



HAL
open science

Conséquences développementales de la maltraitance infantile : de la résilience à la psychopathologie. Exemple du trouble de personnalité borderline à l'adolescence

Aveline Aouidad

► **To cite this version:**

Aveline Aouidad. Conséquences développementales de la maltraitance infantile : de la résilience à la psychopathologie. Exemple du trouble de personnalité borderline à l'adolescence. Neurosciences. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASL028 . tel-03625561

HAL Id: tel-03625561

<https://theses.hal.science/tel-03625561>

Submitted on 31 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Conséquences développementales de la maltraitance infantile : de la résilience à la psychopathologie Exemple du trouble de personnalité borderline à l'adolescence

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°568 : signalisations et réseaux intégratifs en biologie
(Biosigne)

Spécialité de doctorat: Sciences de la vie et de la Santé

Unité de recherche : INSERM U1299 'Trajectoires développementales & Psychiatrie'
Université Paris-Saclay, ENS Paris-Saclay, Université de Paris, CNRS,
Centre Borelli, Gif-sur-Yvette.
Réfèrent : Faculté de médecine

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 30 Mars 2021, par

Aveline AOUIDAD

Composition du Jury

Mario SPERANZA PU-PH, pédopsychiatre, Université Paris-Saclay	Président
Christine DERUELLE Directeur de recherche, INT, Université Aix-Marseille	Rapporteur & Examinatrice
Anne-Catherine ROLLAND PU-PH, pédopsychiatre, Université de Reims Champagne-Ardenne	Rapporteur & Examinatrice
Edouard DUCHESNAY Chargé de recherche, HDR, Neurospin/CEA	Examineur
Monique ERNST Directeur de recherche, NIMH, NIH, Bethesda	Examinatrice
Jean-Luc MARTINOT Directeur de recherche, pédopsychiatre, INSERM	Directeur de thèse
David COHEN PU-PH, pédopsychiatre, Sorbonne Universités	Co-Directeur de thèse / Invité
Eric ARTIGES Chargé de recherche, HDR, psychiatre, INSERM	Co-Encadrant / Invité

Remerciements

Je remercie chaleureusement les membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail: le Pr Mario Speranza, le Pr Anne-Catherine Rolland, le Dr Christine Deruelle et le Dr Edouard Duchesnay; ainsi que le Dr Monique Ernst, bonne étoile, brillante et inspirante, qui a su me conseiller de façon éclairée et bienveillante tout au long de ce parcours.

Je remercie mon directeur de thèse, le Dr Jean-Luc Martinot, pour l'accueil au sein de son équipe, sa rigueur et la confiance qu'il m'a accordée.

Je remercie mon co-directeur de thèse, le Pr David Cohen, pour son accompagnement et sa confiance, son efficacité et son énergie ainsi que pour sa vision de la pédopsychiatrie.

Je remercie mon co-encadrant, le Dr Eric Artiges, pour sa disponibilité, sa sympathie et la transmission de ses grandes compétences.

Je remercie l'ensemble des membres du service de pédopsychiatrie de la Pitié-Salpêtrière; à toutes ces personnes formidables qui m'ont accompagnée pendant des années capitales de mon parcours professionnel et de ma vie personnelle; à mes collègues médecins, seniors et internes, avec une mention spéciale pour mes collègues de bureau et amies: Alice, Amélie, Cora; à Angèle pour son encadrement bienveillant durant ma thèse de médecine et à Julie pour son soutien rassurant en salle ; aux infirmiers, aides-soignants, éducateurs, psychomotriciens, orthophonistes, psychologues et cadres pour leur professionnalisme et leur énergie à tenir malgré l'adversité ; à toute l'équipe des secrétaires, et Christine, pour leur accueil toujours souriant et leur efficacité; et à Hugues pour son assistance précieuse.

Je remercie l'ensemble des membres de l'équipe de l'unité ISERM U1299, actuels et passés, pour leur accueil et leurs transmissions et particulièrement Irina, Hervé, Joëlle, Rocco, Marie-Laure, Catherine, Hélène, Manon, Pauline et Alice pour leur aide technique et logistique et leur sympathie, et je remercie Chantal pour son dynamisme, son efficacité et ses bons repas.

Je remercie les membres de l'équipe du CENIR pour leur sympathie et leur professionnalisme.

Je remercie la Fondation pour la Recherche Médicale qui a permis de financer le projet ADOLIMIS ainsi que l'ensemble des organismes ayant permis de financer le projet IMAGEN : l'Union européenne, l'ANR, l'Eranet Neuron, la Fondation de France, la Fondation pour la Recherche Médicale, la Mission Interministérielle de Lutte-contre-les-Drogues-et-les-Conduites-Addictives (MILDECA), l'Assistance-Publique-Hôpitaux-de-Paris et l'INSERM, l'Université Paris Sud IDEX 2012, la Fondation de l'Avenir et la Fédération pour la recherche sur le cerveau, ayant permis la réalisation de ce travail de thèse.

