURÉE DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE**

Ce projet de recherche se déroulera à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal.

La participation de votre enfant à ce projet de recherche consistera à passer un examen d'imagerie par résonance magnétique décrit précédemment. Pour cet examen nous demanderons à votre enfant d'effectuer certaines tâches qui nous permettront de capturer les images de son cerveau pendant qu'il effectue ces tâches. La durée de la participation de votre enfant à ce projet de recherche sera de deux heures.

##### ▪ Description des tâches

Si vous acceptez que votre enfant prenne part à cette étude, nous assurerons votre déplacement et le sien par avion ainsi que les besoins nécessaires, repas, logement, etc. durant votre séjour. Nous vous accompagnerons avec lui à l'Unité de neuroimagerie fonctionnelle de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM) pour une visite d'une durée maximale de 2 heures. La durée de la séance dans l'appareil d'imagerie par résonance magnétique n'excèdera pas 45 à 60 minutes. Durant l'acquisition, votre enfant devra réaliser certaines tâches en regardant un écran d'ordinateur ou il devra cliquer sur le bouton d'une manette placée dans sa main. Ces tâches seront pratiquées dans un simulateur avant qu'il n'entre dans l'appareil.



Il sera demandé à votre enfant de participer à deux tâches différentes. La première tâche consiste à regarder un écran d'ordinateur et de presser sur un bouton lorsque certaines images apparaîtront. Dans la deuxième tâche, des images de deux personnes lui seront présentées avec différentes expressions faciales (joie et peur), parfois en combinaison avec des sons.

Suite à l'examen d'imagerie par résonance magnétique, vous serez invité à compléter des questionnaires sur votre niveau d'anxiété ainsi que celui de votre enfant pour une durée d'environ 30 minutes. Pendant ce temps, votre enfant complètera également des questionnaires pour documenter son niveau d'anxiété et effectuera des tâches sur un ordinateur qui consisteront à presser sur un bouton lorsque certaines images sont présentées sur un écran d'ordinateur pour une durée totale d'environ 45 minutes.

À plusieurs moments au cours de votre séjour à Montréal, un assistant de recherche demandera à votre enfant un échantillon de salive afin de mesurer son niveau de stress.

Les données de la présente étude seront jumelées aux données des études antérieures auxquelles vous et votre enfant avez participées. Les informations récoltées seront notamment mises en relation avec les données du Programme de surveillance de sang de cordon du Nunavik.

**RESPONSABILITÉS DES PARTICIPANTS**

La participation à cette recherche implique pour vous et votre enfant un séjour de 3 jours à Montréal. Puisque l'étude implique un examen d'imagerie par résonance magnétique, certains comportements tels que la consommation d'alcool ou de drogues peuvent nuire à votre sécurité et à la validité des données de la recherche. Il importe donc de ne pas consommer de telles substances pendant cette période de 3 jours, à défaut de quoi nous serons dans l'obligation de retirer les données de l'étude. De plus votre participation à cette recherche implique à vous et votre enfant de respecter l'horaire et la séquence des activités qui se détaille dans le tableau qui suit:

<b>Jour 1</b> Arrivée à Montréal	Pm	Arrivée à l'aéroport (19h15); Transport vers Montréal; Visite de l'Unité d'Imagerie Fonctionnelle et familiarisation avec l'appareil IRM et les tâches (30 minutes); Snack/Souper; Arrivé à l'hôtel; Prélèvement de salive 1 (21h30)
<b>Jour 2</b> Évaluations	Am	8h00: Éveil et échantillon de salive 2 8h30: Échantillon de salive 3
		Déjeuner (8h45)
	Pm	9h30: Transport vers l'Unité d'Imagerie Fonctionnelle 10h00: Début des évaluations 12h00: Fin des évaluations 12h30: Échantillon de salive 4
		Dîner (12h45)
		13h45: Après-midi libre et activités (IMAX 3D, arcades, magasinage, etc.) Souper (18h30)
Pm	19h30: Retour à l'hôtel 22h00: Échantillon de salive 5	
	Am	7h00: Éveil et échantillon de salive 6 7h30: Échantillon de salive 7 8h15: Déjeuner à l'aéroport et retour au Nunavik (départ du vol prévu à 10h00)



### **AVANTAGES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE**

Votre enfant ne retirera aucun bénéfice personnel de sa participation à ce projet de recherche. Toutefois, sa participation à cette étude pourra faire avancer l'état des connaissances et contribuera à améliorer la compréhension des effets de l'exposition prénatale aux contaminants environnementaux sur l'intégrité cérébrale des enfants du Nunavik.

### **INCONVÉNIENTS POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE**

Les conditions imposées par l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique peuvent entraîner un certain inconfort du fait de devoir rester immobile pendant l'examen et un inconfort pourrait également être associé au bruit que génère le fonctionnement de l'appareil. Votre enfant pourra aussi ressentir un certain stress ou une sensation de claustrophobie.

### **RISQUES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE**

Selon les connaissances actuelles, la participation de votre enfant à un examen d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ne lui fera courir, sur le plan médical, aucun risque s'il ne présente aucune contre-indication.

Par ailleurs, à cause de la puissance de ce champ magnétique émis par l'appareil, il est nécessaire de prendre certaines précautions. C'est pourquoi vous devez obligatoirement remplir un questionnaire détaillé pour votre enfant afin de détecter toute contre-indication à la passation de cet examen, par exemple, la présence d'un stimulateur cardiaque, d'un clip d'anévrisme, de prothèse métallique, de prothèse ou clip valvulaire cardiaque, de présence de métal dans l'œil ou sur le corps, de tatouage, de piercing, de broches dentaires ou s'il souffre de claustrophobie aiguë. Les femmes enceintes et celles qui allaitent ne devraient pas passer un examen d'imagerie par résonance magnétique (voir questionnaire en annexe).

La vérification rigoureuse de la présence de contre-indication sera assumée par le technologue en fonction à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle.

### **RISQUES ASSOCIÉS À LA GROSSESSE**

Quelques études effectuées au cours des dernières années suggèrent que l'imagerie par résonance magnétique comporte certains risques pour la santé des embryons et des fœtus. Ces risques sont attribués au champ magnétique de radiofréquence causant parfois un réchauffement, ainsi qu'au champ produit par les gradients qui, de par leur interaction avec le champ magnétique statique, produisent beaucoup de bruit.

Par conséquent, les adolescentes enceintes ou qui allaitent seront exclues de l'étude. Les adolescentes susceptibles de devenir enceintes devront subir un test de grossesse avant le début de leur participation à l'étude.

### **INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE**

Si votre enfant devait subir quelque préjudice que ce soit dû à sa participation au projet de recherche, il recevra tous les soins et services requis par son état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant que votre enfant participe à ce projet, vous ne renoncez à aucun de ses droits ni ne libérez les chercheurs, ni les organismes subventionnaires ou l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.



### **COMPENSATION FINANCIÈRE**

Vous recevrez 50\$ pour la participation de votre enfant au projet de recherche.

### **REFUS OU RETRAIT DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE**

La participation de votre enfant à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser que votre enfant participe à ce projet. Vous pouvez également le retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affecté au projet.

Votre décision de refuser que votre enfant participe à ce projet de recherche ou de le retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels il a droit ou sur sa relation avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Le chercheur responsable du projet de recherche, le Comité mixte d'éthique de la recherche du RNQ, le Comité d'éthique de la recherche du CHU Ste-Justine, les organismes subventionnaires peuvent mettre fin à la participation de votre enfant, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que sa participation au projet n'est plus dans son intérêt, s'il ne respecte pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous retirez la participation de votre enfant ou s'il est retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour rencontrer les exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de permettre à votre enfant de continuer à participer à ce projet vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

### **RETOUR D'INFORMATION ET AUTORISATION DE TRANSMETTRE LES RÉSULTATS**

Les scans de recherche ne font pas l'objet d'un examen neuroradiologique. Cependant, l'examen d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle peut mettre en évidence des problèmes jusque là ignorés. C'est pourquoi, en présence de toute particularité dans les scans, votre enfant sera invité à passer un nouvel examen avec un appareil de 1.5 teslas pour vérification. Advenant, la confirmation d'une anomalie, un neurologue transmettra ces données à son médecin de l'étude le Dr Anne Veilleux.

---

Nom et adresse du médecin traitant

### **CONFIDENTIALITÉ**

Durant la participation de votre enfant à ce projet de recherche, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements le concernant. Seuls les renseignements nécessaires à la bonne conduite du projet de recherche seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans ses dossiers médicaux concernant son état de santé passé et présent, ses habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qu'il aura à subir lors de ce projet de recherche. Son





dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que son nom, son sexe, sa date de naissance.

Tous ces renseignements recueillis au cours du projet de recherche demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver l'identité de votre enfant et la confidentialité de ces renseignements, il ne sera identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant son nom à son dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de recherche dans un lieu sécuritaire.

Le chercheur responsable utilisera les données du projet de recherche à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet de recherche décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Les données du projet de recherche pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre d'identifier votre enfant. Également, les données du projet pourraient servir pour d'autres analyses reliées au projet ou pour l'élaboration de projets de recherche futurs.

À des fins de surveillance et de contrôle, le dossier de recherche de votre enfant ainsi que ses dossiers médicaux, s'il y a lieu, pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité mixte d'éthique de la recherche du Regroupement Neuroimagerie/Québec ou le Comité d'éthique de la recherche du CHU Ste-Justine ou par une personne mandatée par des organismes gouvernementaux mandatés par la loi. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement au sujet de votre enfant, ses noms et prénoms, ses coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire maintenu par le chercheur responsable.

Vous avez le droit de consulter le dossier de recherche de votre enfant pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis aussi longtemps que le chercheur responsable du projet de recherche, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations.

#### **FINANCEMENT**

Le chercheur a reçu des fonds Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour effectuer cette recherche. Les fonds reçus couvrent les frais reliés à cette recherche.

#### **ACCÈS AUX CHERCHEURS**

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si votre enfant éprouve un problème que vous croyez relié à sa participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec les chercheurs responsables de l'étude :

- Dr. Dave Saint-Amour au 1-514-345-4931-3894
- Mathieu Simard au 1-514-345-4931-2745

Si vous devez effectuer un appel à longue distance pour obtenir les réponses à vos questions, nous vous rembourserons les dépenses engendrées par celui-ci.

