

Université de Montréal

**Effets de l'adversité précoce sur le système physiologique de stress et la cognition chez
l'adulte en santé : Le rôle modulateur de l'âge d'exposition à l'adversité**

Par

Catherine Raymond

Département de Sciences neurologiques
Faculté de Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D)
en Sciences neurologiques

Avril 2021

© Catherine Raymond, 2021

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée

Effets de l'adversité précoce sur le système physiologique de stress et la cognition chez l'adulte
en santé : Le rôle modulateur de l'âge d'exposition à l'adversité

Présentée par
Catherine Raymond

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Miriam Beauchamp, Ph.D, Président-rapporteur

Sonia Lupien, Ph.D, Directrice de recherche

Suzanne King, Ph.D, Examineur externe

Franco Lepore, Ph.D, Membre du jury

Pierre Rainville, Ph.D, Représentante de la doyenne de la FES de
l'Université de Montréal

RÉSUMÉ

L'exposition à l'adversité précoce (AP) a été suggérée comme augmentant le risque de souffrir de psychopathologies associées à une dérégulation du système physiologique de stress ainsi qu'une altération de certains processus cognitifs. Cela dit, les études rapportent des résultats divergents quant à la direction de l'association entre l'AP, la sécrétion de cortisol (la principale hormone de stress chez l'humain) ainsi que la nature de ces dérèglements cognitifs chez l'adulte. Le 'modèle du cycle de vie' souligne l'importance de considérer le moment où l'AP a eu lieu pour la première fois (c.-à-d. l'âge minimal d'exposition) en vue d'expliquer ces discordances, considérant que les régions cérébrales importantes à la régulation du stress physiologique et possédant des récepteurs à cortisol (l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal) ne se développent pas au même rythme. En vue de tester le modèle du cycle de vie, le but de cette thèse est d'évaluer le rôle modulateur de l'âge de la première exposition à l'AP sur le système physiologique de stress de même que sur les processus cognitifs soutenus par l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal d'adultes en santé. Précisément, l'objectif de la première étude était de déterminer si l'âge minimal d'exposition à l'AP modulait le cortisol basal et réactif d'adultes en santé, et ce, en comparaison avec un modèle compétitif : celui de l'accumulation de l'AP, qui considère qu'il est important de considérer le nombre d'AP auquel l'individu a fait face au cours de son développement. Pour ce faire, nous avons mesuré le cortisol basal à l'aide d'échantillons de salive récoltés à la maison de même qu'en réaction à un stresser psychosocial validé, le Trier Social Stress Test, chez 85 adultes en santé. Nous avons démontré que l'âge minimal d'exposition à l'AP module bel et bien le cortisol basal et réactif d'adultes en santé, et que ce modèle est un meilleur prédicteur du système physiologique de stress que celui du modèle d'accumulation mesuré via le *Adverse Childhood Experience Questionnaire*. En effet, nous avons démontré qu'être exposé pour la première fois à l'AP entre 3 et 7 ans (importante fenêtre de développement de l'amygdale) mène à une réponse cortisolaire au réveil plus élevée ainsi qu'à une réactivité cortisolaire plus faible en comparaison aux adultes ayant été exposés pour la première fois avant 3 ans ou après 7 ans. Ensuite, étant donné que l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal possèdent des récepteurs à cortisol qui sont affectés par la sécrétion chronique d'hormones de stress en lien avec l'AP, l'objectif de la seconde étude était d'évaluer l'effet de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur les processus cognitifs soutenus par ces structures. Pour ce

faire, nous avons mesuré la mémoire déclarative (hippocampe), les biais attentionnels vers les informations menaçantes (amygdale) et la régulation émotionnelle (connexion frontoamygdalienne) en fonction de l'âge minimal d'exposition à l'AP chez les mêmes sujets en santé. Nous avons démontré que les femmes exposées à l'AP pour la première fois après l'âge de 8 ans (fenêtre de développement de la connectivité frontoamygdalienne) présentent un biais attentionnel vers les informations menaçantes. Dans l'ensemble, les résultats de cette thèse soutiennent partiellement le modèle du cycle de vie et offrent une perspective nouvelle sur certaines fenêtres développementales qui semblent plus sensibles aux effets de l'AP sur certaines régions du cerveau responsables de réguler le stress et les émotions.

Mots-clés : adversité précoce, âge minimal d'exposition, cortisol réactif, cortisol basal, mémoire déclarative, biais attentionnel vers les informations menaçantes, régulation émotionnelle.

ABSTRACT

Early adversity (EA) has been shown to be a potent risk factor in the development of psychopathologies associated with a deregulation of the physiological stress system as well as cognitive functions. However, studies report divergent results as to the direction of the association between EA, the secretion of cortisol (the main stress hormone in humans) and the nature of these cognitive dysfunctions in adulthood. The Life cycle model of stress underlines the importance of considering the moment at which EA first occurred, given that the brain regions that are necessary to regulate the stress response and that are dense in cortisol receptors (the hippocampus, the amygdala and the prefrontal cortex) do not develop at the same rhythm. In order to test the Life cycle model of stress, the aim of this thesis is to evaluate the modulating role of the age at first exposure to EA on the physiological stress system as well as on the cognitive processes sustained by the hippocampus, the amygdala and the prefrontal cortex in healthy adults. Precisely, the goal of the first study was to determine if the minimal age at exposure to EA modulated basal and reactive cortisol levels in 85 healthy adults, and to compare these results to a competing model: the Accumulation model (which suggests that the number of EA predicts patterns of cortisol dysregulations). To do so, we measured basal cortisol using saliva samples collected at home as well as in response to a validated psychosocial stressor, the Trier Social Stress Test. We have shown that minimal age at exposure to EA does indeed modulate the basal and reactive cortisol patterns in healthy adults, and that this model is a better predictor of the physiological stress system as opposed to the Accumulation model measured using the *Adverse Childhood Experience Questionnaire*. Indeed, results showed that although the number of EA was not associated with patterns of basal or reactive cortisol secretion, adults first exposed to EA between the ages of 3 and 7 – an important time window for amygdala development – showed greater cortisol awakening response and lower cortisol reactivity relative to those first exposed to EA before 3 or after 7. Then, given that the hippocampus, the amygdala and the prefrontal cortex possess cortisol receptors that are affected by the chronic secretion of stress hormones following EA, the goal of the second study was to evaluate the effect of minimal age at exposure to EA on the cognitive processes sustained by these structures. To do this, we measured declarative memory (hippocampus), attentional bias to threat (amygdala) and emotional regulation (frontoamygdala connection) as a function of minimal age at exposure to EA in the

same healthy subjects. Results revealed increased attentional bias to threat in women first exposed to EA after 8 years (prefrontal cortex and frontoamygdala connectivity development). Overall, the results of this thesis partially support the Life cycle model of stress and highlight the importance of considering the age at first exposure to EA when investigating the long-lasting effects of EA on physiological stress and cognitive processes in healthy adults.

Keywords: early adversity, minimal age at exposure, cortisol reactivity, basal cortisol, declarative memory, attentional bias to threat, emotion regulation.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iii
ABSTRACT.....	v
TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	15
REMERCIEMENTS.....	19
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION : ADVERSITÉ PRÉCOCE, SANTÉ MENTALE ET STRESS PHYSIOLOGIQUE CHEZ L’ADULTE EN SANTÉ.....	21
PARTIE 1 : ADVERSITÉ PRÉCOCE ET SANTÉ MENTALE.....	21
PARTIE 2 : SYSTÈME PHYSIOLOGIQUE DE STRESS.....	22
2.1. La réponse de stress.....	22
PARTIE 3 : LES EFFETS DE L’ADVERSITÉ PRÉCOCE SUR LE SYSTÈME PHYSIOLOGIQUE DE STRESS	27
PARTIE 4 : MODÈLES PROPOSÉS AFIN D’EXPLIQUER LA VARIABILITÉ DES RÉSULTATS QUANT À L’EFFET DE L’ADVERSITÉ PRÉCOCE SUR L’AXE HPS ADULTE.....	28
4.1 La théorie de la protection.....	28
4.2. Le modèle de l’accumulation de l’AP	29
4.2 Le modèle du cycle de vie.....	32
PARTIE 5 : ÂGE MINIMAL D’EXPOSITION À L’ADVERSITÉ PRÉCOCE.....	33
5.1. Une nouvelle approche permettant de tester le modèle du cycle de vie	34
PARTIE 6 : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIF	37
CHAPITRE 2 – ARTICLE 1	38
Préface.....	38

Contribution des auteurs.....	38
CHAPITRE 3 – INTRODUCTION : ADVERSITÉ PRÉCOCE ET FONCTIONS COGNITIVES CHEZ L’ADULTE EN SANTÉ	75
PARTIE 2 : LES EFFETS DE L’ADVERSITÉ PRÉCOCE SUR LE CERVEAU.....	76
2.1. Adversité précoce et régions cérébrales.....	76
2.2. Fonctions cognitives et stress physiologique	78
PARTIE 3 : LES EFFETS DE L’ADVERSITÉ PRÉCOCE SUR LES FONCTIONS COGNITIVES.....	80
3.1 Fonctions hippocampiques.....	80
3.2 Fonctions amygdaliennes	81
3.3 Fonctions du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne.....	81
PARTIE 4 : L’ÂGE MINIMAL D’EXPOSITION À L’ADVERSITÉ PRÉCOCE COMME MODULATEUR DES FONCTIONS COGNITIVES ADULTES.....	82
PARTIE 5 : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS.....	83
CHAPITRE 4 – ARTICLE 2	84
Préface.....	84
Contribution des auteurs.....	84
CHAPITRE 5 – DISCUSSION.....	121
PARTIE 1 : AP et axe HPS chez l’adulte : le rôle de l’âge minimal d’exposition à l’AP	121
PARTIE 2 : AP et fonctions cognitives chez l’adulte : le rôle de l’âge minimal d’exposition à l’AP	122
PARTIE 3 : ANALYSE DES RÉSULTATS À LA LUMIÈRE DU MODÈLE DU CYCLE DE VIE.....	123
PARTIE 4 : DIFFÉRENCES SEXUELLES.....	126
PARTIE 5 : Âge minimal d’exposition à l’AP entre 0 et 2 ans : un effet protecteur ?.....	127
5.1 Attachement maternel	128
5.2. Hypothèse de l’hyporéponse au stress	129
5.3. Théorie de la protection.....	131
PARTIE 6 : VARIABLES CONFONDANTES POTENTIELLES	131
6.1. Durée d’exposition à l’AP.....	132

6.2. Nature de l'adversité	133
6.3. La notion de première exposition.....	137
PARTIE 7 : VERS UN MODÈLE DE PRÉDICTION DES PSYCHOPATHOLOGIES	138
7.1. L'âge minimal d'exposition à l'AP comme prédicteur de la psychopathologie	139
PARTIE 8 : CONCLUSIONS GÉNÉRALES	140
Références bibliographiques	143
Annexe 1	161
Annexe 2	162

LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Demographic information for the Accumulation Model grouping (A) and the Life Cycle Model grouping (B)	52
Table 2. Socio-emotional traits and health behaviours for the Accumulation Model grouping (A) and the Life Cycle Model grouping (B)	54
Table 3. Models fit statistics for diurnal and reactive cortisol.....	58
Table 4. Demographic information and health behaviours as a function of minimal age at exposure	102
Table 5. Socio-emotional traits as a function of minimal age at exposure and sex	103
Tableau 6. Âge minimal d'exposition aux différents sous-types d'AP mesurés par le ACE-Q en fonction du sexe biologique	137

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Activation et inhibition de l'axe HPS	26
Figure 2. Trajectoires développementales de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal	36
Figure 3. Mean diurnal and reactive cortisol levels as a function of the 'Accumulation Model' and the 'Life Cycle Model'	57
Figure 4. Emotional conflict task	97
Figure 5. Performance on the declarative memory task as a function of minimal age at exposure and sex	104
Figure 6. Attentional biases and emotion regulation as a function of minimal age at exposure and sex.	105
Figure 7. Effets de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur l'axe HPS et les biais attentionnels chez l'adulte en santé	126
Figure 8. Schématisation de l'interaction entre l'âge minimal d'exposition à l'AP, la durée d'exposition et l'accumulation de l'AP	132
Figure 9. Développement d'une vulnérabilité à la psychopathologie suite à l'exposition à l'AP	139

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACE-Q	<i>Adverse Childhood Experience Questionnaire</i>
ACTH	Adrénocorticotropine
AP	Adversité précoce
CRH	Corticolibérine
GC	Glucocorticoïde
HPS	Hypothalamo-pituitaire-surrénalien
RCR	Réponse de cortisol au réveil
SSM	Sympatho-surrénalien-médullaire
TSST	Trier Social Stress Test
TSPT	Trouble de stress post traumatique

*À Noah, pour qui j'aimerais voir le monde changer,
une découverte à la fois.*

REMERCIEMENTS

Merci à ces femmes, toutes aussi fortes et inspirantes les unes que les autres, qui m'ont accompagnées tout au long de ce parcours rocambolesque. À Sonia, qui m'a relue et relue et relue... Et répétée que la science ne s'écrit pas dans la prose de Molière. Merci de ta patience, d'avoir cru en moi, et de m'avoir prise par la main sur ce long chemin sinueux qu'est le doctorat. Merci d'avoir inspiré cette carrière qui se dessine devant moi et en laquelle je n'aurais jamais cru si ce n'avait été de toi. À Marie-France, merci de m'avoir fait rire dans les moments les plus difficiles de ces 10 dernières années, de m'avoir écrit avant chaque épreuve et de t'être souvenu de toutes ces dates importantes. À Lucrèce, ma meilleure amie depuis plusieurs décennies, merci de croire en moi, même - et surtout - quand je n'y crois plus, et d'avoir éclairé mon chemin plus souvent qu'à ton tour. Je chéris ce moment du début des années 2000 où une planche à roulettes et une montre en plastique ont fait de nous les meilleures amies du monde. Merci à Nadine, cette soeur d'une autre maman, de me faire rire à en pleurer et de me montrer à prendre la vie avec un grain de sel dans les moments où tout semble impossible. Un grand merci à mes messieurs fabuleux, Marco et Robert-Paul, ces hommes qui m'ont fait voyagé sans relâche, qui ont rendu nécessaire la création du verbe « *buller* », et qui rendent ma vie oh combien plus glamour. Merci à ce labo qui déborde d'estrogène: Natalie, Victoria, Nadia, Alexandra, Sarah, Danie, Audrey-Ann, Charlotte, Rebecca, Sandrine et Laurence... Vous êtes les *Beyoncé* de la recherche et sans vous, ces longues années auraient été bien fades!

Ce parcours, je le dois aussi à ma famille. On dit souvent que les scientifiques choisissent un sujet de recherche qui a une signification personnelle à leurs yeux... Celui qui cherche un traitement au cancer a 'certainement' connu de près ou de loin la maladie; celui qui étudie l'adversité durant l'enfance a donc 'probablement' connu l'adversité de près ou de loin lui aussi. Et pourtant, contrairement à plusieurs centaines de milliers d'enfants canadiens, j'ai eu la chance de grandir

dans un milieu familial rempli d'amour et, grâce à une famille aimante et prête à tout pour leurs enfants, je n'ai manqué de rien. Je fais partie de ces gens choyés qui ont grandi auprès de parents aimants qui croient en leurs enfants et sont prêts à tout pour rendre leur vie plus douce. Durant mes études supérieures, à cette famille s'est ajouté un petit garçon que j'ai eu la chance de porter, de voir évoluer tous les jours et qui, aux côtés de son papa, me ramène à l'essentiel jour après jour. Grâce à toi, Justin, notre garçon grandit lui aussi dans une famille remplie d'amour, d'écoute et d'empathie. Chacune des lignes de cette thèse, je les ai écrites enceinte, maman d'un jeune bébé, puis en confinement durant une pandémie mondiale et sans toi, je n'aurais jamais pu y arriver. Je te remercie de m'avoir soutenue au fil des ans, et de continuer à le faire aujourd'hui. Cette passion pour l'adversité durant l'enfance, donc, n'est pas née d'une expérience personnelle, mais plutôt d'une croyance fondamentale que ces liens que l'on tisse au cours de notre développement nous donnent une longueur d'avance quand vient le moment de réguler nos émotions, de vivre nos angoisses, et de surmonter ces défis que l'on croyait insurmontables.

CHAPITRE 1 – INTRODUCTION : ADVERSITÉ PRÉCOCE, SANTÉ MENTALE ET STRESS PHYSIOLOGIQUE CHEZ L’ADULTE EN SANTÉ

Au Canada, une personne sur cinq (21,3%) souffrira d’un trouble de santé mentale au cours de sa vie, ce qui se traduit par 4,5 millions de Canadiens (Gouvernement du Canada, 2011). Les troubles mentaux les plus fréquents sont les psychopathologies associées au stress chronique tel que les troubles anxieux ainsi que les troubles de l’humeur (pour une revue, voir (Gershon et al., 2013). La plupart de ces psychopathologies se développent tôt dans la vie avec un pic d’apparition à l’adolescence (Bland, Orn, and Newman 1988), et ont une prévalence deux fois plus élevée chez la femme que chez l’homme (Bangasser and Valentino 2014). Au cours des trois dernières décennies, nombre d’études ont tenté de déterminer les causes possibles de la vulnérabilité à ces psychopathologies. L’apport scientifique provenant des domaines de la génétique, de la neurobiologie cellulaire et des neurosciences ont permis de découvrir certains gènes, molécules et/ou patrons d’activité cérébrale associés à leur survenue, mais aucune étude n’a à ce jour découvert l’origine de la vulnérabilité à ces psychopathologies. Toutefois, l’une des données les plus fascinantes des neurosciences sur ce sujet est que plus de 75% des personnes souffrant d’une psychopathologie associée au stress chronique rapportent avoir été exposé à une forme ou une autre d’adversité durant l’enfance (Gouvernement du Canada, 2011).

PARTIE 1 : ADVERSITÉ PRÉCOCE ET SANTÉ MENTALE

L’adversité précoce (AP) se traduit par une condition qui menace la satisfaction des besoins et buts primaires de l’individu, et qui le contraint dans son développement (Cicchetti and Toth 1995). Les premiers types d’adversité étudiés pour leurs effets potentiels sur le développement de l’enfant et la vulnérabilité aux psychopathologies à l’adolescence et/ou l’âge adulte étaient très

fortement liés aux événements traumatiques (Mock and Arai 2011). Plusieurs études ont mesuré si des événements tels que la négligence sévère (ex. institutionnalisation, négligence parentale), l'abus sexuel et physique ainsi que l'exposition à des désastres humains (ex. guerre) ou naturels (ex. séisme) durant l'enfance pouvaient être associés à une vulnérabilité accrue de développer une psychopathologie à l'âge adulte (Mock and Arai 2011). La majorité de ces études ont montré que l'exposition à des événements traumatiques augmentait le risque de développer un trouble anxieux (Nemeroff 2004) ou un trouble de l'humeur (Heim, Plotsky, and Nemeroff 2004) à l'âge adulte. Ces psychopathologies peuvent nuire grandement au fonctionnement émotionnel et social de l'individu qui en souffre, et elles sont fréquemment accompagnées par d'importantes dérèglements cognitifs tel que des biais mnésiques envers les mémoires à valence négative, une diminution des mémoires déclaratives neutres (voir une revue, voir (Leppänen 2006)), des biais attentionnels vers les informations négatives et/ou menaçantes (Broadbent and Broadbent 1988; Cisler and Koster 2010; Mogg et al. 1997) ainsi que des difficultés de régulation émotionnelle (pour une méta-analyse, voir (Aldao, Nolen-Hoeksema, and Schweizer 2010)).

Plusieurs chercheurs ont tenté de mieux comprendre le mécanisme par lequel l'AP pourrait augmenter la vulnérabilité à développer une psychopathologie à l'âge adulte. Très rapidement, les recherches se sont tournées vers le système de stress, puisque l'exposition à des situations adverses/traumatisantes durant l'enfance mène à l'activation du système physiologique de stress, qui a un impact important sur le fonctionnement et le développement du cerveau.

PARTIE 2 : SYSTÈME PHYSIOLOGIQUE DE STRESS

2.1. La réponse de stress

La perception ou l'interprétation d'un stressor par le cerveau mène à l'activation de deux systèmes biologiques: l'axe sympatho-surrénalien-médullaire (SSM) et l'axe hypothalamo-

pituitaire-surrénalien (HPS ; (Abercrombie, Speck, and Monticelli 2006)). L'axe SSM est contrôlé par le système nerveux central (spécifiquement, le tronc cérébral) et résulte en la sécrétion de catécholamines : l'adrénaline et la noradrénaline. L'activation de l'axe HPS est quant à elle initiée par la libération de l'hormone corticolibérine (CRH : *cortisol releasing hormone*) par l'hypothalamus, ce qui engendre la sécrétion de l'hormone adrénocorticotropine (ACTH; *adrenocorticotropic hormone*) par la glande pituitaire. L'adrénocorticotropine atteint ensuite les glandes surrénales et induit la production des glucocorticoïdes (GCs – le cortisol chez l'humain) par les glandes surrénales. Il est possible d'étudier la variation de cortisol de deux façons : en mesurant le cortisol basal et réactif.

2.1.1. Cortisol basal

Le 'cortisol basal' réfère au cortisol circulant au cours de la journée. Chez l'individu en santé, les niveaux de cortisol sont élevés le matin et atteignent leur sommet environ 30 minutes suivant le réveil pour ensuite diminuer graduellement au cours de la journée. Cette augmentation observée dans les 30 à 60 minutes suivant le réveil se nomme réponse de cortisol au réveil (RCR). Les psychopathologies liées au stress chronique sont fréquemment associées à une RCR altérée : plus élevée dans le cas de l'anxiété et de la dépression, et plus faible dans celui de l'épuisement professionnel et du trouble de stress post-traumatique (TSPT; Adam et al., 2014; Sjörs et al., 2012; Wahbeh & Oken, 2013). La RCR est donc fréquemment utilisée comme marqueur psychoneuroendocrinien de la maladie en recherche préclinique. Une méthode validée afin de mesurer les concentrations de cortisol basal (de même que la RCR), est de collecter des échantillons de salive à heure fixe (Anon, 2007). Notamment, afin de mesurer la RCR, il est possible de prendre un échantillon salivaire au réveil, puis 30 minutes suivant ce dernier. Afin de mesurer le cortisol basal tout au long de la journée, on ajoute à ces deux échantillons une prise salivaire à 14h, à 16h, puis au coucher. Cela permet de capturer les fluctuations quotidiennes d'hormones de stress, et de déceler de potentielles anomalies à ce niveau à différents moments de la journée (Anon, 2007).

2.1.2. Cortisol réactif

Il est aussi possible de mesurer le cortisol qui est sécrété en réponse à un stressor, c'est-à-dire le cortisol réactif. Le stressor psychosocial validé qui est le plus utilisé à ce jour en recherche en psychoneuroendocrinologie est le *Trier Social Stress Test* (TSST ; (Kirschbaum, Pirke, and Hellhammer 1993), qui est reconnu comme ayant la capacité d'augmenter les niveaux endogènes de cortisol. La tâche comprend une période d'anticipation de 10 minutes ainsi qu'une période de test de 10 minutes (qui est elle-même divisée en une partie orale simulant une entrevue d'emploi et une partie mathématique, de 5 minutes chacune). La période test s'effectue devant un comité d'experts en analyse comportementale (qui sont en réalité des assistants de recherche qui portent un sarreau et qui adoptent une attitude neutre). Selon les études, ce comité d'expert peut se trouver : 1) à l'intérieur de la salle d'entrevue face au participant (version « *panel-in* » du TSST) ou bien; 2) derrière un miroir à double face (version « *panel-out* »). Bien que les deux versions mènent à une réactivité cortisolaire similaire (Goodman, Janson, and Wolf 2017), la version « *panel-out* » du TSST est fréquemment priorisée puisqu'elle limite les biais potentiels induits par l'âge et le sexe des juges en réduisant les contacts entre le participant et le comité d'évaluateurs (Goodman et al. 2017). Afin de mesurer le cortisol réactif, l'échantillonnage salivaire s'avère aussi être une méthode préconisée en psychoneuroendocrinologie. Par exemple, après un temps de pause d'une durée de quinze minutes afin de permettre un retour l'homéostasie, on peut demander au participant de fournir un premier échantillon de salive 10 minutes. Par la suite, la prise d'échantillons salivaires à tous les 10 minutes au cours de l'expérimentation permet de dresser une courbe cortisolaire en réaction à un stressor expérimental. D'autres marqueurs périphériques signalent aussi une activation du système de stress, notamment le rythme cardiaque ainsi que la pression artérielle, qui résultent quant à eux de l'axe sympatho-surrénalien-médullaire (SSM). Plusieurs méthodes sont scientifiquement validées afin d'induire une réactivité cortisolaire.

2.1.3. Effet des hormones de stress sur le cerveau

L'activation de l'axe HPS lors de la perception d'une menace est adaptative. En effet, cette dernière permet au corps de cumuler suffisamment d'énergie afin de combattre ou de fuir la menace. Il importe cependant de réguler la réponse de stress au moment opportun, sans quoi il peut y avoir développement de stress chronique. Le corps humain possède deux mécanismes de régulation de l'axe HPS, ce qui lui permet de maintenir l'homéostasie. Premièrement, étant liposoluble, le cortisol passe la barrière hémato-encéphalique afin de rejoindre des récepteurs glucocorticoïdes localisés au niveau de la glande pituitaire et de l'hypothalamus. L'activation de ces récepteurs engendre respectivement une diminution d'ACTH et de CRH, réduisant le cortisol dans la circulation sanguine (Sapolsky, Meaney, and McEwen 1985). Deuxièmement, le cerveau possède des récepteurs de GCs au niveau de trois régions cérébrales qui sont critiques à la régulation de l'axe HPS : l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (pour une revue, voir (Herman et al., 2005)). Suite à la sécrétion de cortisol en situation de stress, les récepteurs situés au niveau de ces structures seront activés afin de permettre une modulation de la production de cortisol. Alors que l'hippocampe et le cortex préfrontal possèdent une connexion inhibitrice vers l'axe HPS, l'amygdale a une connexion activatrice (voir **Figure 1**). Le cortex préfrontal possède aussi une connexion inhibitrice vers l'amygdale, que l'on nomme « connexion frontoamygdalienne » et qui permet de diminuer l'activation de l'amygdale en situation de stress, de peur et d'émotions à valence négative (Wager et al. 2008).

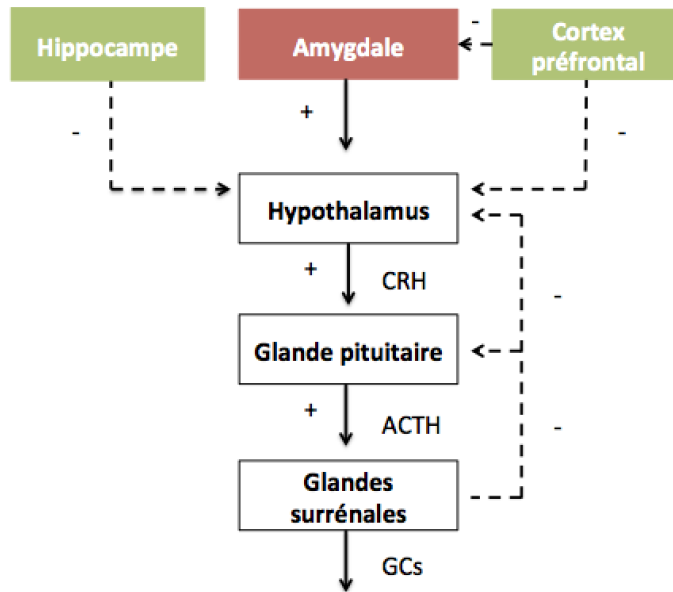


Figure 1. Activation et inhibition de l'axe HPS

Description des processus d'activation et d'inhibition de l'axe HPS. L'amygdale possède une connexion stimulatrice sur l'hypothalamus et permet ainsi l'activation de l'axe HPS. Cette activation mène à la sécrétion de l'hormone de libération de corticotropine (CRH sur le schéma) par l'hypothalamus, qui active la sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH sur le schéma) par la glande pituitaire. L'ACTH atteint ensuite les glandes surrénales et inhibe la production de glucocorticoïdes (GCs sur le schéma). L'inhibition de l'axe HPS se fait à l'aide de deux mécanismes: 1) Les GCs activent les récepteurs de GCs au niveau de l'hypothalamus et de la pituitaire, conduisant à une boucle de rétroaction négative de l'axe; 2) l'hippocampe ainsi que le cortex préfrontal possèdent une connexion inhibitrice sur l'axe HPS. Le cortex préfrontal régule aussi l'activité de l'amygdale via une connexion inhibitrice frontoamygdalienne (figure adaptée à partir de (Raymond et al., 2018)).

PARTIE 3 : LES EFFETS DE L'ADVERSITÉ PRÉCOCE SUR LE SYSTÈME PHYSIOLOGIQUE DE STRESS

Les premiers types d'adversité étudiés pour leurs effets potentiels sur le système physiologique de stress étaient très fortement liés aux évènements traumatiques. Ainsi, plusieurs études ont mesuré si des évènements tels que la négligence sévère (ex. institutionnalisation), l'abus sexuel et physique ainsi que l'exposition à des désastres humains (ex. guerre) ou naturels durant l'enfance pourraient être associés à une activité altérée de l'axe HPS (autant au niveau du cortisol basal que réactif) chez l'enfant exposé à l'AP de même que chez l'adulte rapportant avoir vécu de l'AP durant l'enfance, quoique la directionnalité de cette association reste encore aujourd'hui à établir.

Au niveau du cortisol basal, certaines études ont rapporté que les enfants (Carlson & Earls, 1997; Kertes et al., 2008; Bernard et al., 2015; Bruce et al., 2009; Fisher et al., 2000) de même que les adolescents (Beilis & Putnam, 1994) institutionnalisés présentaient une sécrétion de cortisol basal augmentée (pour une revue sur le sujet, voir (Tarullo and Gunnar 2006)). Cependant, chez l'adulte, les études ont démontré le contraire, soit de faibles concentrations de cortisol basal. En effet, une étude a démontré de faibles niveaux de cortisol basal chez des prisonnières exposées à de l'abus physique ou sexuel durant l'enfance (Brewer-Smyth, Burgess, and Shults 2004). Une autre étude a démontré les mêmes résultats chez des femmes souffrant de troubles de la personnalité (Flory et al. 2009) ainsi que les chez adultes souffrant de fibromyalgie et ayant souffert d'AP (Weissbecker et al. 2006a).

Au niveau du cortisol réactif, des résultats similaires ont été observés. Une étude a démontré que les enfants exposés à la dépression maternelle depuis la naissance (une forme d'AP) présentaient une réactivité cortisolaire plus élevée que les enfants non exposés à ce type d'AP (Lupien et al., 2011). Chez l'adulte, une réactivité cortisolaire diminuée a été notée chez les patients dépressifs ayant vécu de l'abus physique durant l'enfance (Carpenter et al. 2007).

En résumé, il semblerait donc y avoir un « effet d'âge » important en lien avec l'AP et le fonctionnement de l'axe HPS, où l'on note généralement une hyperactivité de l'axe chez l'enfant exposé à l'AP alors qu'il y a présence d'une hypoactivité chez l'adulte rapportant avoir vécu de l'AP au cours de l'enfance.

PARTIE 4 : MODÈLES PROPOSÉS AFIN D'EXPLIQUER LA VARIABILITÉ DES RÉSULTATS QUANT À L'EFFET DE L'ADVERSITÉ PRÉCOCE SUR L'AXE HPS ADULTE

Dans le but d'expliquer ces effets d'âge, différents modèles ont été proposés : 1) la 'théorie de la protection' (Fries et al., 2005); 2) le 'modèle de l'accumulation' (Pervanidou 2008) et ; 3) le 'modèle du cycle de vie' (Lupien, 2009).

4.1 La théorie de la protection

Le premier modèle, appelé la 'théorie de la protection' suggère que l'hypoactivité de l'axe HPS apparaîtrait suite à une activation prolongée de l'axe en situation de stress chronique (induite par l'AP) afin de protéger l'organisme contre les effets de la sécrétion chronique d'hormones de stress (Fries et al., 2005). Il n'a cependant pas été démontré à ce jour si une telle hypoactivité est notée chez les individus ayant été exposés à de l'AP durant l'enfance, mais n'ayant pas développé de troubles physiques et/ou mentaux à l'âge adulte, puisque la majorité de ces études ont été conduites chez des adultes souffrant d'une psychopathologie. Il est donc difficile de conclure que les faibles niveaux de cortisol basal et réactif observés chez ces populations soient dus à l'exposition à l'AP et non à une pathologie physique et/ou mentale concomitante.