Je remercie les patients et leurs familles pour leur confiance ainsi que les participants aux études IMAGEN et ADOLIMIS qui rendent ce travail possible.

Je remercie Nadège Bourvis, collègue et amie inspirée et inspirante que je me réjouis de retrouver pour de nouvelles aventures.

Je remercie mes merveilleux amis pour leur soutien durant cette thèse et pour tout le reste et en particulier Louise, Camille, Hortense, Pascal, Nikita, Gabrielle, Baptiste, Luce et Marguerite, Laetitia, Alexandre, Lily et Milo; et je remercie Charles pour son enthousiasme au travail.

Je remercie ma famille, Lauriane, Antoine, Mila, Maëlie, Alicia et Martine, pour la tendresse.

Je remercie Damien pour son amour, sa patience et sa détermination.

"La créativité demande du courage."
Henri Matisse (1869-1954)



Polynésie, la mer. Henri Matisse

Liste des principales abréviations

Ab-DIB	Abbreviated Diagnostic Interview for Borderline
COF	Cortex Orbito-Frontal
CPF	Cortex Préfrontal
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DSM	Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux
FWE	Family Wise Error
Axe HPA	Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien ou Pituito-Adrénalien
Axe HPG	Axe Hypothalamo-Hypophyso-Gonadique ou Pituito-Gonadique
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MID Task	Monetary Incentive Delay Task
MNI	Montreal Neurological Institute
NAcc	Noyau Accumbens
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
PDS	Pubertal Development Scale
TIV	Volume Total Intracrânien
TPB	Trouble de Personnalité Borderline
VBM	Voxel-based morphometry

Liste des annexes

Annexe 1	Questionnaire sur les traumatismes d'enfance (CTQ)
Annexe 2	Auto-questionnaire d'évaluation du stade pubertaire (PDS)
Annexe 3	Figure de la corrélation positive entre le volume de substance grise de l'hypophyse et le timing pubertaire chez les adolescents non maltraités à 14 ans
Annexe 4	Coupes transversales anatomiques et fonctionnelles de la corrélation négative avec le timing pubertaire chez les adolescents maltraités à 14 ans
Annexe 5	Echelle Ab-DIB
Annexe 6	Description des variables (Publication 2)
Annexe 7	Paramètres extraits pour la classification automatisée (Publication 4)

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	4
INTRODUCTION.....	7
PARTIE 1. Maltraitance infantile et réactivité au stress et à la récompense à l'adolescence.....	9
A. Maltraitance infantile : définition, prévalence et conséquences développementales	9
1. Maltraitance infantile : définition et prévalence	9
2. Conséquences développementales de la maltraitance infantile : de la résilience à la psychopathologie	10
a) Modèle développemental d'épigénèse probabiliste.....	10
b) Conséquences de la maltraitance	11
3. Hypothèses quant aux conséquences multiples de la maltraitance infantile	14
B. Réactivité au stress et réactivité à la récompense	17
1. Réactivité normale au stress aigu	17
a) Stress et réactivité au stress : définitions	17
b) Anatomie et physiologie de la réactivité au stress	18
2. Maltraitance infantile et réactivité au stress chronique	24
3. Réactivité à la récompense	29
a) Définitions	29
b) Anatomie et fonctionnement du système de récompense	29
4. Réactivité à la récompense et maltraitance infantile	35
5. Intégration des deux systèmes et maltraitance infantile.....	38
C. Spécificités de l'adolescence et de la puberté	42
1. Adolescence et puberté: définitions.....	42
2. L'adolescence : Période de vulnérabilité	43
3. Adolescence, puberté et réactivité au stress	44
4. Adolescence, puberté et réactivité à la récompense.....	46
5. Maltraitance infantile et timing pubertaire: théorie des histoires de vie.....	49
PARTIE 2. Modèle basé sur la réactivité à la récompense chez l'adolescent au développement normal rapportant une maltraitance infantile.....	52
A. Contexte	52
B. Participants et Méthodes	56
1. Participants et évaluations psychométriques et pubertaire	56
2. Acquisitions des examens d'imagerie	57
a) Acquisition d'images anatomiques pondérées en T1	58
b) Acquisition des images fonctionnelles.....	58
3. Méthodes.....	60
a) Traitement des données anatomiques.....	60
b) Traitement des données fonctionnelles	61
C. Analyses statistiques.....	64
D. Résultats.....	65
E. Discussion et perspectives.....	66
F. Publication 1.....	69
PARTIE 3. Modèle de psychopathologie liée à la maltraitance infantile: le Trouble de Personnalité Borderline (TPB)	92
A. Introduction	92
B. Description du TPB : étude de cohorte d'adolescents ayant commis une tentative de suicide	95
1. Contexte.....	95
2. Participants et Méthodes	96