#### **PROCÉDURES EN CAS D'URGENCE MÉDICALE**

21 JAN. 2013  
CHU Sainte-Justine

Veillez noter que l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal n'est pas un centre hospitalier de soins de courte durée qui offre des services d'urgence et qui compte sur la présence sur place d'un médecin 24 heures sur 24. Par conséquent, advenant une condition médicale qui nécessiterait des soins immédiats, les premiers soins vous seraient dispensés par le personnel en place et des dispositions seraient prises afin de vous transférer, si nécessaire, aux urgences d'un hôpital avoisinant.

#### **EN CAS DE PLAINTES**

Pour toute question concernant les droits de votre enfant en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal à l'adresse suivante : Commissaire local aux plaintes et à la qualité des services, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, 4565, chemin Queen-Mary, Montréal (Québec) H3W 1W5. Tél. : (514) 340-3517.

Pour toutes interrogations sur vos droits ainsi que ceux de votre enfant en tant que participant de recherche, vous pouvez contacter le conseiller à la clientèle du CHU Sainte-Justine au 1-514-345-4749.

#### **INFORMATION SUR LA SURVEILLANCE ÉTHIQUE**

Le Comité mixte d'éthique de la recherche du Regroupement Neuroimagerie/Québec et le Comité d'éthique de la recherche du CHU Ste-Justine, ont approuvé ce projet de recherche et s'assurent du respect des règles éthiques durant tout le déroulement de la recherche.

Pour toute information, vous pouvez rejoindre le secrétariat du Comité mixte d'éthique de la recherche du Regroupement Neuroimagerie/Québec au numéro : (514) 340-2800, poste 3250 ou avec le Comité d'éthique de la recherche du CHU Ste-Justine au (514) 345-4730.

Annexe 4 : Formulaire de dépistage préliminaire pour l'IRM

**DÉPISTAGE PRÉLIMINAIRE POUR ÉTUDE D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE  
MAGNÉTIQUE (IRM)**



*Veillez écrire en caractère d'imprimerie*

Nom :	Prénom :
Date de naissance :  (jour/mois/année)	Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids : ___ kg ___ lbs Grandeur : ___ m ___ pi
Chercheur (e) / Projet :	Numéro d'identification :

**Afin d'assurer la sécurité de toute personne accédant au territoire de l'UNF, il est très important que ce questionnaire soit complété correctement.**

**1. Avez-vous déjà subi une opération ?**

	Non	Oui	Si oui, veuillez préciser le type d'opération et la date :
Tête			
Thorax ou cœur			
Abdomen			
Bras, mains			
Jambes, pieds			
Colonne vertébrale			
Yeux			
Autres :			

**2. Portez-vous :**

	non	oui
Stimulateur cardiaque (Pace-maker) ?		
Électrodes épiscopiques ?		
Clip pour anévrisme cérébral ?		
Prothèse cochléaire ? Prothèse auditive ?		
Filtre ou cathéter dans un vaisseau sanguin ?		
Neurostimulateur ?		
Stimulateur électronique pour les os ?		
Prothèse valvulaire cardiaque ?		
Corps étrangers métalliques ? (ex: balles, fragments d'obus, éclats métalliques)		
Pompe à insuline implantée ?		
Prothèse orthopédique ? (ex: clou, vis, plaque)		
Membre (s) artificiel (s) ?		
Maquillage permanent ? Tatouage(s) ?		
Perçage(s) ?		
Implant(s) magnétique(s) ou non magnétique(s) ?		
Diaphragme, stérilet ?		
Dentier (Appareil orthodontie) ?		
Implant(s) ou prothèse(s) oculaire(s) ?		
Système de distribution transdermique (ex: timbre de nitroglycérine)		
Autres :		

3. Êtes-vous enceinte ou croyez-vous l'être ? non oui
4. En cas de doute, accepteriez-vous de passer un test de grossesse non oui
5. Êtes-vous claustrophobe ? non oui
6. Avez-vous déjà été blessé(e) par un morceau de métal ? non oui  
(ex: accident de voiture, accident de travail, blessure(s) de guerre)  
Si oui, veuillez préciser: \_\_\_\_\_
7. Avez-vous subi un examen par résonance magnétique ? non oui
8. Avez-vous déjà été:
- |                                 |     |     |
|---------------------------------|-----|-----|
| Machiniste?                     | non | oui |
| Soudeur?                        | non | oui |
| Opérateur de machinerie lourde? | non | oui |
| Travailleur de métal ?          | non | oui |
9. Souffrez-vous de problème respiratoire ou moteur ? non oui



On m'a expliqué les procédures à suivre lors d'une session d'IRM. On m'a informé des mesures de sécurité à appliquer et on a répondu à toutes mes questions. Je certifie que les renseignements ci-dessus sont exacts au meilleur de mes connaissances et consens à participer à une étude d'IRM.

\_\_\_\_\_  
Signature participant/parent/tuteur légal

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Signature médecin/chercheur

\_\_\_\_\_  
Date

### Questionnaires

SELF-REPORT FOR CHILDHOOD ANXIETY RELATED DISORDERS		
(SCARED) - CHILD FORM		
Subject Number	Subject Initials	Date (mm - dd - yy)
<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>

Below is a list of items that describe how people feel. For each item that describes you, please circle the **2** if the item is **very true or often true** of you. Circle the **1** if the item is

**somewhat or sometimes true** of you. If the item is **not** true of you, please circle the **0**. Please answer all of the items as well as you can, even if some do not seem to concern you.

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
	<b>Not true; Hardly true</b>	<b>Somewhat/sometimes true</b>	<b>Very true Often true</b>
1. When I feel frightened, it is hard to breathe.	0	1	2
2. I am afraid of heights.	0	1	2
3. I get headaches when I am at school.	0	1	2
4. I don't like to be with people I don't know well.	0	1	2
5. When I see blood, I get dizzy.	0	1	2
6. I want things to be in a fixed order.	0	1	2
7. I get scared if I sleep away from home.	0	1	2
8. I worry about other people liking me.	0	1	2
9. When I get frightened, I feel like passing out.	0	1	2
10. I think that I will be contaminated with a serious disease.	0	1	2

11.	I am nervous.	0	1	2
12.	I have thoughts that frighten me.	0	1	2
13.	I follow my mother or father wherever they go.	0	1	2
14.	People tell me that I look nervous.	0	1	2
15.	I feel nervous with people I don't know well.	0	1	2
16.	I am afraid to visit the doctor.	0	1	2
17.	I don't like going to school.	0	1	2
18.	When I get frightened, I feel like I am going crazy.	0	1	2
19.	I worry about sleeping alone.	0	1	2

		0	1	2
		Not true; Hardly true	Somewhat/sometimes true	Very true Often true
20.	I am afraid to visit the dentist.	0	1	2
21.	I worry about being as good as other kids.	0	1	2

22.	I am afraid of animals not really dangerous.	0	1	2
23.	I am scared when there is a thunder in the air.	0	1	2
24.	I do things more than twice in order to check whether I did it right.	0	1	2
25.	I have frightening dreams about a very aversive event I once experienced.	0	1	2
26.	I want things to be clean and tidy.	0	1	2
27.	When I get frightened, I feel like things are not real.	0	1	2
28.	I feel scared when I have to fly in an airplane.	0	1	2
29.	I have nightmares about something bad happening to my parents.	0	1	2
30.	I worry about going to school.	0	1	2
31.	I do things to get less scared of my thoughts.	0	1	2
32.	When I get frightened, my heart beats fast.	0	1	2
33.	I am scared when I get an injection.	0	1	2
34.	I am afraid to get a serious disease.	0	1	2

35.	I get weak and shaky.	0	1	2
36.	I have nightmares about something bad happening to me.	0	1	2
37.	I am so scared of a harmless animal that I do not dare to touch it.	0	1	2
38.	I worry about things working out for me.	0	1	2
39.	I doubt whether I really did something	0	1	2
40.	When I get frightened, I sweat a lot.	0	1	2
41.	I am a worrier.	0	1	2
42.	I feel scared when I watch an operation.	0	1	2
43.	I try not to think about a very aversive event I once experienced.	0	1	2
44.	I get really frightened for no reason at all.	0	1	2
45.	I am afraid to be alone in the house.	0	1	2

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Not true; Hardly true</b>	<b>Somewhat/ sometimes true</b>	<b>Very true; Often true</b>



46.	I get scared when I think back to a very aversive event I once experienced.	0	1	2
47.	It is hard for me to talk with people I don't know well.	0	1	2
48.	When I get frightened, I feel like I am choking.	0	1	2
49.	People tell me that I worry too much.	0	1	2
50.	I don't like to be away from my family.	0	1	2
51.	I am afraid of having anxiety (or panic) attacks.	0	1	2
52.	I worry that something bad might happen to my parents.	0	1	2
53.	I feel shy with people I don't know well.	0	1	2
54.	I fantasize about hurting other people.	0	1	2
55.	I worry about what is going to happen in the future.	0	1	2
56.	When I get frightened, I feel like throwing up.	0	1	2
57.	I worry about how well I do things.	0	1	2
58.	I am scared to go to school.	0	1	2

<b>59.</b> I worry about things that have already happened.	0	1	2
<b>60.</b> When I get frightened, I feel dizzy.	0	1	2
<b>61.</b> I get scared in small, closed places.	0	1	2
<b>62.</b> I have thoughts that I prefer not to have.	0	1	2
<b>63.</b> I am afraid in the dark.	0	1	2
<b>64.</b> I have unbidden thoughts about a very aversive event I once experienced.	0	1	2
<b>65.</b> I am afraid of animals that most children do not fear.	0	1	2
<b>66.</b> I don't like being in a hospital.	0	1	2
<b>67.</b> I feel nervous when I am with other children or adults and have to do something while they watch me (for example: read aloud, speak, play a game, play a sport).	0	1	2
<b>68.</b> I feel nervous about going to parties, dances, or any place where there will be people I do not know well.	0	1	2
<b>69.</b> I am shy.	0	1	2

Developed by Boris Birmaher, M.D., Suneeta Khetarpal, M.D., Marlane Cully, M.Ed., David A. Brent, M.D., and Sandra McKenzie, Ph.D., Western Psychiatric Institute and Clinic, University of Pittsburgh (10/95). Email: [Boris@camp.wpic.pitt.edu](mailto:Boris@camp.wpic.pitt.edu)

Revised by Peter Muris, PhD et al., as shown in *The Revised version of the Screen of Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED-R): Factor structure in normal children.*, *Personality and Individual Differences*, 26, 1999, 99-112.