De plus, nombre d'études rapportent des résultats qui ne concordent pas avec la théorie de la protection. Par exemple, de faibles concentrations de cortisol basal (Bernard, Zwerling, and Dozier 2015; Bruce et al. 2009, 2009; Carlson and Earls 1997; Kertes et al. 2008) et réactif (Koss et al. 2016; McLaughlin, Sheridan, et al. 2015; Saxbe et al. 2012; Troller-Renfree et al. 2017) ont été observées chez les enfants exposés à l'AP. D'autres études rapportent quant à elles de fortes concentrations de cortisol basal (Engert et al., 2011; Nicolson, 2004; Weissbecker et al., 2006) chez les adultes rapportant avoir été exposés à l'AP sévère durant l'enfance. Des études supplémentaires seront donc nécessaires afin de mieux comprendre la directionnalité de l'association entre l'AP et le fonctionnement de l'axe HPS adulte.

4.2. Le modèle de l'accumulation de l'AP

Puisqu'il est rare qu'une forme d'AP survienne de façon isolée (Pervanidou 2008), il a été proposé que les effets variables de l'AP sur l'axe HPS soient liés à l'exposition à un nombre différent de sous-types d'AP au cours du développement (soit, à une accumulation différente d'AP en fonction des individus; (Pervanidou 2008)). Par exemple, l'exposition à l'abus sexuel durant l'enfance n'aurait pas les mêmes effets sur l'axe HPS chez deux adultes en fonction du nombre d'autres adversités auxquelles ces deux adultes ont été exposés avant ou après l'abus sexuel. Les premières études à se pencher sur les effets de l'accumulation de l'AP portaient sur la santé mentale et physique d'individus ayant été exposés à un nombre variable d'AP.

4.2.1. Accumulation de l'AP et santé physique et mentale

Une étude épidémiologique d'envergure menée aux États-Unis appelée '*Adverse Childhood Experience (ACE) Study*' (Felitti et al. 1998) a démontré que plus d'un adulte sur deux a vécu minimalement une forme d'AP. Contrairement aux études traditionnelles sur le trauma sévère tel qu'on le connaît (tels que l'abus physique et sexuel), l'étude ACE introduit une nouvelle définition d'AP. Bien que l'AP puisse inclure des expériences traumatiques, les auteurs incluent

13 composantes majeures qui vont de l'AP sévère (abus physique, sexuel et verbal) à des formes d'AP moins sévères (abus d'alcool ou de drogue par un parent, avoir grandi avec un parent incarcéré, avoir grandi avec un parent souffrant d'un problème de santé mentale, avoir été témoin de violence dans le foyer familial, n'avoir eu qu'un seul ou aucun parent, avoir été négligé physiquement ou émotionnellement, avoir été intimidé, exposé à la violence collective ou communautaire). Le questionnaire que les chercheurs ont développé afin de mesurer l'ampleur de l'AP s'intitule le « *Questionnaire ACE* » (ACE-Q) et comprend 13 questions (une question par type d'adversité (abus physique, sexuel et verbal, abus d'alcool ou de drogue par un parent, avoir grandi avec un parent incarcéré, avoir grandi avec un parent souffrant d'un problème de santé mentale, avoir été témoin de violence dans le foyer familial, n'avoir eu qu'un seul ou aucun parent, avoir été négligé physiquement ou émotionnellement, avoir vécu de l'intimidation, de la violence civile ou collective) où un point est accordé pour chaque catégorie, procurant un score de 0 à 13 selon le nombre d'AP vécus entre la naissance et 18 ans. Leurs résultats démontrent que la majorité (65%) des individus présente un score équivalent ou supérieur à 1 et que 25% rapportent un score équivalent ou supérieur à 2 au ACE-Q (Felitti et al., 1998).

L'objectif premier de l'étude épidémiologique ACE était d'évaluer l'association entre l'AP et la santé et le bien-être à l'âge adulte (autant des sujets sains que certains souffrant de maladies physiques ou mentales). En mesurant l'AP ainsi qu'une multitude de désordres physiques et psychologiques chez plus de 17 000 américains, les chercheurs ont démontré que l'exposition à l'AP est associée à un risque de 4 à 12 fois plus élevé de présenter des désordres physiques et psychologiques, et ce, particulièrement chez les individus présentant un score équivalent ou supérieur à 4 au ACE-Q. En termes de désordres physiques, les résultats de l'étude démontrent que l'AP est associée aux maladies cardiovasculaires (haute pression, arrêts cardiovasculaires), au diabète de type II et à l'obésité abdominale (Felitti et al., 1998), qui sont tous des désordres associés au stress chronique (Dimsdale 2008).

Au niveau des désordres psychologiques, l'étude montre que les individus ayant été exposés à plus de 4 formes d'AP sont particulièrement à risque de développer des troubles mentaux à l'âge adulte. Particulièrement, on note chez ces individus un niveau élevé de dépression, d'anxiété, de trouble de stress post-traumatique (TSPT), de suicides et d'abus de substance (Felitti et al., 1998). Ainsi, comme les études menées sur l'impact des événements traumatiques sur la santé mentale, l'étude ACE a démontré que l'exposition à un nombre élevé d'AP est associée au développement de psychopathologies associées au stress chronique à l'âge adulte.

4.2.2 Accumulation de l'AP et axe HPS

Par la suite, plusieurs chercheurs ont tenté de vérifier si l'accumulation de diverses formes d'AP pourrait entraîner différents effets sur l'axe HPS chez les enfants et les adultes exposés à l'AP (Pervanidou 2008). À ce jour, les études testant ce modèle ont rapporté des résultats mitigés à la fois pour le cortisol basal (Gonzalez et al. 2009; Monteleone et al. 2018) et réactif (Elzinga et al. 2008; England-Mason et al. 2017; Lovallo et al. 2012). Récemment, Ouellet-Morin et collaborateurs (2019) ont démontré que ces résultats mitigés pourraient être expliqués par la présence d'une association en U inversé entre l'accumulation de l'AP et la réactivité cortisolaire. En fait, les chercheurs ont constaté que les adultes rapportant un faible nombre d'AP et celles rapportant un nombre élevé d'AP présentaient une réactivité diminuée au TSST, par opposition à celles qui avaient accumulé un nombre modéré d'événements d'AP (Ouellet-Morin et al. 2019). Ces résultats permettent de croire que l'association entre l'accumulation d'AP et la réactivité cortisolaire ne soit pas linéaire, ce qui pourrait en partie expliquer les résultats mitigés qui ont été obtenus dans le passé quant au lien entre l'accumulation de l'AP et l'activité de l'axe HPS.

Ce modèle n'explique cependant pas à lui seul l'ensemble de la variabilité des résultats qui ont été trouvés et de plus amples études sont nécessaires afin de mieux comprendre les effets de l'AP sur le système physiologique de stress des enfants et des adultes exposés à l'AP.

Conséquemment, un autre modèle qui a été proposé se fonde quant à lui sur les trajectoires développementales des régions cérébrales nécessaires à la régulation de l'axe HPS afin d'expliquer cette variabilité : le modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009).

4.2 Le modèle du cycle de vie

En effet, tel que mentionné plus haut, trois régions cérébrales sont essentielles à la régulation de l'axe HPS: l'hippocampe (Herman, McKlveen, Solomon, Carvalho-Netto, & Myers, 2012), l'amygdale (Reul and Kloet 1985) et le cortex préfrontal (Diorio, Viau, and Meaney 1993). Leur fonctionnement adéquat s'avère donc nécessaire afin de réguler la réponse de stress. Or, plusieurs études ont démontré que ces régions ne se développent pas à la même vitesse chez les humains (pour une revue sur le sujet, voir (Lupien et al., 2009)). Après la naissance, bien que l'axe HPS soit développé et complètement actif, toutes les structures cérébrales ne le sont pas. Contrairement à certains animaux, le cerveau humain complète son développement dans les premières années de la vie, ne possédant à la naissance que le quart du poids qu'il aura à l'âge adulte (Russell 1968). Chez l'individu en santé, le volume hippocampique est en expansion jusqu'à l'âge de 2 ans, l'amygdale complète son développement beaucoup plus tard, soit vers l'âge de 20 ans (Lupien et al., 2009). Le cortex préfrontal ainsi que la connexion frontoamygdalienne, quoique présents à la naissance, se développent majoritairement entre l'âge de 8 à 29 ans (Giedd et al. 1996).

Ces données ont mené à la formulation du modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009), selon lequel ces régions du cerveau pourraient être plus sensibles à la sécrétion chronique d'hormones de stress étant donné la présence de récepteurs à GCs sur ces dernières. Selon ce modèle, l'exposition au stress chronique durant ces fenêtres de vulnérabilité pourrait mener à une altération du développement et/ou des fonctions cognitives soutenues par la (ou les) région(s) cérébrale(s) en développement au moment où l'AP survient. Chez l'animal, il a d'ailleurs été

montré que la sécrétion chronique de cortisol engendrait une modification de la morphologie (par exemple ; du volume) et des fonctions de ces structures cérébrales (Lupien et al., 2009).

En résumé, alors que le modèle de l'accumulation suggère qu'il importe de considérer le *nombre* d'AP auquel un individu a été exposé afin de mieux comprendre les effets de l'AP sur l'axe HPS à l'âge adulte, le modèle du cycle de vie souligne l'importance de considérer le *moment* où l'AP a eu lieu en fonction des trajectoires développementales de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal. Ce dernier mène à penser qu'une variable jamais prise en compte dans les études précédentes pourrait être une variable très importante à prendre en compte dans les études futures : celle de l'âge minimal d'exposition à l'AP.

PARTIE 5 : ÂGE MINIMAL D'EXPOSITION À L'ADVERSITÉ PRÉCOCE

En effet, une façon de mesurer le modèle du cycle de vie chez l'humain serait de considérer l'âge de la première exposition à l'AP en fonction des trajectoires développementales de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal. Ainsi, il est possible de croire qu'être exposé à l'AP pour la première fois à 2 ans (moment où l'hippocampe est en développement) n'aura pas les mêmes effets qu'être exposé à 10 ans (développement du cortex préfrontal). Certaines études ont d'ailleurs montré que l'âge d'exposition à l'AP influençait le développement de psychopathologies associées au stress chronique ainsi que celui des régions cérébrales associées à la régulation de l'axe HPS. Une étude a par exemple montré que les femmes ayant subi un traumatisme avant l'âge de 12 ans avaient un risque accru de dépression majeure, tandis que celles ayant subi un traumatisme entre 12 et 18 ans avaient un risque plus élevé de TSPT suivant l'exposition à un événement à caractère traumatique subséquent (Maercker et al. 2004). Une autre étude a quant à elle démontré que l'exposition répétée à l'abus sexuel était associée à un petit volume hippocampique lorsqu'elle advenait tôt durant l'enfance, mais à un petit volume du

cortex préfrontal si les abus se produisaient durant l'adolescence (Teicher, Tomoda, and Andersen 2006).

Quoique peu d'études aient été menées en lien avec l'âge d'exposition à l'AP et le développement ultérieur de la psychopathologie, les études quant au timing d'exposition au stress chronique durant le stade prénatal abondent. En effet, certains scientifiques se sont afférés à mieux comprendre le rôle du stade gestationnel dans l'association entre le stress chronique prénatal (i.e. celui vécu par la mère) et la prédiction de la psychopathologie suite à la naissance. Par exemple, une étude longitudinale conduite depuis la crise du verglas au Québec en 1998 (un moment particulièrement stressant pour la majorité des Québécois) ont montré que le stade gestationnel au cours duquel la femme enceinte a été exposé à cet événement stressant s'avérait être un prédicteur différentiel du fonctionnement émotionnel et cognitif de l'enfant suite à sa naissance (King and Laplante 2005). Couplées aux études sur l'âge d'exposition à l'AP chez l'enfant, ces évidences suggèrent que le moment d'exposition à l'adversité puisse contribuer (ou non) au développement de vulnérabilité différentielle à la psychopathologie.

Mises ensemble, ces données scientifiques suggèrent que l'âge d'exposition à l'AP est un modulateur important de l'association entre l'AP et l'axe HPS à l'âge adulte. Cela dit, aucune étude n'a à ce jour mesuré l'impact de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur le fonctionnement de l'axe HPS adulte.

5.1. Une nouvelle approche permettant de tester le modèle du cycle de vie

Afin de tester cette hypothèse, il est possible de comparer le cortisol basal et réactif d'adultes en santé ayant été exposé à l'AP pour la première fois durant le développement de l'hippocampe, vs.

pendant le développement de l'amygdale, vs. pendant le développement du cortex préfrontal (et de la connexion frontoamygdalienne). Or, puisque le développement de ces régions cérébrales se chevauche à certains égards (par exemple, le développement de l'amygdale chevauche celui de l'hippocampe et du cortex préfrontal, il importe de définir certains âges clés. Nous avons donc procédé de la façon suivante :

1) 0 – 2 ans : Développement de l'hippocampe

Comme mentionné ci-dessus, l'hippocampe se développe principalement à partir de la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans (Lupien et al., 2009). Il est donc possible de croire qu'une première exposition à l'AP entre 0 et 2 ans mènerait à une altération des fonctions hippocampiques à l'âge adulte (**Figure 2**).

2) 3 – 7 ans : Développement de l'amygdale

L'amygdale se développe quant à elle entre la première année de vie et l'âge de 20 ans (Lupien et al., 2009), ce qui chevauche la trajectoire développementale de l'hippocampe (0 – 2 ans) et du cortex préfrontal (8 – 29 ans). L'intervalle de 3 à 7 ans représente donc une fenêtre où l'amygdale est toujours en développement, mais pas l'hippocampe (dont le développement est terminé) ni le cortex préfrontal (dont le développement n'est pas encore commencé), ce qui pourrait mener à une altération spécifique des fonctions amygdaliennes chez l'adulte (**Figure 2**).

3) 8 ans et + : Développement du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne

À partir de 8 ans, le cortex préfrontal débute son développement, et ce, jusqu'à l'âge de 29 ans (Giedd et al., 1996; Lupien et al., 2009). L'âge de 8 ans représente aussi le développement de la connexion frontoamygdalienne, qui permet une inhibition de l'amygdale via le cortex préfrontal (Lupien et al., 2009). Un âge minimal d'exposition à l'AP à 8 ans ou plus pourrait donc moduler

à la fois les fonctions soutenues par le cortex préfrontal de même que celles soutenues par la connexion frontoamygdalienne (**Figure 2**).

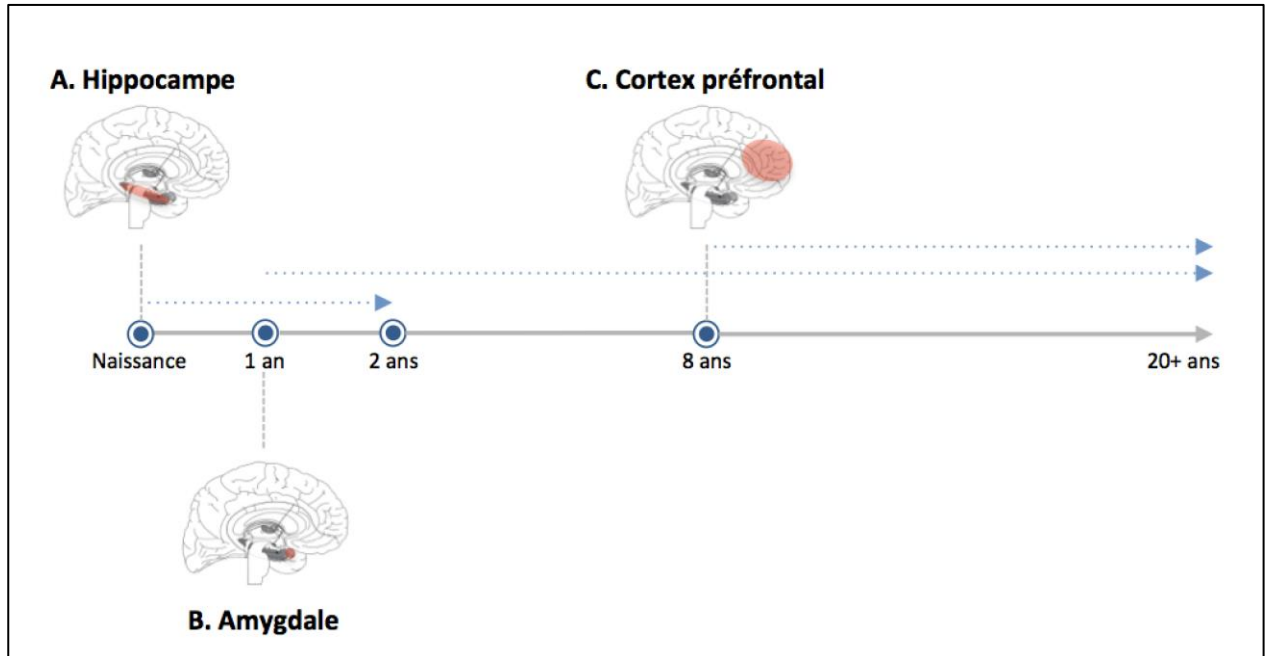


Figure 2. Trajectoires développementales de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal.

A. L'hippocampe débute son développement à la naissance et le complète vers l'âge de 2 ans. **B.** L'amygdale débute son développement dans la première année de vie et le termine vers l'âge de 20 ans. **C.** Le cortex préfrontal débute son développement tardivement, soit vers l'âge de 20 ans, et le termine après l'âge de 20 ans (vers 29 ans). Entre 1 an et 2 ans, il y a donc chevauchement du développement de l'hippocampe et de l'amygdale. Entre l'âge de 8 ans et 20 ans, il y a chevauchement du développement de l'amygdale et du cortex préfrontal.

Quoiqu'il soit possible de croire qu'une première exposition à l'AP à 0 – 2 ans, 3 – 7 ans ou après 8 ans aura des effets différentiels sur les patrons cortisolaires adultes, il est difficile d'anticiper la direction de cette dérégulation puisqu'aucune étude préalable n'a testé cette

hypothèse. De plus, il importe de comparer ce modèle novateur au modèle classique de l'accumulation de l'AP.

PARTIE 6 : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIF

La direction de l'association entre l'exposition à l'AP et le fonctionnement de l'axe HPS chez l'adulte est mitigée. Alors que le modèle de l'accumulation suppose qu'un cumul différentiel d'AP mène à différents patrons de cortisol basal et réactif chez l'adulte, le modèle du cycle de vie stipule que l'âge de la première exposition à l'AP pourrait moduler le cortisol basal et réactif de façon différentielle en fonction des régions cérébrales qui sont en développement au moment de l'AP. L'objectif du premier article de la présente thèse était donc de comparer le modèle classique de l'accumulation de l'AP à celui du modèle du cycle de vie dans la prédiction du cortisol basal et réactif chez l'adulte en santé.

Il importait avant tout de valider une procédure afin de quantifier l'âge d'exposition à l'AP en fonction des trajectoires développementales des régions cérébrales d'intérêt : l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal. Les objectifs spécifiques de l'étude #1 étaient donc de :

1. Valider le modèle du cycle de vie en mesurant l'âge minimal d'exposition à l'AP ;
2. Comparer ce modèle à celui du modèle classique de l'accumulation de l'AP en comparant le cortisol basal et réactif d'adultes en santé ayant accumulés divers degrés d'AP et y ayant été exposé pour la première fois à différents âges.

CHAPITRE 2 – ARTICLE 1

Préface

En se basant sur le modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009), le but de la première étude doctorale (accepté pour publication à *Psychoneuroendocrinology*) présentée au chapitre 2 était de déterminer si l'âge minimal d'exposition à l'AP modulait le cortisol basal et réactif d'adultes en santé, et ce, en comparaison avec l'accumulation de l'AP telle que mesurée par le ACE-Q chez des adultes en santé.

Contribution des auteurs

J'ai élaboré le protocole de recherche avec Sonia Lupien. J'ai été en charge du recrutement des participants, avec l'aide de Victoria Wolosianski. Victoria Wolosianski, Sarah Leclaire et moi-même avons participé à la collecte de données. Sarah Leclaire, Charlotte Longpré et Rebecca Chernik ont aidé pour l'administration du stress psychosocial. J'ai analysé les résultats et rédigé le manuscrit avec l'aide de Marie-France Marin, de Robert-Paul Juster et de Sonia Lupien.

Early Childhood Adversity and HPA Axis Activity in Adulthood:

The Importance of Considering Minimal Age at Exposure

Catherine Raymond^{1,2,*}, Marie-France Marin^{1,3}, Victoria Wolosianski¹, Audrey-Ann Journault^{1,4},
Charlotte Longpré^{1,4}, Sarah Leclaire¹, Rebecca Cernik^{1,5}, Robert-Paul Juster^{1,5} & Sonia. J.
Lupien^{1,5}

Psychoneuroendocrinology (accepted)

¹ Center for Studies on Human Stress, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Research Center, CIUSSS Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Department of Neurosciences, Université de Montréal

³ Department of Psychology, Université du Québec à Montréal

⁴ Department of Psychology, Université de Montréal

⁵ Department of Psychiatry and Addiction, Université de Montréal

Keywords: Early adversity; Minimal age at exposure; Diurnal cortisol; Cortisol reactivity

Acknowledgments

This study was supported by a Foundation Grant from the Canadian Institute for Health Research to SJL and by a doctoral studentship from the same agency to CR. The work of SJL is supported by a Canada's Research Chair on Human Stress. The Research Center of the Mental Health Institute of Hospital Louis-H. Lafontaine is supported by an infrastructure grant from the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQ-S). We also wish to express our gratitude to Jules Dugré and Francelyne Jean Baptiste for their help with statistical analyses.

Abstract

Early adversity (EA) modulates stress hormone secretion in mixed directions. The Accumulation Model suggests that the number of EA predicts patterns of cortisol dysregulations, while the Life Cycle Model of Stress highlights the importance of considering the timing at which EA began, given that brain regions sensitive to stress hormones follow distinct developmental trajectories. We aimed to test these two models in 85 healthy men and women, aged 21 to 40 years old who reported having been exposed to EA during childhood. Participants were grouped based on the number of EA events to which they were exposed during their lifespan (Accumulation Model) and the age of first exposure to EA (Life Cycle Model). Diurnal and stress-induced reactive cortisol secretion were measured in all participants. Results showed that although the number of EA was not associated with patterns of basal or reactive cortisol secretion, adults first exposed to EA between the ages of 3 and 7 – an important time window for amygdala development – showed greater cortisol awakening response and lower cortisol reactivity relative to those first exposed to EA before 3 or after 7. These results provide support for the Life Cycle Model of Stress and highlight the importance of considering minimal age at exposure to EA when assessing the effects of early adversity on patterns of cortisol secretion.

1. Introduction

Early adversity (EA) refers to a condition that threatens the satisfaction of needs and main goals of the individual, constrains his/her development, and leads to prolonged stress (Cicchetti & Toth, 1995). Exposure to EA has repeatedly been shown to alter the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, for which cortisol is the main end-product (Sapolsky et al., 2000). Cortisol follows a circadian rhythm, with levels being high in the morning and reaching their peak about 30 to 60 minutes following awakening (i.e., cortisol awakening response; Steptoe, 2010) and gradually decreasing throughout the day. Besides the diurnal profile of cortisol, stress-induced reactive cortisol secretion represents another way to assess HPA axis activity.

Studies assessing the effects of EA on cortisol secretion show mixed findings. When measuring diurnal cortisol, some studies report that children (Carrion et al., 2002; Cicchetti & Rogosch, 2001) and adolescents (Beilis & Putnam, 1994) exposed to EA tend to present hypercortisolism (Carlson & Earls, 1997; Kertes et al., 2008; Bernard et al., 2015; Bruce et al., 2009; Fisher et al., 2000), whereas adults exposed to EA as children tend to present hypocortisolism (Vegt et al., 2009; but see Weissbecker et al., 2006; Engert et al., 2011; Nicolson et al., 2010). In terms of cortisol reactivity, a similar pattern of results has been found with children exposed to EA exhibiting increased cortisol reactivity (Lupien et al., 2011), whereas adults exposed to EA showed a blunted cortisol reactivity profile (Carpenter et al., 2007). Taken together, these earlier findings suggest an age effect where cortisol dysregulations observed in children exposed to EA are different from the cortisol dysregulations observed in adults who were exposed to EA during childhood. It has been proposed that the hyperactive cortisol profiles observed during childhood might evolve into hypoactive profiles during adulthood in order to protect the brain against the potential deleterious effects of chronic cortisol secretion on brain functions (called the 'Protection Hypothesis' by Fries, Hesse, Hellhammer, & Hellhammer, 2005).

Given their older age, adults can accumulate more adversities over time than children. This adaptation may lead to the differential patterns of cortisol dysregulations observed in adults compared to children. This 'Accumulation Model' (Pervanidou, 2008) has been tested by the group of Felitti et al., 1998. Results from these studies showed that adults exposed to four types or more of EA over their lifespan presented increased risk of suffering from stress-related psychopathologies such as anxiety, depression and post-traumatic disorder (Anda et al., 2002, 2007; Chapman et al., 2004; Edwards et al., 2003, 2007; Remigio-Baker et al., 2014). However, other studies measuring patterns of cortisol secretion have reported mixed effects of EA accumulation for both diurnal (Gonzalez et al., 2009; Monteleone et al., 2018) and reactive cortisol profiles (Elzinga et al., 2008; England-Mason et al., 2017; Lovallo et al., 2012). According to Ouellet-Morin and colleagues (2019), some of these mixed findings can be explained by the presence of an inverted-U shape function between EA accumulation over time and patterns of cortisol secretion. Ouellet-Morin et al (2019) found that individuals who were exposed to low and high number of EA over their lifespan presented blunted cortisol reactivity as opposed to those who accumulated a moderate number of EA events (Ouellet-Morin et al., 2019).

Another way to explain the discrepancies in patterns of cortisol secretion in children and adults exposed to EA is through the timing of exposure to adversities as a function of brain development (Ouellet-Morin, 2008; Lupien et al., 2009). The hippocampus (Herman, McKlveen, Solomon, Carvalho-Netto, & Myers, 2012), the amygdala (Reul & Kloet, 1985), and the prefrontal cortex (Diorio et al., 1993), all have high density of glucocorticoid receptors, and are involved in the regulation of the HPA axis (Herman et al., 2003). These regions follow different developmental trajectories, where the volume of the hippocampus expands from birth until the age of 2, the amygdala from the first year of life until around age 20, and the prefrontal cortex mainly develops between the ages of 8 and 29 (Lupien et al, 2009, Giedd et al., 1996). The 'Life Cycle Model of Stress' (Lupien et al, 2009), suggests that there might be sensitive periods during which developing brain regions would be most susceptible to effects of EA. In support of this

hypothesis, Maercker and colleagues (2004) reported that women who experienced trauma before the age of 12 years had increased risk for major depression, whereas women who experienced trauma between 12 and 18 years old had higher risk of post-traumatic stress disorder (Maercker et al., 2004). Another study reported that repeated episodes of sexual abuse during childhood were associated with reduced hippocampal volume, but also with reduced prefrontal cortex volume if the abuse occurred during adolescence (Teicher et al., 2006). To this day, no study has tested the presence of differential patterns of cortisol secretion as a function of the brain regions under development at the time of exposure to EA.

The goal of this study was to test the Accumulation Model and Life Cycle Model of Stress in adults participants who reported being exposed to adversities early in life. In all participants, we assessed both diurnal and reactive cortisol functioning. The Accumulation Model predicted the presence of a linear (Pervanidou, 2008) or inverted-U (Ouellet-Morin et al., 2019) shape function between EA and patterns of cortisol secretion. The Life Cycle Model of Stress predicted different cortisol profiles as a function of whether individuals were first exposed to EA during the development of the hippocampus, the amygdala and the prefrontal cortex. However, we did not predict a direction for these effects given the lack of studies investigating this question.

2. Methods and materials

2.1 Participants

Participants who were exposed to early adversity were recruited through advertisements posted on local websites as well as in different universities in Montreal. Fifty-three naturally cycling women and 32 men aged 21 to 40 ($M = 28.28, \pm 5.56$) participated in a two-session protocol, occurring 14 days apart. The ethics committee of the Research Centre of the Institut universitaire

en santé mentale de Montréal approved this study and all participants provided written informed consent to take part in the study.

Prospective participants contacted a study staff member and were screened over the phone to make sure that they did not suffer from any physiological or psychological conditions that could confound our results. Specifically, we ensured that participants did not have any history of neurological, cardiovascular or psychiatric disorders (ex. diagnosed depression, schizophrenia, personality or anxiety disorders), drug use, tobacco use, and general health problems. We excluded participants taking medications or oral contraceptive use among women.

Participants were screened for early adversity over the phone (see section 2.2.1). Eligible participants were then scheduled for two visits at the laboratory, at a 2-week interval period, between 1:30p.m. and 4:30p.m. to control for the circadian rhythm of cortisol (Edwards et al., 2001). Given the known interaction between the HPA axis and the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, all women performed the second testing session during the luteal phase of their menstrual cycle (based on women's self-reports on their last menstruation and their menstrual cycle length) to minimize sex differences in cortisol reactivity (Kudielka et al., 2009).

2.2. Questionnaires and Tasks

2.2.1 Assessment of early adversity: Adverse Childhood Experience Questionnaire: During the phone screening, the international version of the Adverse Childhood Experiences Questionnaire (ACE-Q; World Health Organization, 2014) was administered to all eligible participants to assess exposure to EA. The ACE-Q is a validated 13-item questionnaire that assesses the following types of EA: physical, sexual, and emotional abuse, neglect, environmental disaster, household dysfunctions such as witnessing violence, parental separation, death or mental illness, substance

abuse, bullying, as well as collective and community violence. The participant must answer ‘yes’ or ‘no’ to each item. To assess the minimal age at exposure to EA as well as duration of exposure to EA, we added two questions to every item of the ACE-Q. Therefore, when a participant answered that he/she was exposed to a subtype of adversity, we asked the participant to specify at what age the specific EA type began and at what age it ended.

2.2.2 Beck Depression Inventory: Depressive symptoms were assessed with the Beck Depression Inventory-II (BDI-II; Beck et al., 1988), which is a 21-item self-reported questionnaire assessing depressive symptoms that occurred in the past two weeks. The BDI assesses depressive symptoms with statements ranging from 0 to 3 in terms of intensity. A meta-analysis showed that this instrument has a test–retest reliability ranging from $r = 0.60$ to 0.83 , and a Cronbach's alpha of 0.81 for non-psychiatric participants (Beck et al., 1988). In this study, we used the sum score of the BDI-II, with higher scores indicating more severe symptoms.

2.2.3 State-Trait Anxiety Inventory: Trait anxiety was assessed with the State-Trait Anxiety Inventory for adults (STAI-Y; Spielberger & al., 1983). This questionnaire consists of 40 items and is divided into two subscales: Trait and State anxiety. The Trait subscale measures anxiety as a personality trait. As a result, these questions must be answered in a general sense and not with regards to a particular situation. This subscale consists of 20 questions that are answered on a scale ranging from 1 to 4 (1 meaning ‘hardly ever’ and 4 being ‘almost always’), where a high score indicates a high level of anxiety in general. In this study, only the sum score of the Trait subscale was used. The test–retest reliability for the Trait subscale is $r = 0.86$ and the internal consistency is 0.90 (Spielberger & al., 1983).

2.2.4 Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress: Self-reported chronic stress was assessed with the 30-item French version of the Trier Inventory for the Assessment of Chronic

Stress (TICS; Schulz, 1995). The TICS consists of 30 items that are answered on a five-point Likert scale (never to very often) and is divided in ten sub-scales: “work overload”, “work discontent”, “overextended at work”, “performance pressure at work”, “worry propensity”, “social overload”, “social tension”, “lack of social recognition”, “performance pressure in social interactions”, and “social isolation”. We combined the sub-scales into a single index measure representing chronic stress. Test-retest reliability ranges from $r = .60$ to $.91$, while internal consistency ranges from Cronbach's $\alpha = .61$ to $.93$ (Juster et al., 2010; Petrowski et al., 2012).

2.2.5 Health behaviors: During the phone interview, participants were asked about the number of alcoholic drinks they consumed on average weekly. In order to calculate the body mass index (BMI), they were also asked to provide their weight and height in order to calculate their BMI (kg/m^2).

2.2.6 Diurnal Cortisol: To assess diurnal cortisol, participants collected saliva samples at home on three non-consecutive days (two weekdays and one weekend day), as proposed by a consensus experts' guidelines (Stalder et al., 2016). On each of these three days, participants had to provide 5 saliva samples (upon awakening, 30 min after awakening, 2p.m., 4p.m. and at bedtime). These five-time points effectively represent the circadian rhythm of cortisol patterns (Ryan et al., 2016).

2.2.7 Reactive Cortisol: To assess reactive cortisol profile, participants were exposed to the Trier Social Stress Test (TSST), a validated psychosocial stress paradigm used to induce physiological and psychological stress reactivity (Kirschbaum et al., 1993). In short, the TSST involves an anticipation phase (10 minutes) and a test phase composed of 10 minutes of public speaking. The test phase involves a mock job interview (5 minutes) followed by a mental arithmetic task (5 minutes). Throughout their performance, participants face a one-way mirror (‘Panel-out’ version). These two individuals are introduced to the participants as being behavioral experts.