3. Résultats.....	97
4. Discussion.....	98
5. Conclusion et perspectives	99
6. Publication 2.....	100
C. TPB, exposition au stress précoce et réactivité au stress: revue de la littérature	115
1. Stress précoce et TPB.....	115
2. Réactivité au stress chez les sujets TPB	117
3. Neuroimagerie de la réactivité au stress dans le TPB.....	119
4. Discussion et perspectives.....	120
5. Publication 3.....	121
D. TPB et réactivité au stress : étude expérimentale d'apprentissage automatique (Etude ADOLIMIS).....	136
1. Design de l'étude ADOLIMIS.....	136
2. Elicitation du stress et affective computing : hypothèses de travail.....	137
3. Participants et Méthodes	139
a) Participants et évaluation clinique	139
b) Tâche de stress et acquisition de données	139
c) Analyses statistiques par des algorithmes personnalisés.....	141
4. Résultats.....	143
a) Auto et hétéro-perception du stress par l'observateur externe	143
b) Auto et hétéro-perception du stress par apprentissage automatique	144
c) Cortisol Salivaire	145
5. Discussion et perspectives.....	145
6. Publication 4.....	147
E. TPB et Neuroimagerie (Etude Adolimis)	155
1. Contexte.....	155
2. Recrutements en cours	155
3. Imagerie structurale	155
4. Imagerie fonctionnelle	155
DISCUSSION INTÉGRÉE ET PERSPECTIVES.....	157
Annexes.....	163
Bibliographie	172

INTRODUCTION

Ce projet de thèse vise à explorer les différentes conséquences potentielles de la maltraitance infantile sur le développement des enfants et des adolescents.

On sait en effet que l'exposition à un stress chronique durant l'enfance peut être associée à des trajectoires développementales diverses allant de la résilience au développement de multiples pathologies tout au long de la vie.

La maltraitance est notamment en lien avec de nombreuses pathologies psychiatriques pouvant débuter durant l'adolescence. Cette dernière est, en effet, une période de transformations majeures psycho-comportementales, biologiques et neuro-développementales lui conférant une vulnérabilité particulière. Cependant, les mécanismes par lesquels l'interaction entre les vulnérabilités individuelles et l'environnement entraîne ou non des conséquences pathologiques restent mal connues.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux conséquences de la maltraitance infantile chez des adolescents sans trouble psychopathologique ainsi qu'à des adolescents ayant développé un Trouble de Personnalité Borderline, classiquement associé à l'exposition au stress précoce. L'étude d'adolescents sans trouble psychopathologique, dits résilients, permettrait d'identifier des facteurs de protection à soutenir chez les individus maltraités. Tandis que l'étude des liens entre maltraitance et psychopathologie permettrait de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette interaction et de proposer des thérapies les ciblant préférentiellement.

Afin d'explorer ces questions, nous avons utilisé plusieurs méthodes d'exploration : une analyse observationnelle, une revue de la littérature, des analyses d'imagerie cérébrale structurale et fonctionnelle et l'analyse par apprentissage automatique d'une tâche comportementale d'élicitation du stress.

Cela a permis une approche neurobiologique de la réactivité à la récompense chez les adolescents au développement normal et une approche comportementale et physiologique de la gestion du stress chez des adolescents présentant un trouble psychopathologique en lien avec le stress précoce.

L'objectif de cette thèse est d'apporter une contribution à l'étude des effets de la maltraitance infantile sur le développement des adolescents.

Elle se compose de trois parties :

- une revue de la littérature résumant l'état actuel des connaissances sur la question du stress précoce et de ses conséquences développementales et psychopathologique suivi d'une introduction aux systèmes de gestion du stress et de la récompense ainsi qu'aux spécificités de l'adolescence qui est ici étudiée.

Nous exposerons ensuite les travaux scientifiques réalisés au cours de cette thèse dans les Parties 2 et 3 et visant à répondre aux hypothèses précédemment formulées :

- une analyse des effets spécifiques de la maltraitance infantile sur le développement cérébral et la réactivité à la récompense chez l'adolescent sans trouble psychopathologique en se basant sur la cohorte européenne IMAGEN (Partie 2) ;

- l'étude multimodale d'un modèle de psychopathologie basé sur le trauma: le trouble de personnalité borderline (TPB) à l'adolescence.

Nous nous baserons sur trois travaux : une étude observationnelle d'adolescents TPB ayant réalisé une tentative de suicide, une revue de la littérature des liens entre stress et TPB et l'étude expérimentale ADOLIMIS qui contient un volet 'tâche d'élicitation du stress' et un volet 'neuro-imagerie' pour lequel les participants sont en cours de recrutement (Partie 3).

Enfin, dans la Discussion, nous tenterons une intégration de ces différents résultats et évoquerons les perspectives cliniques et de recherche ouvertes par ce travail de thèse.

PARTIE 1. Maltraitance infantile et réactivité au stress et à la récompense à l'adolescence

A. Maltraitance infantile : définition, prévalence et conséquences développementales

1. Maltraitance infantile : définition et prévalence

La maltraitance infantile peut être définie comme le non-respect des droits et des besoins fondamentaux d'un enfant : santé, sécurité, moralité, éducation, développement physique, affectif, intellectuel et social, selon l'article L 221-1 du Code de l'action sociale et des familles, article 375 du Code civil de la loi du 14 mars 2016. Un enfant maltraité peut être victime : de violences physiques, d'abus sexuels, de violences psychologiques, de négligences lourdes ayant des conséquences sur son développement physique et psychologique.