**HOW-I-FEEL QUESTIONNAIRE**

Developed by C.D. Spielberger, C.D. Edwards, J. Montuori, and R. Lushene

STAIC Form C-1

Name: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

**DIRECTIONS:** A number of statements which boys and girls use to describe themselves are given below. Read each statement carefully and decide how you feel *right now*. Then put an X in the box in front of the word or phrase which best describes how you feel. There are no right or wrong answers. Don't spend too much time on any one statement. Remember, find the word or phrase which best describes how you feel right now, *at this very moment*.

- |                 |  |                                     |   |
|-----------------|--|-------------------------------------|---|
| 1. I feel ..... | <input type="checkbox"/> very calm       | <input type="checkbox"/> calm       | <input type="checkbox"/> not calm       |
| 2. I feel ..... | <input type="checkbox"/> very upset      | <input type="checkbox"/> upset      | <input type="checkbox"/> not upset      |
| 3. I feel ..... | <input type="checkbox"/> very pleasant   | <input type="checkbox"/> pleasant   | <input type="checkbox"/> not pleasant   |
| 4. I feel ..... | <input type="checkbox"/> very nervous    | <input type="checkbox"/> nervous    | <input type="checkbox"/> not nervous    |
| 5. I feel ..... | <input type="checkbox"/> very jittery    | <input type="checkbox"/> jittery    | <input type="checkbox"/> not jittery    |
| 6. I feel ..... | <input type="checkbox"/> very rested     | <input type="checkbox"/> rested     | <input type="checkbox"/> not rested     |
| 7. I feel ..... | <input type="checkbox"/> very scared     | <input type="checkbox"/> scared     | <input type="checkbox"/> not scared     |
| 8. I feel ..... | <input type="checkbox"/> very relaxed    | <input type="checkbox"/> relaxed    | <input type="checkbox"/> not relaxed    |
| 9. I feel ..... | <input type="checkbox"/> very worried    | <input type="checkbox"/> worried    | <input type="checkbox"/> not worried    |
| 10. I feel..... | <input type="checkbox"/> very satisfied  | <input type="checkbox"/> satisfied  | <input type="checkbox"/> not satisfied  |
| 11. I feel..... | <input type="checkbox"/> very frightened | <input type="checkbox"/> frightened | <input type="checkbox"/> not frightened |
| 12. I feel..... | <input type="checkbox"/> very happy      | <input type="checkbox"/> happy      | <input type="checkbox"/> not happy      |
| 13. I feel..... | <input type="checkbox"/> very sure       | <input type="checkbox"/> sure       | <input type="checkbox"/> not sure       |
| 14. I feel..... | <input type="checkbox"/> very good       | <input type="checkbox"/> good       | <input type="checkbox"/> not good       |
| 15. I feel..... | <input type="checkbox"/> very troubled   | <input type="checkbox"/> troubled   | <input type="checkbox"/> not troubled   |
| 16. I feel..... | <input type="checkbox"/> very bothered   | <input type="checkbox"/> bothered   | <input type="checkbox"/> not bothered   |
| 17. I feel..... | <input type="checkbox"/> very nice       | <input type="checkbox"/> nice       | <input type="checkbox"/> not nice       |
| 18. I feel..... | <input type="checkbox"/> very terrified  | <input type="checkbox"/> terrified  | <input type="checkbox"/> not terrified  |
| 19. I feel..... | <input type="checkbox"/> very mixed-up   | <input type="checkbox"/> mixed-up   | <input type="checkbox"/> not mixed-up   |
| 20. I feel..... | <input type="checkbox"/> very cheerful   | <input type="checkbox"/> cheerful   | <input type="checkbox"/> not cheerful   |

## HOW-I-FEEL QUESTIONNAIRE

STAIC Form C-2

Name: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

DIRECTIONS: A number of statements which boys and girls use to describe themselves are given below. Read each statement carefully and decide if it is *hardly-ever*, or *sometimes*, or *often* true for you. Then for each statement, put an X in the box in front of the word that seems to describe you best. There are no right or wrong answers. Don't spend too much time on any one statement. Remember, choose the word which seems to describe how you usually feel.

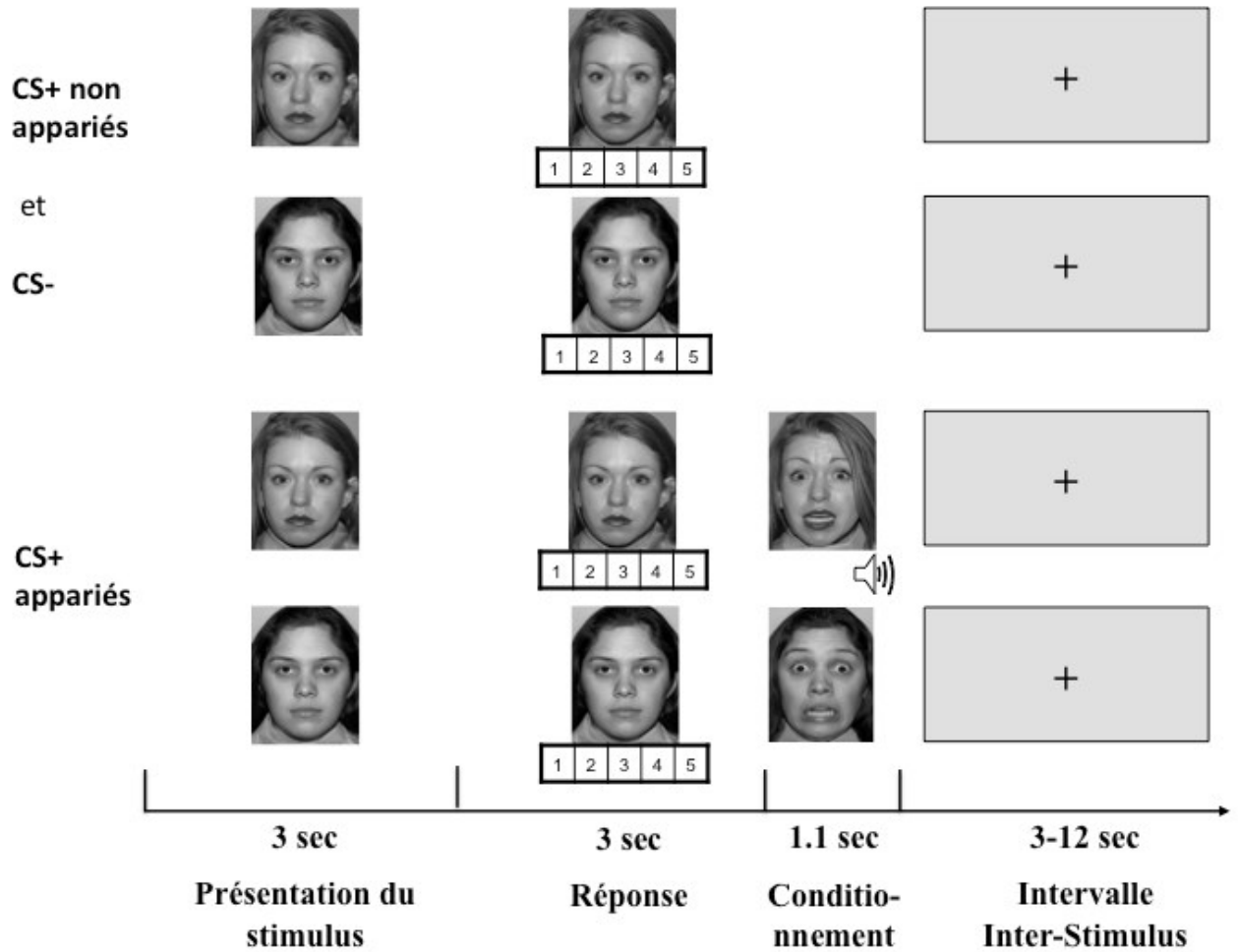
1. I worry about making mistakes.....  hardly-ever  sometimes  often
2. I feel like crying .....  hardly-ever  sometimes  often
3. I feel unhappy.....  hardly-ever  sometimes  often
4. I have trouble making up my mind .....  hardly-ever  sometimes  often
5. It is difficult for me to face my problems .....  hardly-ever  sometimes  often
6. I worry too much.....  hardly-ever  sometimes  often
7. I get upset at home .....  hardly-ever  sometimes  often
8. I am shy.....  hardly-ever  sometimes  often
9. I feel troubled .....  hardly-ever  sometimes  often
10. Unimportant thoughts run through my mind  
and bother me .....  hardly-ever  sometimes  often
11. I worry about school .....  hardly-ever  sometimes  often
12. I have trouble deciding what to do.....  hardly-ever  sometimes  often
13. I notice my heart beats fast .....  hardly-ever  sometimes  often
14. I am secretly afraid .....  hardly-ever  sometimes  often
15. I worry about my parents .....  hardly-ever  sometimes  often
16. My hands get sweaty.....  hardly-ever  sometimes  often
17. I worry about things that may happen .....  hardly-ever  sometimes  often
18. It is hard for me to fall asleep at night.....  hardly-ever  sometimes  often
19. I get a funny feeling in my stomach.....  hardly-ever  sometimes  often
20. I worry about what others think of me.....  hardly-ever  sometimes  often

Copyright © 1970 by Dr. C. D. Spielberger. All rights reserved.  
Reproduction of this test or any portion thereof by any process without written permission of MIND GARDEN, Inc. is prohibited.