The reason why we opted for the 'Panel-out' version of the TSST is that the students who acted as judges were often younger than participants and the age of the judges was shown to affect the amount of socio-evaluative threat induced by the TSST (Goodman et al., 2017). In this manner, we wanted to control for such potential confounding variable by limiting to a minimum the contact between the participant and the judges.

2.3. General protocol

Upon their arrival at the laboratory for their first visit, and after giving their written consent, participants received instructions for their cortisol sampling at home. They had 14 days to provide their saliva samples and complete the questionnaires (BDI-II, STAIT-T, TICS) at home. They were also given a logbook which contained a section for participants to record the time and day at which the sample was taken. Participants were also provided with a Medication Event Monitoring System (MEMS™, AARDEX Ltd, Sion, Switzerland), which allowed assessing participants' compliance by recording sampling time for each sample (see Hall et al., 2011 for details and overview of the method). Participants were asked to freeze the samples at home until their next visit to the laboratory.

Two weeks after the first visit, participants came back to the laboratory and brought their saliva samples with them. They were then exposed to the Trier Social Stress Test (TSST). Saliva samples were collected at 10-minute intervals throughout the session, for a total of six measures. Participants also completed additional tasks, but these are not discussed in the current paper.

2.4 Initial treatment of data

2.4.1. Compliance for saliva sampling at home: The MEMS log information was analyzed to detect non-compliant participants (1,80% of the participants in this study), which were removed from the study. Compliance criteria were based on Kudielka and colleagues (2003).

2.4.2 Group formation: Accumulation of EA: ‘Accumulation’ of EA was assessed using the summed score from the ACE-Q. Based on the study conducted by Ouellet-Morin and colleagues (2019), we split the sample into three groups according to the ACE-Q summed scores, which range from 0 to 13. Tertiles were chosen to enable a similar number of individuals in each group. Three groups were derived from these tertiles: low EA (scores 1-3), moderate EA (scores 4-6) and high EA (scores 7+).

2.4.3 Group formation: Minimal age at exposure to EA: Based on the information collected during the phone interview, we categorized the participants in three different groups based on the age at which the first EA occurred: between 0 and 2 years old (during hippocampal development), thereafter named “Infancy”; between 3 and 7 years old (during amygdala development), thereafter named “Early childhood” or after 8 years old (during the development of the prefrontal cortex + amygdala) thereafter named “Childhood/Adolescence”.

2.4.4 Duration of exposure to EA: To account for the duration of exposure to EA, we created a continuous variable by subtracting the minimal age at which EA started from the maximal age at which it ended.

2.4.5 Salivary cortisol assessment: At the end of the study, assays were conducted at the Saliva Laboratory of the Center for Studies on Human Stress (<http://humanstress.ca/saliva-lab/general-information/>). Frozen samples were brought to room temperature and centrifuged at $1500 \times g$ (3000 rpm) for 15 min. High-sensitivity enzyme immunoassays were used (Salimetrics®, No. 1-3102, sensitivity: 0.012–3 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Inter-assay and intra-assay coefficients of variance were 5.3%–12.4%. All assays were duplicated and averaged. The protocol used to assess cortisol concentrations is described in full details elsewhere (Juster et al., 2012).

2.5 Statistical analyses

Cortisol data were first examined for potential outliers via studentized residuals, where residuals $\geq \pm 3.29$ were considered as outliers. Thereafter, outliers were Winsorized (Lien & Balakrishnan, 2005). No outlier was found for diurnal cortisol concentrations. For reactive cortisol levels, three participants exhibited extreme values (for the Accumulation Model, two of them were in the ‘Low EA’ group, one in the ‘Moderate EA’ group; for the Minimal age at exposure Model, all outliers were in the ‘Childhood/Adolescence’ group). One participant exhibited an extreme value on the ‘-10min’ sample. The two other outliers exhibited extreme values on the ‘+30min’ sample. To make sure that the Winsorizing procedure did not influence the results, analyses were reconducted without these participants. The obtained results remained the same and so Winsorized data are presented.

For the accumulation groups, we compared low EA to moderate EA to high EA using ANOVAs. For the minimal age at exposure, we aimed to compare groups (Infancy; Early childhood; Childhood/Adolescence) based on the age at which they were first exposed to EA. First, we conducted two MANOVAs (one for the accumulation model, one for minimal age at exposure) to assess whether groups differed on the BDI-II, STAI-T and the TICS. We also conducted two MANOVAs to verify whether groups differed on health behaviors (alcohol consumption and

BMI). Basal diurnal (awakening, +30, 2p.m., 4p.m., bedtime) and reactive cortisol (10 minutes before the TSST and; 0, 10, 30 and 40 minutes post TSST) concentrations were used as within-subject variable for each grouping variable. Given the demonstrated influence of sex on the HPA axis, and given the fact that our groups were not equivalent in terms of sex, we included sex as a covariate in all analyses pertaining to cortisol. We then reran these analyses by adding ‘duration of exposure’ to EA as a covariate.

Finally, to compare the competing models, Goodness of fit statistics were conducted (R2 and Akaike’s information criterion (AIC; (Johnson et al., 2013)).

3. Results

3.1. Exposure to early adversity

In our sample, the mean score on the ACE-Q was 4.6 (min = 1; max = 11; ± 2.25 ; see Table 1 for participants’ distributions between groups). For the analyses pertaining to the ‘accumulation’ of EA, analyses confirmed the expected group differences on the ACE-Q summed score [$F(2,84) = 235.681$; $p < .0001$], with all three groups differing from each other (all p s $< .0001$; see Table 1 means and SDs). Groups also differed with regards to minimal age of exposure to EA [$F(2,84) = 6.365$; $p = .003$], with the ‘low EA’ group having been exposed to EA later as opposed to the ‘moderate EA’ ($p = .030$) and ‘high EA’ ($p = .004$) groups. Groups also differed in duration of exposure to EA [$F(2,84) = 8.552$; $p < .0001$], with the ‘low EA’ group having been exposed to EA for a shorter period of time as opposed to the ‘high EA’ ($p = .001$) and the ‘moderate EA’ groups ($p = .009$; see **Table 1** for means and SDs).

For the analyses pertaining to the ‘minimal age at exposure’, analyses confirmed that each group differed from each other in minimal age of exposure [$F(2,84) = 223.450$; $p < .0001$] (all $ps < .0001$; see Table 1 for means and SDs). Analyses also revealed group differences in accumulation of EA (ACE-Q summed score) [$F(2,84) = 5.119$; $p = .008$], with the ‘Childhood/Adolescence’ group presenting lower accumulation of EA as opposed to the ‘0-2 years old’ group ($p = .007$). All three groups significantly differed from each other with regards to duration of exposure to EA [$F(2,84) = 29.893$; $p < .0001$], with the ‘0-2 years old’ group presenting the longest duration of exposure and the ‘Childhood/Adolescence’ group the shortest one ($ps < .004$; see **Table 1** for means and SDs).

3.2. Socioemotional traits and health behaviors

Accumulation of EA: The MANOVA revealed no effect of group for the BDI-II [$F(2,84) = 1.764$; $p = .178$], the STAI-Trait [$F(2,84) = .457$; $p = .635$], nor the TICS [$F(2,84) = .438$; $p = .647$]. In terms of health behaviors, groups did not differ in alcohol consumption [$F(2,84) = 2.158$; $p = .126$] or BMI [$F(2,84) = 1.216$; $p = .305$] (see **Table 2A** for details).

Minimal age at exposure: The MANOVA revealed no effect of group for the BDI-II [$F(2,84) = 1.627$; $p = .203$], the STAI-Trait [$F(2,84) = .815$; $p = .447$], nor the TICS [$F(2,84) = .615$; $p = .543$]. In terms of health behaviors, groups did not differ in alcohol consumption [$F(2,84) = .259$; $p = .773$] or BMI [$F(2,84) = 1.423$; $p = .250$] (see **Table 2B** for details).

A.	Low EA	Moderate EA	High EA	<i>p</i>
N (women)	31 (19)	39 (22)	15 (12)	
Mean (SD)				
Age	27.19 (5.63)	28.54 (5.11)	29.87 (6.45)	.272
ACE-Q summed score	2.29 (0.74)*	5.08 (0.84)*	8.13 (1.19)*	< .001
Minimal age at exposure to EA	6.97 (4.34)*	4.26 (4.44)	2.53 (3.20)	.003
Duration of exposure to EA	6.10 (4.33)	9.25 (4.48)	11.27 (3.65)*	< .001
B.	Infancy	Early childhood	Childhood/Adolescence	<i>p</i>
N (women)	30 (23)	25 (15)	30 (15)	
Mean (SD)				
Age	27.73 (5.20)	28.32 (6.11)	28.80 (5.58)	.575
ACE-Q summed score	5.36 (2.20)	4.84 (2.49)	3.63 (1.73)*	.008
Minimal age at exposure to EA	0.27 (0.64)*	4.36 (0.95)*	10.10 (2.84)*	< .001
Duration of exposure to EA	12.13 (3.86)*	8.24 (3.65)*	4.97 (3.24)*	< .001
Number of EA events (Accumulation model):				
Low EA	5 (16.7%)	9 (36%)	17 (56.7%)	
Moderate EA	17 (56.7%)	10 (40%)	12 (40%)	
High EA	8 (26.7%)	6 (24%)	1 (3.3%)	

Table 1. Demographic information for the Accumulation Model grouping (A) and the Life Cycle Model grouping (B). Each panel depicts the number of participants for each group (with the number of women), as well as the mean (and corresponding standard deviation) for the

following variable: age (in years), sum score to the ACE-Q, minimal age at exposure to EA (in years), and duration of exposure to EA. The distribution of the participants as a function of both models is also presented (% of overlap between the two models). Asterisk (*) indicates significant between-group differences. Abbreviations: ACE-Q, Adverse Childhood Experience International Questionnaire; EA, early adversity; MEA; minimal age at exposure; SD, standard deviation.

A.	Low EA	Moderate EA	High EA	<i>p</i>
Socio-emotional traits				
Beck Depression Inventory II	6.93 (5.54)	8.92 (8.02)	11.58 (9.34)	.178
State Trait Anxiety Inventory - Trait	49.77 (3.12)	49.84 (4.57)	51.00 (3.98)	.635
Trier Inventory for Chronic Stress	43.93 (15.65)	45.53 (18.61)	49.50 (17.74)	.647
Health behaviours				
Alcohol intake (# of drinks/week)	1.61 (2.06)	3.19 (3.92)	4.20 (3.68)	.126
BMI	23.43 (3.36)	24.17 (2.66)	24.48 (4.70)	.305
B.	Infancy	Early childhood	Childhood/Adolescence	<i>p</i>
Socio-emotional traits				
Beck Depression Inventory II	10.46 (8.41)	8.35 (7.74)	6.93 (6.04)	.203
State Trait Anxiety Inventory - Trait	49.21 (4.09)	50.39 (4.45)	50.41 (3.44)	.447
Trier Inventory for Chronic Stress	48.07 (21.72)	45.65 (17.62)	42.97 (11.48)	.543
Health behaviours				
Alcohol intake (# of drinks/week)	3.25 (3.91)	2.40 (3.72)	2.79 (2.76)	.773
BMI	24.94 (3.32)	23.03 (2.71)	24.25 (3.73)	.250

Table 2. Socio-emotional traits and health behaviours for the Accumulation Model grouping (A) and the Life Cycle Model grouping (B). No group differences were found on the Beck Depression Inventory, the Trait subscale of the State Trait Anxiety Inventory nor on the Trier Inventory for Chronic Stress. No group differences were found on alcohol intake per week nor on the body mass index (BMI). Mean (standard deviation).

3.3. Diurnal Cortisol

For basal cortisol levels, we first tested whether there were significant differences between cortisol levels sampled on the two weekdays across all participants, but none were detected [$F(1,296) = .837$; $p = 0.833$]. Consequently, we averaged the two weekdays' cortisol measures at each timepoint to create a measure of 'weekday cortisol levels'. We then examined whether cortisol levels were different between weekdays and weekends (thereafter termed 'period') across all participants, and found no significant effect of period [$F(1, 296) = .457$; $p = .556$], nor a time x period interaction [$F(4, 296) = 2.098$; $p = .330$]. Given the absence of an interaction, we averaged weekdays and weekend values to create a mean diurnal score of the three days of sampling.

Accumulation of EA: The Time x Group ANOVA revealed a significant effect of time [$F(4,312) = 62.605$; $p < .0001$] showing that each timepoint differed from one another (all $ps < .0001$), but no effect of group [$F(2,78) = .177$; $p = .838$] nor a time x group interaction [$F(8,312) = .630$; $p = .753$] (Figure 3A). Including duration of exposure as a covariate did not change the results.

Minimal age at exposure: The ANOVA revealed a significant main effect of time [$F(4,312) = 76.717$; $p < .0001$] showing that each timepoint differed from one another (all $ps < .0001$), but no main effect of group [$F(2,78) = 1.001$; $p = .372$]. A significant time x group interaction was detected [$F(8,312) = 5.855$; $p < .0001$]. Post hoc analyses showed that groups differed significantly at +30 min after awakening [$F(2,81) = 5.577$; $p = .005$], with the 'Early childhood' group showing higher cortisol levels at +30 min after awakening when compared to the group first exposed between the ages of 0 and 2 ($p = .006$) and the group first exposed after the age of 8 ($p = .003$), who did not differ from one another ($p = .860$; **Figure 3B**). We reconducted the analysis including the 'duration of exposure' to EA as a covariate and the results did not change.

3.4. Reactive Cortisol

Accumulation of EA: The ANOVA performed on reactive cortisol levels revealed a main effect of time [$F(5,355) = 5.7567$; $p < .0001$] showing that the +20 min sample represented the peak in cortisol increase, significantly differing from the -10min ($p = .018$), 0min ($p = .001$) and +40min ($p = .001$) samples. No main effect of group [$F(2,71) = .257$; $p = .774$] nor a time x group interaction [$F(10,355) = 1.144$; $p = .328$] (**Figure 3C**) were found. Here again, including duration of exposure as a covariate did not change the results.

Minimal age at exposure: The ANOVA revealed a main effect of time [$F(5,355) = 6.901$; $p < .0001$], no main effect of group [$F(2,71) = 1.001$; $p = .372$], but a significant time x group interaction [$F(10,355) = 2.004$; $p = .032$]. Post-hoc analyses revealed that the 'Early childhood' group had lower cortisol concentrations 20 minutes after the TSST when compared with the 'Infancy' ($p = .021$) and the 'Childhood/Adolescence' ($p = .018$) groups (**Figure 3D**). Including duration of exposure as a covariate once again did not change the results.

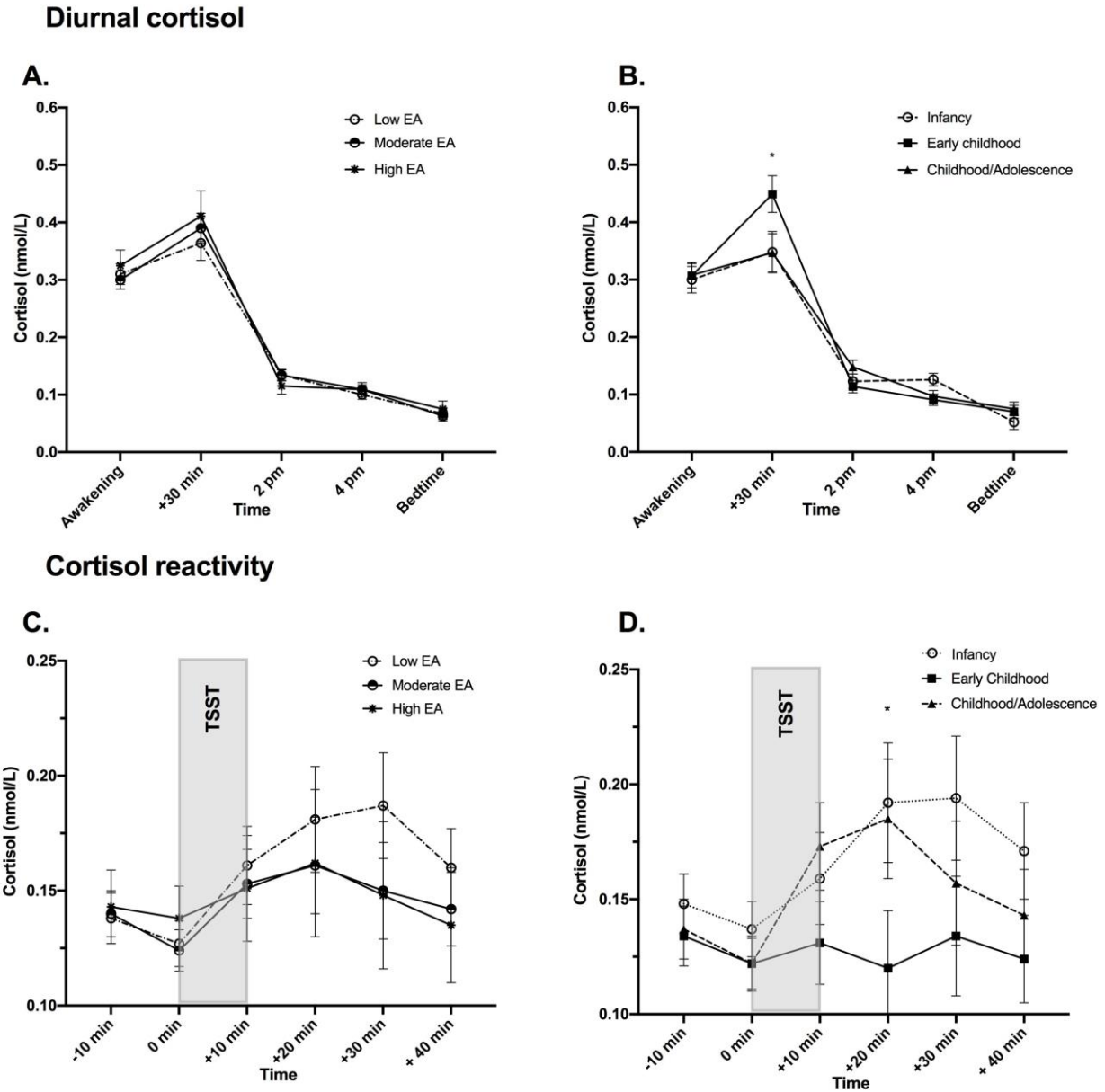


Figure 3. Mean diurnal and reactive cortisol levels as a function of the ‘Accumulation Model’ and the ‘Life Cycle Model’. The upper panel depicts diurnal cortisol concentrations of healthy adults using the Accumulation Model (A) or the Life Cycle Model (B). The lower panel depicts reactive cortisol concentrations of healthy adults using the Accumulation Model (A) or the Life Cycle Model (B). Error bars represent standard error from the mean. Asterisk (*)

indicates statistically significant between-group differences. Abbreviations: EA, early adversity; MAE, minimal age at exposure; TSST, Trier Social Stress Test. Means are adjusted for sex.

3.5. Goodness of fit

Goodness of fit tests demonstrated that the Minimal age at exposure model better predicted both diurnal and reactive cortisol levels as opposed to the Accumulation model, with lower AIC and increased R² (see Table 3 for R² and AIC indices for both models).

A.	Diurnal cortisol		
	AIC	R ²	<i>p</i>
Accumulation model	-728.1	1.6%	.630
Minimal age at exposure	-858.7	13.1%	< .001*
B.	Reactive cortisol		
	AIC	R ²	<i>p</i>
Accumulation model	-1106.7	3.1%	.328
Minimal age at exposure	-1209.5	5.3%	.032*

Table 3. Models fit statistics for diurnal and reactive cortisol. AIC: Akaike Information Criterion. (*) indicates statistical significance.

4. Discussion

The purpose of this study was to test whether basal and reactive cortisol profiles of healthy adults who report having been exposed to EA during childhood were modulated as a function of the number of EA events to which they were exposed (Accumulation Model) or the age at which they were first exposed to EA (Life Cycle Model of Stress). Our study is therefore a ‘proof of concept’ approach since we applied a methodological distinction between exposure frequency/severity (Accumulation Model) *versus* exposure initiation/duration (Life Cycle Model of Stress) and then compared and contrasted these theories with cortisol profiling.

Our study does not support the Accumulation Model. In summary, we did not find group differences with regards to diurnal and reactive cortisol levels when dividing our sample as a function of the ACE-Q summed score (low (1-3) vs. moderate (4-6) vs. high (7+) counts). We also failed to detect an inverted U shape association between EA counts and cortisol patterns such as the one reported by Ouellet-Morin and colleagues (2019), who used the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ; Bernstein et al., 2003) to assess EA. The lack of replication might be explained by the different tools that were used to assess EA in both studies, and/or by the fact that our sample was predominantly composed of women (as opposed to Ouellet-Morin and colleagues (2019) who only recruited men). It is therefore possible that the inverted U shape association between EA counts and cortisol is only noticeable in men, although this finding should be replicated. Nevertheless, this negative finding adds to the discrepancy of findings related to the Accumulation Model: while some studies report positive associations between accumulation of EA and cortisol (both reactive and diurnal), some others report negative associations or null results (for a review, Raymond et al., 2017).

Our study partly supports the Life Cycle Model of Stress. In summary, we found that individuals who were first exposed to EA between the age of 3 and 7 years (‘Early childhood’; during the

early development of the amygdala) presented an increased CAR and a blunted cortisol reactivity to the TSST when compared to those first exposed to EA between 0 and 2 years ('Infancy'; during the development of the hippocampus) or after the age of 8 ('Childhood/Adolescence'; during the development of the prefrontal cortex).

The finding that individuals exposed to EA during the early development of the amygdala present an increased CAR is interesting and could be explained by various factors. First, some studies suggest that the CAR may be a biomarker that is more sensitive to environmental demands than the whole diurnal rhythm (Clow et al., 2010) Powell & Schlotz, 2012). It is thus possible that individuals who were first exposed to EA during the development of the amygdala present increased anticipation of their day, which may serve to increase the CAR. A systematic review found that the CAR was positively associated with daily and job stress (Chida & Steptoe, 2009) and other studies found important associations between amygdala functions and anxiety-related traits such as anticipation (Hakamata et al., 2017). Although we did not measure daily anticipation, it would be interesting for future studies to address and test this specific hypothesis.

Second, other studies suggest that increased CAR might be a protective factor against the development of stress-related psychopathologies. If this is the case, it is possible that individuals exposed to EA between 3 and 7 years old (amygdala development) are more resilient when it comes to stress-related psychopathologies. Interestingly, one study showed that increased CAR predicted the use of adaptive coping strategies in healthy adults (Powell & Schlotz, 2012) and the same authors reported that the CAR moderated the association between daily life stress and distress so that increased CAR attenuated distress responses to daily challenges (Powell & Schlotz, 2012). Likewise, a recent longitudinal study by a member of our group showed that individuals who had elevated symptoms in the aftermath of trauma presented higher PTSD symptoms one month later, but only in those who had a low CAR. This suggests that high CAR

in the aftermath of trauma might protect against the development of PTSD symptoms (Marin et al., 2019). Our study included individuals who were all exposed to EA but did not suffer from any psychopathologies, suggesting that we most likely have recruited a resilient sample. It would be interesting to follow our participants longitudinally in order to verify whether minimal age at exposure to EA is a predictor of development of stress-related psychopathologies over time.

In the present study, we also found that first being exposed to EA between 3 and 7 years old was associated with a blunted cortisol reactivity to a laboratory stressor. This result is partly in line with the Acceleration Hypothesis proposed by Callaghan & Tottenham (2016) which suggests that chronic secretion of stress hormones during the sensitive period of fear system's development (including the amygdala) can impact one's ability to regulate the physiological stress response towards environmental challenges later on in life. This would confer an important evolutionary advantage for individuals to adapt and survive to adverse and stressful environments (Callaghan & Tottenham, 2016). Future studies could assess the volume as well as the function of the amygdala in individuals exposed to EA in line with the age at which EA began.

It is important to keep in mind that the amygdala does not solely develop during the ages of 3 to 7, and that it finishes its development around 20 years of age (Lupien et al., 2009). Consequently, if the results found in the current paper were only due to the development of the amygdala, we would have found similar results in the group exposed to EA after the age of 8, which was not the case. This result suggests that the development of the prefrontal cortex may counteract some of the effects of EA on the amygdala, a suggestion that goes along with the Acceleration Hypothesis (Callaghan & Tottenham, 2016).

Although some stages of prefrontal cortex development are completed in utero (such as neurogenesis and cell proliferation; Lenroot & Giedd, 2006), the development of more complex

dendritic connections between the prefrontal cortex and the amygdala begins to differentiate late into childhood (Teffer & Semendeferi, 2012), around the age of 8 years old (Uytum, 2018). These connexions are necessary for complex forms of cognitive processes, such as emotion regulation (Eftekhari et al., 2009). Before this developmental stage is reached, caregivers play a critical role in buffering the stress response of children (Gunnar et al., 2015), reducing distress and allowing for regulation of the physiological stress response in infants (Gunnar & Donzella, 2002; Hennessy et al., 2009). This suggests that exposure to EA during the ages of 3 to 7 years old might not only have an impact on the amygdala, but may modulate the impact of caregivers of cortisol reactivity. One way to test this hypothesis would be to measure the effects of parental presence in children who differ as a function of minimal age at exposure to EA.

Duration of exposure to EA is closely related to minimal age at exposure, since an individual exposed to EA at an earlier age has a greater probability of being exposed for a longer period of time. One could therefore argue that with the measure of minimal age of exposure, we are basically measuring the effects of duration of exposure. This would have been true if any difference found between groups had been driven by one or the two extreme age groups (0-2 years old and Childhood/Adolescence years old). However, given that the group difference was driven by the group exposed to EA during the development of the amygdala ('Early childhood'; 3-7 years) and that this group presents a moderate duration of exposure to EA (see Table 1), we are confident that the measure of 'minimal age at exposure' has a differential predictive power on patterns of cortisol secretion when compared to duration of exposure. Nonetheless, we also re-ran all the analyses and included duration of exposure to EA as a covariate and this did not change the obtained results. Taken together, these results suggest that these two variables may be independent from each other and might predict different aspects of stress hormone secretion and brain development.

Our study contains a number of limitations that need to be addressed. First, the absence of a control group (with a summed score of 0 on the ACE-Q) limits our interpretation of the results.

Second, our sample was predominantly composed of women and sex was not distributed equally across groups. Although we controlled for sex in the analyses, a more balanced distribution would be needed in future studies in order to better understand the role of sex in the relation between EA and cortisol secretion patterns. Third, it is possible that our measure of minimal age at exposure might have been biased by a poor memory recollection of the events, especially when assessing events that occurred during the first years of life. However, self-reported measures of EA have been demonstrated to be valid and reliable (for a review, see (Hardt & Rutter, 2004)). Although our limited sample size did not allow to address this specific question, it would also be interesting for future studies to investigate whether the nature of EA impact the obtained results. For example, certain forms of EA (such as early neglect and parental separation) typically happen at an earlier age as opposed to other forms of EA (such as physical and sexual abuse (Phillips et al., 2005)). The nature of EA could therefore influence the effect of minimal age at exposure to EA on adult diurnal and reactive cortisol levels. This question is especially of interest when investigating cortisol patterns, as studies have demonstrated that different subtypes of EA led to different cortisol outcomes later in life (for a meta-analysis, see Bunea et al., 2017).

Finally, another limitation of this study relates to the categorization of the developmental timeframe of the amygdala. Indeed, although there are plenty of evidence of the early maturation of the hippocampus (Uematsu et al., 2012) and the late maturation of the prefrontal cortex (Giedd et al., 1996; Lupien et al., 2009), some evidence regarding the development of the amygdala are mixed. Although we chose the age range of 3 to 7 years old based on Lupien and colleagues (2009), studies examining brain morphology and connectivity in association with EA age have also identified both earlier (VanTieghem & Tottenham, 2018) and later (Pechtel et al., 2014) developmental trajectories. It is therefore possible that our results are attributable to other factors (such as environmental or psycho-affective factors) as opposed to the chronic secretion of stress hormones during the development of the amygdala. It would be interesting for future studies to conduct a longitudinal study in children who were exposed or not to EA and to assess at multiple

time points across the development and throughout adulthood the volume and functions of the amygdala, as well as the other structures involved in HPA axis regulation. Here again, the inclusion of a control group would strengthen the interpretation of the findings.

In conclusion, our results suggest that exposition to EA during the early development of the amygdala is associated with increased CAR and decreased stress reactivity in healthy adults. Our findings suggest that the age of first exposure to EA is an important factor to consider when investigating the effects of EA on later psychoneuroendocrine functions. We therefore provide support for the Life Cycle Model of Stress that will need to be expanded upon with longitudinal designs at different life stages.

References

- Anda, R. F., Brown, D. W., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Dube, S. R., & Giles, W. H. (2007). Adverse Childhood Experiences and Prescribed Psychotropic Medications in Adults. *American Journal of Preventive Medicine*, 32(5), 389–394. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2007.01.005>
- Anda, R. F., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Chapman, D., Edwards, V. J., Dube, S. R., & Williamson, D. F. (2002). Adverse Childhood Experiences, Alcoholic Parents, and Later Risk of Alcoholism and Depression. *Psychiatric Services*, 53(8), 1001–1009. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.53.8.1001>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169–190. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0)
- Bunea, I. M., Szentágotai-Tătar, A., & Miu, A. C. (2017). Early-life adversity and cortisol response to social stress: A meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 7(12), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0032-3>
- Callaghan, B. L., & Tottenham, N. (2016). The stress acceleration hypothesis: Effects of early-life adversity on emotion circuits and behavior. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 7, 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.018>

- Carlson, M., & Earls, F. (1997). Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. In *The integrative neurobiology of affiliation* (pp. 419–428). New York Academy of Sciences.
- Carpenter, L. L., Carvalho, J. P., Tyrka, A. R., Wier, L. M., Mello, A. F., Anderson, G. M., Wilkinson, C. W., & Price, L. H. (2007). Decreased ACTH and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. <https://digital.lib.washington.edu/443/researchworks/handle/1773/19319>
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda, R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *Journal of Affective Disorders*, 82(2), 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.12.013>
- Chida, Y., & Steptoe, A. (2009). Cortisol awakening response and psychosocial factors: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, 80(3), 265–278. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.10.004>
- Cicchetti, D., & Toth, S. L. (1995). A Developmental Psychopathology Perspective on Child Abuse and Neglect. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(5), 541–565.
- Cikili Uytum, M. (2018). Development period of the prefrontal cortex. In *Prefrontal cortex*. Ana Starcevic and Branislav Filipovic, IntechOpen.
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., & Thorn, L. (2010). The cortisol awakening response: More than a measure of HPA axis function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.011>
- Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Journal of Neuroscience*, 13(9), 3839–3847.