La maltraitance infantile est souvent sous-estimée, sa fréquence exacte reste méconnue car son étude est difficile. Cependant, les prévalences retenues par l'OMS pour la zone Europe sont très alarmantes : 22,9% des enfants souffriraient de maltraitance physique (5-35%) et jusqu'à 29,1% de maltraitance psychologique. La maltraitance sexuelle impacterait jusqu'à 13,4% des filles (15-30% selon les études) et 5,7% des garçons (5-15% selon les études). Peu d'études concernent encore la négligence infantile bien qu'elle présente autant de conséquences que les autres types de maltraitance (Sethi and WHO, 2013). De plus, chez les enfants témoins de maltraitance conjugale ou victime d'un type de maltraitance, le risque d'être soumis à d'autres types de maltraitements est augmenté de 30 à 60 % (Gilbert et al., 2009).

La maltraitance infantile appartient au cadre plus général des traumatismes de l'enfance, des stress précoces ou de l'adversité infantile. Cependant, à la différence d'autres sous-types d'adversité tels que la précarité sociale, le harcèlement scolaire, la famine ou le fait de vivre dans un pays en guerre, la maltraitance infantile se caractérise par un trouble profond et très précoce de la relation parent-enfant, plus de

80 % des mauvais traitements étant infligés au sein de la famille. C'est cette dimension, qui nous semble commune à tous les types de maltraitance, qui nous intéressera particulièrement dans cette thèse, pour ses conséquences sur le développement de l'enfant et de l'adolescent.

Nous considérerons dans cette thèse la maltraitance infantile comme un modèle de stress chronique de l'enfance caractérisé par un niveau d'imprévisibilité élevé et une perte de repères influençant précocement et profondément les relations d'attachement parent-enfant.

2. Conséquences développementales de la maltraitance infantile : de la résilience à la psychopathologie

a) Modèle développemental d'épigénèse probabiliste

Il nous semble important dans un premier temps d'évoquer succinctement le cadre de pensée sur lequel nous nous basons. L'environnement exerce une influence majeure sur le développement du bébé, de l'enfant et de l'adolescent. Bien qu'aujourd'hui largement accepté, ce postulat n'a pas toujours été admis par la communauté scientifique qui avait adopté une vision déterministe du développement. Or, le neuro-développement est un processus plus stochastique que déterministe, c'est-à-dire que c'est une probabilité qui va dépendre des rencontres de l'individu avec son environnement.

Ce cadre de pensée peut être résumé sous le terme *d'épigénèse probabiliste du développement*, initialement décrit par Gottlieb en 1991 et adapté au développement de troubles externalisés chez l'enfant et l'adolescent par Cohen en 2008 (Figure 1). Ce modèle, fondamentalement interactif et intégratif, implique une prise en compte simultanée des différents niveaux de développement, et la reconnaissance de l'existence d'interactions bidirectionnelles entre les différentes structures et déterminants de celui-ci (Gottlieb, 2007). Ces différents niveaux sont le niveau génétique, le niveau cellulaire, le niveau de l'organisation neurale, le niveau de l'organisation cérébrale fonctionnelle, le niveau des comportements et des conduites, et bien sûr le niveau de l'environnement, qu'il soit physique, social ou culturel. Ce dernier niveau regroupe des données extrêmement variées, puisqu'il comprend à la fois des facteurs sociaux et culturels, les expositions toxiques mais également les expériences traumatiques de vie comme les situations de maltraitance infantile.

Chaque niveau a une ligne de développement propre, mais ces lignes sont interdépendantes, avec des influences bidirectionnelles. Par exemple, des anomalies du développement neural peuvent avoir des répercussions sur les capacités de régulation comportementales et donc sur le niveau “comportement” (par ex. Trouble des conduites), ce niveau ayant lui-même un effet sur la réponse de l'environnement (punitions, maltraitance, placement institutionnel). La réponse environnementale (positive ou négative) peut elle-même avoir un effet sur l'apparition, l'exacerbation ou l'atténuation de symptômes comportementaux, ceux-ci sous-tendant une modification de la trajectoire du développement neural, voire même, épigénétique (Cohen, 2008; Mirkovic et al., 2020).