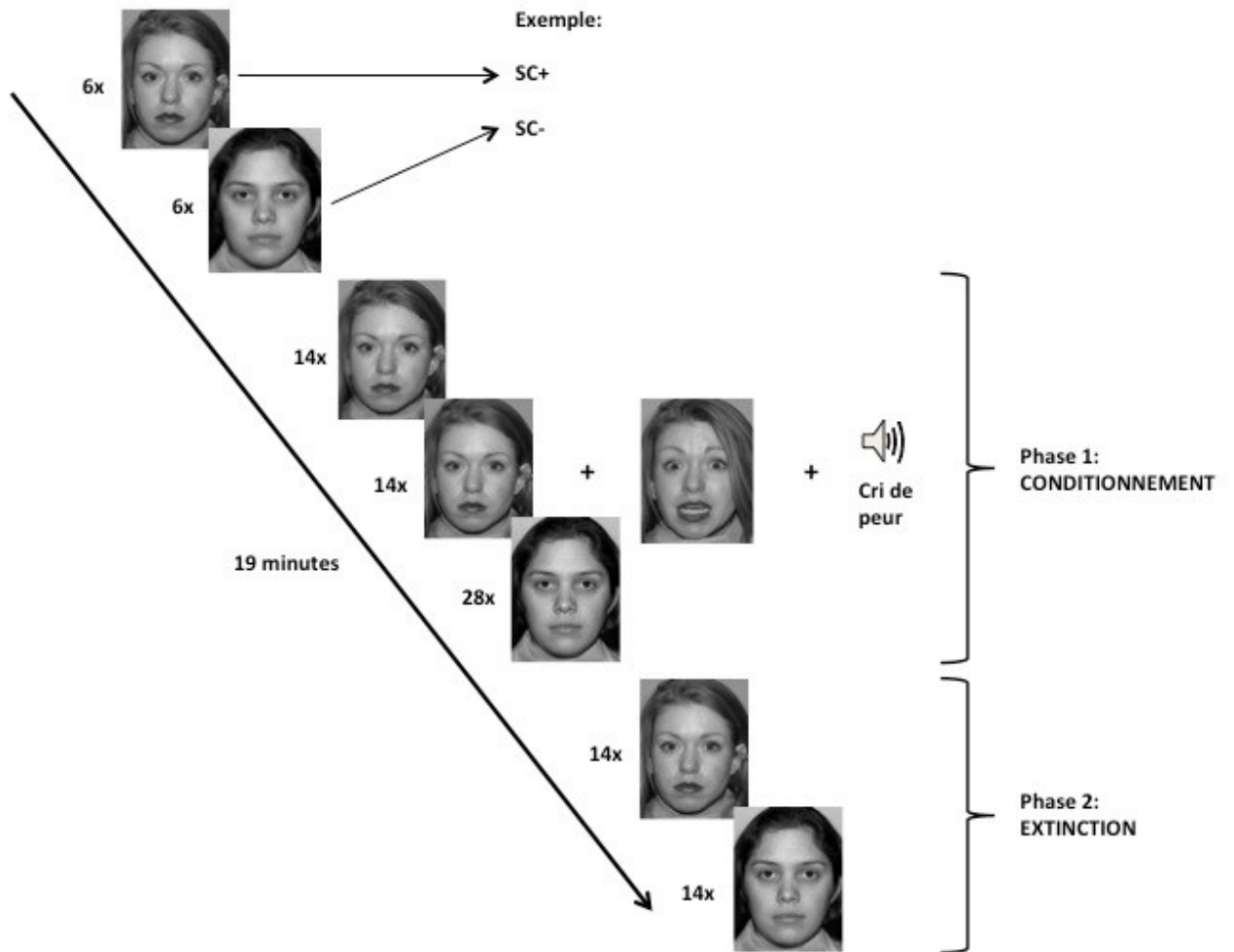
## Tâche

(a) pour chaque type de stimulus et (b) lors d'un scan

a) pour chaque type de stimulus



b) lors d'un scan



Subject number: \_\_\_\_\_ Initiales expérimentateur: \_\_\_\_\_  
Date: \_\_\_\_\_

**Contingency Identification**  
(post extinction)

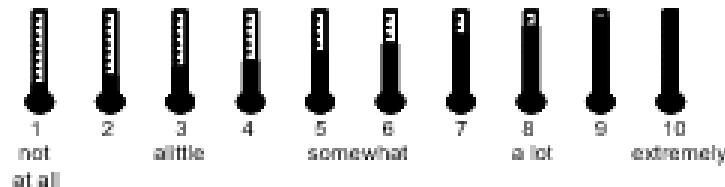
1. Was the scream predictable (i.e., did you know when the scream would occur/happen)? Yes No

If **yes**, tell how you knew when the scream would occur/happen? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

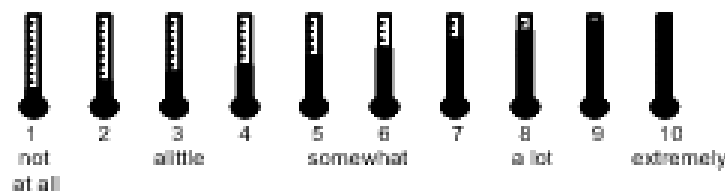
2. When you saw the woman with brown hair, what percent of the time did you hear her scream? \_\_\_\_\_

3. When you saw the woman with blonde hair, what percent of the time did you hear her scream? \_\_\_\_\_

4. How anxious were you when you saw the woman with brown hair (brunette)?



5. How anxious were you when you saw the woman with blonde hair?





**NUNAVIK YOUTH STUDY**  
**INTERVIEWER-ADMINISTERED QUESTIONNAIRE**

Date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ month /day/ year

Interviewer :

Time began: \_\_\_\_ : \_\_\_\_

During this interview, I will be asking you general questions such as who do you live with, questions about your behaviour, your consumption of various substances, games of chance, important events that you have experienced as well as your personal well-being.

Some questions are very personal. You may wonder why they are asked in a study aimed to document the effects of environmental contaminants on growth, behaviour and well-being. These questions are important to document other determinants of health when looking at the effects of environmental contaminants.

All the information you give me is kept confidential; I will not tell anyone anything you tell me. You can choose not to answer some questions or stop answering this questionnaire at any time.

**DEMOGRAPHIC INFORMATION (DEMO)**

**DEMO1. What Nunavik community do you currently live in?**

- |   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Kuujjuaq         | <input type="checkbox"/> Aupaluk       | <input type="checkbox"/> Puvirnituq |
| <input type="checkbox"/> Tasiujaq         | <input type="checkbox"/> Quaataq       | <input type="checkbox"/> Akulivik   |
| <input type="checkbox"/> Kangirsuk        | <input type="checkbox"/> Inukjuak      | <input type="checkbox"/> Ivujivik   |
| <input type="checkbox"/> Kangiqsujuaq     | <input type="checkbox"/> Kuujjuaraapik | <input type="checkbox"/> Salluit    |
| <input type="checkbox"/> Kangiqsualujjuaq | <input type="checkbox"/> Umiujuaq      |                                     |

**DEMO2. I am going to read you a list of people you may live with most of the time. Do you live with your...? (READ LIST AND MARK ALL THAT APPLY)**

- Biological mother (birth mother)     Your stepmother
- The mother that adopted you     Your stepfather
- Biological father     Stepbrother(s)/stepsister(s)
- The father that adopted you     Unrelated children
- Brother(s)/sister(s)     A woman you are not related to
- Your child(ren)     A man you are not related to
- Aunt/uncle/cousins     By yourself
- Grandparent(s)     Other:

---

Your boyfriend/girlfriend/spouse

**DEMO3. What language do you speak at home?**

- Almost exclusively Inuktitut
- Mixed, but primarily Inuktitut
- Approximately 50/50
- Mixed, but primarily English or French
- Almost exclusively English or French
- Other (Specify: \_\_\_\_\_)

**DEMO4. Are you married or living with your boyfriend/girlfriend?**

Yes married, date of marriage: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_    **GO TO EDU**

**SECTION**

mm /dd/ yyyy

Yes, living with someone but not married, date when started living as a couple:

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_    **GO TO EDU**

**SECTION**

mm /dd/ yyyy

Not married and not living with partner

**DEMO5. Are you currently involved with someone or going out with someone who is more than just a friend (could be a “boyfriend”, girlfriend”, or “partner”)?**

Yes

No

## EDUCATION (EDU)

**The next questions are about school.**

**EDU1. What grade are you currently in?**

Grade : \_\_\_\_\_

Not currently in school

**EDU2. What is the highest level of schooling you have completed?**

Grade : \_\_\_\_\_

**EDU3. Have you had any problems learning in school?**

Yes

No      **IF NO, GO TO EDU5**

**EDU4. What kind(s) of problems have you had? (CHECK ALL THAT APPLY)**

Reading

Difficulty understanding the teacher

Writing

Don't know

Math

Refused

Short attention span

Other:

---

Too many distractions

**EDU5. Have you ever repeated a grade?**

Yes      If yes, what grade? \_\_\_\_\_

No

**EDU6. The next few questions ask you to evaluate various skills. Please respond using Poor, Fair, Good, Very Good/Excellent. (HAND RESPONDENT CARD)**

	Poor	Fair	Good	Very Good/excellent
a) How familiar are you with computers?				
b) When you read in Inuktitut, how is your understanding?				
	Poor	Fair	Good	Very Good/excellent
c) When you read in English, how is your understanding?				
d) When you read in French, how is your understanding?				