- Edwards, S., Clow, A., Evans, P., & Hucklebridge, F. (2001). Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sciences*, 68(18), 2093–2103. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)00996-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)00996-1)
- Edwards, V. J., Dube, S. R., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2007). It's OK to ask about past abuse. *American Psychologist*, 62(4), 327–328. <https://doi.org/10.1037/0003-066X62.4.327>
- Edwards, V. J., Holden, G. W., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2003). Relationship Between Multiple Forms of Childhood Maltreatment and Adult Mental Health in Community Respondents: Results From the Adverse Childhood Experiences Study. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), 1453–1460. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1453>
- Eftekhari, A., Zoellner, L. A., & Vigil, S. A. (2009). Patterns of emotion regulation and psychopathology. *Anxiety, Stress, & Coping*, 22(5), 571–586. <https://doi.org/10.1080/10615800802179860>
- Elzinga, B. M., Roelofs, K., Tollenaar, M. S., Bakvis, P., van Pelt, J., & Spinhoven, P. (2008). Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events: A study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 33(2), 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.11.004>
- Engert, V., Efanov, S. I., Dedovic, K., Dagher, A., & Pruessner, J. C. (2011). Increased cortisol awakening response and afternoon/evening cortisol output in healthy young adults with low early life parental care. *Psychopharmacology*, 214(1), 261–268. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1918-4>
- England-Mason, G., Kimber, M., Khoury, J., Atkinson, L., MacMillan, H., & Gonzalez, A. (2017). Difficulties with emotion regulation moderate the association between childhood history of maltreatment and cortisol reactivity to psychosocial challenge in postpartum women. *Hormones and Behavior*, 95, 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.07.007>

- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010–1016. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.006>
- Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., Vaituzis, A. C., Vauss, Y. C., Hamburger, S. D., Kaysen, D., & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Development: Ages 4–18. *Cerebral Cortex*, 6(4), 551–559. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.4.551>
- Gonzalez, A., Jenkins, J. M., Steiner, M., & Fleming, A. S. (2009). The relation between early life adversity, cortisol awakening response and diurnal salivary cortisol levels in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.012>
- Goodman, W. K., Janson, J., & Wolf, J. M. (2017). Meta-analytical assessment of the effects of protocol variations on cortisol responses to the Trier Social Stress Test. *Psychoneuroendocrinology*, 80, 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.030>
- Gunnar, M. R., & Donzella, B. (2002). Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1–2), 199–220. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00045-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00045-2)
- Gunnar, M. R., Hostinar, C. E., Sanchez, M. M., Tottenham, N., & Sullivan, R. M. (2015). Parental buffering of fear and stress neurobiology: Reviewing parallels across rodent, monkey, and human models. *Social Neuroscience*, 10(5), 474–478. <https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1070198>
- Hakamata, Y., Komi, S., Moriguchi, Y., Izawa, S., Motomura, Y., Sato, E., Mizukami, S., Kim, Y., Hanakawa, T., Inoue, Y., & Tagaya, H. (2017). Amygdala-centred functional connectivity affects daily cortisol concentrations: A putative link with anxiety. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08918-7>

- Hall, D., Blyler, D., Allen, D., Mishel, M. H., Crandell, J., Germino, B. B., & Porter, L. S. (2011). Predictors and patterns of participant adherence to a cortisol collection protocol. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 540–546. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.08.008>
- Hardt, J., & Rutter, M. (2004). Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: Review of the evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(2), 260–273. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00218.x>
- Hennessy, M. B., Kaiser, S., & Sachser, N. (2009). Social buffering of the stress response: Diversity, mechanisms, and functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(4), 470–482. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.06.001>
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Solomon, M. B., Carvalho-Netto, E., & Myers, B. (2012). Neural regulation of the stress response: Glucocorticoid feedback mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(4), 292–298. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500041>
- Herman, James P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 3(24), 151–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>
- Johnson, W., Balakrishna, N., & Griffiths, P. L. (2013). Modeling physical growth using mixed effects models. *American Journal of Physical Anthropology*, 150(1), 58–67. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22128>
- Juster, R.-P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002>

- Juster, R.-P., Perna, A., Marin, M.-F., Sindi, S., & Lupien, S. J. (2012). Timing is everything: Anticipatory stress dynamics among cortisol and blood pressure reactivity and recovery in healthy adults. *Stress*, 15(6), 569–577. <https://doi.org/10.3109/10253890.2012.661494>
- Kertes, D. A., Gunnar, M. R., Madsen, N. J., & Long, J. D. (2008). Early deprivation and home basal cortisol levels: A study of internationally adopted children. *Development and Psychopathology*, 20(2), 473–491. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000230>
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'—A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1–2), 76–81. <https://doi.org/119004>
- Kudielka, B. M., Broderick, J. E., & Kirschbaum, C. (2003). Compliance With Saliva Sampling Protocols: Electronic Monitoring Reveals Invalid Cortisol Daytime Profiles in Noncompliant Subjects. *Psychosomatic Medicine*, 65(2), 313–319. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000058374.50240.BF>
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Wüst, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 2–18. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.004>
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 718–729. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001>
- Lien, D., & Balakrishnan, N. (2005). On Regression Analysis with Data Cleaning via Trimming, Winsorization, and Dichotomization. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 34(4), 839–849. <https://doi.org/10.1080/03610910500307695>
- Lovallo, W. R., Farag, N. H., Sorocco, K. H., Cohoon, A. J., & Vincent, A. S. (2012). Lifetime Adversity Leads to Blunted Stress Axis Reactivity: Studies from the Oklahoma Family

Health Patterns Project. *Biological Psychiatry*, 71(4), 344–349.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.018>

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. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>

Maercker, A., Michael, T., Fehm, L., Becker, E. S., & Margraf, J. (2004). Age of traumatisation as a predictor of post-traumatic stress disorder or major depression in young women. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 184, 482–487. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.6.482>

Marin, M.-F., Geoffrion, S., Juster, R.-P., Giguère, C.-E., Marchand, A., Lupien, S. J., & Guay, S. (2019). High cortisol awakening response in the aftermath of workplace violence exposure moderates the association between acute stress disorder symptoms and PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, 104, 238–242. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.006>

Monteleone, A. M., Monteleone, P., Volpe, U., Riso, F. D., Fico, G., Giugliano, R., Nigro, M., & Maj, M. (2018). Impaired cortisol awakening response in eating disorder women with childhood trauma exposure: Evidence for a dose-dependent effect of the traumatic load. *Psychological Medicine*, 48(6), 952–960. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002409>

Ouellet-Morin, I., Robitaille, M.-P., Langevin, S., Cantave, C., Brendgen, M., & Lupien, S. J. (2019). Enduring effect of childhood maltreatment on cortisol and heart rate responses to stress: The moderating role of severity of experiences. *Development and Psychopathology*, 31(2), 497–508. <https://doi.org/10.1017/S0954579418000123>

Pechtel, P., Lyons-ruth, K., Anderson, C. M., & Teicher, M. H. (2014). Sensitive periods of amygdala development: The role of maltreatment in preadolescence. *Neuroimage*, 97, 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.025>

- Petrowski, K., Paul, S., Albani, C., & Brähler, E. (2012). Factor structure and psychometric properties of the trier inventory for chronic stress (TICS) in a representative german sample. *BMC Medical Research Methodology*, 12(1), 42. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-42>
- Phillips, N. K., Hammen, C. L., Brennan, P. A., Najman, J. M., & Bor, W. (2005). Early adversity and the prospective prediction of depressive and anxiety disorders in adolescents. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 33(1), 13–24. <https://doi.org/10.1007/s10802-005-0930-3>
- Powell, D. J., & Schlotz, W. (2012). Daily Life Stress and the Cortisol Awakening Response: Testing the Anticipation Hypothesis. *PLoS ONE*, 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052067>
- Raymond, C., Marin, M.-F., Majeur, D., & Lupien, S. (2018). Early child adversity and psychopathology in adulthood: HPA axis and cognitive dysregulations as potential mechanisms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.015>
- Remigio-Baker, R. A., Hayes, D. K., & Reyes-Salvail, F. (2014). Adverse Childhood Events and Current Depressive Symptoms Among Women in Hawaii: 2010 BRFSS, Hawaii. *Maternal and Child Health Journal*, 18(10), 2300–2308. <https://doi.org/10.1007/s10995-013-1374-y>
- Reul, J. M. H. M., & Kloet, E. R. D. (1985). Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: Microdistribution and Differential Occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505–2511. <https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505>
- Ryan, R., Booth, S., Spathis, A., Mollart, S., & Clow, A. (2016). Use of Salivary Diurnal Cortisol as an Outcome Measure in Randomised Controlled Trials: A Systematic Review. *Annals of Behavioral Medicine*, 50, 210–236. <https://doi.org/10.1007/s12160-015-9753-9>

- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55–89. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>
- Schulz, P. (1995). Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von chronischem Stress und protektiven Faktoren. *Trier Psych Berichte*, 1–49.
- Stalder, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Adam, E. K., Pruessner, J. C., Wüst, S., Dockray, S., Smyth, N., Evans, P., Hellhammer, D. H., Miller, R., Wetherell, M. A., Lupien, S. J., & Clow, A. (2016). Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 414–432. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.010>
- Teffler, K., & Semendeferi, K. (2012). Human prefrontal cortex: Evolution, development, and pathology. *Progress in Brain Research*, 195, 191–218. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00009-X>
- Teicher, M. H., Tomoda, A., & Andersen, S. L. (2006). Neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment: Are results from human and animal studies comparable? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 313–323. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.024>
- Uematsu, A., Matsui, M., Tanaka, C., Takahashi, T., Noguchi, K., Suzuki, M., & Nishijo, H. (2012). Developmental Trajectories of Amygdala and Hippocampus from Infancy to Early Adulthood in Healthy Individuals. *PLOS ONE*, 7(10), e46970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046970>
- VanTieghem, M. R., & Tottenham, N. (2018). Neurobiological programming of early life stress: Functional development of amygdala-prefrontal circuitry and vulnerability for stress-related psychopathology. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 38, 117–136. https://doi.org/10.1007/7854_2016_42

- Vegt, E. J. M. van der, Ende, J. van der, Kirschbaum, C., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2009). Early neglect and abuse predict diurnal cortisol patterns in adults. *Psychoneuroendocrinology*, 34(5), 660–669. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.11.004>
- Weissbecker, I., Floyd, A., Dedert, E., Salmon, P., & Sephton, S. (2006). Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 31(3), 312–324. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.08.009>
- World Health Organization. (2014). Adverse childhood experiences international questionnaire (ACE-IQ). WHO International: Violence and Injury. http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/activities/adverse_childhood_experiences/en/

CHAPITRE 3 – INTRODUCTION : ADVERSITÉ PRÉCOCE ET FONCTIONS COGNITIVES CHEZ L'ADULTE EN SANTÉ

Les résultats de l'étude # 1 suggèrent que l'âge minimal d'exposition à l'AP module bel et bien le cortisol basal et réactif d'adultes en santé, et que ce modèle est un meilleur prédicteur du fonctionnement de l'axe HPS que celui du modèle classique d'accumulation de l'AP. En effet, être exposé pour la première fois à l'AP entre 3 et 7 ans (importante fenêtre de développement de l'amygdale) mène à une réponse cortisolaire au réveil plus élevée ainsi qu'à une réactivité cortisolaire plus faible en comparaison aux adultes ayant été exposés pour la première fois avant 3 ans ou après 7 ans. Ces résultats supportent donc le modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009), et suggèrent que les hormones de stress sécrétées chroniquement à un moment clé du développement cérébral altèrent la régulation de l'axe HPS adulte.

Tel que mentionné dans le chapitre 1, le modèle du cycle de vie suggère que l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal possèdent des récepteurs à GCs qui sont affectés par la sécrétion chronique d'hormones de stress en lien avec l'AP. Considérant ce modèle, certains scientifiques se sont donc questionnés à savoir si le volume ainsi que l'activation de ces régions cérébrales se voyaient altérés chez les enfants et les adultes rapportant de l'AP.

PARTIE 2 : LES EFFETS DE L'ADVERSITÉ PRÉCOCE SUR LE CERVEAU

2.1. Adversité précoce et régions cérébrales

2.1.1. Volume cérébral

Quoiqu'aucune différence de volume hippocampique n'a été notée chez les enfants exposés à l'AP (De Bellis et al., 1999; Jackowski et al., 2009; Lupien et al., 2011; Woon & Hedges, 2008), plusieurs études ont rapporté un plus petit volume hippocampique chez l'adulte exposé à l'AP en comparaison à un groupe contrôle (Ahmed-Leitao et al. 2016; Jackowski et al. 2009; Woon and Hedges 2008).

Certaines études portant sur le volume amygdalien ont quant à elles rapporté un volume de l'amygdale plus important chez les enfants et les adolescents exposés à l'AP (Mehta et al. 2009; Tottenham et al. 2010; Woon and Hedges 2008). De façon intéressante, même si l'on pensait initialement qu'une extrême adversité, telle qu'une institutionnalisation précoce (Mehta et al. 2009; Tottenham et al. 2010), serait associée à un tel effet, les mêmes résultats ont été obtenus dans un échantillon d'enfants âgés de 10 ans qui ont été exposés à la dépression maternelle depuis la naissance (Lupien et al., 2011). De plus, le score dépressif moyen de la mère depuis la naissance de l'enfant était positivement associé au volume de l'amygdale de son enfant (Lupien et al., 2011). Moins d'études ont été réalisées chez des adultes ayant rapporté une exposition à l'AP. Une étude récente a démontré que l'exposition à l'adversité représentait 27% de la variance du volume de l'amygdale droit une fois à l'âge adulte (Pechtel et al. 2014), quoi qu'aucun effet n'ait été détecté du côté gauche. L'étude a aussi démontré que l'adversité vécue aux alentours de 10 et 11 ans produisait les effets maximaux en termes de volumes d'amygdale plus importants à l'âge adulte (Pechtel et al., 2014). En revanche, certaines études ont rapporté un volume amygdalien

plus petit chez les adultes atteints de trouble de stress post-traumatique (TSPT) résultant d'un traumatisme infantile (Ahmed-Leitao et al. 2016; Veer et al. 2015).

La littérature a rapporté des résultats mitigés en ce qui a trait au volume du cortex préfrontal des enfants exposés à l'AP (Carrion et al., 2009; De Bellis et al., 1999, 2002; Richert et al., 2006). De nombreux facteurs pourraient expliquer ces résultats mitigés. Premièrement, le cortex préfrontal est une vaste structure qui peut être divisée en plusieurs sous-régions prenant en charge différentes fonctions cognitives. Deuxièmement, cette structure est fortement connectée à d'autres régions du cerveau (notamment l'amygdale via la connexion frontoamygdalienne). Finalement, la divergence de ces résultats pourrait être expliquée par le fait que ces études n'aient pas tenu en compte l'âge d'exposition à l'AP.

D'un autre côté, chez l'adulte, les résultats ont été plus cohérents, avec la majorité des études rapportant un plus petit volume du cortex préfrontal chez ceux rapportant avoir été exposés à l'AP durant l'enfance en comparaison à un groupe contrôle non exposé (Andersen et al., 2008; Harmelen et al., 2010; Tomoda et al., 2009; Treadway et al., 2009). Au niveau de la connectivité cérébrale, de récentes études en neuroimagerie ont aussi rapporté une connexion frontoamygdalienne réduite chez les adolescents (Cisler 2017; Park et al. 2018) et les adultes (Javanbakht et al. 2015) exposés à l'AP. Soe et collaborateurs (2018) ont également constaté qu'une connexion frontoamygdalienne réduite était plus importante chez les filles que chez les garçons exposés à l'AP.

2.1.2 Activation cérébrale

Quoique moins nombreuses, des études en neuroimagerie ont mesuré l'activation de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal lors du traitement d'informations à valence émotionnelle chez les enfants et les adultes exposés à l'AP. Pourtant, la directionnalité des effets (c'est-à-dire une activation plus ou moins élevée de certaines régions par rapport à un groupe

témoin) reste équivoque. Cela pourrait s'expliquer par divers facteurs, notamment le type de tâche cognitive utilisée pour induire des activations cérébrales. Néanmoins, les résultats indiquent des schémas d'activation dérégulés dans certaines régions clés du cerveau chez les individus exposés à l'AP. Chez les enfants exposés à diverses formes d'AP, il semble y avoir une tendance à activer plus de régions associées au traitement des menaces et des émotions, comme l'hippocampe, ainsi que l'amygdale, lors de tâches émotionnelles (Garrett et al., 2012; Herringa et al., 2016; Maheu et al., 2010; McCrory et al., 2011; N. Tottenham et al., 2011). En contrepartie, une activation plus faible de l'hippocampe a également été rapportée lors d'une tâche de mémoire déclarative non émotionnelle (Carrion et al. 2010a) Finalement, il a été démontré que les enfants exposés à l'AP présentaient une plus forte activation de l'amygdale couplée à une plus faible activation du cortex préfrontal lors d'une tâche de régulation émotionnelle en comparaison à un groupe contrôle d'enfants non exposés, suggérant une faible connexion frontoamygdalienne (Marusak et al. 2015).

Mis ensemble, ces résultats sont d'une grande importance, car ces régions cérébrales sont connues comme soutenant des fonctions cognitives qui sont d'une grande importance dans la régulation de l'axe HPS chez le sujet sain.

2.2. Fonctions cognitives et stress physiologique

2.2.1. Fonctions hippocampiques

Les fonctions cognitives sous-tendues par l'hippocampe sont principalement mnésiques. Il a en effet été démontré que cette structure joue un rôle primordial dans l'apprentissage, permettant la consolidation des informations déclaratives, épisodiques et contextuelles en mémoire à long terme (Eichenbaum 2004).

L'hippocampe joue un rôle important dans la régulation de l'axe HPS, permettant d'interpréter les situations comme étant menaçantes ou non en fonction des souvenirs emmagasinés en mémoire à long terme (McEwen and Gianaros 2010).

2.2.2. Fonctions amygdaliennes

L'amygdale joue un rôle dans l'attention sélective vers les informations menaçantes (Bishop 2008), l'encodage de mémoires émotionnelles (Cahill et al. 1995) ainsi que dans l'analyse de la valence émotionnelle d'un stimulus (par exemple dans l'analyse d'expressions faciales ; (Tottenham et al., 2011)).

Le lien entre fonctions amygdaliennes et axe HPS a été démontré de diverses façons. Par exemple, une lésion à l'amygdale empêche l'activation de l'axe HPS lors d'un stress de nature psychosociale, mais pas lors d'un stress physique (comme de basses températures ou encore lors de maladies ; (Goldstein et al. 1996)), suggérant son rôle prédominant dans l'interprétation du danger. Il a aussi été démontré que l'induction d'un stress en laboratoire augmentait l'attention sélective vers les stimuli à valence négative comparativement aux stimuli neutres et positifs dans une tâche de mémorisation d'une liste de mots (Ellenbogen et al. 2002). De plus, les individus présentant plus de facilité à reconnaître les émotions faciales négatives (temps de réaction plus rapides pour les visages apeurés et en colère ; (Elzinga et al. 2008)) ainsi qu'une meilleure mémoire des éléments à valence négative (Abercrombie et al. 2006) ont une plus grande réactivité au stress. Il a donc été montré à plusieurs reprises que les fonctions amygdaliennes sont essentielles afin de réguler la réponse de l'axe HPS.

2.2.3. Fonctions du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne

Le cortex préfrontal, via la connexion frontoamygdalienne, permet la régulation émotionnelle (Wager et al., 2008). En effet, lors de la présentation de stimuli à valence négative, le cortex préfrontal aura pour effet d'inhiber l'activation de l'amygdale via la connexion frontoamygdalienne (Wager et al., 2008).

Le lien entre les fonctions soutenues par le cortex préfrontal ainsi que la connexion frontoamygdalienne a aussi été suggéré. Nous avons d'ailleurs démontré que les adultes en santé qui présentent de faibles aptitudes de régulation émotionnelle (telles que mesurées par le *Emotion Regulation Questionnaire* (Gross and John 2003)) présentaient une plus forte réactivité cortisolaire au TSST de même qu'une récupération plus lente suite au stresser expérimental (Raymond et al. 2019).

Puisque le volume et l'activation de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal ont été démontrés comme étant altérés chez les individus ayant été exposés à l'AP, certaines études – quoi que peu nombreuses – ont mesuré le fonctionnement cognitif des individus exposés à l'AP.

PARTIE 3 : LES EFFETS DE L'ADVERSITÉ PRÉCOCE SUR LES FONCTIONS COGNITIVES

3.1 Fonctions hippocampiques

Au niveau des fonctions hippocampiques, certaines études rapportent une mémoire déclarative inférieure à la moyenne chez les enfants exposés à l'AP (Ayoub et al. 2009; Bos et al. 2009; Carrion et al. 2010b). Ces résultats ont d'ailleurs été répliqués chez des adultes en santé, une étude ayant montré que la reconnaissance visuelle spatiale était affectée chez des adultes en santé

ayant souffert d'abus émotionnel ou de négligence physique durant leur enfance (Majer et al. 2010). En contrepartie, d'autres études n'ont pas noté de différence significative entre des individus exposés à l'AP et ceux ne l'ayant pas été (pour une revue, voir; Tottenham & Sheridan, 2010).

3.2 Fonctions amygdaliennes

En ce qui a trait aux fonctions amygdaliennes, les enfants ayant vécu de l'AP présentent un biais attentionnel vers les informations menaçantes au détriment des informations neutres et/ou positives (Cicchetti & Curtis, 2005; Fries & Pollak, 2004; Parker & Nelson, 2005; Pollak et al., 2000). Ces effets semblent d'ailleurs perdurer à travers le temps, deux études ayant démontré des résultats similaires chez les adultes souffrant d'anxiété clinique et rapportant avoir vécu de l'AP au cours de leur enfance (Nicol, Pope, and Hall 2014; Russo et al. 2015).

3.3 Fonctions du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne

En niveau des fonctions soutenues par le cortex préfrontal et la connexion frontoamygdalienne, des études rapportent de plus faibles capacités de régulation émotionnelle chez les enfants (Marusak et al. 2015; Maughan and Cicchetti 2002; McLaughlin, Peverill, et al. 2015) et les adultes souffrant de TSPT et ayant été exposés à l'AP (Abravanel and Sinha 2015) en comparaison à un groupe témoin non exposé à l'AP.

En résumé, tout comme pour l'activité de l'axe HPS, les études quant aux effets de l'AP sur les fonctions cognitives sont mitigées et peu nombreuses, surtout chez l'adulte. De plus, la majorité d'entre elles ont été conduites chez des sujets souffrant de diverses psychopathologies associées

au stress chronique. Cela rend difficile l'interprétation des résultats, puisqu'il est impossible de conclure si les déficits cognitifs ont émergé en réaction à l'AP ou bien aux suites de la maladie.

PARTIE 4 : L'ÂGE MINIMAL D'EXPOSITION À L'ADVERSITÉ PRÉCOCE COMME MODULATEUR DES FONCTIONS COGNITIVES ADULTES

Sachant que l'hippocampe, l'amygdale, le cortex préfrontal et la connexion frontoamygdalienne ont différentes trajectoires développementales, il serait possible d'analyser la nature des déficits cognitifs chez les adultes ayant vécu de l'AP à la lumière du modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009). En effet, l'exposition au stress et/ou à l'adversité au cours de ces périodes vulnérables clés pourrait moduler le développement de ces régions cérébrales pendant la durée de l'adversité. L'âge minimal d'exposition à l'AP pourrait donc prédire des patrons cognitifs différents selon les régions du cerveau qui étaient en développement au moment de l'exposition.

Par exemple, une première exposition à l'AP au cours de la deuxième année de vie (développement de l'hippocampe) pourrait entraîner un dérèglement de la mémoire déclarative (adulte), alors qu'une première exposition à l'AP à l'âge de 7 ans (développement de l'amygdale) entraînerait une perception accrue de la menace. D'autre part, l'exposition à l'AP à 10 ans pourrait avoir un impact sur le cortex préfrontal et la connexion frontoamygdalienne qui se traduirait par des difficultés de régulation émotionnelle à l'âge adulte. Bien que les effets de l'AP sur les fonctions cognitives des enfants et des adultes aient été évalués dans des études passées, aucune étude n'a à ce jour testé les effets de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur les fonctions cognitives soutenues par l'hippocampe, l'amygdale et du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne à l'âge adulte.

PARTIE 5 : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS

Étant donné la discordance des résultats au niveau des effets de l'AP sur les processus cognitifs adultes, l'objectif de l'étude #2 était de tester le modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009) sur les processus cognitifs en mesurant les effets de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur les processus cognitifs d'adultes en santé en fonction du moment où l'adversité précoce a eu lieu pour la première fois.

Les objectifs de l'étude #2 étaient donc :

1. Tester l'effet de l'âge minimal d'exposition sur la mémoire déclarative (soutenue par l'hippocampe), les biais attentionnels vers les informations menaçantes (amygdale) et la régulation émotionnelle (connexion frontoamygdalienne) en fonction du moment où l'AP a eu lieu pour la première fois : entre 0 et 2 ans (développement de l'hippocampe), entre 3 et 7 ans (développement de l'amygdale) ou après 8 ans (développement de la connexion frontoamygdalienne) ;
2. Sachant que les psychopathologies associées à l'AP sont deux fois plus fréquentes chez les femmes (Bangasser and Valentino 2014), et sachant que les effets de l'AP sur la connexion frontoamygdalienne semblent être plus proéminents chez la femme (Soe et al. 2018), le second objectif était de vérifier si le sexe biologique venait moduler les effets de l'âge minimal d'exposition sur les fonctions cognitives.

CHAPITRE 4 – ARTICLE 2

Préface

Les résultats de l'étude #1 suggèrent que l'âge minimal d'exposition à l'AP module bel et bien le cortisol basal et réactif d'adultes en santé. Sachant que les régions cérébrales nécessaires à la régulation de l'axe HPS sont affectées par la sécrétion chronique d'hormones de stress en lien avec l'AP, l'objectif de la seconde étude (sous presse à *Frontiers in Behavioral Neurosciences*) était de vérifier si l'âge minimal d'exposition à l'AP modulait les fonctions cognitives soutenues par l'hippocampe (mémoire déclarative), l'amygdale (attention sélective vers la menace) et la connexion frontoamygdalienne (régulation émotionnelle) chez les mêmes adultes en santé testés dans le cadre de l'étude #1.

Contribution des auteurs

J'ai élaboré le protocole de recherche avec Sonia Lupien. J'ai été en charge du recrutement des participants, avec l'aide de Victoria Wolosianski. Victoria Wolosianski, Audrey-Ann Journault et moi-même avons participé à la collecte de données. J'ai analysé les résultats et rédigé le manuscrit avec l'aide de Marie-France Marin et de Sonia Lupien.

Adult Women First Exposed to Early Adversity After 8 Years Old Show Attentional Bias to Threat

Catherine Raymond^{1,2*}, Marie-France Marin^{1,3}, Victoria Wolosianski¹, Audrey-Ann Journault^{1,4},
Charlotte Longpré^{1,4} & Sonia J. Lupien^{1,5}

Frontiers in Behavioral Neurosciences

¹ Center for Studies on Human Stress, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Research Center, CIUSSS Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Department of Neurosciences, Université de Montréal

³ Department of Psychology, Université du Québec à Montréal

⁴ Department of Psychology, Université de Montréal

⁵ Department of Psychiatry and Addictology, Université de Montréal

Keywords: Early adversity; minimal age at exposure; attentional biases; emotion regulation; declarative memory

Conflict of Interests: None

Funding statement

This study was supported by a Foundation Grant from the Canadian Institute for Health Research to SJL and by a doctoral studentship from the same agency to CR. The work of SJL is supported by a Canada's Research Chair on Human Stress. The Research Center of the Mental Health Institute of the Institut universitaire en santé mentale de Montréal is supported by an infrastructure grant from the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQ-S).

Abstract

Exposure to early adversity (EA) is associated with long-lasting dysregulations in cognitive processes sustained by brain regions that are sensitive to stress hormones: the hippocampus, the amygdala and the prefrontal cortex. The Life Cycle Model of Stress highlights the importance of considering the timing at which EA began, as these brain regions follow distinct developmental trajectories. We aimed to test this hypothesis by assessing whether adults exposed to EA exhibit different cognitive patterns as a function of the age at which they were first exposed to EA. Eighty-five healthy men and women aged 21 to 40 years old (y/o) exposed to EA, as assessed by the Adverse Childhood Experience Questionnaire, were grouped based on the age of first exposure to EA: 0 – 2 y/o ('Infancy': hippocampal development), 3 – 7 y/o ('Early childhood': amygdala development) and after the age of 8 ('Childhood/Adolescence': frontoamygdala connectivity development). Declarative memory, attentional bias to threat and emotion regulation were measured. Results revealed increased attentional bias to threat in women first exposed to EA after 8 years. This result is in line with the Life Cycle Model of Stress and highlights the importance of considering the age at exposure to EA when investigating the effects of EA on cognitive processes.

Keywords: Early adversity; minimal age at exposure; attentional biases; emotion regulation; declarative memory

1. Introduction

Exposure to early adversity (EA) is associated with an increased incidence of various psychopathologies associated with dysregulated emotional and cognitive processes such as depression and anxiety (for a review, see Gershon et al., 2013), which are twice as prevalent in women compared to men (Bangasser & Valentino, 2014). By its very nature, EA leads to prolonged stress, increasing the secretion of stress hormones at an early age (cortisol in humans; Carlson & Earls, 1997; Kertes et al., 2008; Bernard et al., 2015; Bruce et al., 2009; Fisher et al., 2000).

Being liposoluble, cortisol easily crosses the blood-brain-barrier and binds to multiple brain regions, notably those that support cognitive processes that are crucial in stress regulation: the hippocampus (Herman, McKlveen, Solomon, Carvalho-Netto, & Myers, 2012), the amygdala (van Stegeren et al., 2007), and the prefrontal cortex (Diorio et al., 1993). The hippocampus is important for explicit (i.e. declarative) memory formation and in the consolidation (Morris, 2007) and contextualization (Wiltgen et al., 2006) of information to be encoded. The amygdala is responsible for the detection of negative emotions and for threat detection (Bishop, 2008), and the prefrontal cortex plays a key role in emotion regulation processes through its functional inhibitory connection to the amygdala (frontoamygdala connectivity; Wager et al., 2008). These brain regions also play a critical role in the regulation of the physiological stress system: the hippocampus (Herman, McKlveen, Solomon, Carvalho-Netto, & Myers, 2012) and the prefrontal cortex (Diorio et al., 1993) both inhibit it, whereas the amygdala activates it (Herman et al., 2003).

A wealth of studies have assessed cognitive functions sustained by these regions in children and adults exposed to EA (for a review, see Lupien et al., 2009). Results show impaired declarative memory in trauma-exposed children (Ayoub et al., 2009; Bos et al., 2009; Carrión et al., 2010), and increased threat detection in children exposed to trauma relative to non-exposed children (Cicchetti & Curtis, 2005; Fries & Pollak, 2004; Parker & Nelson, 2005; Pollak et al., 2000). A study reported that this effect may be amplified in girls as opposed to boys (Soe et al., 2018). For prefrontal cortex and frontoamygdala connectivity functions, studies reported decreased abilities of emotion regulation in children exposed to trauma (Marusak et al., 2015; Maughan & Cicchetti, 2002; McLaughlin et al., 2015). All these effects seem to be long lasting, with studies reporting decreased declarative memory (Majer et al., 2010), increased threat detection (Nicol et al., 2014; Russo et al., 2015), and decreased emotion regulation abilities (Abravanel & Sinha, 2015) in clinical samples of adults reporting EA during childhood. However, so far, this pattern of altered cognition in adulthood has mostly been reported in subjects suffering from a psychopathology (such as anxiety or depression; Clark et al., 2010), making it difficult to determine whether the impaired cognitive processes result from EA or from the pathology.

Interestingly, these three brain regions that are sensitive to stress hormones follow different developmental trajectories. While the volume of the hippocampus expands from birth until the age of 2, the amygdala develops from the first year of life until the age of 20, and the prefrontal cortex as well as the frontoamygdala connectivity mainly develop between the ages of 8 and 29 (Giedd et al., 1996; Lupien et al., 2009). The age of 8 years old therefore represents an important milestone in brain development, as the establishment of the frontoamygdala connectivity allows for the independent inhibition of the amygdala by the prefrontal cortex during threat perception (Lupien et al., 2009). Recent studies have shown that before the development of the frontoamygdala connectivity (i.e. before 8 years old), the parent plays a critical role in regulating the child's stress response during threat perception, although this 'buffering effect' is dampened when being reared in early adverse conditions (Gunnar et al., 2015).

The differential development of the brain regions sensitive to stress hormones has led to the ‘Life Cycle Model of Stress’, which suggests that there may be early windows of vulnerability during which specific regions of the developing brain are most sensitive to stress hormones produced in response to environmental influences (Lupien et al., 2009). Exposure to stress and/or adversity during these key vulnerable periods could modulate the development of those brain regions for the duration of the adversity. The Life Cycle Model of Stress implies that the age at which an individual is exposed to EA for the first time (namely, the ‘minimal age at exposure’) could lead to different physiological and/or cognitive outcomes depending on the brain regions that are developing at the time of exposure.

Given the importance of the hippocampus, the amygdala and the prefrontal cortex on regulating the activity of the physiological stress system (Lupien et al., 2009b), in a first study, we tested the Life Cycle Model of Stress by measuring the effects of minimal age at exposure on the activity of diurnal and reactive cortisol levels (Raymond et al., 2021). We also compared this model (i.e. minimal age at exposure) to the classical ‘Accumulation model’ of EA, which stipulates that the number of EA predicts patterns of cortisol dysregulations in adulthood. Results showed that although the number of EA was not associated with patterns of basal or reactive cortisol secretion, adults first exposed to EA between the ages of 3 and 7 – an important time window for amygdala development – showed greater cortisol awakening response and lower cortisol reactivity relative to those first exposed to EA before 3 or after 7 (Raymond et al., 2021).

The minimal age at exposure could also be used to predict the nature of the cognitive patterns that will result from EA. For example, first exposure to adversity during the first year of life (hippocampal development) could result in later (adult) declarative memory impairment, whereas first exposure to adversity at the age of 7 years old (amygdala development) would result in

increased threat perception. On the other hand, exposition to EA at 10 years of age could impact prefrontal cortex and lead to decreased frontoamygdala connectivity development that would translate in difficulties in emotion regulation in adulthood. Although the effects of EA on cognitive functions of children and adults have been assessed in previous experiments, no study to date has tested the effects of minimal age at exposure to EA on cognitive functions sustained by the hippocampus, the amygdala and the frontoamygdala connectivity in adulthood.