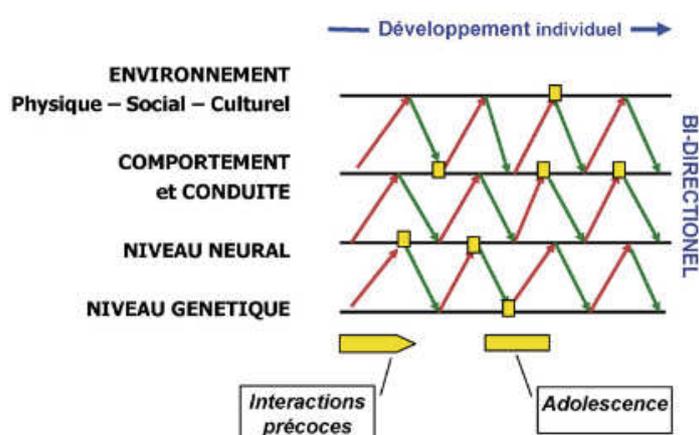


Figure 1 : Représentation schématique du modèle d'épigénèse probabiliste (issue de Cohen 2008, d'après Gottlieb 2007). Les 4 niveaux hiérarchiques interagissent les uns avec les autres de façon bidirectionnelle.

Ce modèle illustre bien à quel point le fait de subir des stress précoces entraînera nécessairement des conséquences profondes et complexe sur le développement de l'enfant.

b) Conséquences de la maltraitance

Au-delà des nombreuses séquelles physiques possibles pouvant impacter de façon dramatique le développement intellectuel, social ou scolaire de l'enfant ou mettre en jeu son pronostic vital, la maltraitance a été associée à de nombreux troubles psychiatriques et somatiques. Il s'agit d'un facteur de risque connu de pathologies somatiques chroniques, de maladies cardiovasculaires et métaboliques tels que l'obésité ou le diabète (Herzog and Schmahl, 2018) ou encore de pathologies auto-immunes (Goodwin and Stein, 2004).

Dans une méta-analyse récente Norman et al., ont employé une méthodologie permettant l'établissement d'un lien de causalité entre les différents types d'abus non

sexuels et les troubles psychiatriques ou comportementaux (Norman et al., 2012). Ils retrouvent un risque majoré de: (i) troubles dépressifs (abus physique [odds ratio (OR) = 1.54; 95% CI 1.16–2.04], abus émotionnel [OR = 3.06; 95% CI 2.43–3.85], et négligence [OR = 2.11; 95% CI 1.61–2.77]). Il a également été rapporté que chez les individus maltraités les symptômes dépressifs apparaissaient plus précocement et étaient plus sévères et chroniques (Fergusson et al. 2008, Brezzo et al. 2008) ; (ii) d'abus de substances (abus physique [OR = 1.92; 95% CI 1.67–2.20], abus émotionnel [OR = 1.41; 95% CI 1.11–1.79], et négligence [OR = 1.36; 95% CI 1.21–1.54]); (iii) tentatives de suicide (abus physique [OR = 3.40; 95% CI 2.17–5.32], abus émotionnel [OR = 3.37; 95% CI 2.44–4.67] et négligence [OR = 1.95; 95% CI 1.13–3.37]); et (iv) comportements sexuels à risque (abus physique [OR = 1.78; 95% CI 1.50–2.10], abus émotionnel [OR = 1.75; 95% CI 1.49– 2.04], et négligence [OR = 1.57; 95% CI 1.39–1.78]). Les troubles anxieux et le trouble des conduites et l'hyperactivité (TDAH) ont également été associés à tous les types de maltraitance. Les abus sexuels ont été les plus étudiés et majorent globalement le risque de tous types de troubles somatiques ou psychiatrique (Green et al., 2010). Le lien de causalité avec le trouble de personnalité borderline n'a, quant à lui, pas été clairement établi. Cependant, comme développé en Parti C.2, il est communément admis que ce trouble soit un modèle de psychopathologie issu d'une exposition à des traumatismes infantiles et à l'établissement altéré des liens d'attachement précoce (Ibrahim et al., 2018).

Green et al. ont tenté d'évaluer la proportion de troubles psychiatriques imputables à différents types d'adversité de l'enfance incluant la maltraitance dans une cohorte de 9282 adultes aux Etats-Unis. Tous diagnostics confondu, ils rapportent une proportion de 32.4% des diagnostics qui aurait pu être prévenus. L'adversité semblait expliquer une plus importante proportion de troubles débutant dans l'enfance (44.6%) que durant l'adolescence (32.0%) ou à l'âge adulte (28.6% and 25.9%) (Green et al., 2010).

Si l'on compare la prévalence élevée de la maltraitance infantile avec celles bien moindre des troubles mentaux ou des maladies physiques, on peut constater que la grande majorité des enfants ne développent aucun trouble lié à la maltraitance durant leur vie. Cependant, dans leur étude sur la résilience à la maltraitance infantile, Mc Gloin et al. ont estimé que seuls 22% des individus accédaient à un niveau de fonctionnement satisfaisant. Leur variable de résilience était toutefois assez restrictive et nécessitait le succès dans au moins 6 des 7 domaines suivants: emploi, logement,

éducation, vie sociale, trouble psychiatrique, abus de substance et activités illégales (McGloin and Widom, 2001).

Cela indique bien qu'au-delà des diagnostics, il existe des conséquences de la maltraitance plus subtiles et s'apparentant plutôt à des caractéristiques comportementales ou des traits de fonctionnement pouvant altérer la qualité de vie (Currie and Widom, 2010).