**WORK STATUS (WS)**

**The next questions are about work.**

**WS1. Are you currently employed for a salary or wage?**

Yes       No      ☞ IF NO, GO TO WS2

**If yes, how many hours per week? \_\_\_\_\_**

**What is your job (title and duties)?**

\_\_\_\_\_

---

\_\_\_\_\_

**How long have you had this job?** \_\_\_\_\_ years \_\_\_\_\_ months \_\_\_\_\_ weeks

☞ GO TO WS3

**WS2. Did you ever have a paid job?**

Yes                       No    ☞ IF NO, GO TO WS3

**If yes, how many hours per week?** \_\_\_\_\_

**What was your last job** (title and duties)?

---

\_\_\_\_\_ **When did you stop working?** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

mm / yyyy

**How long did you have that job?** \_\_\_\_\_ years \_\_\_\_\_ months \_\_\_\_\_ weeks

**WS3. (IF 18-19 YEARS OLD) Are you currently receiving welfare?**

Yes                       No

**WS4. Who provides most of the money that you live on, that is at least half of your support?**

- Respondent                      ☞ GO TO WS6
- Husband/boyfriend or wife/girlfriend
- Both respondent and husband/boyfriend or wife/girlfriend contribute substantially
- Respondent's parents
- Partner's parents
- Other, specify: \_\_\_\_\_

**WS5. Here are some questions about the person providing most of the money you live on.**

(IF IT IS RESPONDENT'S PARENTS OR PARTNER'S PARENTS, ASK FOR THE FATHER OR MOTHER PROVIDING THE MOST)

**According to you...**

- How many (full-time equivalent) years of schooling have he/she completed? \_\_\_\_\_
- Is he/she currently working?  
 Yes     No
- **If yes**, hours per week: \_\_\_\_\_
- **If yes**, what is his/her job (title and duties)?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- **If no**, did he/she ever have a paid job?  Yes     No

**If yes**, what was his/her last job (title and duties)?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

When did he/she stop working? \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
mm / dd / yyyy

How long did he/she have that job? \_\_\_\_years \_\_\_\_months  
\_\_\_\_weeks

Is he/she currently receiving welfare?  Yes     No

**WS6. What was your total income, before taxes, from all sources in last year (including tips, commissions, scholarships & bursaries etc., but not including loans)?**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Less than \$ 5 000               | <input type="checkbox"/> \$ 30 000 to less than \$ 40 000 |
| <input type="checkbox"/> \$ 5 000 to less than \$ 10 000  | <input type="checkbox"/> \$ 40 000 to less than \$ 50 000 |
| <input type="checkbox"/> \$ 10 000 to less than \$ 15 000 | <input type="checkbox"/> \$ 50 000 to less than \$ 60 000 |
| <input type="checkbox"/> \$ 15 000 to less than \$ 20 000 | <input type="checkbox"/> \$ 60 000 or more                |
| <input type="checkbox"/> \$ 20 000 to less than \$ 30 000 | <input type="checkbox"/> Don't know                       |

**Most of the questions I will be asking you now have many answers you can choose from. This is not a test so there are no good or bad answers.**

<b>SUBSTANCE USE (SU)</b>
---------------------------

**The next questions are about DRINKING ALCOHOL and SUBSTANCE USE.** DEP-ADO

**1. In the last 12 months, have you used one or more of these substances and if so, how often?**

	Never	Occasionally	Approx. once a month	Weekends or once or twice during the week	3 times or more/week but not every day	Every day
a. Alcohol						
b. Cannabis (e.g. marijuana, pot, haschish, grass, weed) <b>(IF YES, ASK NOW 1BA, 1BB, 1BC BELOW)</b>						
c. Cocaine (e.g. coke, snow, crack, freebase, etc.)						
d. Glue / gasoline, propane or any other solvent						
e. Hallucinogens (e.g. LSD, acid, PCP, ecstasy, mescaline, blotter, mushrooms, etc.)						
f. Heroin (e.g. smack)						
g. Amphetamines / speed (e.g. uppers)						
h. Any of the following drugs, <u>without a</u>						

<p>prescription: barbiturates, sedatives, hypnotics, tranquillizers, Ritalin</p>						
--	--	--	--	--	--	--

**(IF REPORTED IN PREVIOUS TABLE USING CANNABIS, ASK THE FOLLOWING 3 QUESTIONS)**

**1ba. In the last 12 months, did you use cannabis in those forms:**

- Joints/cannabis cigarettes:  Yes  No
- Blunt/cannabis cigars:  Yes  No
- Vaporizers/volcano:  Yes  No
- Food:  Yes  No
- Bong/bowler/pipe:  Yes  No
- Water pipe/narguillé/chicha:  Yes  No

**1bb. In the last 12 months, in which form did you most frequently use cannabis? (ASK TO CHOOSE ONE)**

- Joints/cannabis cigarettes:
- Blunt/cannabis cigars:
- Vaporizers/volcano:
- Food:
- Bong/bowler/pipe:
- Water pipe/narguillé/chicha:

**1bc. If you smoke joints/cannabis cigarette, how frequent is tobacco added to the cannabis used?**

- Every time:
- Most of the time:
- Half of the time:
- Seldom time:
- Never:



(GO BACK TO COCAINE IN THE PREVIOUS TABLE BEFORE ASKING QUESTION 2)

2. (IF HAD USED ANY TYPE OF DRUG DURING THE PREVIOUS YEAR, ASK: ...)

Did you use any drug in the previous two weeks?

Yes                      If yes, fill in table below

No

Which drug?	When did you use it last time?
Drug 1: _____	_____ hours ago or _____ days ago
Drug 2: _____	_____ hours ago or _____ days ago
Drug 3: _____	_____ hours ago or _____ days ago

3a. **In your lifetime**, have you ever used one of these substances on a regular basis, that is once a week for at least a month?

Yes    If yes ⇨ GO TO 3b

No    If no ⇨ GO TO 4

3b. At what age did you start using alcohol on a **regular basis** (once/week for at least a month)?

\_\_\_\_\_ years old

3c. At what age did you start using drugs on a **regular basis** (once/week for at least a month)?

\_\_\_\_\_ years old

4. **In your lifetime**, have you ever used intravenous or injection drugs?

Yes     No

(IF THERE HAS BEEN NO USE OVER THE LAST 12 MONTHS, GO TO GAMBLING SECTION)

**5. How often do you drink alcohol currently?**

\_\_\_\_\_ days per week or \_\_\_\_\_ days per month or \_\_\_\_\_  
days per year

**6. When was your last drink?**

\_\_\_\_\_ days ago or \_\_\_\_\_ months ago or \_\_\_\_\_  
years ago

**7. On those days when you had any kind of beverage containing alcohol, how many drinks do you usually have per day? \_\_\_\_\_ drinks**

**8a. In the last 12 months, how many times have you had 5 drinks or more on the same occasion?**

\_\_\_\_\_ number of times

**8b. In the last 12 months, how many times have you had 8 drinks or more on the same occasion?**

\_\_\_\_\_ number of times

**9. How many drinks does it take you to get drunk? \_\_\_\_\_ drinks**

**10. In the last 12 months, how many times have you get drunk? \_\_\_\_\_  
number of times**

**11. In the last 12 months, have you experienced any of the following situations?**

	Yes	No
a. Harm to your physical health caused by your alcohol/drug use (e.g. digestive problems, overdose, infections, nasal irritation, you were injured, etc.)		

b. Psychological difficulties caused by your alcohol / drug use (e.f. anxiety, depression, difficulty concentrating, suicidal thoughts, etc.)		
c. Harm to your relationships with family members caused by your alcohol/drug use		
d. Harm to a friendship, or a romantic relationship caused by your alcohol/drug use		
e. Problems at school because of your alcohol / drug use (absences, suspension, lower grades, decreased motivation, etc.)		
f. Spending too much money, or losing a large amount of money due to your alcohol / drug use		
g. Committing a delinquent act while under the influence of alcohol or drugs, even if the police did not arrest you (e.g.: theft, you injured someone, vandalism, dealing drugs, driving under the influence, etc)		
h. Taking risks while under the influence of alcohol or drugs (e.g. unprotected sex, or sex that likely would not have happened had you been sober, riding a bike or doing sports while intoxicated, etc.)		
i. Feeling as though the same quantities of alcohol or drugs were having less effect on you than they once did		
j. Discussing your alcohol / drug use with a counsellor		

**12. In the last 12 months, how often have you had a drink when you were with the following persons?**

**Think of all the times that apply for each person.**

	Never	Sometimes	Always
--	-------	-----------	--------

a. With your romantic partner or your spouse whether or not other people were present			
b. With a family member other than your romantic partner or spouse			
c. With friends other than your romantic partner or spouse			
d. When no one happened to be with you			

**13. Thinking back over the last 12 months, about how often did you drink in the following circumstances?**

**Think of all the times that apply in each situation.**

	Never	Sometimes	Always
a. At a meal			
b. At a party or celebration			
c. In your own home			
d. At a friend's home			
e. In a relative's (family member) home			

**14. When you drink, how often is it...**

	Never	Rarely	Sometimes	Often
... to relax?				
... a way to celebrate?				
... to be sociable?				
... because that is what your friends do when they get together?				
... because it is customary on special occasions?				
... because it makes a social gathering more enjoyable?				
... to forget your worries?				
... to feel more self confident?				
... because drinking helps when you feel depressed or nervous?				
... to cheer up when you're in a bad mood?				
... because you like the feeling?				
... because drinking is exciting?				
... to get high?				
... because it is fun?				
... because drinking makes you feel good?				

**15. How often have you smoked tobacco in the last 12 months? (DEP-ADO)**

- Never
  Weekends or once or twice during the week  
 Occasionally
  3 times or more a week (but not every day)  
 Approximately once a month
  Every day

**16. How old were you when you smoked your first whole cigarette?**

\_\_\_\_\_ years old

Check here if never smoked

**17. In the last month, did you use tobacco in another way than cigarettes?**

Yes       No

If yes, in which form?

a) cigars/cigarillos      :       Yes       No

b) chewing tobacco/snus:       Yes       No

c) pipe       Yes       No

d) water pipe/narguillé/chicha       Yes       No

e) snuff       Yes       No

**18. How often do you drink energy drinks (e.g., Red Bull, Monster, Guru)?**

Never

Once or twice a month

Weekly (about 4 times per month)

More often than once a week

Daily

## FOOD SECURITY (FS)

- This section asks questions about being able to afford food in your household.
- I will read you a series of statements that describe the experience of some families.
- I will also give you a card, so that you can read the statement and decide if it describes your experience.
- The first statements are about the food eaten in your household in the last 12 months and *whether your household was able to afford the food you need*. For each of these statements, please tell me whether this happened often, sometimes or never for your household in the last 12 months.

**(GIVE FOOD SECURITY CARD SO THAT THE RESPONDENT CAN READ EACH STATEMENT)**

**FS1. Some families might say, “*We worried whether our food would run out before we got money to buy more.*” In the last 12 months, how often did that happen for your household?**

- Often
- Sometimes
- Never
- Don't know or refused

**FS2. Some families might say, “*The food that we bought just didn't last, and we didn't have money to get more.*” In the last 12 months, how often did that happen for your household?**

- Often
- Sometimes
- Never
- Don't know or refused

**FS3. Some families might say, “*We couldn't afford to eat healthy meals.*” In the last 12 months, how often did that happen for your household?**

- Often
- Sometimes
- Never
- Don't know or refused

**FS4. Some families might say, “*The children were not eating enough because we just couldn't afford enough food.*” In the last 12 months, how often did that happen for your household?**

- Often
- Sometimes
- Never
- Don't know or refused

**FS5. In the last 12 months, did you or other family member ever cut the size of your meals or skip meals because there wasn't enough money for food?**

- Yes
- No
- Don't know

**FS6. (IF YES AT FS5) How often did this happen...**

- Almost every month
- Some months but not every month
- Only 1 or 2 months
- Don't know

	Yes	No
<b>FS7.</b> In the last 12 months, did you ever eat less than you felt you should because there wasn't enough money to buy food?		
<b>FS8.</b> In the last 12 months, were you ever hungry but didn't eat because you couldn't afford enough food?		