The purpose of the current study was to test the Life Cycle Model of Stress by measuring the effects of minimal age at exposure on cognitive processes of healthy adults as a function of whether individuals were first exposed to EA during the development of the hippocampus, the amygdala and the frontoamygdala connectivity. The Life Cycle Model of Stress predicted that 1) individuals first exposed to EA during the development of the hippocampus would present decreased declarative memory performance in adulthood; 2) individuals first exposed to EA during the development of the amygdala would present increased threat detection in adulthood compared to the other groups, and 3) individuals who were first exposed to EA during the development of the frontoamygdala connectivity would present decreased emotion regulation abilities in adulthood as opposed to the other groups. Furthermore, given the sex-discrepancy in stress-related psychopathologies in adulthood, we expected that these effects would be greater in women as opposed to men.

2. Materials and methods

2.1 Participants

Fifty-three naturally cycling women and 32 men aged 21 to 40 ($M = 28.28, \pm 5.56$) participated in a two-session protocol, occurring 14 days apart. Participants were recruited from the greater Montreal region through advertisements asking for healthy adults exposed to diverse forms of early adversity. Internet advertisements and posters on University campus were used. Interested participants contacted a study staff member and were screened over the phone to make sure that they did not suffer from any physiological (neurological, cardiovascular disease, general health problems) or psychological (ex. diagnosed depression, schizophrenia, personality or anxiety disorders) conditions that could influence the results. Participants did not take medication and oral contraceptive use was also an exclusion criterion for women. Participants were screened for early adversity over the phone (see section 2.2.1). Eligible participants were then scheduled for two visits at the laboratory, at a 2-week interval period, between 1:30p.m. and 4:30p.m to control for the circadian cycle of cortisol and for synchrony effects on cognition (May & Hasher, 1998).

Moreover, given that we also took measurements of physiological stress (results published in Raymond et al., 2021), all women performed the first testing session during the follicular phase of their menstrual cycle (based on women self-reports on their last menstruation and their menstrual cycle length) given the known interaction between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. This procedure was implemented so that women would be in the luteal phase of their menstrual cycle two weeks later when they back to the laboratory for a follow-up session where they underwent the Trier Social Stress Test in order to test their cortisol reactivity, and given the well-known effects of sex hormones on salivary free cortisol levels (Kirschbaum et al., 1999).

2.2 Questionnaires

2.2.1 Assessment of early adversity: Adverse Childhood Experience Questionnaire

The international version of the Adverse Childhood Experiences Questionnaire (ACE-Q; World Health Organization, 2014) was administered to all eligible participants to assess exposure to EA. The ACE-IQ, which was administered during phone screening, is a validated 13-item questionnaire assessing physical, sexual, and emotional abuse, neglect, environmental disaster, household dysfunctions such as witnessing violence, parental separation, death or mental illness, substance abuse, bullying, as well as collective and community violence. The participant must answer 'yes' or 'no' to each item. To assess the minimal age at exposure to EA, we added one question to every item of the ACE-IQ. Therefore, participants answering that they were exposed to a subtype of adversity were asked to specify at what age the specific EA type began. In order to calculate the time elapsed since last exposure, participants were also asked at what age it last happened (which was calculated as the subtraction of the age at last exposure from the age at the time of testing).

Given the fact that exposition to EA has been shown to lead to various stress-related psychopathologies associated with decreased emotion regulation abilities in adulthood, we compared the three groups on depressive symptoms, trait anxiety, as well as explicit (i.e. trait) emotion regulation strategies using the following questionnaires.

2.2.2 Beck Depression Inventory

Depressive symptoms were assessed with the Beck Depression Inventory-II (BDI-II; Beck et al., 1988), which is a 21-item self-reported questionnaire assessing depressive symptoms that occurred in the past two weeks. The BDI assesses depressive symptoms with statements ranging

from 0 to 3 in terms of intensity. A meta-analysis showed that this instrument has a test–retest reliability ranging from $r = 0.60$ to 0.83 , and a Cronbach's alpha of 0.81 for non-psychiatric participants (Beck et al., 1988). In this study, we used the sum score of the BDI-II, with higher scores indicating more severe symptoms.

2.2.3 STAI-T

Trait anxiety was assessed with the State-Trait Anxiety Inventory for adults (STAI-Y; Spielberger & al., 1983). This questionnaire consists of 40 items and is divided into two subscales: Trait and State anxiety. The Trait subscale measures anxiety as a personality trait. As a result, these questions must be answered in a general sense and not with regards to a particular situation. This subscale consists of 20 questions that are answered on a scale ranging from 1 to 4 (1 meaning « hardly ever » and 4 being « almost always »), where a high score indicates a high level of anxiety in general. In this study, only the sum score of the Trait subscale was used. The test–retest reliability for the Trait subscale is $r = 0.86$ and the internal consistency is 0.90 (Spielberger & al., 1983).

2.2.4 Affective Style Questionnaire

In order to measure dispositional emotion regulation, participants filled out the Affective Style Questionnaire (Quek et al., 2004). The ASQ is a 20-item instrument that measures individual differences in emotion regulation abilities. Each item is measured on a 5-point Likert scale. The questionnaire is composed of three subscales: ‘Concealing’ (which refers to habitual attempts to conceal or suppress affect), ‘Adjusting’ (a general ability to manage, adjust, and work with emotions as needed), and ‘Tolerating’ (an accepting and tolerant attitude toward emotion). The scale is reliable ($r = .062$) and has good internal consistency (Concealing $\alpha = .84$, Adjusting $\alpha = .82$, Tolerating $\alpha = .68$).

2.3 Cognitive assessment

To answer our primary research questions, we selected cognitive tasks sustained by the three brain regions involved in stress regulation (hippocampus, amygdala and prefrontal cortex) and that are therefore likely to be influenced by chronic stress following exposure to EA.

Each task was programmed using E-Prime (Version 3.0; Psychology Software Tools, 2016) and was conducted on a Dell Inspiron 6000, 400 MHz laptop computer with a 15-inch monitor. Observations were made in a seated position, at a distance of 60 cm from the screen.

2.3.1 Declarative memory

A word list of 20 neutral words controlled for word length, frequency of use and grammatical category was created by our team. This type of words list has been commonly used to assess declarative memory performance in other studies (Canamar & London, 2012; Gross & Rosenblatt, 1993; Hendricks & Al., 2006; Zack & al., 2001). Each trial began with a fixation cross presented for 500 ms, followed by the stimulus (i.e. word) for 2,000 ms. Words were presented one by one, printed in black (*Arial*, font size 24) and presented twice randomly. Three free recalls were conducted: 1) immediately after word presentation; 2) 20 minutes later, and; 3) two weeks later during the second testing session. Between the immediate and the +20min recall, participants were asked to read magazines, waiting for the next task. At each recall phase, participants were given five minutes to remember as many words as possible and write them down. This type of task has been shown to rely on hippocampal activity (Bird & burgess, 2008; Eichenbaum, 2000; Squire & al., 1992).

2.3.2 Attentional bias towards threat

In order to assess attentional bias towards threat (vs. neutral ones), we used a modified version of the *Posner spatial orienting paradigm* (Posner, 1980) that we previously used in another study assessing attentional biases (for task overview, see Pilgrim et al., 2010)). The task began with a black cross on a white background, which remained on the screen. Afterwards, a word (Arial black font, point size of 24) was presented for 200 ms on either the right or left hand side of the screen. This word was either positive, (i.e., calm), threatening (i.e., judged), or neutral (i.e., measure) and served as a stimulus cue to the location of a subsequent target. A black target asterisk appeared immediately after the word cue disappeared and remained on the screen for 1000 ms. Subjects were told to respond as quickly and accurately as possible regarding the spatial location of the target. They pressed one key if it appeared on the right (M) side of the black cross and another if it was shown on the left (Z).

Given that the main purpose of this task was to verify whether groups differed in terms of their attentional biases towards threatening cues as opposed to neutral ones, we only analyzed the valid trials for threatening and neutral cues. Hence, when negative words related to threat were previously presented, a more rapid response (as opposed to neutral ones) on the target indicated an attentional bias toward threatening information. As such, the reaction time for negative words was subtracted from the reaction time to neutral words to create a ratio (Pilgrim et al., 2010). Hence, a negative ratio indicates an attentional bias towards threat.

There was a total of 540 trials with 360 valid trials (66%), i.e., when the cue and the target appeared on the same side of the display, assessing attentional engagement. There were 180 invalid trials (33%), i.e., when the cue and the target appeared on opposite sides of the display, examining attentional disengagement. An additional 48 animal word cue trials were embedded within regular trials and participants were instructed to refrain from responding. These animal

word cue trials were included: (1) to reduce the generation of automaticity and (2) to increase the degree of attention paid to the semantic nature of words (these were not analyzed in the current study). Another 15 separate practice trials (Ekman, 1976) incorporating different word cues than the experimental trials were presented at the start of the task. This type of task measuring attentional biases towards threat (vs. neutral ones) through reaction time measurements has been shown to rely on the activity of the amygdala (Tottenham & Sheridan, 2010; Pasley, Mayes & Schultz, 2004; Vuilleumier & Pourtois, 2007; Méndez-Bértolo & al., 2016; Goldstein & al., 1996; Mier & al., 2017).

2.3.3 *Emotion regulation*

The automatic regulation of emotion processing was assessed with the *Emotional conflict task* (Etkin et al., 2015). The task consisted of 160 presentations of happy or fearful facial expression photographs drawn from the set of Ekman and Friesen (Ekman, W.V. Friesen, Pictures of Facial Affect, Consulting Psychologists, Palo Alto, CA; 1976). Photographs were overlaid with “HAPPY” or “FEAR” written in red letters (See Figure 1 for task overview). Subjects were instructed to identify as quickly and accurately as possible the underlying facial emotion of visual stimuli (happy or fearful), while inhibiting the reading of the overlying word (happy or fear). Trials varied in congruency in such a way that some trials were ‘congruent’ (i.e. non-conflict, expression of actor matched the word) and others were ‘incongruent’ (i.e. conflict, expression of actor did not match the word). One hundred and sixty (160) trials were presented: half (80 trials) were congruent, and the other half (80 trials) were incongruent. As previous studies have demonstrated, incongruent trials induce an emotional conflict, which is associated with slower reaction times, increased activation of the prefrontal cortex, and decreased activation of the amygdala (Etkin et al., 2015). Stimuli were presented for 1000 ms, with a varying interstimulus interval of 2000-4000 ms (mean = 3000 ms), in a pseudorandom order and were counterbalanced across trial types for expression, overlying word and sex of figures. Response times were included in the analyses for all correct trials with a reaction time between 200 and 1200 ms (See

Figure 1 for task overview). Conflict regulation was measured by contrasting reaction time for ‘congruent followed by incongruent’ trials (cI trials) to ‘incongruent followed by incongruent’ trial (iI trials). This kind of task has been shown to rely on the top-down inhibition of the amygdala by the prefrontal cortex, both critical structures involved in the emotion regulation system (Etkin et al., 2015, Zeng & al., 2018) and in stress response (Lupien et al., 2009).

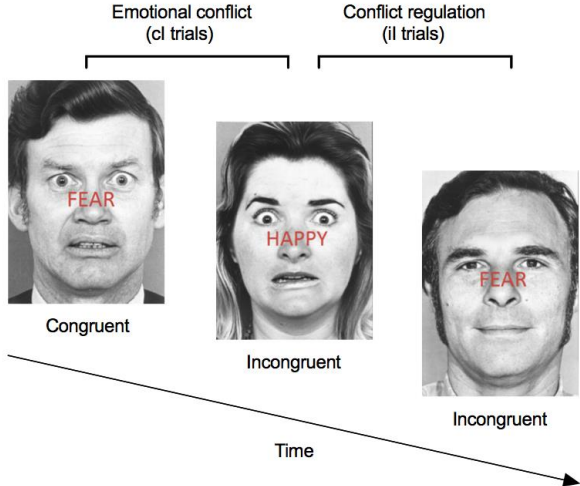


Figure 4. Emotional conflict task. Participants were instructed to identify as quickly and accurately as possible the underlying facial emotion (happy or fearful), while inhibiting the reading of the overlying word (happy or fear). Trials varied in congruency such that some trials were ‘congruent’ (i.e., non-conflict, expression of the actor matched the written expression) and others were ‘incongruent’ (i.e., conflict, expression of the actor did not match the written expression). One-hundred sixty (160) trials were presented: half were congruent and half were incongruent. Conflict regulation was measured by contrasting reaction time for ‘congruent followed by incongruent’ trials (cI trials) to ‘incongruent followed by incongruent’ trial (iI trials).

2.4 General protocol

The ethics committee of the Research Centre of the Institut universitaire en santé mentale de Montréal approved this study and all participants provided written informed consent to take part in the study. Upon their arrival at the laboratory for their first visit, and after giving their written consent, participants were first asked to complete the cognitive tasks (declarative memory, modified version of the Posner paradigm and the Emotional conflict task). In order to control for a potential fatigue effect, the order of the tests was randomly counterbalanced between participants. Following the first session, participants were asked to complete the questionnaires (BDI-II, STAI-T, ASQ and others that were not analyzed in the current study) at home via the Studies Web Automation Tool (SWAT), which is a secured web platform developed by the Centre for Studies on Human Stress (Montreal, Canada). Since we wanted to ensure confidentiality, participants were given individualized secure codes to log in and access the online questionnaires.

After two weeks, participants were asked to come back to the laboratory at the same time as their first visit that had occurred 14 days earlier. Upon their arrival at the lab, they were asked to remember as many words as possible from the first session (third free recall of the declarative task (see section 2.1.1)). Participants thereafter completed additional tasks during this session, though they will not be discussed within the context of the current paper.

2.5 Initial treatment of the data

Group formation: Minimal age at exposure to EA: Based on the information collected during the phone interview, we categorized the participants in three different groups based on the age at which the first EA occurred: between 0 and 2 years old (during hippocampal development), thereafter named ‘Infancy’; between 3 and 7 years old (during amygdala development), thereafter named ‘Early childhood’ or after 8 years old (frontoamygdala connectivity development)

thereafter named ‘Childhood/Adolescence’. In a first study, we have demonstrated that this model predicted both basal and reactive cortisol levels, and that this model was a better statistical fit as opposed to the classical ‘Accumulation’ model of EA which stipulates that the number of EA predicts patterns of cortisol dysregulations in adulthood (see (Raymond et al., 2021) for statistical details and Goodness of fit indices).

2.6 Statistical analyses

Data were examined for potential outliers via studentized residuals, with residuals $\geq \pm 3.29$ considered outliers. Two participants exhibited extreme score on the Posner task in the 0 – 2 years old group (one above, one below average). One participant exhibited extreme (above average) scores on the BDI in the 8+ years old group and two participants on the STAI-T in the 3 – 7 years old group (one above, one below average). In line with ethical considerations, participants who had a score of 14 or more on the BDI (criteria for mild depression; Beck et al., 1988) were contacted by the main investigator and provided with psychological resources. Analyses were run twice: once including the Winsorized values, and once excluding them. Since no difference was found between the two sets of analyses, Winsorized data were included in the final analyses. The distribution of our variables was also assessed for skewness and kurtosis prior to conducting the statistical analyses. Using indices for acceptable limits of ± 2 , data were found to be normally distributed (George & Mallery, 2010).

First, we conducted an ANOVA to assess whether groups differed in terms of their scores on the BDI-II, STAI-T and the three subscales of the ASQ. For cognitive processes, we first assessed whether groups (3) differed on overall task accuracy and reaction time (modified version of the Posner paradigm and Emotional conflict task). Thereafter, we conducted an ANOVA for attentional biases (reaction times in the modified version of the Posner paradigm) and on the conflict regulation ratio (reaction time for il – cl) with groups (3: minimal age at exposure 0 – 2

years old; 3 – 7 years old – +8 years old) and sex (2: women and men) as the between subject factors. We also verified whether groups differed in declarative memory using a repeated measures ANOVA with time (3 recalls: immediate – + 20 minutes – + 2 weeks) as the within subject factor and groups (3: minimal age at exposure 0 – 2 years old; 3 – 7 years old – +8 years old) and sex (2: women and men) as the between subject factors. Significant interactions were decomposed and Bonferroni corrections were applied when multiple comparisons were conducted during post-hoc analyses.

3. Results

3.1 Preliminary analyses

In our sample, the mean score on the ACE-IQ was 4.6 (min = 1; max = 11; ± 2.25). Analyses confirmed that each group differed from each other in minimal age of exposure [$F(2,84) = 223.450$; $p < .001$] (all $ps < .001$). Analyses also revealed group differences in accumulation of EA (ACE-Q summed score) [$F(2,84) = 5.119$; $p = .008$], with the ‘Childhood/Adolescence’ group presenting lower accumulation of EA as opposed to the ‘0-2 years old’ group ($p = .007$). Groups did not differ on the time elapsed since last exposure to EA [$F(2,84) = .698$; $p = .501$], nor in age [$F(2,84) = .272$; $p = .763$] (see **Table 4**). Given group differences on the ACE-Q, and to ascertain that obtained group differences as a function of minimal age at exposure did not pertain to this potential confounding factor, we re-conducted every significant analyses while including the ACE-Q summed score as a covariate.

3.1.1 Depressive symptoms

The ANOVA revealed no main effect of group [$F(2,84) = 1.640$; $p = .201$], nor a group x sex interaction [$F(2,84) = .600$; $p = .552$] (see **Table 5** for further details).

3.1.2 Trait anxiety

The ANOVA revealed no main effect of group [$F(2,84) = 1.224$; $p = .300$], nor a group x sex interaction [$F(2,84) = .999$; $p = .373$] (see **Table 5** for further details).

3.1.3 Trait emotion regulation

For the ‘concealing’ subscale of the ASQ, the MANOVA revealed no main effect of group [$F(2,84) = .432$; $p = .651$], nor a group x sex interaction [$F(2,84) = 1.949$; $p = .150$]. For the ‘adjusting’ subscale of the ASQ, the MANOVA revealed no main effect of group [$F(2,84) = 1.871$; $p = .161$], but a group x sex interaction [$F(2,84) = 3.461$; $p = .036$]. Post-hoc analyses revealed group differences in men [$F(2,32) = 3.661$; $p = .039$], with those in the 0 – 2 years old group presenting decreased scores on the ‘adjusting’ subscale as opposed to those in the 3 – 7 ($p = .032$) and 8+ ($p = .016$) years old groups, which did not differ from one another ($p = .921$). No group differences were found in women [$F(2,52) = .441$; $p = .646$]. For the ‘tolerating’ subscale of the ASQ, the MANOVA revealed no main effect of group [$F(2,84) = .457$; $p = .635$], nor a group x sex interaction [$F(2,84) = .592$; $p = .556$] (see **Table 5** for further details).

	Infancy	Early childhood	Childhood/Adolescence	<i>p</i>
N (women)	30 (23)	25 (15)	30 (15)	
Age	27.73 (5.20)	28.32 (6.11)	28.80 (5.58)	.575
Minimal age at exposure to EA	0.27 (0.64)*	4.36 (0.95)*	10.10 (2.84)*	< .001
ACE-Q summed score	5.36 (2.20)	4.84 (2.49)	3.63 (1.73)*	.008
Health behaviours				
Alcohol intake (# of drinks/week)	3.25 (3.91)	2.40 (3.72)	2.79 (2.76)	.773
BMI	24.94 (3.32)	23.03 (2.71)	24.25 (3.73)	.250

Table 4. Demographic information and health behaviours as a function of minimal age at exposure. Each panel depicts the number of participants for each group (with the number of women), as well as the mean (and corresponding standard deviation) for the following variables: age (in years), minimal age at exposure to EA (in years), sum score to the ACE-Q. Asterisk (*) indicates significant between-group differences. Abbreviations: ACE-Q, Adverse Childhood Experience International Questionnaire; EA, early adversity; MAE; minimal age at exposure; SD, standard deviation.

	0 – 2 years old		3 – 7 years old		8+ years old		<i>p</i>
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	
Beck Depression Inventory-II	11.57 (2.84)	10.09 (1.64)	6.33 (2.50)	9.64 (2.00)	6.29 (2.01)	7.53 (1.94)	.580
State Trait Anxiety Inventory - Trait	47.57 (1.51)	49.76 (.87)	50.56 (1.33)	50.29 (1.07)	50.93 (1.09)	49.93 (1.03)	.369
Affective Style Questionnaire							
Concealing	28.00 (2.50)	23.67 (1.34)	27.67 (2.21)	21.36 (1.77)	23.14 (2.98)	24.93 (1.70)	.079
Adjusting	17.43 (2.08)*	21.53 (1.20)	23.56 (1.83)	19.79 (1.47)	23.79 (1.90)	21.27 (1.42)	.039*
Tolerating	16.71 (1.14)	16.90 (.66)	17.00 (1.01)	15.64 (.81)	17.64 (.98)	16.27 (.78)	.612

Table 5. Socio-emotional traits as a function of minimal age at exposure and sex. No group differences were found on the Beck Depression Inventory, the Trait subscale of the State Trait Anxiety Inventory nor on the three subscales of the Affective Style Questionnaire. A group by sex interaction was found on the Adjusting subscale of the Affective Style Questionnaire. * $p < .05$. Mean (SD).

3.2 Cognitive processes

3.2.2 Declarative memory

The ANOVA performed on declarative memory performance revealed a significant main effect of time [$F(2,136) = 234.557$; $p < .0001$], with each timepoints differing from one another (encoding: $M = 11.38$, $SD = 2.85$; +20min: $M = 10.33$, $SD = 2.95$; two weeks post encoding: $M = 6.73$, $SD = 2.95$; all $ps < .0001$). A main effect of sex was found [$F(2,68) = 5.35$; $p = .002$], with women presenting increased recall at all timepoints as opposed to men (Figure 5. A and B). No main effect of group [$F(2,68) = .803$; $p = .452$], no time x group interaction [$F(4,136) = .738$; $p = .568$], nor a time x group x sex interaction [$F(4,136) = 1.308$; $p = .275$] was found.

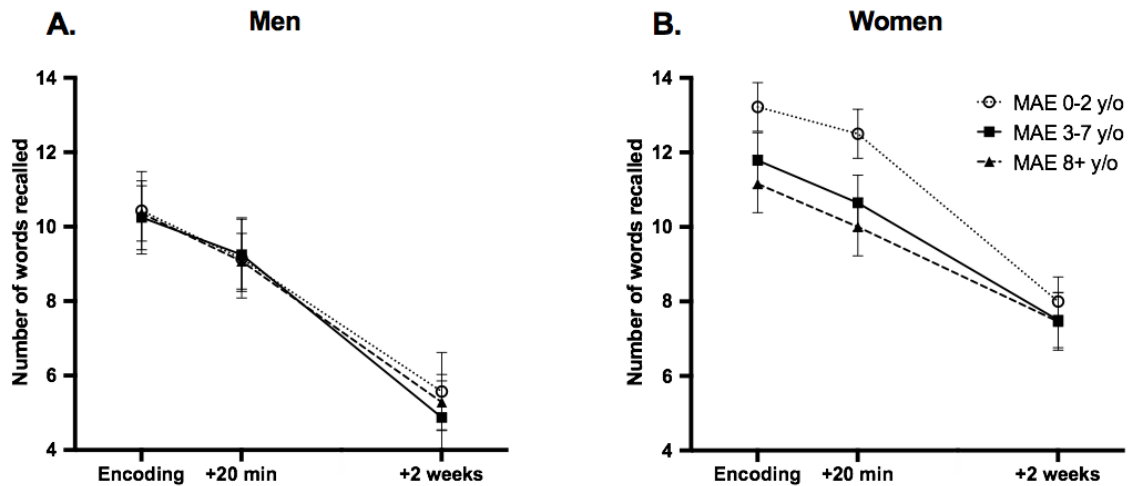


Figure 5. Performance on the declarative memory task as a function of minimal age at exposure and sex. A. Declarative memory in men who had a MAE to EA ranging from either 0 to 2 y/o, 3 to 7 y/o or 8+ y/o. B. Declarative memory in women who had a MAE to EA ranging from either 0 to 2 y/o, 3 to 7 y/o or 8+ y/o. A main effect of sex was found, with women presenting an overall increased word recall as opposed to men. Error bars represent SEM. Abbreviations: MEA, minimal age at exposure; EA, early adversity; y/o, years old.

3.2.3 Attentional bias towards threat

The ANOVA revealed no main effect of group [$F(2,84) = 1.684$; $p = .192$], but a significant group x sex interaction [$F(2,84) = 3.785$; $p = .027$]. Post hoc analyses revealed group differences in women [$F(2,52) = 4.349$; $p = .018$], with women in the 8+ years old group presenting greater attentional bias towards threat as opposed to the 0-2 years old ($p = .01$) and 3-7 years old ($p = .017$) groups, which did not differ from each other ($p = .998$). No group differences were found in men [$F(2,32) = .924$; $p = .408$] (**Figure 6A**).

3.2.4 Emotion regulation

As expected, responses to congruent trials were significantly faster as opposed to incongruent trials ($t(93) = 58.543$, $p < .0001$). However, the ANOVA revealed no main effect of group [$F(2,84) = .833$; $p = .439$] nor a group x sex interaction [$F(2,84) = 2.901$; $p = .061$] (**Figure 6B**).

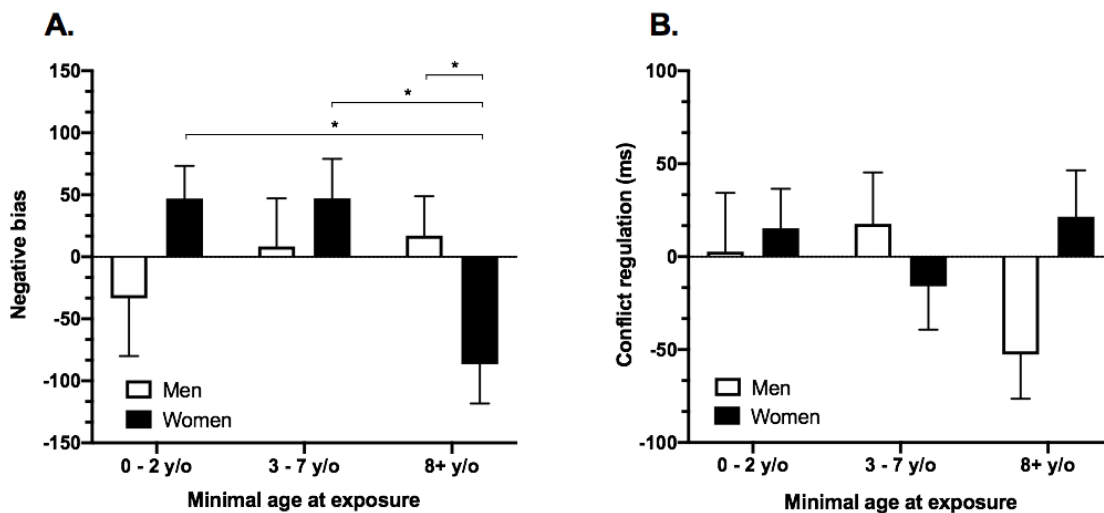


Figure 6. Attentional biases and emotion regulation as a function of minimal age at exposure and sex. A. Increased attentional biases towards threatening information in women in the MAE 8+ y/o group as compared to men in the MAE 8+ y/o group, women in the MAE 3-7

y/o and women in the 0-2 y/o group. A negative value indicates a faster reaction time to negative words relative to neutral words. B. Emotion conflict regulatory ability in individuals who had a MAE to EA ranging from either 0 to 2 y/o, 3 to 7 y/o or 8+ y/o. * $p < .05$. Error bars represent SEM. Abbreviations: MEA, minimal age at exposure; y/o, years old.

4. Discussion

The purpose of this study was to test whether the cognitive processes sustained by the brain regions involved in the stress response are modulated by the age at first exposure to EA. We found that although groups did not differ on declarative memory performance and emotion regulation, women who were first exposed to EA after the age of 8 ('Childhood/Adolescence': during the development of frontoamygdala connectivity) presented increased attentional bias towards threat as opposed to those who were first exposed between 0 and 2 years old ('Infancy': during the development of the hippocampus) or between 3 and 7 years old ('Early childhood': during the early development of the amygdala).

The absence of a significant group difference in declarative memory performance could be taken as suggesting that declarative memory is not associated to the age at first exposure to EA. Yet, a few studies found altered verbal memory in traumatized children (Bos et al., 2009) and in adult women exposed to EA and suffering from post-traumatic stress disorder (Bremner et al., 2003, 2004). However, these results were obtained in clinical populations, raising the question as to whether the memory deficits observed were due to exposition to EA or to the underlying psychopathology. The absence of a control group in our study prevents us from answering this important question. Be this as it may, the absence of a group difference in declarative memory performance could also be explained by a number of factors. First, they could be due to the task that we used. It is possible that the word list was not difficult enough given that we recruited resilient/healthy participants (none of them were suffering from a psychopathology) and that 62% of them came from University settings, which promotes the retention of verbal material (Guerra-

Carrillo et al., 2017). Another possibility is that our negative finding on the declarative memory task is due to a practice effect, especially in women as they presented greater memory performance when compared to men. It would be interesting to replicate these results with a different task (such as spatial memory), that is still associated with declarative memory.

Interestingly, we found that adult women who were first exposed to EA after the age of 8 presented increased attentional bias towards threat as opposed to the other groups. In line with the Life Cycle Model of Stress (Lupien et al., 2009) one possible interpretation for this finding may be that first exposure to EA during the development of the prefrontal cortex (while the frontoamygdala connectivity is taking place), could result in a diminished capacity of the frontal cortex to inhibit the amygdala during threat perception. Although attentional biases to threat are typically thought to rely on the activity of the amygdala alone, neuroimaging studies have shown that the prefrontal cortex plays a critical role in down-regulating the activity of the amygdala during the processing of threatening stimuli (Angelidis et al., 2018; Browning et al., 2010), allowing disengaging the attention away from threat (Peers et al., 2013). In individuals who first undergone EA after 8 years of age, a reduced frontoamygdala functional connectivity may limit the inhibition of the amygdala and result in increased attentional biases towards threat. In support of this idea, recent neuroimaging studies found reduced frontoamygdala connectivity in adolescents (Cisler, 2017; Park et al., 2018) and adults exposed to EA (Javanbakht et al., 2015), although the age at first exposure to EA was not taken into account in these studies. Soe and colleagues (2018) also found that a reduced frontoamygdala connectivity was more prominent in girls as opposed to boys exposed to EA, which could explain the obtained sex differences in our sample.

The increased attentional bias in women first exposed to EA after the age of 8 is also in line with the Stress Acceleration Hypothesis (Callaghan & Tottenham, 2016), which proposes that EA

accelerates the development of the fear circuitry in order to adapt to harsh surroundings and therefore confers an important evolutionary advantage in adverse, stressful environments (Callaghan & Tottenham, 2016). Studies have provided data supporting the Stress Acceleration Hypothesis (Callaghan & Tottenham, 2016) by showing that EA accelerated the development of the frontoamygdala connectivity in children exposed to parental deprivation in such a way that prefrontal cortex-amygdala interactions were more ‘adult-like’ following EA when compared to children not exposed to parental deprivation (for a review, see Gee et al., 2013). When studied in a laboratory context, such differences in cognitive processes may be perceived as abnormal. However, new data by Ellis and colleagues (2017) suggest that these cognitive changes could be evolutionary adaptive so that EA may shape social and cognitive abilities in order to better adapt to a threatening environment. For example, if a child is reared in an early violent environment, it may be evolutionary adaptive to take a longer time to regulate a negative affect or to present an attentional bias towards threat, as it may allow quicker reaction to threat (Shackman et al., 2007). However, such cognitive adaptation could lead to the development, maintenance and/or exacerbation of vulnerability to stress and anxiety in adulthood (for a review, see Raymond et al., 2017).

The current study, combined with a previous psychoneuroendocrine study conducted on the sample of healthy adults exposed to EA, suggest that minimal age at exposure might influence whether or not the acceleration of the frontoamygdala connectivity occurs. Indeed, in a previous study, we supported the Stress acceleration hypothesis by showing that first exposure to EA during the development of the amygdala (between 3 and 7 years old) led to increased cortisol awakening response and decreased cortisol reactivity to a laboratory psychosocial stressor as opposed to those first exposed between 0 and 2 or after 8 years old (Raymond et al., 2021). This study therefore suggests that first exposure to EA during the development of the amygdala but before the frontoamygdala connectivity is developing adaptively alters the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Raymond et al., 2021). In the current study, we suggest that

being exposed to EA for the first time after 8 years of age (during development of frontoamygdala connectivity) may prevent the acceleration of the frontoamygdala connectivity, resulting in decreased prefrontal cortex inhibition of the amygdala during threat perception.