Chez des souris exposées à un stress précoce et chronique, ont été rapportés des atteintes variées telles que : des comportements dépressifs, de retrait ou de reconnaissance sociale altérée, des troubles métaboliques tels que l'altération de la régulation de la glycémie ou un taux élevé d'acides gras polyinsaturés et une vulnérabilité aux addictions (Weiss et al., 2011). Chez ces mêmes animaux, des effets bénéfiques du stress chronique ont toutefois également été retrouvés tels qu'une meilleure résistance au stress et une flexibilité comportementale de meilleure qualité: ils sont plus alertes, plus attentifs, s'adaptent mieux aux changements de règles et semblent globalement mieux préparés aux situations de challenges (Gapp et al., 2014). De la même façon, chez de jeunes macaques en condition de carence précoce (élevés sans leur mère), Barr et al. ont rapporté des altérations du fonctionnement de l'axe corticotrope qui étaient modulées par un polymorphisme génétique du transporteur de la sérotonine (Barr et al., 2004a). Dans une seconde étude, ils ont également montré qu'à l'âge adulte, seuls les singes qui avaient été carencés et qui présentaient ce polymorphisme, étaient à risque de développer des conduites addictives à l'alcool lorsqu'ils y étaient exposés (Barr et al., 2004b). Ces résultats illustrent bien les différents niveaux de développement précédemment décrits et les multiples interactions entre eux. Chez l'humain, ont également été fréquemment rapportés chez les individus maltraités une hypervigilance et une attention accrue envers les stimuli de menace sociale (Dalglish et al., 2001; Herzberg and Gunnar, 2020), pouvant être associée à des troubles du sommeil ou de l'attention, une instabilité des relations d'attachement et un vieillissement accéléré associé à une précocité pubertaire (Sumner et al., 2019). Bien que certaines de ces particularités puissent refléter des adaptations développementales susceptibles de promouvoir la sécurité et d'offrir des avantages à des enfants élevés dans des environnements dangereux et insécurisants, ils ont été régulièrement associés à l'émergence de multiples formes de troubles internalisés et externalisés. De plus, ces conséquences développementales sont également certainement en lien avec la question de la répétition de la maltraitance.

De nombreuses études ont, en effet, établi un lien entre maltraitance subie et maltraitance perpétrée (par exemple Berlin et al., 2011; Pears and Capaldi, 2001). Cependant, d'autres études rapportent que la violence physique a surtout été associée aux faits de délinquance à l'adolescence et à la criminalité à l'âge adulte (Lansford et al., 2007) plus qu'à la perpétration de violence envers ses propres enfants (Widom et al., 2015). Si ces résultats sont contradictoires, la maltraitance infantile, tous types confondus y compris le fait d'être témoin de violences conjugales, est en revanche un facteur de risque majeur de subir à nouveau des violences tout au long de la vie. D'après une large étude de cohorte longitudinale, 36% des personnes exposées à la maltraitance infantile rapportaient avoir subi des violences domestiques à l'âge adulte. Et pour 41% d'entre eux, un enfant était témoin des violences que cet adulte subissait, pouvant ainsi perpétuer une triste répétition (Crime Survey for England and Wales, Office for National Statistics, 2017).

Il est vraisemblable que les conséquences de la maltraitance s'étendent dans toutes les espèces sur un continuum allant de la normalité, ou résilience, à la psychopathologie. L'exposition au stress précoce peut aussi bien mener au développement de traits de caractère ou de tempérament que de troubles psychopathologiques sévères. Mais dans tous les cas, il semblerait que même les individus dits résilients en garderaient des 'traces' aussi bien comportementales que biologiques. En effet, il semble que les individus maltraités partagent plus de particularités communes que des individus partageant la même psychopathologie ou le même phénotype comportemental (Teicher et al., 2016 pour revue). Celles-ci leur auront été adaptatives ou bénéfiques, sans entraîner de psychopathologie mais seulement des traits de fonctionnement qui font la diversité des individus.

3. Hypothèses quant aux conséquences multiples de la maltraitance infantile

L'hétérogénéité et la multiplicité des traits de fonctionnement ou des pathologies associés à la maltraitance peut s'expliquer de plusieurs façons: (i) par les vulnérabilités individuelles, génétiques ou neurobiologiques de chacun (Rodman et al., Biol Psychiatry); (ii) par le fait qu'il existe des périodes sensibles de vulnérabilité à l'exposition au stress précoce des différentes structures et fonctions de l'organisme; (iii) par l'intensité des facteurs de stress ainsi que (iv) par leur nature (il existe par exemple une atteinte ciblée des systèmes sensoriels servant à l'intégration des stimuli stressants : subir des violences verbales porterait atteinte aux régions auditives

temporales, être témoin de violences conjugales altérerait le cortex visuel et les abus sexuels provoqueraient des atteintes spécifiques des régions sensorimotrices représentant les organes génitaux externes (Teicher et al.) et (v) que le pronostic est également influencé par la présence ou non de tuteurs de développement autres que les parents maltraitants dans l'environnement du sujet (Cicchetti, 2010).