FS9. In the last 12 months, did you lose weight because you didn't have enough money for food?		
FS10. Is your household able to get country food most of the time?		

**HOUSING (HO)**

**HO1. How many rooms are there in your home?**

number of bedrooms: \_\_\_\_\_

**HO2. Do you have your own bedroom?**

Yes

No

**HLE6a. If no, how many people usually sleep in your bedroom? \_\_\_\_\_**

**HO3. Including yourself, how many children, youth and adults live in your house right now?**

(INCLUDE ALL PEOPLE WHO RESIDE IN HOUSEHOLD AT LEAST HALF OF THE TIME "0")

Age 0-5 years: \_\_\_\_\_

Age 6-17 years: \_\_\_\_\_

Age 18 years and over: \_\_\_\_\_

**HO4. Is your house crowded, in other words, do you think there are too many people living in your house?**

Yes

No

**HLE4a. If yes, how crowded?**

A little crowded

- Somewhat crowded
- Very crowded

**HO5. Are there people living in your house for a certain period because they have nowhere else to live?**

- Yes
- No

**DEBRIEFING:** Thank you so much for your collaboration in this study and for taking the time to answer those questions and completing the computerized tests. Now that you have completed the visit, I wonder how you have found your experience? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Would you recommend your friends to participate? \_\_\_\_\_

Do you have any suggestion for us to improve the experience of other adolescents/young adults who might participate in the future? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## GENERAL INFORMATION (GI)

**GI1. Gender?**

- Male
- Female

**GI2. Location of assessment:**

- Kuujjuaq
- Puvirnituk
- Inukjuak

**G13. Language during interview**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> English only   | <input type="checkbox"/> Mainly English   |
| <input type="checkbox"/> Inuktitut only | <input type="checkbox"/> Mainly Inuktitut |
| <input type="checkbox"/> French only    | <input type="checkbox"/> Mainly French    |

**G14. Was an interpreter used?**

- For all or most of interview
- For portion of interview
- No

**G15. Was a referral offered?**       Yes       No

If yes, reason?

---

—

Where/Whom?

---

—

**G16. Was referral accepted?**       Yes       No

**GENERAL COMMENTS**

Write any comments about the interview. Identify any question or questionnaire during any part of the interviews with the respondent that was not well understood or instances where he/she seemed unusually guarded or to be withholding accurate information. Did he/she reveal any problems that may interfere with participation in the study?

---

---

---

---



---



---



---



---

**NUNAVIK YOUTH STUDY  
NURSE-ADMINISTERED QUESTIONNAIRE**

Date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nurse :  
\_\_\_\_\_ month /day/ year

**Nurse: After consent form signature, get the first saliva sample.**

Was the first saliva sample taken?

Yes       No      Time: \_\_\_\_ : \_\_\_\_  
Hour: minutes

If not obtained, explain why:

---



---

**GROWTH MEASUREMENT**

**Nurse: Record measurements twice. If measurements differ by more than 0.5 cm, make a third measurement.**

	1 <sup>st</sup> measurement	2 <sup>nd</sup> measurement	3 <sup>rd</sup> measurement ( <i>if necessary</i> )
--	-----------------------------	-----------------------------	---

Height (cm)			
Head circumference (cm)			

**Nurse: Get the child's measures with Tanita Body Composition Analyser; photocopy the paper record; write the related information below and staple photocopy at the end of the questionnaire; write the id number on the back of the original and put it into an envelope.**

Body type	
Gender	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female
Age	_____ years
Height	_____ cm
Weight	_____ kg
BMI	_____
Fat %	_____ %
BMR	_____ kJ _____ kcal
Impedance	_____ $\Omega$
Fat mass	_____ kg
FFM	_____ kg
TBW	_____ kg
Desirable range fat %	_____ %
Fat mass	_____ kg

### **BIOLOGICAL SAMPLES**

**Nurse: Get the blood draw. Then start the timer to make sure you obtain second saliva sample after 20 minutes and third one after 120 minutes.**



---

---

**Nurse: Get the third saliva sample 2 hours after blood draw.**

**Was the third saliva sample taken?**

Yes       No      Time: \_\_\_\_ : \_\_\_\_  
Hour: minutes

If not obtained, explain why:

---

---

**PULSE RATE AND BLOOD PRESSURE**

**Nurse: Measure the pulse rate**

\_\_\_\_\_ beats per minute (BPM)

**Nurse: Measure the blood pressure**

	1 <sup>st</sup> measurement	2 <sup>nd</sup> measurement
Systolic	_____ mm Hg	_____ mm Hg
Diastolic	_____ mm Hg	_____ mm Hg

If any missing information, explain why:

---



---

<b>GENERAL HEALTH</b>
-----------------------

Now I would like to ask some questions about your health.

**GH1. In general, would you say that your physical health is...**

- Poor
- Fair
- Good
- Very good
- Excellent

**GH2. a. On average, how many hours of sleep do you get at night? \_\_\_\_ hours**

**b. What about last night? \_\_\_\_ hours**

**GH3. Have you been told by a doctor or a nurse that you have any of the following health conditions?**

**GH4. If yes, are you currently undergoing treatment(s) or taking medication(s) for these condition(s)?**

<b>Nurse: Read through the entire list of conditions and circle Y, N, DK or R.</b>
--

CONDITIONS	<i>GH3. Told that you have :</i>				<i>If Yes : age of onset</i>	<i>G4. Undergoing treatment</i>			
	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Asthma									
Have you had an asthma attack in the past 12 months? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No									
High blood pressure									



CONDITIONS	GH3. Told that you have :				If Yes : age of onset	G4. Undergoing treatment			
	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Migraine headaches	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Chronic back pain, excluding arthritis	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Arthritis	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Food allergies	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Other allergies	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Blindness or serious vision problems that can't be corrected with glasses; if yes, specify: _____	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Chronic ear infections	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Hearing impairment	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Epilepsy	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Seizures	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Cancer	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Meningitis	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Brain tumor	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Pre-cancerous condition such as HPV or other	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Psychological or nervous disorders	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Mood disorder such as depression, bipolar disorder, mania or dysthymia	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Anxiety disorder such as a phobia, obsessive-compulsive disorder or a panic disorder	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Schizophrenia	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Cognitive or mental disability	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Attention Deficit Disorder/Attention Deficit-Hyperactivity Disorder	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R

CONDITIONS	GH3. Told that you have :				If Yes : age of onset	G4. Undergoing treatment			
	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Learning disability	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Stomach and intestinal problems	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Bowel disorder such as Crohn's disease or colitis	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Eating disorder such as anorexia or bulimia	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
HIV/AIDS	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Hepatitis	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
If yes, what type of hepatitis do you have?  <input type="checkbox"/> Type A <input type="checkbox"/> Type B <input type="checkbox"/> Type C <input type="checkbox"/> Don't know									
Dermatitis, atopic eczema	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Tuberculosis	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
If yes, is your tuberculosis active or inactive?  <input type="checkbox"/> Active <input type="checkbox"/> Inactive <input type="checkbox"/> Don't know									
Anemia	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Fetal Alcohol Symptom Disorder (FASD)	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Liver disease (excluding hepatitis)	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R
Diabetes	Y	N	DK	R		Y	N	DK	R

**Source:** First Nations Regional Health Survey, Youth Questionnaire, 2008 + Healthy Youth Survey 2009-2010, Interviewer-completed portion

**GH5. Have you had any special problems or illnesses not already discussed?**

Yes      If yes, what?

---

No

**GH6. In the past 12 months, have you been injured seriously enough to require medical attention by a doctor, nurse or dentist?**

Yes

No ↪ **GO TO GH9**

**GH7. If yes, what type of injury(ies) did you have? (CHECK ALL THAT APPLY)**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Broken or fractured bones      | <input type="checkbox"/> Poisoning                |
| <input type="checkbox"/> Burns or scalds                | <input type="checkbox"/> Injury to internal organ |
| <input type="checkbox"/> Dislocation                    | <input type="checkbox"/> Dental injury            |
| <input type="checkbox"/> Major sprain or strain         | <input type="checkbox"/> Repetitive strain        |
| <input type="checkbox"/> Minor cuts, scrapes or bruises | <input type="checkbox"/> Hypothermia, frost bite  |
| <input type="checkbox"/> Concussion                     |   |
| <input type="checkbox"/> Other: _____                   |   |

**GH8. What caused the injury(ies)?**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Motor vehicle collision         | <input type="checkbox"/> Domestic/family violence                            |
| <input type="checkbox"/> ATV or Honda collision          | <input type="checkbox"/> Contact with a machine, tool, etc.                  |
| <input type="checkbox"/> Snowmobile collision            | <input type="checkbox"/> Smoke, fire, flames                                 |
| <input type="checkbox"/> Scooter or motorcycle accident  | <input type="checkbox"/> Contact with HOT liquid, object, etc.               |
|  | <input type="checkbox"/> Extreme weather or natural disaster<br>(i.e. flood) |
| <input type="checkbox"/> Riding a bike                   | <input type="checkbox"/> Thin ice  |
| <input type="checkbox"/> Hunting accident                | <input type="checkbox"/> Overexertion or strenuous movement                  |
| <input type="checkbox"/> Boating accident                | <input type="checkbox"/> Suicide attempt or other self-inflicted injury      |
| <input type="checkbox"/> Accidental contact with another | <input type="checkbox"/> Other physical assault                              |

\_\_\_\_\_ person or animal )

Other (Specify:

Fall

**We are looking for head injuries caused by external trauma to the head or violent movement of the head. It may or may not be combined with loss of consciousness, and open sound or skull fracture. (HELPS Brain Injury Screening Tool)**