From a clinical perspective, it is also possible to believe that first exposure to EA during late childhood/adolescence leads to long-lasting (clinical or subclinical) cognitive vulnerability to anxiety in women. Indeed, various studies have suggested that adolescence represents a vulnerable window in the development of various anxiety disorders accompanied by an increased attentional bias towards threat (Derryberry & Reed, 2002) such as social phobia, panic disorder, agoraphobia and generalized anxiety disorder, all of which are twice as prevalent in women as opposed to men (Beesdo et al., 2009). Although further studies are needed in order to better understand the specific mechanism underlying this increased incidence of anxiety disorders in adolescence, studies have suggested that an interaction between individual factors (genetic, neurobiological and temperament) combined with chronic stress (such as EA) could be at play (for a review, see: Beesdo et al., 2009). Here, we suggest that healthy women who did not (or not yet) develop anxiety disorders following exposition to EA during adolescence might still present cognitive vulnerabilities that are typically found in children, teenagers and adults who suffer from such psychopathologies. It would be interesting for future studies to investigate the psychosocial, endocrine and neurocognitive protective factors that might prevent the development of psychopathologies in adolescence following exposure to EA. By doing so, interventions could focus on promoting these protective factors following exposition to EA in youth.

We also report that groups did not differ in implicit emotion regulation as measured by the Emotional conflict task (Etkin et al., 2006), a task believed to be sustained by the prefrontal cortex and frontoamygdala connectivity. Theoretically, if exposure to EA after the age of 8 leads

to poorer frontoamygdala connectivity as proposed above, then adults from the group exposed to EA after the age of 8 should have presented an impaired performance on this task. However, it has to be noted that very few studies have provided cognitive data on the Emotional conflict task in populations exposed to EA, and it is possible that this task does not tap entirely on cognitive processes sustained by prefrontal cortex. To this day, only one study has found that children exposed to trauma performed poorly on the Emotional conflict task when compared with matched non-exposed children (Marusak et al., 2015). Second, the complexity of the network implying emotion regulation (Goldin et al., 2008) could explain the absence of a group difference on the Emotional conflict task. Indeed, although the prefrontal cortex and the amygdala are the main brain structures involved in emotion regulation, a wide array of other brain regions are also important in order to allow such regulation to occur (Goldin et al., 2008). One of these brain regions is the hippocampus (Zhu et al., 2019), which begins to develop at birth (Lupien et al., 2009), allowing the contextualization of emotional cues in order to regulate the affect (Goldin et al., 2008). It is therefore possible that being exposed to EA during early development may also affect the ability to regulate emotions in adulthood. In support of this idea, we found that men exposed to EA between 0 and 2 years-old ('Infancy': development of the hippocampus), presented decreased scores on the 'Adjusting' subscale of the Affective Style Questionnaire (Hofmann & Kashdan, 2010), which suggests a reduced tendency to reappraise negative emotions.

Our study contains a number of limitations that need to be addressed. First, although we found promising results in terms of the cognitive processes affected by minimal age at exposure to EA, the absence of neuroimaging measures does not allow us to discuss the mechanism(s) underlying our findings. It would be interesting to conduct neuroimaging studies in order to compare frontoamygdala connectivity of adults who were first exposed to EA before and after the age of 8. This would help in further supporting the interpretation of our findings. Second, although self-reported measures of EA have been demonstrated to be valid and reliable (for a review, see

(Hardt & Rutter, 2004)), it is possible to believe that our measure of minimal age at exposure might have been biased by a poor memory recollection of the events. That could be especially the case when assessing events that occurred during the first years of life. Third, although our limited sample size did not allow to address this specific question, it would also be interesting for future studies to investigate whether the nature of EA impact the obtained results. Fourth, the absence of a control group (with a summed score of 0 on the ACE-Q) limits our interpretation of the results. Finally, our sample was predominantly composed of women and sex was not distributed equally across groups. It is possible that the sex differences we observed results from this imbalance in groups composition as opposed to a differential effect of minimal age at exposure to EA in men and women.

To conclude, our results partly support the Life Cycle Model of Stress and suggest that exposure to EA after 8 years old leads to attentional biases in adult women. Drawing on the core assumptions of the Stress acceleration hypothesis (Callaghan & Tottenham, 2016), we argued that such differences could be due to the chronic secretion of stress hormones following first exposure to EA during the development of the frontoamygdala connectivity. This finding is of high importance, given that adolescence was repeatedly shown to be a critical window in the development of anxiety disorders in women. Here, we suggest that exposition to EA during this critical period might lead to a long-lasting cognitive vulnerability to anxiety in healthy women. While this suggests that EA might be an important environmental factor in the development of cognitive patterns associated with anxiety in women, it also raises the need to further investigate the protective factors that made these individuals resilient towards the disease. By doing so, we could optimize treatment and, ultimately, implement preventive measures for this vulnerable population.

References

- Abravanel, B. T., & Sinha, R. (2015). Emotion dysregulation mediates the relationship between lifetime cumulative adversity and depressive symptomatology. *Journal of Psychiatric Research*, 61, 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.11.012>
- Angelidis, A., Hagenars, M., van Son, D., van der Does, W., & Putman, P. (2018). Do not look away! Spontaneous frontal EEG theta/beta ratio as a marker for cognitive control over attention to mild and high threat. *Biological Psychology*, 135, 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.03.002>
- Ayoub, C., O'Connor, E., Rappolt-Schlichtmann, G., Vallotton, C., Raikes, H., & Chazan-Cohen, R. (2009). Cognitive skill performance among young children living in poverty: Risk, change, and the promotive effects of Early Head Start. *Early Childhood Research Quarterly*, 24(3), 289–305. <https://doi.org/10.1016/j.ecresq.2009.04.001>
- Bangasser, D. A., & Valentino, R. J. (2014). Sex Differences in Stress-Related Psychiatric Disorders: Neurobiological Perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 303–319. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.008>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
- Beesdo, K., Knappe, S., & Pine, D. S. (2009). Anxiety and Anxiety Disorders in Children and Adolescents: Developmental Issues and Implications for DSM-V. *The Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 483–524. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.06.002>
- Bishop, S. (2008). Neural Mechanisms Underlying Selective Attention to Threat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 141–152. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.016>

- Bos, K. J., Fox, N., Zeanah, C. H., & Nelson, C. A. (2009). Effects of early psychosocial deprivation on the development of memory and executive function. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.016.2009>
- Bremner, J. D., Vermetten, E., Afzal, N., & Vythilingam, M. (2004). Deficits in Verbal Declarative Memory Function in Women With Childhood Sexual Abuse-Related Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(10), 643–649. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000142027.52893.c8>
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Staib, L. H., Soufer, R., & Charney, D. S. (2003). Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, 53(10), 879–889. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01891-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01891-7)
- Browning, M., Holmes, E. A., Murphy, S. E., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2010). Lateral Prefrontal Cortex Mediates the Cognitive Modification of Attentional Bias. *Biological Psychiatry*, 67(10), 919–925. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.031>
- C. Kirschbaum, Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61(2), 154–162.
- Callaghan, B. L., & Tottenham, N. (2016). The stress acceleration hypothesis: Effects of early-life adversity on emotion circuits and behavior. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 7, 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.018>
- Carlson, M., & Earls, F. (1997). Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. In *The integrative neurobiology of affiliation* (pp. 419–428). New York Academy of Sciences.

- Carrión, V. G., Haas, B. W., Garrett, A., Song, S., & Reiss, A. L. (2010). Reduced Hippocampal Activity in Youth with Posttraumatic Stress Symptoms: An fMRI Study. *Journal of Pediatric Psychology, 35*(5), 559–569. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsp112>
- Cicchetti, D., & Curtis, W. J. (2005). An event-related potential study of the processing of affective facial expressions in young children who experienced maltreatment during the first year of life. *Development and Psychopathology, 17*(3), 641–677. <https://doi.org/10.1017/S0954579405050315>
- Cisler, J. M. (2017). Childhood Trauma and Functional Connectivity between Amygdala and Medial Prefrontal Cortex: A Dynamic Functional Connectivity and Large-Scale Network Perspective. *Frontiers in Systems Neuroscience, 11*, 29. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00029>
- Clark, C., Caldwell, T., Power, C., & Stansfeld, S. A. (2010). Does the Influence of Childhood Adversity on Psychopathology Persist Across the Lifecourse? A 45-Year Prospective Epidemiologic Study. *Annals of Epidemiology, 20*(5), 385–394. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.02.008>
- Derryberry, D., & Reed, M. A. (2002). Anxiety-related attentional biases and their regulation by attentional control. *Journal of Abnormal Psychology, 111*(2), 225–236. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.111.2.225>
- Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Journal of Neuroscience, 13*(9), 3839–3847.
- Ellis, B. J., Bianchi, J., Griskevicius, V., & Frankenhuis, W. E. (2017). Beyond Risk and Protective Factors: An Adaptation-Based Approach to Resilience. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science, 12*(4), 561–587. <https://doi.org/10.1177/1745691617693054>

- Etkin, A., Büchel, C., & Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(11), 693–700. <https://doi.org/10.1038/nrn4044>
- Fries, A. B. W., & Pollak, S. D. (2004). Emotion understanding in postinstitutionalized Eastern European children. *Development and Psychopathology*, 16(2), 355–369. <https://doi.org/10.1017/S0954579404044554>
- Gee, D. G., Gabard-Durnam, L. J., Flannery, J., Goff, B., Humphreys, K. L., Telzer, E. H., Hare, T. A., Bookheimer, S. Y., & Tottenham, N. (2013). Early developmental emergence of human amygdala–prefrontal connectivity after maternal deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(39), 15638–15643. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307893110>
- George, D., & Mallery, P. (2010). *SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference, 17.0 update. 10/e.* Pearson Education India.
- Gershon, A., Sudheimer, K., Tirouvanziam, R., Williams, L. M., & O’Hara, R. (2013). The Long-Term Impact of Early Adversity on Late-Life Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 15(4), 352. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0352-9>
- Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., Vaituzis, A. C., Vauss, Y. C., Hamburger, S. D., Kaysen, D., & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Development: Ages 4–18. *Cerebral Cortex*, 6(4), 551–559. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.4.551>
- Goldin, P. R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J. J. (2008). The neural bases of emotion regulation: Reappraisal and suppression of negative emotion. *Biological Psychiatry*, 63(6), 577–586. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.031>
- Guerra-Carrillo, B., Katovich, K., & Bunge, S. A. (2017). Does higher education hone cognitive functioning and learning efficacy? Findings from a large and diverse sample. *PLOS ONE*, 12(8), e0182276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182276>

- Gunnar, M. R., Hostinar, C. E., Sanchez, M. M., Tottenham, N., & Sullivan, R. M. (2015). Parental buffering of fear and stress neurobiology: Reviewing parallels across rodent, monkey, and human models. *Social Neuroscience*, 10(5), 474–478. <https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1070198>
- Hardt, J., & Rutter, M. (2004). Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: Review of the evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(2), 260–273. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00218.x>
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Solomon, M. B., Carvalho-Netto, E., & Myers, B. (2012). Neural regulation of the stress response: Glucocorticoid feedback mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(4), 292–298. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500041>
- Herman, James P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 3(24), 151–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>
- Hofmann, S. G., & Kashdan, T. B. (2010). The Affective Style Questionnaire: Development and Psychometric Properties. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 32(2), 255–263. <https://doi.org/10.1007/s10862-009-9142-4>
- Javanbakht, A., King, A. P., Evans, G. W., Swain, J. E., Angstadt, M., Phan, K. L., & Liberzon, I. (2015). Childhood Poverty Predicts Adult Amygdala and Frontal Activity and Connectivity in Response to Emotional Faces. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00154>
- Kertes, D. A., Gunnar, M. R., Madsen, N. J., & Long, J. D. (2008). Early deprivation and home basal cortisol levels: A study of internationally adopted children. *Development and Psychopathology*, 20(2), 473–491. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000230>

- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009a). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434–445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009b). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434–445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Majer, M., Nater, U. M., Lin, J.-M. S., Capuron, L., & Reeves, W. C. (2010). Association of childhood trauma with cognitive function in healthy adults: A pilot study. *BMC Neurology*, 10, 61. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-61>
- Marusak, H. A., Martin, K. R., Etkin, A., & Thomason, M. E. (2015). Childhood Trauma Exposure Disrupts the Automatic Regulation of Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology*, 40(5), 1250–1258. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.311>
- Maughan, A., & Cicchetti, D. (2002). Impact of child maltreatment and interadult violence on children's emotion regulation abilities and socioemotional adjustment. *Child Development*, 73(5), 1525–1542. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00488>
- May, C. P., & Hasher, L. (1998). Synchrony effects in inhibitory control over thought and action. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 24(2), 363–379. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.24.2.363>
- McLaughlin, K. A., Peverill, M., Gold, A. L., Alves, S., & Sheridan, M. A. (2015). Child Maltreatment and Neural Systems Underlying Emotion Regulation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(9), 753–762. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.06.010>
- Morris, R. (2007). Theories of hippocampal function. In *The hippocampus book* (pp. 581–714). Oxford University Press.

- Nicol, K., Pope, M., & Hall, J. (2014). Facial emotion recognition in borderline personality: An association, with childhood experience. *Psychiatry Research*, 218(1–2), 256–258. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.017>
- Park, A. T., Leonard, J. A., Saxler, P. K., Cyr, A. B., Gabrieli, J. D. E., & Mackey, A. P. (2018). Amygdala–medial prefrontal cortex connectivity relates to stress and mental health in early childhood. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 13(4), 430–439. <https://doi.org/10.1093/scan/nsy017>
- Parker, S. W., & Nelson, C. A. (2005). An event-related potential study of the impact of institutional rearing on face recognition. *Development and Psychopathology*, 17(3), 621–639. <https://doi.org/10.1017/S0954579405050303>
- Peers, P. V., Simons, J. S., & Lawrence, A. D. (2013). Prefrontal control of attention to threat. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00024>
- Pilgrim, K., Marin, M.-F., & Lupien, S. J. (2010). Attentional orienting toward social stress stimuli predicts increased cortisol responsivity to psychosocial stress irrespective of the early socioeconomic status. *Psychoneuroendocrinology*, 35(4), 588–595. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.09.015>
- Pollak, S. D., Cicchetti, D., Hornung, K., & Reed, A. (2000). Recognizing emotion in faces: Developmental effects of child abuse and neglect. *Developmental Psychology*, 36(5), 679–688. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.36.5.679>
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32(1), 3–25. <https://doi.org/10.1080/00335558008248231>
- Raymond, C., Marin, M.-F., Majeur, D., & Lupien, S. (2018). Early child adversity and psychopathology in adulthood: HPA axis and cognitive dysregulations as potential mechanisms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.015>

- Raymond, C., Marin, M.-F., Wolosianski, V., Journault, A.-A., Longpré, C., Leclaire, S., Cernik, R., Juster, R.-P., & Lupien, Sonia. J. (2021). Early childhood adversity and HPA axis activity in adulthood: The importance of considering minimal age at exposure. *Psychoneuroendocrinology*, 124, 105042. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105042>
- Russo, M., Mahon, K., Shanahan, M., Solon, C., Ramjas, E., Turpin, J., & E Burdick, K. (2015). The association between childhood trauma and facial emotion recognition in adults with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 229(3), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.004>
- Shackman, J. E., Shackman, A. J., & Pollak, S. D. (2007). Physical abuse amplifies attention to threat and increases anxiety in children. *Emotion*, 7(4), 838–852. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.4.838>
- Soe, N. N., Wen, D. J., Poh, J. S., Chong, Y.-S., Broekman, B. F., Chen, H., Shek, L. P., Tan, K. H., Gluckman, P. D., Fortier, M. V., Meaney, M. J., & Qiu, A. (2018). Perinatal maternal depressive symptoms alter amygdala functional connectivity in girls. *Human Brain Mapping*, 39(2), 680–690. <https://doi.org/10.1002/hbm.23873>
- van Stegeren, A. H., Wolf, O. T., Everaerd, W., Scheltens, P., Barkhof, F., & Rombouts, S. A. R. B. (2007). Endogenous cortisol level interacts with noradrenergic activation in the human amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87(1), 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.05.008>
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-Subcortical Pathways Mediating Successful Emotion Regulation. *Neuron*, 59(6), 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
- Wiltgen, B. J., Sanders, M. J., Anagnostaras, S. G., Sage, J. R., & Fanselow, M. S. (2006). Context Fear Learning in the Absence of the Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 26(20), 5484–5491. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2685-05.2006>

World Health Organization. (2014). Adverse childhood experiences international questionnaire (ACE-IQ). WHO International: Violence and Injury. http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/activities/adverse_childhood_experiences/en/

Zhu, J., Lowen, S. B., Anderson, C. M., Ohashi, K., Khan, A., & Teicher, M. H. (2019). Association of Prepubertal and Postpubertal Exposure to Childhood Maltreatment With Adult Amygdala Function. *JAMA Psychiatry*, 76(8), 843–853. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0931>

CHAPITRE 5 – DISCUSSION

L'objectif de cette thèse doctorale était de tester le modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009), qui suggère l'importance de considérer le moment où l'AP survient dans le but de mieux prédire ses répercussions sur le fonctionnement de l'axe HPS ainsi que sur les processus cognitifs. Plus précisément, l'objectif était de caractériser les effets de l'AP sur le cortisol basal et réactif ainsi que sur les fonctions cognitives soutenues par l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (ainsi que la connexion frontoamygdalienne) en fonction de l'âge minimal d'exposition à l'AP. Afin de tester ces objectifs de recherche, nous avons réalisé deux études auprès d'une population d'adultes en santé rapportant avoir vécu de l'AP durant l'enfance.

PARTIE 1 : AP et axe HPS chez l'adulte : le rôle de l'âge minimal d'exposition à l'AP

Les données scientifiques portant sur l'association entre l'exposition à l'AP et le fonctionnement de l'axe HPS chez l'adulte sont à la fois abondantes et contradictoires. Afin de mieux comprendre la directionnalité de l'association entre ces variables, en ligne avec le modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009), nous avons suggéré de considérer l'âge de la première exposition à l'AP. Lors de la première étude, nous avons donc validé le modèle « d'âge minimal d'exposition à l'AP » et l'avons comparé à celui de l'accumulation de l'AP dans la prédiction du cortisol basal et réactif d'adultes en santé. Pour ce faire, nous avons recruté des sujets en santé qui rapportaient avoir été exposés à l'une ou plusieurs des 13 formes d'AP telles que mesurées par le ACE-Q, et avons pris en compte dans l'analyse des résultats l'âge de la première exposition à l'AP. Nous avons récolté des échantillons de salive à la maison en vue de mesurer le cortisol basal et avons exposé ces mêmes sujets au TSST afin de mesurer leur cortisol réactif. Nous avons par la suite divisé les participants en trois groupes, et ce, de deux façons différentes : 1) selon

l'accumulation de l'AP et 2) selon l'âge minimal d'exposition à l'AP. En utilisant le modèle d'accumulation de l'AP, nous n'avons pas noté de différence significative entre les individus rapportant avoir été peu (1 – 3 formes d'AP), modérément (4 – 6) ou fortement (7+) exposés à l'AP. Au contraire, en utilisant le modèle d'âge minimal d'exposition à l'AP que nous avons élaboré, nous avons démontré que les adultes ayant été exposés pour la première fois à l'AP entre 3 et 7 ans présentaient une RCR augmentée ainsi qu'une réactivité cortisolaire diminuée comparativement aux deux autres groupes.

Les résultats obtenus suggèrent donc que l'âge minimal d'exposition à l'AP module bel et bien le cortisol basal et réactif d'adultes en santé, et que ce modèle est un meilleur prédicteur des patrons cortisolaire chez des individus exposés à l'AP que celui de l'accumulation de l'AP.

Néanmoins, il est bien documenté que les processus cognitifs soutenus par l'hippocampe, l'amygdale et la connexion frontoamygdalienne (tous ayant été démontrés comme étant affectés par l'AP) sont indispensables à la régulation de l'axe HPS. Il était donc possible de se demander si l'âge minimal d'exposition à l'AP, en fonction de la fenêtre de développement de ces trois structures cérébrales, n'affecterait pas les processus cognitifs qu'elles soutiennent à l'âge adulte. Le second objectif de la thèse était donc de déterminer si les processus cognitifs spécifiques à ces structures étaient modulés par l'âge minimal d'exposition à l'AP.

PARTIE 2 : AP et fonctions cognitives chez l'adulte : le rôle de l'âge minimal d'exposition à l'AP

Dans une seconde étude, nous avons donc mesuré la mémoire déclarative (hippocampe), les biais attentionnels vers les informations menaçantes (amygdale) et la régulation émotionnelle (connexion frontoamygdalienne) en fonction de l'âge minimal d'exposition à l'AP chez les

mêmes sujets en santé. Les résultats de cette étude ont démontré un effet de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur les biais attentionnels vers les informations menaçantes. Aucune différence significative entre les groupes n'a été notée au niveau de la mémoire déclarative et de la régulation émotionnelle. Tel que discuté dans l'article #2, cette absence de résultat pourrait entre autres être due à la nature des tâches cognitives qui ont été utilisées (pour ce qui est de la mémoire déclarative et de la régulation émotionnelle), à la complexité du réseau cérébral soutenant les processus de régulation émotionnelle ou encore à l'inégalité de la distribution des sexes entre les groupes.

Cela dit, combinés aux résultats de l'étude 1, les données de l'étude 2 supportent partiellement le modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009). En effet, nous avons montré que les femmes exposées à l'AP pour la première fois après l'âge de 8 ans (fenêtre de développement de la connectivité frontoamygdalienne) présentent un biais attentionnel vers les informations menaçantes tel que mesuré par une version modifiée du paradigme de Posner (Pilgrim, Marin, and Lupien 2010). Mis ensemble, ces résultats nous permettent de proposer un mécanisme par lequel l'exposition à l'AP à différents moments du développement du cerveau mènerait à des conséquences différentielles à l'âge adulte.

PARTIE 3 : ANALYSE DES RÉSULTATS À LA LUMIÈRE DU MODÈLE DU CYCLE DE VIE

Les résultats des études #1 et #2 suggèrent que l'exposition à l'AP entre 3 et 7 ans *versus* après l'âge de 8 ans ne mène pas aux mêmes altérations cortisolémiques et cognitives chez l'adulte en santé (Lupien et al., 2009). Quelques années après la suggestion du modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009), Callaghan et collègues ont proposé le modèle de l'accélération engendrée par le stress (« *Stress acceleration hypothesis* » (Callaghan and Tottenham 2016)). Selon cette hypothèse, l'altération des structures cérébrales et de leurs fonctions suite à l'exposition à l'AP

pourrait avoir une fonction adaptative : celle de protéger l'espèce en permettant l'accélération du développement des structures cérébrales qui activent et régulent l'axe HPS chez les personnes exposées à l'AP (Callaghan and Tottenham 2016). En ce sens, l'exposition à l'AP pendant le développement de l'amygdale (qui active l'axe HPS) permettrait une accélération de son développement, et donc de détecter la menace plus rapidement durant l'enfance. En contrepartie, considérant que le parent n'est parfois pas en mesure d'apporter un soutien émotionnel adéquat dans les cas d'AP, un développement prématuré du cortex préfrontal (qui inhibe l'axe HPS) et de la connexion frontoamygdalienne (qui inhibe l'amygdale) permettrait à l'enfant de présenter une inhibition de l'axe HPS et une régulation émotionnelle similaire à celle des adultes, ce qui permettrait de diminuer l'importance du rôle parental (Gunnar et al. 2015). Dans le cadre de la présente thèse doctorale, nous suggérons que l'accélération de ces structures dépend du moment où l'AP a lieu.

En effet, si nous revenons aux résultats, l'exposition à l'AP *pendant* le développement de l'amygdale (3 – 7 ans) mais *avant* le développement du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne semble mener à une altération de l'axe HPS (étude #1), mais pas à une augmentation des biais attentionnels vers la menace (étude #2). À la lumière du *Stress acceleration hypothesis* (Callaghan and Tottenham 2016), il est possible de croire que l'exposition à l'AP entre 3 et 7 ans mène à l'accélération du développement du cortex préfrontal (qui inhibe l'axe HPS) et de la connexion frontoamygdalienne (qui inhibe l'amygdale). Ceci résulterait, à l'âge adulte, en une plus grande adaptation au niveau du système cognitif et physiologique de stress. En effet, nous notons chez ces adultes une habileté à réguler les biais attentionnels vers la menace, une plus faible réactivité aux stressors psychosociaux, de même qu'à une augmentation de la RCR en comparaison aux sujets exposés après l'âge de 8 ans. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'une RCR élevée a été associée à une plus grande résilience face à la psychopathologie (Marin, Geoffrion, et al. 2019). Mises ensemble, ces données suggèrent qu'une première exposition à l'adversité *avant* que le cortex préfrontal et la connexion

frontoamygdalienne ne soient mis en place mène à une meilleure adaptation de l'axe HPS et des fonctions cognitives soutenues par la connexion frontoamygdalienne à l'âge adulte. Nous suggérons donc que l'accélération du développement de cette structure est possible si l'exposition a lieu *avant* le début du développement du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne (**Figure 7**). Il serait d'ailleurs intéressant pour les études futures de mesurer l'incidence des psychopathologies associées au stress chronique chez les adultes qui ont été exposés à l'AP avant l'âge de 8 ans afin de mieux comprendre les répercussions concrètes de cette exposition précoce sur la santé mentale.

Au contraire, être exposé à l'AP pour la première fois *pendant* le développement de la connexion frontoamygdalienne (après 8 ans) semble mener à une plus forte réactivité au stress et une plus faible RCR (en comparaison à ceux exposés entre 3 et 7 ans) de même qu'à des biais attentionnels vers la menace à l'âge adulte. Mis ensemble, nos résultats portent à croire qu'être exposé à l'AP pour la première fois *pendant* le développement du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne empêche l'accélération de son développement, ce qui mène à une moins grande inhibition de l'amygdale via le cortex préfrontal lors de la perception de menace (voir **Figure 1** pour un résumé des résultats).

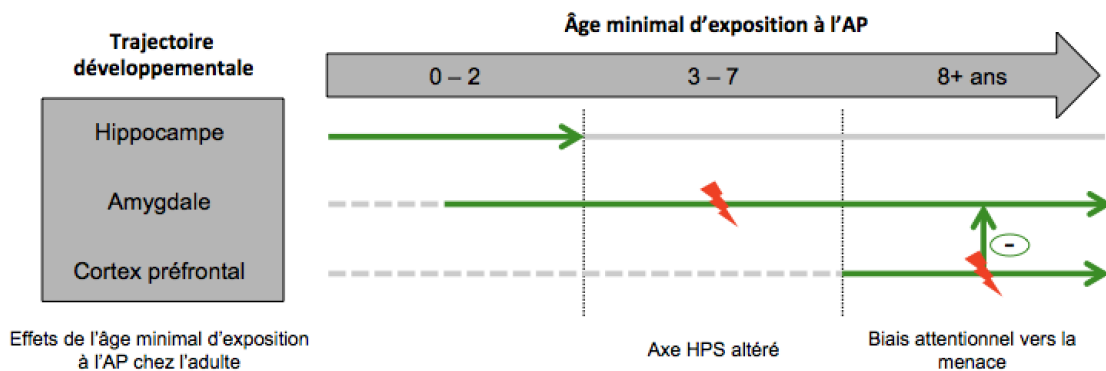


Figure 7. Effets de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur l'axe HPS et les biais attentionnels chez l'adulte en santé

Résumé des études #1 et #2 de la présente thèse doctorale quant aux effets de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS sur la figure) ainsi que sur les biais attentionnels vers la menace en fonction des trajectoires développementales de l'hippocampe, de l'amygdale, et du cortex préfrontal (de même que la connexion frontoamygdalienne). Une première exposition à l'AP entre 3 et 7 ans (importante fenêtre développementale de l'amygdale) mène à une altération de l'axe HPS adulte, alors qu'une première exposition après l'âge de 8 ans (développement du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne) mène à une augmentation des biais attentionnels vers la menace chez les femmes. Mis ensemble, ces résultats suggèrent qu'une première exposition à l'AP avant l'âge de 8 ans permet une meilleure adaptation de l'axe HPS. Au contraire, être exposé à l'AP pour la première fois pendant le développement du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne empêche l'accélération de son développement, ce qui engendre une moins grande inhibition de l'amygdale via le cortex préfrontal lors de la perception de menace.

Ainsi, l'ajout principal que la présente thèse apporte au modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009) ainsi qu'au modèle de l'accélération engendrée par le stress (Callaghan and Tottenham 2016) est la suggestion que l'âge de 8 ans représente un point critique en ce qui a trait aux effets de l'AP sur le stress physiologique et le fonctionnement cognitif adulte.

PARTIE 4 : DIFFÉRENCES SEXUELLES

Il importe de mentionner que la différence de groupes observée dans l'étude #2 en ce qui a trait aux biais attentionnels vers la menace était spécifique aux femmes. Sachant que l'incidence des psychopathologies associées à l'exposition à l'AP est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme (Bangasser and Valentino 2014), ce résultat s'avère d'une grande importance.

Il se pourrait que cet effet de sexe soit attribuable au fait que le cerveau des hommes et des femmes ne suit pas la même trajectoire développementale, particulièrement en ce qui a trait à certaines régions nécessaires au traitement et à la régulation des émotions (Lee et al. 2013). Des

études en neuroimagerie effectuées chez les enfants et les adolescents en santé (i.e. sans égard à l'exposition à l'AP) ont en effet démontré que l'amygdale et la connexion frontoamygdalienne différaient en termes de trajectoire développementale entre les sexes (Lenroot et al. 2007). Chez les enfants en bas âge, les résultats montrent que l'amygdale gauche des garçons débute son développement avant celui des filles (Giedd et al. 2006). En contrepartie, chez les adolescents, l'activation de l'amygdale face à des stimuli aversifs (des images de visages en colère) est plus faible chez les filles en comparaison des garçons (Schneider et al. 2011). Ces résultats pointent vers une meilleure régulation de l'activité de l'amygdale via le cortex préfrontal chez les filles. D'ailleurs, un développement plus rapide de la connexion frontoamygdalienne chez les filles en comparaison aux garçons a été démontré (Killgore, Oki, and Yurgelun-Todd 2001).

Ainsi, même si un garçon et une fille sont exposés pour la première fois à l'AP au même âge, il est possible qu'ils soient tous deux à différents stades développementaux de l'amygdale et de la connexion frontoamygdalienne. Ce faisant, l'âge minimal d'exposition à l'AP pourrait avoir des effets différents en fonction du sexe. Cela pourrait expliquer les résultats différents obtenus au niveau des biais attentionnels vers la menace chez les hommes et les femmes. Comme la connexion frontoamygdalienne se développe plus tôt chez la femme, il se pourrait que cette dernière soit exposée plus longtemps à la sécrétion chronique d'hormones de stress durant cette fenêtre cruciale, ce qui altérerait d'autant plus le développement de la connexion frontoamygdalienne et augmenterait sa vulnérabilité aux troubles mentaux liés au stress plus tard.

PARTIE 5 : Âge minimal d'exposition à l'AP entre 0 et 2 ans : un effet protecteur ?

Dans les études #1 et #2, un groupe qui semble protégé des effets de l'AP est celui ayant été exposé à l'AP pour la première fois entre 0 et 2 ans. Selon nos hypothèses, nous anticipions une mémoire déclarative altérée chez ce groupe étant qu'ils ont été exposés à l'AP pour la première

fois durant le développement de l'hippocampe, qui soutient la mémoire déclarative. Quoiqu'il soit tentant d'affirmer que l'hippocampe et/ou les fonctions cognitives qu'elle soutient ne soient pas affectés chez les individus en santé ayant un âge minimal d'exposition à l'AP entre 0 et 2 ans, il n'en demeure pas moins que nous devons rester prudents dans l'interprétation des résultats. En effet, une étude de neuroimagerie serait nécessaire afin de supporter l'idée que le volume et/ou l'activation de l'hippocampe ne sont pas modulés par l'âge minimal d'exposition à l'AP. En ce qui a trait aux fonctions hippocampiques, il est aussi possible qu'en mesurant la mémoire déclarative, nous n'ayons pas choisi la meilleure variable dépendante afin de bien quantifier les effets de l'AP sur les fonctions cognitives soutenues par l'hippocampe. En effet, une fonction cruciale qui est partiellement hippocampique, qui se développe tôt au cours de la vie et qui mérite d'être explorée dans de futures études est l'attachement maternel.

5.1 Attachement maternel

Il a été à maintes reprises suggéré que le développement du cerveau au cours des deux premières années de la vie dépend grandement de la qualité des soins parentaux, et tout particulièrement de la qualité de l'attachement maternel (Winston and Chicot 2016). Des données en psychologie et des neurosciences supportent d'ailleurs cette suggestion (pour une revue, voir (Winston and Chicot 2016)).