Toutefois de nombreux travaux se sont également attachés à rechercher une 'explication' commune, sorte de 'trait d'union' commun entre ces trajectoires développementales multiples. L'approche trans-diagnostique cherche à identifier les processus psychologiques et neurobiologiques de base qui sous-tendent de multiples formes de psychopathologie soit en s'intéressant aux risques catégoriels associés à certains déterminants, soit en s'intéressant à des variables dimensionnelles communes à plusieurs diagnostics et associées à ces mêmes déterminants (McLaughlin, 2020).

L'exposition aux traumatismes infantiles est en effet un puissant facteur trans-diagnostique associé à un risque accru de nombreux types de psychopathologies et sous-tendant la co-occurrence de différents troubles tels que: le trouble de personnalité borderline (TPB), l'état de stress post-traumatique complexe (c-ESPT), la dépression et les troubles anxieux. L'identification des processus trans-diagnostiques et des facteurs de protection qui favorisent la résilience fournirait des cibles idéales pour une intervention et un traitement précoces.

Il existe de nombreuses hypothèses tentant de modéliser les mécanismes qui pourraient sous-tendre les liens entre l'exposition aux traumatismes de l'enfance et ses conséquences multiples, de la psychopathologie trans-diagnostique à la résilience. Nous nous intéresserons dans cette thèse aux conséquences de la maltraitance infantile sur: (i) la réponse au stress : majoration/anxiété ou au contraire hypoactivation/émoussement affectif; (ii) le développement du système de récompense, siège des comportements motivés mais aussi du rapport au plaisir : prise de risque et anhédonie/dépression. L'apprentissage de la gestion du stress et le développement du rapport plaisir/déplaisir constituent en effet les bases de la régulation émotionnelle, elle-même largement influencée par la qualité des liens d'attachement précoces dont le but est de maintenir un état de sécurité interne, de confiance et de plaisir suffisants.

Synthèse Partie A

La maltraitance infantile peut être considérée comme un modèle de stress chronique de l'enfance caractérisé par un niveau d'imprévisibilité élevé et une perte de repères influençant précocement et profondément les relations d'attachement parent-enfant. Elle entraîne des conséquences développementales multiples.

Dans cette thèse nous nous intéresserons à trois modèles:

- 1) un modèle basé sur le système de gestion du stress, base des comportements adaptatifs de retrait, d'évitement et de déplaisir ;
- 2) un modèle basé sur le système de gestion de la récompense, base des comportements d'approche et de plaisir ;

qui peuvent tout deux mener à des troubles de la régulation émotionnelle par leurs liens étroits avec le système limbique.

- 1) un modèle évolutionniste d'accélération du développement avec vieillissement biologique et maturation sexuelle précoce. Ce modèle a été fortement associé aux conséquences de l'exposition précoce à des facteurs d'adversité.

Nous avons considéré leurs modification ou altérations comme des modèles permettant d'expliquer comment la maltraitance infantile peut entraîner des trajectoires développementales si diverses et multiples.

Nous expliciterons les bases physiologiques et comportementales sur lesquelles reposent les deux premiers modèles dans la partie B et formulerons des hypothèses concernant spécifiquement la période de l'adolescence et le modèle d'accélération du développement pubertaire en partie C.

B. Réactivité au stress et réactivité à la récompense

1. Réactivité normale au stress aigu

a) Stress et réactivité au stress : définitions

Le terme "stress" a été introduit par Hans Selye en 1926 suite à la découverte de symptômes communs à différents patients indépendamment de la nature de leur trouble somatique. Il a ensuite défini cet "état de maladie" comme "l'usure de l'organisme causée par l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques mis en œuvre pour s'adapter à un événement donné" (Selye, 1956). Malgré cette connotation initialement (et communément) négative du mot 'stress', il est important de rappeler que la réactivité au stress est avant tout une réponse physiologique qui permet l'adaptation de l'organisme à son environnement dans le but d'en assurer sa survie. Elle fait intervenir des mécanismes de préservation et d'adaptation au danger très anciennement inscrits et communs à la plupart des espèces animales. La réponse au stress permet également la régulation de nombreuses situations sociales allant de l'établissement du lien d'attachement (par exemple, Soltis, 2004; Weisman et al., 2015) aux comportements d'affiliation et de reproduction (Del Giudice et al., 2011).

Le terme "stress" est tantôt employé pour définir les stimuli stressants, ou facteurs de stress, ou pour définir les cascades de réponses générées par l'organisme en réaction à des facteurs de stress. McEwen intègre ces deux notions dans une nouvelle définition: le stress peut être considéré comme une menace réelle ou interprétée de l'intégrité physiologique ou psychologique d'un individu résultant en une réponse physiologique et/ou comportementale (McEwen, 2000).