**Think about all incidents that may have occurred at any age, even those that did not seem serious such as vehicle accidents, falls, assault, child abuse, sports, domestic violence, whiplash, being shaken as a baby or child.**

**GH9 (H). Have you ever hit your head or been hit on the head?**

Yes If yes, describe what happened:

\_\_\_\_\_

No

**GH10 (E). Were you ever seen in hospital or at nursing station because of an injury to your head?**

Yes

No

**GH11 (S). Have you experienced any of these conditions?**

- |                    |                              |                             |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------|
| ◆ Brain tumor      | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| ◆ Meningitis       | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| ◆ West Nile virus  | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| ◆ Stroke           | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| ◆ Seizures         | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| ◆ Near drowning    | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| ◆ Near suffocation | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |

**Nurse: If answers are “no” to GH9, GH10 and GH11, go to GH14.**

**GH12 (L). Did you ever lose consciousness or experience a period of being dazed and confused?**

Yes If yes, describe what happened: \_\_\_\_\_

No

**If yes, did you experience?**

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| ◆ Headaches   | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Dizziness   | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Anxiety   | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Depression  | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Difficulty concentrating                              | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Difficulty remembering                                | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Difficulty reading, writing, calculating              | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Poor problem solving                                  | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Difficulty performing your job/school work            | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Change in relationships with others                   | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |
| ◆ Poor judgment (being fired from job, arrests, fights) | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> No                             |                              |

**GH13 (P). Do you experience any of these problems in your daily life since you hit your head?**

**Nurse: We are looking for at least two problems that were not present prior to the injury.**

- |                       |                              |                             |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|
| ◆ Visual impairment   | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| ◆ Auditory impairment | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |

- ◆ Sensory impairment  Yes  No
- ◆ Paralysis  Yes  No
- ◆ Weakness of any extremity  Yes  No
- ◆ Balance problems  Yes
- ◆ Fatigue  Yes  No
- ◆ Apathy  Yes  No
- ◆ Epilepsy  Yes  No
- ◆ Silliness  Yes  No
- ◆ Impulsivity  Yes  No
- ◆ Mood swings  Yes  No
- ◆ Irritability  Yes  No
- ◆ Decreased self-awareness  Yes  No
- ◆ Difficulty with abstract thinking  Yes  No
- ◆ Decreased ability to:
  - ◆ ...learn new information or retrieve old information
  - ◆  Yes  No
  - ◆ ...shift from one topic to another
  - ◆  Yes  No
  - ◆ ...set goals or plan tasks
  - ◆  Yes  No
  - ◆ ...monitor own behaviour
  - ◆  Yes  No

**GH15. Have you taken any other prescription or over-the-counter medication within 24 hours, that is, since yesterday?**

- Yes (IF YES, ASK FOLLOWING QUESTIONS FOR EACH MEDICATION)
- No

Name of first medication:

\_\_\_\_\_

Dose: \_\_\_\_\_

Time taken: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_  AM  PM

Reason for medication:

\_\_\_\_\_

Name of first medication:

\_\_\_\_\_

Dose: \_\_\_\_\_

Time taken: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_     AM    PM

Reason for medication:

---

**GH16. (FEMALES ONLY)**

NUNAVIK YOUTH STUDY

SOURCES DES QUESTIONS / TRADUCTIONS

INTERVIEWER-ADMINISTERED QUESTIONNAIRE

**SOURCES DES QUESTIONS DES DEUX ENTREVUES**

**ÉTUDES QUI ONT ÉTÉ CONSULTÉES POUR LA PRÉPARATION DES QUESTIONNAIRES**

***HYS*** = Healthy Youth Survey 2009-2010, Interviewer-completed portion

***HYS-SELF*** = Healthy Youth Survey 2009-2010, SELF completed portion

***FN*** = First Nations Regional Health Survey, Youth Questionnaire, 2009

***FS*** = Nutrition and Food Security in Kugaaruk, Nunavut

***FT*** = Frank Tester, UBC: Enquête sur itinérance au Nunavut (cf. Mylène Riva)

***NC*** = Nunavik Child Cohort Study, 11 years

***EL*** = Enquête longitudinale nationale sur les enfants et les jeunes, cycle 6

***QAI*** = Qanuippitaa? Interviewer-completed questionnaire

***SEE-MIR*** = MIREC-ID, Questionnaire 5 – MSAQ-6

**Entrevue administrée par l'intervieweuse**

**GENERAL INFORMATION (GI)**

Nunavik Cohort, traduction maison

## **HOUSEHOLD AND LIVING ENVIRONMENT (HLE)**

**Introduction** First Nations Regional Health Survey / L'enquête régionale longitudinale sur la santé des premières nations, Youth Questionnaire, 2008 ou 2009, traduction maison

**HLE1, 2 :** First Nations Regional Health Survey / L'enquête régionale longitudinale sur la santé des premières nations, Youth Questionnaire, 2008 ou 2009

**HLE3, 4 :** Healthy Youth Survey, 2009-10 : Self-completed portion : traduction maison

**HLE5:** Nunavik Cohort, traduction maison

**HLE6 :** Frank Tester, UBC : Enquête sur itinérance au Nunavut, traduction maison

**HLE7 :** First Nations Regional Health Survey / L'enquête régionale longitudinale sur la santé des premières nations, Youth Questionnaire, 2008

**HLE8,9 :** Frank Tester, UBC : Enquête sur itinérance au Nunavut, traduction maison

## **EDUCATION (EDU)**

**EDU1,7 :** First Nations Regional Health Survey / L'enquête régionale longitudinale sur la santé des premières nations, Youth Questionnaire, 2008

**EDU8 :** Healthy Youth Survey, 2009-10 : Self-completed portion : traduction maison

## **WORK STATUS (WS)**

**WS1, 5:** Nunavik Cohort, traduction maison

**WS6 :** Healthy Youth Survey, 2009-10 : Self-completed portion : traduction maison

## **BULLYING**

Lemstra et al., développé pour le Canadian Public Health Association Survey (14 items), 2011, Canadian Journal of Public Health. Info reçue de Sarah Fraser

## **SUBSTANCE USE**



Detection of alcohol and drug problems in adolescents. DEP-ADO + quelques questions de Richard Bélanger et Marilyn Fortin

**FS**

**FOOD SECURITY, Nutrition and Food Security in Kugaaruk, Nunavut** / La nutrition et la sécurité alimentaire à Kugaaruk, au Nunavut – Enquête de référence pour le projet – pilote lié au programme Aliments-poste. Site : [www.aadnc-aandc.gc.ca/...](http://www.aadnc-aandc.gc.ca/...)

**GENERAL COMMENTS (GC)**

Nunavik Cohort, traduction maison

## ENTREVUE ADMINISTRÉE PAR L'INFIRMIÈRE

### **GENERAL HEALTH / SANTÉ GÉNÉRALE (GH)**

- GH1 : First Nations Regional Health Survey, Youth Questionnaire, 2009 /  
L'enquête régionale longitudinale sur la santé des premières nations,  
Youth Questionnaire, 2008
- GH2 : Healthy Youth Survey, 2009-10 : Interviewer portion : traduction maison
- GH3 : Enquête longitudinale nationale sur les enfants et les jeunes, cycle 6
- GH4—GH6 : First Nations Regional Health Survey, Youth Questionnaire, 2009 /  
L'enquête régionale longitudinale sur la santé des premières nations,  
Youth Questionnaire, 2008
- GH7—GH8 : L'enquête régionale longitudinale sur la santé des premières nations,  
Youth Questionnaire, 2008 + Healthy Youth Survey 2009-2010,  
Interviewer-completed portion
- GH9—GH10 : Nunavik Cohort, traduction maison
- GH11—GH12 : First Nations Regional Health Survey, Youth Questionnaire,  
2009 / L'enquête régionale longitudinale sur la santé des  
premières nations, Youth Questionnaire, 2008
- GH13—GH15: Nunavik Cohort, traduction maison

### **PHYSICAL EXAMINATION / EXAMEN PHYSIQUE**

- PE1—PE2: Nunavik Cohort, traduction maison

### **BIOLOGICAL SAMPLING / ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES**

- BS1—BS2: Nunavik Cohort, traduction maison
- BS3 : Nouveau, pour Pierrich

### **INJURIES / BLESSURES:**

- INJ1—INJ5 : HELPS Brain Injury Screening Tool , Traduction maison

*Analyses supplémentaires pour l'article 2*

*Plus-value du mercure comme facteur de risque*

Tables 7.

*Mercury added to adolescence period predictor's model of anxiety in Inuit youths*

Standardized Beta coefficients for each anxiety domain									
Variables	Total	Phobias	OCD	PD	SP	SA	GAD	State	Trait
Sex	0.37**	0.54**	0.11	0.19	0.39**	0.31*	0.19	0.03	-0.03
Drug/alcohol use	-	-	-	-	-	-	-	-	0.10
Bullying	0.17†	0.20*	0.01	0.19†	0.17†	0.10	0.17†	-	0.12
Food Insecurity	0.27**	0.23*	0.14	0.14	0.17	0.29**	0.24*	0.20†	0.25*
Crowding	-	-	-	-	-	-	-	0.20†	-
Lead	-	-	-	-	-	-	-	0.18	-
Hemoglobin	0.12	0.20†	0.06	0.09	0.07	0.13	0.12	-	-
Vitamin A	-0.20*	-0.09	-0.06	-0.24*	-0.12	-0.21*	-0.27**	-	-
Vitamin C	-0.10	0.02	-0.20†	-0.11	-0.07	-0.02	-0.05	-0.09	-
Vitamin E	-	-	-	-	-	-	-	-0.27**	-
<i>R</i> <sup>2</sup>	0.31	0.34	0.09	0.20	0.25	0.23	0.23	0.22	0.11
Mercury	0.26**	0.20*	0.23*	0.18†	0.13	0.25*	0.22*	0.16	-
<i>R</i> <sup>2</sup>	0.38	0.38	0.13	0.23	0.27	0.29	0.27	0.24	-

*Total: Total score for SCARED; Phobias: Total specific phobias; OCD: Obsessive-compulsive disorder; PTSD: Post-traumatic Stress disorder; PD: Panic disorder; SP: Social phobia; SA: Separation anxiety disorder; GAD: Generalised anxiety disorder. β: Standardized Coefficients; Sex (0=man, 1=woman)*