Quoiqu'il soit difficile de « localiser » l'attachement au niveau de structures cérébrales précises, certains scientifiques ont suggéré que l'hippocampe pourrait y jouer un rôle déterminant, et ce, pour deux raisons principales. Premièrement, il a été démontré à maintes reprises que le lien d'attachement entre une mère et son enfant se développe principalement dans les deux premières années de la vie (Thompson et al. 2005), ce qui concorde avec la trajectoire développementale de l'hippocampe (Lupien et al., 2009). Deuxièmement, les principales hormones jouant un rôle au niveau de l'attachement (l'oxytocine, la vasopressine et le cortisol) possèdent toutes trois des

récepteurs qui leur sont spécifiques au niveau de l'hippocampe (Galbally et al. 2011). Un faible volume hippocampique a d'ailleurs été rapporté chez les enfants ayant reçu de faibles soins maternels (Buss et al. 2007). Dans cette étude, le volume hippocampique était d'ailleurs positivement corrélé à l'attachement maternel tel que mesuré par le *Parental Bonding Inventory* (Parker et al., 1979; Buss et al. 2007).

Il est ainsi possible de croire que nous aurions détecté des niveaux d'attachement maternel plus bas chez notre groupe de participants exposé à l'AP entre 0 et 2 ans en comparaison aux autres groupes dans notre échantillon. De futures études devraient d'ailleurs se pencher sur la question.

Une autre possibilité demeure cependant : soit qu'être exposé à l'AP pour la première fois entre 0 et 2 ans mène chez l'adulte à de moindres conséquences en ce qui a trait à l'axe HPS et aux fonctions cognitives. Deux hypothèses peuvent expliquer qu'une première exposition à l'AP plus jeune au cours du développement mène à meilleure adaptation chez l'adulte : l'hypothèse de l'hyporéponse de stress (Gunnar and Donzella 2002) et la théorie de la protection (Fries et al., 2005).

5.2. Hypothèse de l'hyporéponse au stress

Premièrement, il est possible de croire que l'exposition à l'AP entre 0 et 2 ans ne mène pas à une production comparable d'hormones de stress par opposition à celle qui sera produite après l'âge de 3 ans, menant à de moindres conséquences à l'âge adulte. En effet, selon Gunnar et collègues (2002), l'enfant présenterait une hyporéponse au stress jusqu'à l'âge de 12 mois lorsqu'il bénéficie d'un soutien parental adéquat. Cela dit, quoique cette hypothèse ait été vérifiée à maintes reprises chez l'animal, peu d'études l'ont validée chez l'humain. Une étude a cependant démontré que des nourrissons âgés de 9 mois exposés à un stresser ne présentent aucune élévation de cortisol si le parent est présent lors de l'expérience, mais présentent une réactivité cortisolaire en l'absence du parent (pour une revue sur le sujet, voir (Gunnar and Donzella 2002).

Cet effet disparaît d'ailleurs à l'âge de 12 mois, moment où l'enfant présente une réponse de stress malgré la présence du parent durant l'expérience (Gunnar and Donzella 2002). Ces expériences, couplées à celles faites chez les animaux et qui montrent des résultats similaires, ont amené la notion d'« effet de tampon parental » (*parental buffering effect* (Gunnar et al. 2015)), c'est-à-dire que le parent jouerait un rôle dans la régulation du stress et des émotions de l'enfant avant que ce dernier ne soit apte à le faire de façon autonome jusqu'à la maturation des régions cérébrales permettant la régulation de l'axe HPS. Cette régulation autonome débute dès l'âge de 12 mois, alors que l'hippocampe est en plein développement, pour finalement s'aiguiser durant le développement du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne (Gunnar et al. 2015). Avant que cette régulation autonome soit possible, la période d'hyporéponse au stress permettrait à l'enfant âgé de moins de 12 mois de sécréter peu d'hormones de stress afin de protéger le cerveau en développement, quoique la présence d'un soin parental adéquat ne soit pas nécessaire afin d'y parvenir.

Ainsi, il est possible de croire que nous ayons noté peu d'effets de l'AP au niveau de l'axe HPS et des fonctions cognitives chez les individus qui y ont été exposés entre 0 et 2 ans étant donné la période d'hyporéponse au stress. Cela dit, il importe de rappeler que la période d'hyporéponse au stress dépend de la présence d'un soin parental, qui, en condition d'AP, peut être altérée. Ainsi, il serait intéressant de mesurer l'effet de la nature de l'AP chez ces individus. En effet, il serait possible de croire qu'avoir été exposé à de l'AP intrafamilial (ex. divorce parental, abus physique ou sexuel de la part d'un parent) pourrait nuire à l'effet de tampon parental et mener à une activation précoce de l'axe HPS, ce qui nuirait alors au développement de l'hippocampe. Comparer l'activité de l'axe HPS ainsi que les fonctions cognitives soutenues par l'hippocampe chez des individus ayant un âge minimal d'exposition à l'AP entre 0 à 2 ans et ayant vécu de l'AP intrafamiliale à ceux ayant vécu de l'AP extrafamiliale (ex. violence collective, violence communautaire, faible statut-socioéconomique, etc.) permettrait de vérifier cette hypothèse.

5.3. Théorie de la protection

Il est aussi possible de croire qu'être exposé à l'AP entre 0 et 2 ans mène à un développement normal de l'amygdale, du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne, structures cruciales au traitement des informations émotionnelles (Marin, Raymond, and Lupien 2019). Tel que discuté au Chapitre 1, selon la théorie de la protection, une hypoactivité de l'axe HPS apparaîtrait suite à une activation prolongée de l'axe en situation de stress chronique (induite par l'AP) afin de protéger l'organisme contre les effets de la sécrétion chronique d'hormones de stress (Fries et al., 2005). Ainsi, lors de la première exposition à l'AP entre 0 et 2 ans, l'axe HPS serait en hyperactivation, qui se modifierait par la suite une hypoactivation (résultant en de très faibles quantités de GCs). Si l'on se fie à cette théorie, il est possible de croire qu'une première exposition à l'AP tôt dans le développement mène à une hypoactivation de l'axe HPS à un jeune âge. Ce faisant, une diminution de la sécrétion de GCs *avant* le développement de l'amygdale, du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne permet peut-être un développement adéquat de ces structures, limitant les effets de l'AP sur l'axe HPS et les fonctions cognitives à l'âge adulte. Ceci serait une réponse parfaitement adaptative de l'organisme. Toutefois, et quoique cette hypothèse nous semble plausible, il serait important de mesurer le fonctionnement de l'axe HPS de façon longitudinale chez les enfants exposés à l'AP pour la première fois à divers âges en fonction des trajectoires développementales des structures nécessaires à la régulation de l'axe HPS afin de la confirmer.

PARTIE 6 : VARIABLES CONFONDANTES POTENTIELLES

Les études menées dans le cadre de la présente thèse comportent certaines limitations qu'il importe d'aborder. Notamment, certaines variables confondantes telles que la durée d'exposition de même que la nature de l'adversité n'ont pas été (ou seulement partiellement) tenues en compte. De plus, il importe de se questionner quant aux meilleures pratiques afin de calculer l'âge minimal d'exposition à l'AP. Dans cette section, nous discuterons de ces problématiques.

6.1. Durée d'exposition à l'AP

Que l'on considère le modèle de l'accumulation ou celui du modèle du cycle de vie, la durée d'exposition à l'AP peut être un facteur confondant important. En effet, être exposé à l'AP à un plus jeune âge augmente les probabilités d'être exposé à d'autres formes d'AP (accumulation) jusqu'à l'âge de 18 ans, et augmente de ce fait le laps de temps écoulé entre la première et la dernière forme d'AP (durée d'exposition ; voir **Figure 8** pour un exemple).

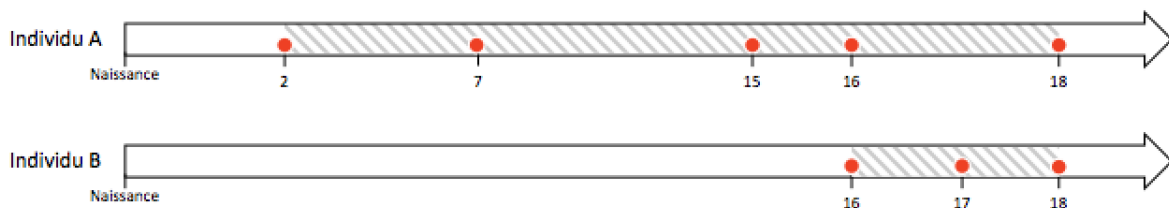


Figure 8. Schématisation de l'interaction entre l'âge minimal d'exposition à l'AP, la durée d'exposition et l'accumulation de l'AP

Schématisme de l'interaction entre l'âge d'exposition à l'AP, la durée de cette exposition ainsi que l'accumulation de diverses formes d'AP. Dans cet exemple, l'individu A est exposé à une première forme d'AP à l'âge de 2 ans (âge minimal d'exposition) et à une dernière forme d'AP à l'âge de 18 ans, ce qui mène à une durée totale d'exposition de 16 ans. Entre l'âge de 2 ans et de 18 ans, l'individu A a accumulé un nombre total de 5 AP. L'individu B est quant à lui exposé plus tardivement à l'AP, avec un âge minimal d'exposition de 16 ans. Il sera par la suite exposé à une seconde forme d'AP à 17 ans, puis une troisième à 18 ans (accumulation de trois formes d'AP), équivalant donc à une durée d'exposition de 2 ans. En étant exposé à l'AP plus tôt au cours du développement, l'individu A accumule plus de formes d'AP et a une durée d'exposition à l'AP supérieure à l'individu B.

En effet, dans l'étude #1, nous avons noté des différences significatives entre les groupes en ce qui a trait à l'accumulation de même qu'à la durée d'exposition entre nos trois groupes d'âge minimal d'exposition à l'AP. Afin de limiter ces biais potentiels, nous avons comparé les modèles d'âge minimal d'exposition à l'AP et celui de l'accumulation de l'AP dans la prédiction

du cortisol basal et réactif. Dans un second temps, nous avons inclus la durée d'exposition à l'AP comme variable contrôle afin de vérifier si cette dernière ne venait pas moduler les résultats des deux modèles statistiques. Nous avons alors constaté que la durée d'exposition à l'AP ne venait pas atténuer les différences significatives obtenues à l'aide du modèle d'âge minimal d'exposition à l'AP.

Cela dit, contrôler statistiquement n'est pas suffisant afin d'éliminer le pouvoir d'une variable confondante potentielle (Pourhoseingholi, Baghestani, and Vahedi 2012). Considérant que nos groupes diffèrent en ce qui a trait à la durée d'exposition à l'AP, il est donc toujours possible qu'une part de notre effet soit attribuable à cette variable. Les études futures devraient donc s'assurer d'une équivalence entre les groupes en ce qui a trait à la durée d'exposition afin de mieux comprendre le rôle respectif de chacune de ces variables dans la prédiction du cortisol basal et réactif ainsi que des fonctions cognitives adultes en fonction de l'âge minimal d'exposition à l'AP.

Une autre variable confondante potentielle qui n'a quant à elle pas été tenue en compte dans les études #1 et #2 est la nature de l'AP, c'est-à-dire ses différents sous-types.

6.2. Nature de l'adversité

Quoiqu'aucune étude n'ait à notre connaissance mesuré l'effet de la nature de l'AP sur les processus cognitifs adultes, il a été montré que diverses formes d'AP menaient à des conséquences différentes sur l'axe HPS. Par exemple, chez l'enfant, des données montrent que l'abus physique et l'abus sexuel menaient à de faibles concentrations de cortisol basal en comparaison à un groupe contrôle non exposé à l'AP (Cicchetti et al. 2010). Au contraire, la négligence émotionnelle menait quant à elle à de fortes concentrations de cortisol basal

contrairement à un groupe contrôle (Cicchetti et al. 2010). Les effets différentiels de la nature de l'AP sur l'activité de l'axe HPS semblent d'ailleurs perdurer à l'âge adulte, les femmes adultes en santé ayant vécu de l'abus physique durant l'enfance présentant une faible réactivité cortisolaire au TSST en comparaison à un groupe contrôle non exposé à l'AP (Carpenter et al. 2011). Les femmes ayant vécu de l'abus sexuel durant l'enfance présentaient quant à elle une réactivité cortisolaire plus élevée en comparaison à un groupe contrôle non exposé à l'AP (Brewer-Smyth et al. 2004).

L'exposition à différentes formes d'AP n'est pas indépendante de l'âge minimal d'exposition et du sexe biologique, et peut donc s'avérer être une variable confondante importante dans les résultats obtenus. Il a en effet démontré que certaines formes d'adversité ont tendance à survenir plus tôt au cours du développement (tel que le divorce et les troubles de santé mentale chez le parent) alors que d'autres surviennent plus tard (tel que l'abus sexuel et physique), en moyenne à l'adolescence (Phillips et al. 2005). De plus, certains sous-types d'adversité sont plus fréquents chez un sexe que l'autre. Par exemple, les jeunes filles rapportent en général plus d'abus sexuel et de négligence émotionnelle, et les garçons plus d'abus et de négligence physique (Dong et al. 2003). Il est possible de croire qu'une portion de la variabilité que nous avons notée au niveau du cortisol basal et réactif de même que sur les biais attentionnels vers la menace chez les femmes soit attribuable à une nature différentielle d'AP entre les groupes.

La méthodologie employée dans le cadre de la présente étude nous empêche de prendre en compte l'effet de la nature de l'AP. En effet, le ACE-Q n'est pas validé afin de mesurer la nature de l'AP mais bien l'accumulation de cette dernière. Puisque le ACE-Q ne comporte qu'une seule question par sous-type d'adversité (qui se répond par oui/non), nous ne pouvons pas départager l'ampleur de chacun des sous-types d'adversité dans le développement de l'individu.

Quoique nous n'ayons pas tenu compte de la nature de l'AP dans l'analyse des résultats, nous avons tout de même comptabilisé l'âge moyen d'exposition à chacun des énoncés du ACE-Q en fonction du sexe, et n'avons pas trouvé de différence significative entre les groupes (voir **Tableau 5** pour un descriptif de l'échantillon). Il n'en demeure pas moins que de futures études devraient considérer le pouvoir prédictif respectif de l'âge minimal d'exposition à l'AP et celui de la nature de l'AP dans le fonctionnement de l'axe HPS et des processus cognitifs adultes.

	N (femme)	Âge minimal d'exposition (ÉT)		<i>p</i>
		Homme	Femme	
Abus physique	41 (25)	8,06 (3,99)	6,28 (4,10)	.178
Abus émotionnel	57 (35)	4,67 (0,58)	9,00 (4,58)	.179
Abus sexuel	22 (17)	5,00 (1,32)	3,33 (3,70)	.540
Consommation de drogue/alcool	18 (12)	6,50 (3,70)	4,60 (1,95)	.351
Membre du foyer incarcéré	2 (2)	.	3,20 (1,30)	.
Maladie mentale	31 (28)	5,67 (4,21)	6,58 (3,37)	.730
Violence familiale	50 (30)	7,09 (2,70)	5,33 (3,55)	.170
Divorce/décès d'un parent	38 (26)	3,08 (3,33)	6,10 (1,97)	.230
Négligence émotionnelle	45 (29)	10,80 (5,54)	7,96 (6,03)	.139
Négligence physique	3 (3)	.	4,00 (5,29)	.
Intimidation	42 (25)	8,88 (3,20)	9,33 (3,84)	.694
Violence communautaire	45 (24)	12,52 (3,43)	12,00 (4,57)	.685
Violence collective	18 (4)	14,00 (3,24)	11,88 (4,54)	.834
Moyenne		5,88 (4,21)	4,38 (4,67)	.132

Tableau 6. Âge minimal d'exposition aux différents sous-types d'AP mesurés par le ACE-Q en fonction du sexe biologique.

Aucune différence significative (*p*) au niveau de l'âge minimal d'exposition à l'AP n'est notée en fonction du sexe. ÉT ; écart-type.

6.3. La notion de première exposition

Une dernière limitation potentielle à considérer dans le devis employé est l'utilisation du ACE-Q afin de déterminer l'âge minimal d'exposition à l'AP. Quoique nous ayons choisi cette méthode puisqu'il s'agit d'un des questionnaires les plus utilisés afin de mesurer l'accumulation de l'AP, ce dernier ne mesure pas l'ensemble des formes d'AP possibles et il est donc concevable que les participants aient été exposés à d'autres formes d'AP avant l'âge minimal d'exposition à l'AP telle que calculée par le ACE-Q. Par exemple, ce dernier ne tient pas en compte le faible statut

socio-économique, l'exposition aux désastres naturels, le stress familial, etc. Il est donc possible que les participants aient été exposés à d'autres types d'AP avant l'âge minimal d'exposition à l'AP que nous avons calculé à partir du ACE-Q. Il serait intéressant de conduire cette étude à nouveau en incluant d'autres formes d'AP afin de mieux évaluer l'âge de la première exposition à l'AP.

PARTIE 7 : VERS UN MODÈLE DE PRÉDICTION DES PSYCHOPATHOLOGIES

Le lien entre AP et psychopathologies est indéniable, et a d'ailleurs suscité l'intérêt d'entreprendre les études présentées dans le cadre de la présente thèse doctorale. De multiples psychopathologies associées au stress chronique (tel que la dépression, l'anxiété, le TSPT et les troubles liés à l'usage de substances) sont plus fréquentes chez les adultes ayant été exposés à l'AP sévère (Heim et al. 2004; Mock and Arai 2011; Nemeroff 2004) ou ayant accumulé quatre formes d'AP ou plus (Felitti et al., 1998). Nous avons d'ailleurs élaboré, en 2018, un modèle théorique afin d'expliquer cette plus forte prévalence de psychopathologies en lien avec l'AP (Raymond et al. 2018).

Selon notre modèle (voir **Figure 9.**), l'exposition à l'AP, menant à la sécrétion chronique d'hormones de stress durant le développement de l'hippocampe, de l'amygdale du cortex préfrontal et de la connexion frontoamygdalienne, dérégule les fonctions cognitives qu'elles soutiennent durant l'enfance et à l'âge adulte. Étant donné que ces fonctions sont nécessaires à la régulation de l'axe HPS, cela mène à une altération du système physiologique de stress, ce qui amplifie les dérèglements cognitifs étant donné la présence de récepteurs à GCs sur ces régions cérébrales. Ce faisant, cela augmente l'incidence de troubles mentaux chez les enfants exposés à l'AP. Plus tard dans la vie, ces structures et fonctions cérébrales altérées entraînent une altération

du fonctionnement de l'axe HPS et des fonctions cognitives adultes, ce qui peut conduire au développement, au maintien et / ou à l'exacerbation de la vulnérabilité.

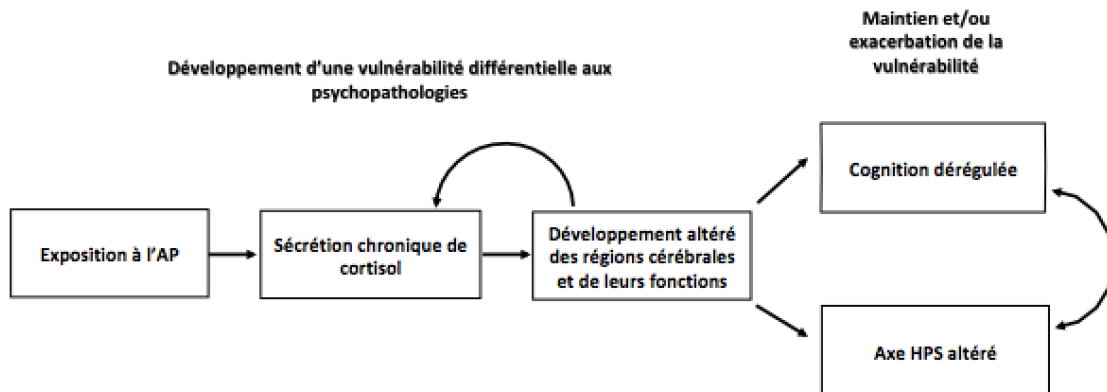


Figure 9. Développement d'une vulnérabilité à la psychopathologie suite à l'exposition à l'AP.

Illustration du modèle proposé (Raymond et al. 2018) pour expliquer le mécanisme par lequel les individus qui ont subi de l'AP présentent une vulnérabilité accrue aux troubles mentaux une fois à l'âge adulte. L'exposition à l'AP, en conduisant à une sécrétion chronique de GCs au cours du développement du cerveau, affecte le développement des structures (hippocampe, amygdale, cortex préfrontal et connexion frontoamygdalienne) ainsi que les fonctions cognitives qu'elles sous-tendent. Puisque ces régions sont nécessaires afin de réguler l'axe HPS, cela affecte par la suite la régulation de l'axe HPS, conduisant à une vulnérabilité accrue aux psychopathologies chez les enfants et les adultes.

7.1. L'âge minimal d'exposition à l'AP comme prédicteur de la psychopathologie

Nos résultats permettent d'ajouter une variable supplémentaire à ce modèle en suggérant qu'une première exposition à l'AP avant ou après l'âge de 8 ans (développement de la connexion frontoamygdalienne) mènerait à différentes conséquences au niveau de la santé mentale, tout particulièrement au niveau de l'incidence du TSPT. En effet, les biais attentionnels vers les

informations menaçantes de même qu'une faible RCR (résultats obtenus chez le groupe 8 ans+) sont toutes deux typiques du TSPT (Constans et al. 2004; Wessa et al. 2006). Une étude a d'ailleurs démontré que les femmes ayant subi un traumatisme après l'âge de 12 ans avaient un risque plus élevé de TSPT en comparaison à celles ayant vécu un événement traumatique plus tôt au cours de l'enfance (Maercker et al. 2004). Il serait donc intéressant de vérifier l'incidence du TSPT chez l'adulte ayant vécu de l'AP pour la première fois durant le développement de la connexion frontoamygdalienne en comparaison à ceux ayant été exposés à l'AP avant l'âge de 8 ans. Cela aiderait à mieux comprendre l'étiologie de la maladie.

Cela dit, nous en savons peu quant à la directionnalité de l'association entre TSPT, patrons cortisolaires et biais attentionnels. En d'autres mots, la maladie vient-elle altérer l'axe HPS et les fonctions cognitives, ou bien ces dérèglements sont-ils tributaires du développement de la maladie ? Il serait intéressant d'effectuer une étude longitudinale afin de vérifier l'incidence du TSPT en fonction de l'âge minimal d'exposition à l'AP chez des participants chez qui l'on viendrait mesurer à répétition le cortisol basal, les fonctions cognitives de même que les symptômes de TSPT afin de mieux comprendre les précurseurs du TSPT.

PARTIE 8 : CONCLUSIONS GÉNÉRALES

À la lumière du modèle du cycle de vie élaboré par Lupien et collaborateurs (2009), la présente thèse doctorale avait pour objectif de comprendre l'effet de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur l'axe HPS et les fonctions cognitives adultes. Nous avons d'abord validé le modèle d'âge d'exposition à l'AP en fonction des trajectoires développementales de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal (ainsi que de la connexion frontoamygdalienne). Nous avons démontré que ce modèle s'avérait un meilleur prédicteur du cortisol basal et réactif que le modèle classique de l'accumulation de l'AP, et qu'une première exposition à l'AP entre 3 et 7 ans (importante fenêtre développementale de l'amygdale) altérerait les patrons cortisolaires adultes.

Dans un second temps, nous avons mesuré les effets de l'âge minimal d'exposition à l'AP sur les fonctions cognitives sous-tendues par les régions cérébrales impliquées dans la réponse biologique de stress et montré qu'une exposition à l'AP après 8 ans (au moment du développement de la connexion frontoamygdalienne) augmentait les biais attentionnels chez la femme. Les résultats de ces études soutiennent donc partiellement le modèle du cycle de vie (Lupien et al., 2009) et offrent une perspective nouvelle sur certaines fenêtres développementales qui semblent plus sensibles aux effets de l'AP sur certaines régions du cerveau responsables de réguler le stress et les émotions.

Quoique novateurs, ces résultats méritent d'être interprétés avec parcimonie. Bien qu'il soit tentant de conclure que l'AP mène indéniablement à des conséquences nocives sur le système de stress, la cognition et la santé mentale adulte, il importe de rappeler que les participants testés dans le cadre de la présente thèse doctorale étaient (pour le moment, à tout le moins) en bonne santé mentale, et ce, après avoir été exposés à une, deux, trois... et parfois même 13 formes d'adversité au cours de leur développement. Il est donc possible de croire que les personnes ayant participé à notre étude font partie des individus résilients face à l'adversité.

Or, de nombreuses questions restent en suspens. Qu'en est-il donc des facteurs qui promeuvent une telle résilience face à l'adversité ? Mais surtout, ne devrions-nous pas être soulagés que notre cerveau s'adapte ainsi face à l'adversité ? Selon Ellis et ses collaborateurs (2017), lorsqu'élevé dans un milieu adverse, il y a fort à parier qu'un enfant a davantage à présenter un biais attentionnel sélectif vers la menace afin de s'y prémunir, et d'activer rapidement son axe HPS afin de cumuler l'énergie nécessaire pour affronter la menace. Il importe donc de considérer les différences biologiques et cognitives découlant de l'exposition à l'AP comme de l'adaptation (voire même une spécialisation) du cerveau face à un environnement adverse plutôt que comme un déficit découlant de cette dernière.

Répondre à ces questions nécessitera sans aucun doute la collaboration multidisciplinaire de diverses disciplines scientifiques. Les évidences psychoneuroendocrinologiques discutées dans cette thèse doctorale ne représentent donc qu'une infime pièce de casse-tête, au sein d'un portrait qui ne cesse de se complexifier au fur et à mesure que les découvertes scientifiques s'accumulent. Ces dernières sont toutes aussi importantes les unes que les autres, puisqu'elles nous permettront un jour d'ajuster nos pratiques cliniques en vue de venir en aide aux individus qui en sont venus bien malgré eux à s'adapter à un milieu adverse, et qui doivent désormais *désapprendre* la peur.

Références bibliographiques

- Abercrombie, Heather C., Nicole S. Speck, and Roxanne M. Monticelli. 2006. “Endogenous Cortisol Elevations Are Related to Memory Facilitation Only in Individuals Who Are Emotionally Aroused.” *Psychoneuroendocrinology* 31(2):187–96. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.06.008.
- Abravanel, Benjamin T., and Rajita Sinha. 2015. “Emotion Dysregulation Mediates the Relationship between Lifetime Cumulative Adversity and Depressive Symptomatology.” *Journal of Psychiatric Research* 61:89–96. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.11.012.
- Adam, Emma K., Suzanne Vrshek-Schallhorn, Ashley D. Kendall, Susan Mineka, Richard E. Zinbarg, and Michelle G. Craske. 2014. “Prospective Associations Between the Cortisol Awakening Response and First Onsets of Anxiety Disorders Over a Six-Year Follow-up – 2013 Curt Richter Award Winner.” *Psychoneuroendocrinology* 44:47–59. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.02.014.
- Ahmed-Leitao, Fatima, Georgina Spies, Leigh van den Heuvel, and Soraya Seedat. 2016. “Hippocampal and Amygdala Volumes in Adults with Posttraumatic Stress Disorder Secondary to Childhood Abuse or Maltreatment: A Systematic Review.” *Psychiatry Research* 256:33–43. doi: 10.1016/j.psychresns.2016.09.008.
- Aldao, Amelia, Susan Nolen-Hoeksema, and Susanne Schweizer. 2010. “Emotion-Regulation Strategies across Psychopathology: A Meta-Analytic Review.” *Clinical Psychology Review* 30(2):217–37. doi: 10.1016/j.cpr.2009.11.004.
- Anon. 2007. *Measuring Stress in Humans: A Practical Guide for the Field*. New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Ayoub, Catherine, Erin O’Connor, Gabrielle Rappolt-Schlichtmann, Claire Vallotton, Helen Raikes, and Rachel Chazan-Cohen. 2009. “Cognitive Skill Performance among Young Children Living in Poverty: Risk, Change, and the Promotive Effects of Early Head Start.” *Early Childhood Research Quarterly* 24(3):289–305. doi: 10.1016/j.ecresq.2009.04.001.
- Bangasser, Debra A., and Rita J. Valentino. 2014. “Sex Differences in Stress-Related Psychiatric

Disorders: Neurobiological Perspectives.” *Frontiers in Neuroendocrinology* 35(3):303–19. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.03.008.

Bernard, Kristin, Jordana Zwerling, and Mary Dozier. 2015. “Effects of Early Adversity on Young Children’s Diurnal Cortisol Rhythms and Externalizing Behavior.” *Developmental Psychobiology* 57(8):935–47. doi: 10.1002/dev.21324.

Bishop, Sonia. 2008. “Neural Mechanisms Underlying Selective Attention to Threat.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1129(1):141–52. doi: 10.1196/annals.1417.016.

Bland, R. C., H. Orn, and S. C. Newman. 1988. “Lifetime Prevalence of Psychiatric Disorders in Edmonton.” *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 338:24–32.

Bos, Karen J., Nathan Fox, Charles H. Zeanah, and Charles A. Nelson. 2009. “Effects of Early Psychosocial Deprivation on the Development of Memory and Executive Function.” *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 3. doi: 10.3389/neuro.08.016.2009.

Brewer-Smyth, K., A. W. Burgess, and J. Shults. 2004. “Physical and Sexual Abuse, Salivary Cortisol, and Neurologic Correlates of Violent Criminal Behavior in Female Prison Inmates.” *Biological Psychiatry* 55(1):21–31. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00705-4.

Broadbent, Donald, and Margaret Broadbent. 1988. “Anxiety and Attentional Bias: State and Trait.” *Cognition and Emotion* 2(3):165–83. doi: 10.1080/02699938808410922.

Bruce, Jacqueline, Philip A. Fisher, Katherine C. Pears, and Seymour Levine. 2009. “Morning Cortisol Levels in Preschool-Aged Foster Children: Differential Effects of Maltreatment Type.” *Developmental Psychobiology* 51(1):14–23. doi: 10.1002/dev.20333.

Buss, Claudia, Catherine Lord, Mehreen Wadiwalla, Dirk H. Hellhammer, Sonia J. Lupien, Michael J. Meaney, and Jens C. Pruessner. 2007. “Maternal Care Modulates the Relationship between Prenatal Risk and Hippocampal Volume in Women But Not in Men.” *Journal of Neuroscience* 27(10):2592–95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3252-06.2007.

- Cahill, Larry, Ralf Babinsky, Hans J. Markowitsch, and James L. McGaugh. 1995. "The Amygdala and Emotional Memory." *Nature* 377(6547):295–96. doi: 10.1038/377295a0.
- Callaghan, Bridget L., and Nim Tottenham. 2016. "The Stress Acceleration Hypothesis: Effects of Early-Life Adversity on Emotion Circuits and Behavior." *Current Opinion in Behavioral Sciences* 7:76–81. doi: 10.1016/j.cobeha.2015.11.018.
- Carlson, Mary, and Felton Earls. 1997. "Psychological and Neuroendocrinological Sequelae of Early Social Deprivation in Institutionalized Children in Romania." Pp. 419–28 in *The integrative neurobiology of affiliation, Annals of the New York Academy of Sciences*. New York, NY, US: New York Academy of Sciences.
- Carpenter, Linda L., John P. Carvalho, Audrey R. Tyrka, Lauren M. Wier, Andrea F. Mello, George M. Anderson, Charles W. Wilkinson, and Lawrence H. Price. 2007. "Decreased ACTH and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment."
- Carpenter, Linda L., Thaddeus T. Shattuck, Audrey R. Tyrka, Thomas D. Geraciotti, and Lawrence H. Price. 2011. "Effect of Childhood Physical Abuse on Cortisol Stress Response." *Psychopharmacology* 214(1):367–75. doi: 10.1007/s00213-010-2007-4.
- Carrión, Victor G., Brian W. Haas, Amy Garrett, Suzan Song, and Allan L. Reiss. 2010a. "Reduced Hippocampal Activity in Youth with Posttraumatic Stress Symptoms: An FMRI Study." *Journal of Pediatric Psychology* 35(5):559–69. doi: 10.1093/jpepsy/jsp112.
- Carrión, Victor G., Brian W. Haas, Amy Garrett, Suzan Song, and Allan L. Reiss. 2010b. "Reduced Hippocampal Activity in Youth with Posttraumatic Stress Symptoms: An FMRI Study." *Journal of Pediatric Psychology* 35(5):559–69. doi: 10.1093/jpepsy/jsp112.
- Cicchetti, Dante, and W. John Curtis. 2005. "An Event-Related Potential Study of the Processing of Affective Facial Expressions in Young Children Who Experienced Maltreatment during the First Year of Life." *Development and Psychopathology* 17(3):641–77. doi:

10.1017/S0954579405050315.

Cicchetti, Dante, Fred A. Rogosch, Megan R. Gunnar, and Sheree L. Toth. 2010. "The Differential Impacts of Early Physical and Sexual Abuse and Internalizing Problems on Daytime Cortisol Rhythm in School-Aged Children." *Child Development* 81(1):252–69. doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01393.x.

Cicchetti, Dante, and Sheree L. Toth. 1995. "A Developmental Psychopathology Perspective on Child Abuse and Neglect." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 34(5):541–65.

Cisler, Josh M. 2017. "Childhood Trauma and Functional Connectivity between Amygdala and Medial Prefrontal Cortex: A Dynamic Functional Connectivity and Large-Scale Network Perspective." *Frontiers in Systems Neuroscience* 11:29. doi: 10.3389/fnsys.2017.00029.

Cisler, Josh M., and Ernst H. W. Koster. 2010. "Mechanisms of Attentional Biases towards Threat in Anxiety Disorders: An Integrative Review." *Clinical Psychology Review* 30(2):203–16. doi: 10.1016/j.cpr.2009.11.003.

Constans, Joseph I., Michael S. McCloskey, Jennifer J. Vasterling, Kevin Brailey, and Andrew Mathews. 2004. "Suppression of Attentional Bias in PTSD." *Journal of Abnormal Psychology* 113(2):315–23. doi: 10.1037/0021-843X.113.2.315.

De Bellis, Michael D., Matcheri S. Keshavan, Duncan B. Clark, B. J. Casey, Jay N. Giedd, Amy M. Boring, Karin Frustaci, and Neal D. Ryan. 1999. "Developmental Traumatology Part II: Brain Development*." *Biological Psychiatry* 45(10):1271–84. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00045-1.

Dimsdale, Joel E. 2008. "Psychological Stress and Cardiovascular Disease." *Journal of the American College of Cardiology* 51(13):1237–46. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.024.

Diorio, D., V. Viau, and M. J. Meaney. 1993. "The Role of the Medial Prefrontal Cortex (Cingulate Gyrus) in the Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to

Stress.” *Journal of Neuroscience* 13(9):3839–47.

Dong, Maxia, Robert F. Anda, Shanta R. Dube, Wayne H. Giles, and Vincent J. Felitti. 2003. “The Relationship of Exposure to Childhood Sexual Abuse to Other Forms of Abuse, Neglect, and Household Dysfunction during Childhood.” *Child Abuse & Neglect* 27(6):625–39. doi: 10.1016/S0145-2134(03)00105-4.

Eichenbaum, Howard. 2004. “Hippocampus: Cognitive Processes and Neural Representations That Underlie Declarative Memory.” *Neuron* 44(1):109–20. doi: 10.1016/j.neuron.2004.08.028.

Ellenbogen, Mark A., Alex E. Schwartzman, Jane Stewart, and Claire-Dominique Walker. 2002. “Stress and Selective Attention: The Interplay of Mood, Cortisol Levels, and Emotional Information Processing.” *Psychophysiology* 39(06):723–32. doi: 10.1017/S0048577202010739.

Ellis, Bruce J., JeanMarie Bianchi, Vldas Griskevicius, and Willem E. Frankenhuis. 2017. “Beyond Risk and Protective Factors: An Adaptation-Based Approach to Resilience.” *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science* 12(4):561–87. doi: 10.1177/1745691617693054.

Elzinga, Bernet M., Karin Roelofs, Marieke S. Tollenaar, Patricia Bakvis, Johannes van Pelt, and Philip Spinhoven. 2008. “Diminished Cortisol Responses to Psychosocial Stress Associated with Lifetime Adverse Events: A Study among Healthy Young Subjects.” *Psychoneuroendocrinology* 33(2):227–37. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.11.004.

Engert, Veronika, Simona I. Efanov, Katarina Dedovic, Alain Dagher, and Jens C. Pruessner. 2011. “Increased Cortisol Awakening Response and Afternoon/Evening Cortisol Output in Healthy Young Adults with Low Early Life Parental Care.” *Psychopharmacology* 214(1):261–68. doi: 10.1007/s00213-010-1918-4.

England-Mason, Gillian, Melissa Kimber, Jennifer Khoury, Leslie Atkinson, Harriet MacMillan,

and Andrea Gonzalez. 2017. "Difficulties with Emotion Regulation Moderate the Association between Childhood History of Maltreatment and Cortisol Reactivity to Psychosocial Challenge in Postpartum Women." *Hormones and Behavior* 95:44–56. doi: 10.1016/j.yhbeh.2017.07.007.

Felitti MD, FACP, Vincent J., MS, Robert F. Anda MD, Dale Nordenberg MD, PhD, David F. Williamson MS, MPH, Alison M. Spitz MS, Valerie Edwards BA, Mary P. Koss PhD, and MPH, James S. Marks MD. 1998. "Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study." *American Journal of Preventive Medicine* 14(4):245–58. doi: 10.1016/S0749-3797(98)00017-8.

Felitti, Vincent J., Robert F. Anda, Dale Nordenberg, David F. Williamson, Alison M. Spitz, Valerie Edwards, Mary P. Koss, and James S. Marks. 1998. "Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults." *American Journal of Preventive Medicine* 14(4):245–58. doi: 10.1016/S0749-3797(98)00017-8.

Flory, Janine D., Rachel Yehuda, Robert Grossman, Antonia S. New, Vivian Mitropoulou, and Larry J. Siever. 2009. "Childhood Trauma and Basal Cortisol in People with Personality Disorders." *Comprehensive Psychiatry* 50(1):34–37. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.05.007.

Fries, Alison B. Wismer, and Seth D. Pollak. 2004. "Emotion Understanding in Postinstitutionalized Eastern European Children." *Development and Psychopathology* 16(2):355–69. doi: 10.1017/S0954579404044554.

Galbally, Megan, Andrew James Lewis, Marinus van IJzendoorn, and Michael Permezel. 2011. "The Role of Oxytocin in Mother-Infant Relations: A Systematic Review of Human Studies." *Harvard Review of Psychiatry* 19(1):1–14. doi: 10.3109/10673229.2011.549771.

Gershon, Anda, Keith Sudheimer, Rabindra Tirouvanziam, Leanne M. Williams, and Ruth

- O'Hara. 2013. "The Long-Term Impact of Early Adversity on Late-Life Psychiatric Disorders." *Current Psychiatry Reports* 15(4):352. doi: 10.1007/s11920-013-0352-9.
- Giedd, Jay N., Liv S. Clasen, Rhoshel Lenroot, Dede Greenstein, Gregory L. Wallace, Sarah Ordaz, Elizabeth A. Molloy, Jonathan D. Blumenthal, Julia W. Tossell, Catherine Stayer, Carole A. Samango-Sprouse, Dinggang Shen, Christos Davatzikos, Deborah Merke, and George P. Chrousos. 2006. "Puberty-Related Influences on Brain Development." *Molecular and Cellular Endocrinology* 254–255:154–62. doi: 10.1016/j.mce.2006.04.016.
- Giedd, Jay N., John W. Snell, Nicholas Lange, Jagath C. Rajapakse, B. J. Casey, Patricia L. Kozuch, A. Catherine Vaituzis, Yolanda C. Vauss, Susan D. Hamburger, Debra Kaysen, and Judith L. Rapoport. 1996. "Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Development: Ages 4–18." *Cerebral Cortex* 6(4):551–59. doi: 10.1093/cercor/6.4.551.
- Goldstein, Lee E., Ann M. Rasmusson, B. Steve Bunney, and Robert H. Roth. 1996. "Role of the Amygdala in the Coordination of Behavioral, Neuroendocrine, and Prefrontal Cortical Monoamine Responses to Psychological Stress in the Rat." *Journal of Neuroscience* 16(15):4787–98.
- Gonzalez, Andrea, Jennifer M. Jenkins, Meir Steiner, and Alison S. Fleming. 2009. "The Relation between Early Life Adversity, Cortisol Awakening Response and Diurnal Salivary Cortisol Levels in Postpartum Women." *Psychoneuroendocrinology* 34(1):76–86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.012.
- Goodman, William K., Johanna Janson, and Jutta M. Wolf. 2017. "Meta-Analytical Assessment of the Effects of Protocol Variations on Cortisol Responses to the Trier Social Stress Test." *Psychoneuroendocrinology* 80:26–35. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.030.
- Government of Canada, Public Health Agency of Canada. 2011. "The Human Face of Mental Health and Mental Illness in Canada 2006 - Public Health Agency of Canada." Retrieved June 18, 2017 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/human-humain06/index-eng.php>).

- Gross, James J., and Oliver P. John. 2003. "Individual Differences in Two Emotion Regulation Processes: Implications for Affect, Relationships, and Well-Being." *Journal of Personality and Social Psychology* 85(2):348–62.
- Gunnar, Megan R., and Bonny Donzella. 2002. "Social Regulation of the Cortisol Levels in Early Human Development." *Psychoneuroendocrinology* 27(1):199–220. doi: 10.1016/S0306-4530(01)00045-2.
- Gunnar, Megan R., Camelia E. Hostinar, Mar M. Sanchez, Nim Tottenham, and Regina M. Sullivan. 2015. "Parental Buffering of Fear and Stress Neurobiology: Reviewing Parallels across Rodent, Monkey, and Human Models." *Social Neuroscience* 10(5):474–78. doi: 10.1080/17470919.2015.1070198.
- Heim, Christine, Paul M. Plotsky, and Charles B. Nemeroff. 2004. "Importance of Studying the Contributions of Early Adverse Experience to Neurobiological Findings in Depression." *Neuropsychopharmacology* 29(4):641–48. doi: 10.1038/sj.npp.1300397.
- Herman, J. P., J. M. McKlveen, M. B. Solomon, E. Carvalho-Netto, and B. Myers. 2012. "Neural Regulation of the Stress Response: Glucocorticoid Feedback Mechanisms." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 45(4):292–98. doi: 10.1590/S0100-879X2012007500041.
- Herman, James P., Michelle M. Ostrander, Nancy K. Mueller, and Helmer Figueiredo. 2005. "Limbic System Mechanisms of Stress Regulation: Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29(8):1201–13. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.006.
- Jackowski, Andrea Parolin, Celia Maria De Araújo, Acioly Luiz Tavares De Lacerda, Jair De Jesus Mari, and Joan Kaufman. 2009. "Neurostructural Imaging Findings in Children with Post-Traumatic Stress Disorder: Brief Review." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63(1):1–8. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01906.x.

- Javanbakht, Arash, Anthony P. King, Gary W. Evans, James E. Swain, Michael Angstadt, K. Luan Phan, and Israel Liberzon. 2015. "Childhood Poverty Predicts Adult Amygdala and Frontal Activity and Connectivity in Response to Emotional Faces." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00154.
- Kertes, Darlene A., Megan R. Gunnar, Nicole J. Madsen, and Jeffrey D. Long. 2008. "Early Deprivation and Home Basal Cortisol Levels: A Study of Internationally Adopted Children." *Development and Psychopathology* 20(2):473–91. doi: 10.1017/S0954579408000230.
- Killgore, William D. S., Mika Oki, and Deborah A. Yurgelun-Todd. 2001. "Sex-Specific Developmental Changes in Amygdala Responses to Affective Faces." *NeuroReport* 12(2):427–33.
- King, Suzanne, and David P. Laplante. 2005. "The Effects of Prenatal Maternal Stress on Children's Cognitive Development: Project Ice Storm." *Stress* 8(1):35–45. doi: 10.1080/10253890500108391.
- Kirschbaum, C., K. M. Pirke, and D. H. Hellhammer. 1993. "The 'Trier Social Stress Test'--a Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting." *Neuropsychobiology* 28(1–2):76–81. doi: 119004.
- Koss, Kalsea J., Shanna B. Mliner, Bonny Donzella, and Megan R. Gunnar. 2016. "Early Adversity, Hypocortisolism, and Behavior Problems at School Entry: A Study of Internationally Adopted Children." *Psychoneuroendocrinology* 66:31–38. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.018.
- Lee, Nikki C., Lydia Krabbendam, Thomas P. White, Martijn Meeter, Tobias Banaschewski, Gareth J. Barker, Arun L. W. Bokde, Christian Büchel, Patricia Conrod, Herta Flor, Vincent Frouin, Andreas Heinz, Hugh Garavan, Penny Gowland, Bernd Ittermann, Karl Mann, Marie-Laure Paillère Martinot, Frauke Nees, Tomas Paus, Zdenka Pausova, Marcella Rietschel, Trevor Robbins, Mira Fauth-Bühler, Michael N. Smolka, Juergen

- Gallinat, Gunther Schumann, and Sukhi S. Shergill. 2013. "Do You See What I See? Sex Differences in the Discrimination of Facial Emotions during Adolescence." *Emotion* 13(6):1030–40. doi: 10.1037/a0033560.
- Lenroot, Rhoshel K., Nitin Gogtay, Deanna K. Greenstein, Elizabeth Molloy Wells, Gregory L. Wallace, Liv S. Clasen, Jonathan D. Blumenthal, Jason Lerch, Alex P. Zijdenbos, Alan C. Evans, Paul M. Thompson, and Jay N. Giedd. 2007. "Sexual Dimorphism of Brain Developmental Trajectories during Childhood and Adolescence." *NeuroImage* 36(4):1065–73. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.053.
- Leppänen, Jukka M. 2006. "Emotional Information Processing in Mood Disorders: A Review of Behavioral and Neuroimaging Findings." *Current Opinion in Psychiatry* 19(1):34–39. doi: 10.1097/01.yco.0000191500.46411.00.
- Lovallo, William R., Noha H. Farag, Kristen H. Sorocco, Andrew J. Cohoon, and Andrea S. Vincent. 2012. "Lifetime Adversity Leads to Blunted Stress Axis Reactivity: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project." *Biological Psychiatry* 71(4):344–49. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.018.
- Lupien, Sonia J., Bruce S. McEwen, Megan R. Gunnar, and Christine Heim. 2009a. "Effects of Stress throughout the Lifespan on the Brain, Behaviour and Cognition." *Nature Reviews Neuroscience* 10(6):434–45. doi: 10.1038/nrn2639.
- Lupien, Sonia J., Bruce S. McEwen, Megan R. Gunnar, and Christine Heim. 2009b. "Effects of Stress throughout the Lifespan on the Brain, Behaviour and Cognition." *Nature Reviews Neuroscience* 10(6):434–45. doi: 10.1038/nrn2639.
- Lupien, Sonia J., Bruce S. McEwen, Megan R. Gunnar, and Christine Heim. 2009c. "Effects of Stress throughout the Lifespan on the Brain, Behaviour and Cognition." *Nature Reviews Neuroscience* 10(6):434–45. doi: 10.1038/nrn2639.
- Lupien, Sonia J., Sophie Parent, Alan C. Evans, Richard E. Tremblay, Philip David Zelazo,

Vincent Corbo, Jens C. Pruessner, and Jean R. Séguin. 2011a. “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):14324–29. doi: 10.1073/pnas.1105371108.

Lupien, Sonia J., Sophie Parent, Alan C. Evans, Richard E. Tremblay, Philip David Zelazo, Vincent Corbo, Jens C. Pruessner, and Jean R. Séguin. 2011b. “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):14324–29. doi: 10.1073/pnas.1105371108.

Maercker, Andreas, Tanja Michael, Lydia Fehm, Eni S. Becker, and Jürgen Margraf. 2004. “Age of Traumatization as a Predictor of Post-Traumatic Stress Disorder or Major Depression in Young Women.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 184:482–87. doi: 10.1192/bjp.184.6.482.

Majer, Matthias, Urs M. Nater, Jin-Mann S. Lin, Lucile Capuron, and William C. Reeves. 2010. “Association of Childhood Trauma with Cognitive Function in Healthy Adults: A Pilot Study.” *BMC Neurology* 10(1):1–10. doi: 10.1186/1471-2377-10-61.

Marin, Marie-France, Steve Geoffrion, Robert-Paul Juster, Charles-Edouard Giguère, Alain Marchand, Sonia J. Lupien, and Stéphane Guay. 2019. “High Cortisol Awakening Response in the Aftermath of Workplace Violence Exposure Moderates the Association between Acute Stress Disorder Symptoms and PTSD Symptoms.” *Psychoneuroendocrinology* 104:238–42. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.03.006.

Marin, Marie-France, Catherine Raymond, and S. J. Lupien. 2019. “Stress and Memory.” Pp. 69–78 in *Handbook of Stress Volume 3: Stress Physiology, Biochemistry, and Pathology*.

Marusak, Hilary A., Kayla R. Martin, Amit Etkin, and Moriah E. Thomason. 2015. “Childhood Trauma Exposure Disrupts the Automatic Regulation of Emotional Processing.” *Neuropsychopharmacology* 40(5):1250–58. doi: 10.1038/npp.2014.311.

- Maughan, Angeline, and Dante Cicchetti. 2002. "Impact of Child Maltreatment and Interadult Violence on Children's Emotion Regulation Abilities and Socioemotional Adjustment." *Child Development* 73(5):1525–42. doi: 10.1111/1467-8624.00488.
- McEwen, Bruce S., and Peter J. Gianaros. 2010. "Central Role of the Brain in Stress and Adaptation: Links to Socioeconomic Status, Health, and Disease." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1186:190–222. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x.
- McLaughlin, Katie A., Matthew Peverill, Andrea L. Gold, Sonia Alves, and Margaret A. Sheridan. 2015. "Child Maltreatment and Neural Systems Underlying Emotion Regulation." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 54(9):753–62. doi: 10.1016/j.jaac.2015.06.010.
- McLaughlin, Katie A., Margaret A. Sheridan, Florin Tibu, Nathan A. Fox, Charles H. Zeanah, and Charles A. Nelson. 2015. "Causal Effects of the Early Caregiving Environment on Development of Stress Response Systems in Children." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112(18):5637–42. doi: 10.1073/pnas.1423363112.
- Mehta, Mitul A., Nicole I. Golembo, Chiara Nosarti, Emma Colvert, Ashley Mota, Steven C. R. Williams, Michael Rutter, and Edmund J. S. Sonuga-Barke. 2009. "Amygdala, Hippocampal and Corpus Callosum Size Following Severe Early Institutional Deprivation: The English and Romanian Adoptees Study Pilot." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50(8):943–51. doi: 10.1111/j.1469-7610.2009.02084.x.
- Mock, Steven E., and Susan M. Arai. 2011. "Childhood Trauma and Chronic Illness in Adulthood: Mental Health and Socioeconomic Status as Explanatory Factors and Buffers." *Frontiers in Psychology* 1. doi: 10.3389/fpsyg.2010.00246.
- Mogg, Karin, Brendan P. Bradley, Jo De Bono, and Michelle Painter. 1997. "Time Course of Attentional Bias for Threat Information in Non-Clinical Anxiety." *Behaviour Research and Therapy* 35(4):297–303. doi: 10.1016/S0005-7967(96)00109-X.

- Monteleone, A. M., P. Monteleone, U. Volpe, F. De Riso, G. Fico, R. Giugliano, M. Nigro, and M. Maj. 2018. "Impaired Cortisol Awakening Response in Eating Disorder Women with Childhood Trauma Exposure: Evidence for a Dose-Dependent Effect of the Traumatic Load." *Psychological Medicine* 48(6):952–60. doi: 10.1017/S0033291717002409.
- Nemeroff, Charles B. 2004. "Neurobiological Consequences of Childhood Trauma." *The Journal of Clinical Psychiatry* 65(suppl 1):18–28.
- Nicol, Katie, Merrick Pope, and Jeremy Hall. 2014. "Facial Emotion Recognition in Borderline Personality: An Association, with Childhood Experience." *Psychiatry Research* 218(1–2):256–58. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.017.
- Nicolson, Nancy A. 2004. "Childhood Parental Loss and Cortisol Levels in Adult Men." *Psychoneuroendocrinology* 29(8):1012–18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2003.09.005.
- Ouellet-Morin, Isabelle, Marie-Pier Robitaille, Stéphanie Langevin, Christina Cantave, Mara Brendgen, and Sonia J. Lupien. 2019. "Enduring Effect of Childhood Maltreatment on Cortisol and Heart Rate Responses to Stress: The Moderating Role of Severity of Experiences." *Development and Psychopathology* 31(2):497–508. doi: 10.1017/S0954579418000123.
- Park, Anne T., Julia A. Leonard, Patricia K. Saxler, Abigail B. Cyr, John D. E. Gabrieli, and Allyson P. Mackey. 2018. "Amygdala–Medial Prefrontal Cortex Connectivity Relates to Stress and Mental Health in Early Childhood." *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 13(4):430–39. doi: 10.1093/scan/nsy017.
- Parker, Gordon, Hilary Tupling, and L. B. Brown. 1979. "A Parental Bonding Instrument." *British Journal of Medical Psychology* 52(1):1–10. doi: 10.1111/j.2044-8341.1979.tb02487.x.
- Parker, Susan W., and Charles A. Nelson. 2005. "An Event-Related Potential Study of the Impact of Institutional Rearing on Face Recognition." *Development and Psychopathology*

17(3):621–39. doi: 10.1017/S0954579405050303.

Pechtel, Pia, Karlen Lyons-ruth, Carl M. Anderson, and Martin H. Teicher. 2014. “Sensitive Periods of Amygdala Development: The Role of Maltreatment in Preadolescence.” *Neuroimage* 97:236–44. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.025.

Pervanidou, P. 2008. “Biology of Post-Traumatic Stress Disorder in Childhood and Adolescence.” *Journal of Neuroendocrinology* 20(5):632–38. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01701.x.

Phillips, Nicole K., Constance L. Hammen, Patricia A. Brennan, Jake M. Najman, and William Bor. 2005. “Early Adversity and the Prospective Prediction of Depressive and Anxiety Disorders in Adolescents.” *Journal of Abnormal Child Psychology* 33(1):13–24. doi: 10.1007/s10802-005-0930-3.

Pilgrim, Kamala, Marie-France Marin, and Sonia J. Lupien. 2010. “Attentional Orienting toward Social Stress Stimuli Predicts Increased Cortisol Responsivity to Psychosocial Stress Irrespective of the Early Socioeconomic Status.” *Psychoneuroendocrinology* 35(4):588–95. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.09.015.

Pollak, Seth D., Dante Cicchetti, Katherine Hornung, and Alex Reed. 2000. “Recognizing Emotion in Faces: Developmental Effects of Child Abuse and Neglect.” *Developmental Psychology* 36(5):679–88. doi: 10.1037/0012-1649.36.5.679.

Pourhoseingholi, Mohamad Amin, Ahmad Reza Baghestani, and Mohsen Vahedi. 2012. “How to Control Confounding Effects by Statistical Analysis.” *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench* 5(2):79–83.

Raymond, Catherine, Marie-France Marin, Robert-Paul Juster, and Sonia J. Lupien. 2019. “Should We Suppress or Reappraise Our Stress?: The Moderating Role of Reappraisal on Cortisol Reactivity and Recovery in Healthy Adults.” *Anxiety, Stress, and Coping* 32(3):286–97. doi: 10.1080/10615806.2019.1596676.

- Raymond, Catherine, Marie-France Marin, Danie Majeur, and Sonia Lupien. 2018. "Early Child Adversity and Psychopathology in Adulthood: HPA Axis and Cognitive Dysregulations as Potential Mechanisms." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.015.
- Reul, J. M. H. M., and E. R. De Kloet. 1985. "Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: Microdistribution and Differential Occupation." *Endocrinology* 117(6):2505–11. doi: 10.1210/endo-117-6-2505.
- Russell, R. W. Ross. 1968. "Regional Development of the Brain in Early Life." *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 61(3):326.
- Russo, Manuela, Katie Mahon, Megan Shanahan, Carly Solon, Elizabeth Ramjas, Justin Turpin, and Katherine E Burdick. 2015. "The Association between Childhood Trauma and Facial Emotion Recognition in Adults with Bipolar Disorder." *Psychiatry Research* 229(3):771–76. doi: 10.1016/j.psychres.2015.08.004.
- Sapolsky, Robert M., Michael J. Meaney, and Bruce S. McEwen. 1985. "The Development of the Glucocorticoid Receptor System in the Rat Limbic Brain. III. Negative-Feedback Regulation." *Developmental Brain Research* 18(1):169–73. doi: 10.1016/0165-3806(85)90261-5.
- Saxbe, Darby E., Gayla Margolin, Lauren A. Spies Shapiro, and Brian R. Baucom. 2012. "Does Dampened Physiological Reactivity Protect Youth in Aggressive Family Environments?" *Child Development* 83(3):821–30. doi: 10.1111/j.1467-8624.2012.01752.x.
- Schneider, S., J. Peters, U. Bromberg, S. Brassens, M. M. Menz, S. F. Miedl, E. Loth, T. Banaschewski, A. Barbot, G. Barker, P. J. Conrod, J. W. Dalley, H. Flor, J. Gallinat, H. Garavan, A. Heinz, B. Itterman, C. Mallik, K. Mann, Eric Artiges, T. Paus, J. B. Poline, M. Rietschel, L. Reed, M. N. Smolka, R. Spanagel, C. Speiser, A. Ströhle, M. Struve, G. Schumann, and C. Büchel. 2011. "Boys Do It the Right Way: Sex-Dependent Amygdala Lateralization during Face Processing in Adolescents." *NeuroImage* 56(3):1847–53. doi:

10.1016/j.neuroimage.2011.02.019.

- Sjörs, Anna, Thomas Ljung, and Ingibjörg H. Jonsdottir. 2012. "Long-Term Follow-up of Cortisol Awakening Response in Patients Treated for Stress-Related Exhaustion." *BMJ Open* 2(4). doi: 10.1136/bmjopen-2012-001091.
- Soe, Ni Ni, Daniel J. Wen, Joann S. Poh, Yap-Seng Chong, Birit Fp Broekman, Helen Chen, Lynette P. Shek, Kok Hian Tan, Peter D. Gluckman, Marielle V. Fortier, Michael J. Meaney, and Anqi Qiu. 2018. "Perinatal Maternal Depressive Symptoms Alter Amygdala Functional Connectivity in Girls." *Human Brain Mapping* 39(2):680–90. doi: 10.1002/hbm.23873.
- Tarullo, Amanda R., and Megan R. Gunnar. 2006. "Child Maltreatment and the Developing HPA Axis." *Hormones and Behavior* 50(4):632–39. doi: 10.1016/j.yhbeh.2006.06.010.
- Teicher, Martin H., Akemi Tomoda, and Susan L. Andersen. 2006. "Neurobiological Consequences of Early Stress and Childhood Maltreatment: Are Results from Human and Animal Studies Comparable?" *Annals of the New York Academy of Sciences* 1071:313–23. doi: 10.1196/annals.1364.024.
- Thompson, R. A., K. Braun, K. E. Grossmann, M. R. Gunnar, M. Heinrichs, H. Keller, T. G. O'Connor, G. Spangler, E. Voland, and S. Wang. 2005. "Group Report: Early Social Attachment and Its Consequences: The Dynamics of a Developing Relationship." Pp. 349–84 in *Attachment and bonding: A new synthesis*. Cambridge, MA, US: Boston Review.
- Tottenham, N., T. a. Hare, A. Millner, T. Gilhooly, J. d. Zevin, and B. j. Casey. 2011. "Elevated Amygdala Response to Faces Following Early Deprivation." *Developmental Science* 14(2):190–204. doi: 10.1111/j.1467-7687.2010.00971.x.
- Tottenham, Nim, Todd A. Hare, Brian T. Quinn, Thomas W. McCarry, Marcella Nurse, Tara Gilhooly, Alexander Millner, Adriana Galvan, Matthew C. Davidson, Inge-Marie Eigsti, Kathleen M. Thomas, Peter J. Freed, Elizabeth S. Booma, Megan R. Gunnar, Margaret

- Altemus, Jane Aronson, and B. j. Casey. 2010. "Prolonged Institutional Rearing Is Associated with Atypically Large Amygdala Volume and Difficulties in Emotion Regulation." *Developmental Science* 13(1):46–61. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00852.x.
- Tottenham, Nim, and Margaret A. Sheridan. 2010. "A Review of Adversity, the Amygdala and the Hippocampus: A Consideration of Developmental Timing." *Frontiers in Human Neuroscience* 3. doi: 10.3389/neuro.09.068.2009.
- Troller-Renfree, Sonya, Katie A. McLaughlin, Margaret A. Sheridan, Charles A. Nelson, Charles H. Zeanah, and Nathan A. Fox. 2017. "The Beneficial Effects of a Positive Attention Bias amongst Children with a History of Psychosocial Deprivation." *Biological Psychology* 122:110–20. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.04.008.
- Veer, Ilya M., Nicole Y. L. Oei, Mark A. van Buchem, Philip Spinhoven, Bernet M. Elzinga, and Serge A. R. B. Rombouts. 2015. "Evidence for Smaller Right Amygdala Volumes in Posttraumatic Stress Disorder Following Childhood Trauma." *Psychiatry Research: Neuroimaging* 233(3):436–42. doi: 10.1016/j.psychresns.2015.07.016.
- Wager, Tor D., Matthew L. Davidson, Brent L. Hughes, Martin A. Lindquist, and Kevin N. Ochsner. 2008. "Prefrontal-Subcortical Pathways Mediating Successful Emotion Regulation." *Neuron* 59(6):1037–50. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.006.
- Wahbeh, Helané, and Barry S. Oken. 2013. "Salivary Cortisol Lower in Posttraumatic Stress Disorder." *Journal of Traumatic Stress* 26(2). doi: 10.1002/jts.21798.
- Weissbecker, Inka, Andrea Floyd, Eric Dedert, Paul Salmon, and Sandra Sephton. 2006a. "Childhood Trauma and Diurnal Cortisol Disruption in Fibromyalgia Syndrome." *Psychoneuroendocrinology* 31(3):312–24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.08.009.
- Weissbecker, Inka, Andrea Floyd, Eric Dedert, Paul Salmon, and Sandra Sephton. 2006b. "Childhood Trauma and Diurnal Cortisol Disruption in Fibromyalgia Syndrome." *Psychoneuroendocrinology* 31(3):312–24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.08.009.

- Wessa, Michèle, Nicolas Rohleder, Clemens Kirschbaum, and Herta Flor. 2006. "Altered Cortisol Awakening Response in Posttraumatic Stress Disorder." *Psychoneuroendocrinology* 31(2):209–15. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.06.010.
- Winston, Robert, and Rebecca Chicot. 2016. "The Importance of Early Bonding on the Long-Term Mental Health and Resilience of Children." *London Journal of Primary Care* 8(1):12–14. doi: 10.1080/17571472.2015.1133012.
- Woon, Fu L., and Dawson W. Hedges. 2008. "Hippocampal and Amygdala Volumes in Children and Adults with Childhood Maltreatment-Related Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis." *Hippocampus* 18(8):729–36. doi: 10.1002/hipo.20437.

Annexe 1

Critères d'inclusion aux études 1 et 2

1. Être âgé de moins de 21 ans ou de plus de 35 ans
2. Comprendre la langue française
3. Avoir un indice de masse corporel entre 18,5 et 29,9
4. Ne pas être fumeur
5. Ne pas consommer plus d'alcool que les normes canadiennes de consommation (pas plus de 10 verres par semaine pour les femmes, 15 pour les hommes)
6. Ne pas consommer de drogues illicites
7. Avoir une bonne vision générale ou une vision corrigée
8. Ne pas prendre de médication connue comme ayant des effets sur les concentrations cortisolémiques (ex. pilule contraceptive, neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques, stéroïdes synthétiques, antiépileptiques, sédatifs, médication pour le cholestérol, antihistaminiques, anti-inflammatoires)
9. Pour les femmes, être naturellement cyclés
10. Ne pas avoir un historique présent ou passé de : maladies cardiovasculaires, neurologiques ou de problèmes généraux comme : diabète , cholestérol anormal, glaucome, problèmes aux reins, asthme ou maladies respiratoires, maladie infectieuse, problèmes thyroïdiens, troubles des glandes surrénales, lupus, ulcères, maladies inflammatoires intestinales, syndrome du colon irritable
11. Ne pas avoir d'historique présent ou passé de maladies psychiatriques
12. Si présence d'évènements majeurs au cours de la dernière année (ex. : fin d'une relation, décès dans la famille, difficulté à l'école), ne pas présenter de symptômes de stress chronique en lien avec ces événements (ex. difficulté de sommeil, changements au niveau de l'appétit, dysfonctions sexuelles, etc)

Annexe 2

Annonce de recrutement

Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
de l'Est-de-
l'île-de-Montréal
Québec 



CENTRE D'ÉTUDES
SUR LE STRESS
HUMAIN (CESH)

ÉTUDE SUR LA COGNITION ET LE STRESS

HOMMES ET FEMMES ÂGÉS ENTRE 21 ET 40 ANS RECHERCHÉS POUR :
Une étude mesurant la cognition et les hormones de stress chez des adultes en santé ayant ou non vécu de l'adversité précoce (formes d'évènements aversifs durant l'enfance ou l'adolescence)

Cette étude se déroule au Centre d'études sur le stress humain de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal par Sonia J. Lupien, Ph.D.

- Certains processus cognitifs (mémoire, attention, émotions) seront mesurés
- Des échantillons de salive seront prélevés pour des analyses des niveaux d'hormones de stress
- Des questionnaires mesurant divers aspects de la personnalité ainsi que des évènements de vie seront remplis par les participants

Cette étude exige deux visites au Centre d'études sur le stress humain de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal

Les participants recevront une indemnité compensatoire de \$50.00 pour leur participation à cette étude.

Si vous êtes intéressé(e) à participer, SVP joignez (...)