†  $p \leq 0.1$  ; \*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$

*Mercury added to childhood period predictor's model of anxiety in Inuit youths*

Standardized Beta coefficients for each anxiety domain									
Variables	Total	Phobias	OCD	PD	SP	SA	GAD	State	Trait
Sex	0.33**	0.45**	0.03	0.20†	0.39**	0.26*	0.19†	0.06	-0.1
IQ	-	-	-	-	-	-	-	-0.14	-0.31*
Crowding	-	-	-	-	-	-	-	0.23†	0.08
Lead	-	-	-	-	-	-	-	0.15	-
DHA	0.20†	-0.01	0.25*	-0.01	0.11	0.20†	0.16	-	-
<i>R</i> <sup>2</sup>	0.16	0.20	0.07	0.07	0.18	0.12	0.07	0.16	0.13
Mercury	0.19†	0.12	0.13	0.27*	0.10	0.21†	0.16	0.08	-
<i>R</i> <sup>2</sup>	0.19	0.21	0.08	0.12	0.19	0.15	0.09	0.16	-

*Total: Total score for SCARED; Phobias: Total specific phobias; OCD: Obsessive-compulsive disorder; PTSD: Post-traumatic Stress disorder; PD: Panic disorder; SP: Social phobia; SA: Separation anxiety disorder; GAD: Generalised anxiety disorder. β: Standardized Coefficients; Sex (0=man, 1=woman)*

†  $p \leq 0.1$  ; \*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$

**Models alternatifs analysés**

*Hierarchical regression analysis on anxiety outcomes for exposure to PBC*

Anxiety outcomes	current PBC exposure						prenatal PBC exposure					
	Model 1		Model 2 <sup>abc</sup>		Model 3 <sup>abcdefgh</sup>		Model 1		Model 2 <sup>abc</sup>		Model 3 <sup>abcdefgh</sup>	
	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>
<i>SCARED</i>	N=86		N=85		N=83		N=83		N=82		N=80	
	-0.00	0.00	0.14	0.14**	0.06	0.37***	0.00	0.00	-0.1	0.25*	-0.02	0.38***
TA	-0.01	0.00	0.16	0.2***	0.08	0.42***	-0.01	0.00	-0.12	0.2**	-0.05	0.43***
TSP	-0.1	0.01	0.06	0.2***	-0.18	0.39***	-0.05	0.00	-0.16	0.25***	-0.15	0.4***
OCD	0.03	0.00	0.05	0.01	-0.01	0.16	0.06	0.00	0.01	0.02	0.08	0.17
PTSD	-0.01	0.00	0.04	0.02	-0.01	0.24*	-0.02	0.00	-0.05	0.02	0.07	0.23*
PD	0.03	0.00	0.07	0.08	0.04	0.23*	0.03	0.00	-0.1	0.1 <sup>§</sup>	-0.00	0.25*
SP	-0.06	0.00	0.16	0.2***	0.07	0.3**	0.05	0.00	0.02	0.17**	0.04	0.30**
SA	0.06	0.00	0.19	0.11*	0.13	0.27**	-0.08	0.00	-0.19	0.12*	-0.13	0.27**
GAD	0.06	0.00	0.19	0.08	0.13	0.25*	0.02	0.00	-0.01	0.05	0.07	0.24*
<i>STAI Present</i>	N=84		N=83		N=78		N=81		N=80		N=78	
	0.15	0.02	0.1	0.05	0.03	0.14	-0.07	0.01	-0.18	0.07	-0.18	0.17
<i>STAI Trait</i>	N=84		N=83		N=81		N=81		N=80		N=78	
	0.18	0.03	0.2	0.05	0.19	0.16	-0.02	0.00	-0.7	0.04	0.00	0.16

a sex, b age, c socio-economic status, d food insecurity, e bullying, f dep-ado, vitamin A, g vitamin C, h omegas 3/6. TA total anxiety disorder without OCD & PTSD, TSP total specific phobia, OCD obsessive-compulsive disorder, PTSD acute or post-traumatic stress disorder, PD panic disorder, SP social phobia, SA separation anxiety disorder, GAD generalised anxiety disorder

§ p≤0.10; \*p ≤ 0.05; \*\*p ≤ 0.01; \*\*\*p ≤ 0.001

*Hierarchical regression analysis on anxiety outcomes for lead exposure*

Anxiety outcomes	current lead exposure						prenatal lead exposure					
	Model 1		Model 2 <sup>abc</sup>		Model 3 <sup>abcdefgh</sup>		Model 1		Model 2 <sup>abc</sup>		Model 3 <sup>abcdefgh</sup>	
	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>	std β	R <sup>2</sup>
<i>SCARED</i>	N=85		N=84		N=82		N=83		N=82		N=80	
	-0.03	0.00	0.06	0.14*	-0.04	0.38***	0.06	0.00	-0.01	0.14*	-0.08	0.39***
TA	-0.05	0.00	0.05	0.18**	-0.04	0.42***	0.07	0.01	-0.01	0.2**	-0.07	0.43***
TSP	-0.07	0.00	0.05	0.21***	0.02	0.35***	-0.01	0.00	-0.12	0.24***	-0.16	0.41***
OCD	-0.03	0.00	0.00	0.01	-0.12	0.18	-0.02	0.00	-0.06	0.02	-0.11	0.17
PTSD	0.19 <sup>§</sup>	0.04	0.22 <sup>§</sup>	0.06	0.11	0.25*	0.08	0.01	0.04	0.02	-0.03	0.23*
PD	-0.01	0.00	0.05	<sup>0.09</sup>	-0.07	0.27**	0.01	0.00	0.09	-0.08	-0.13	0.27*
SP	-0.14	0.02	-0.06	0.19**	-0.11	0.32***	0.2 <sup>§</sup>	0.04	0.17	0.2**	0.15	0.32**
SA	0.11	0.01	0.21 <sup>§</sup>	0.14*	0.123	0.28**	0.1	0.01	0.08	0.1 <sup>§</sup>	0.02	0.26*
GAD	-0.05	0.00	-0.00	0.05	-0.07	0.25*	0.02	0.00	-0.02	0.05	-0.06	0.24*
<i>STAI Present</i>	N=83		N=82		N=80		N=81		N=80		N=78	
	0.24*	0.06	0.23*	0.09	0.2	0.18	0.16	0.03	0.09	0.05	0.09	0.15
<i>STAI Trait</i>	N=83		N=82		N=80		N=81		N=80		N=78	
	0.11	0.01	0.05	0.03	-0.02	0.14	0.13	0.02	0.04	0.04	0.01	0.16

a sex, b age, c socio-economic status, d food insecurity, e bullying, f dep-ado, vitamin A, g vitamin C, h omegas3/6. TA total anxiety disorder without OCD & PTSD, TSP total specific phobia, OCD obsessive-compulsive disorder, PTSD acute or post-traumatic stress disorder, PD panic disorder, SP social phobia, SA separation anxiety disorder, GAD generalised anxiety disorder

§  $p \leq 0.10$ ; \* $p \leq 0.05$ ; \*\* $p \leq 0.01$ ; \*\*\* $p \leq 0.001$

*Hierarchical regression analysis on anxiety outcomes for mercury exposure*

Anxiety outcomes	current mercury exposure						prenatal mercury exposure					
	Model 1		Model 2 <sup>abc</sup>		Model 3 <sup>abcdefgh</sup>		Model 1		Model 2 <sup>abc</sup>		Model 3 <sup>abcdefgh</sup>	
	std $\beta$	R <sup>2</sup>	std $\beta$	R <sup>2</sup>	std $\beta$	R <sup>2</sup>	std $\beta$	R <sup>2</sup>	std $\beta$	R <sup>2</sup>	std $\beta$	R <sup>2</sup>
SCARED	N=86		N=85		N=83		N=83		N=82		N=80	
	0.29**	0.09	0.28**	0.2***	0.27**	0.43***	-0.02	0.00	-0.06	0.15*	-0.11	0.4***
TA	0.28**	0.08	0.25*	0.24***	0.25**	0.47***	-0.03	0.00	-0.07	0.19**	-0.12	0.44***
TSP	0.22*	0.05	0.17 <sup>§</sup>	0.23***	0.2*	0.38***	-0.07	0.01	-0.13	0.25***	-0.11	0.4***
OCD	0.25*	0.06	0.25*	0.06	0.24*	0.2 <sup>§</sup>	0.01	0.00	-0.04	0.02	-0.09	0.17
PTSD	0.25*	0.06	0.28*	0.09	0.26**	0.29**	0.12	0.01	0.14	0.03	0.1	0.24*
PD	0.2 <sup>§</sup>	0.04	0.18	0.11 <sup>§</sup>	0.18	0.26**	0.08	0.01	0.03	0.12*	-0.00	0.25*
SP	0.18 <sup>§</sup>	0.03	0.17	0.21***	0.14	0.32***	-0.01	0.00	0.01	0.17**	-0.06	0.3**
SA	0.3**	0.09	0.29**	0.17**	0.27**	0.33***	0.1	0.01	0.1	0.1 <sup>§</sup>	0.04	0.26*
GAD	0.22*	0.05	0.23*	0.1 <sup>§</sup>	0.25*	0.29**	-0.2	0.02	-0.18	0.08	-0.23	0.28**
STAI Present	N=84		N=83		N=81		N=81		N=80		N=78	
	0.22*	0.05	0.21 <sup>§</sup>	0.09	0.17	0.17	0.25*	0.06	0.22 <sup>§</sup>	0.08	0.13	0.16
STAI Trait	N=84		N=83		N=81		N=81		N=80		N=78	
	0.04	0.00	0.04	0.03	0.07	0.14	0.04	0.00	-0.04	0.04	-0.01	0.17

a sex, b age, c socio-economic status, d food insecurity, e bullying, f dep-ado, vitamin A, g vitamin C, h omegas 3/6. TA total anxiety disorder without OCD & PTSD, TSP total specific phobia, OCD obsessive-compulsive disorder, PTSD acute or post-traumatic stress disorder, PD panic disorder, SP social phobia, SA separation anxiety disorder, GAD generalised anxiety disorder.

§  $p \leq 0.10$ ; \* $p \leq 0.05$ ; \*\* $p \leq 0.01$ ; \*\*\* $p \leq 0.001$