On peut distinguer les facteurs de stress selon : (i) leur type : *biogéniques* activant de façon directe, physique ou biologique, la réponse au stress tels que la caféine, les amphétamines ou une température extrême; et *psychogéniques* activant la réponse au stress de façon indirecte par l'intermédiaire d'une appréciation cognitivo-affective et donc variant d'un individu à l'autre, tels que le stress social; (ii) leur *intensité* : pouvant signaler un danger plus ou moins important jusqu'à un danger de mort; et (iii) leur dimension temporelle *aiguë* ou *chronique*.

Dans le cas de la maltraitance infantile, il existe donc une interaction entre facteurs biogéniques, tels que la douleur physique, et psychogéniques, tels que le sentiment d'humiliation. Le stress subi est également l'association d'une multitude de facteurs de

stress aigus transitoires et d'un état de stress chronique permanent, l'intensité des stimuli stressants pouvant aller jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. L'hétérogénéité et la complexité des facteurs de stress retrouvés dans les situations de maltraitance infantile peuvent expliquer la multiplicité de ses conséquences et également rendre son étude précise difficile.

Bien que le stress, en tant que réaction physiologique soit donc nécessaire et bénéfique, il se peut que les capacités de régulation et d'adaptation de l'individu soient dépassées. Afin de distinguer ces deux possibilités, Selye opposa le concept d'"eustress", ou "bon stress", à celui de "distress" correspondant à une réponse excessive susceptible de mener à diverses conséquences pathologiques (Selye, 1975). Cet effet variable du stress peut être modélisé comme modélisé dans la Figure 2.

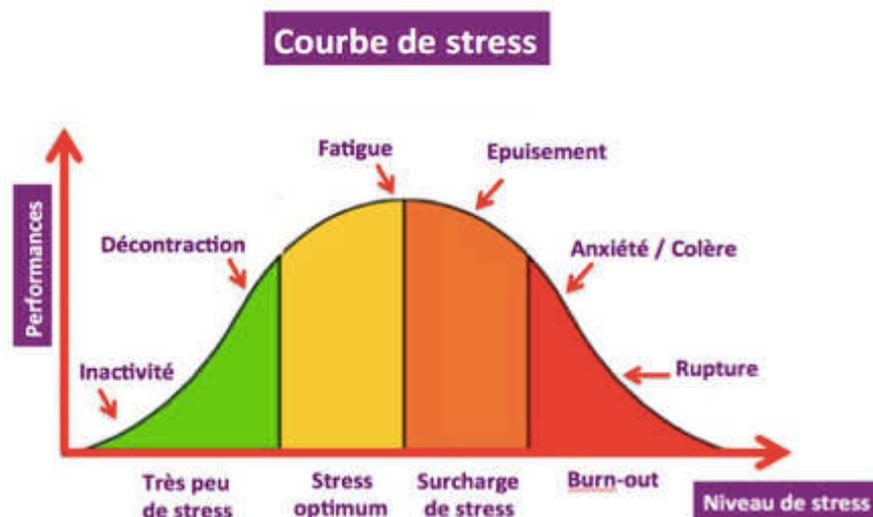


Figure 2: Courbe en U inversé des effets du stress mettant en évidence l'effet positif du stress (stress optimum ou eustress) jusqu'à un certain seuil au-delà duquel il devient néfaste (surcharge ou distress).

b) Anatomie et physiologie de la réactivité au stress

Le système de réponse au stress effectue à la fois la réception des stimuli stressants et leur analyse et influence l'établissement d'une réponse ou réactivité au stress. Il réagit également au feedback issu de la réponse choisie par des boucles de rétrocontrôle et de régulation décrites ci-après. Il se compose biologiquement de plusieurs entités fonctionnant en parallèle et interagissant les unes avec les autres : le système nerveux neuro-végétatif ou autonome (SNA) qui permet une réponse comportementale et physiologique immédiate et rapide; l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien ou hypothalamo-pituitaire-adrénalien (HPA) qui permet une réponse neuro-endocrine se

traduisant par la libération de cortisol à moyen et long terme (Szabo et al., 2012); et le système nerveux central (SNC), qui active, régule et est lui-même influencé par les deux précédents.

(1) Système nerveux central

Lors de l'exposition à un facteur de stress, le système nerveux central (SNC) interagit à la fois avec le système nerveux périphérique (SNP) et l'axe HPA afin d'organiser une réponse comportementale. En situation de stress aigu on observe en effet l'activation rapide de régions cérébrales principalement localisés dans le système limbique et dont l'implication dans la régulation des processus affectifs et émotionnels est bien connue : l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal (CPF). L'amygdale est une structure clé de la réponse au stress et à la peur et de l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli sensoriels. L'hippocampe, quant à lui, a été particulièrement étudié pour son rôle dans la mise en mémoire et l'inhibition comportementale. Tandis que le CPF est considéré comme le siège des fonctions cognitives dites supérieures permettant la régulation "par la raison" des comportements émotionnels. On retrouve également une activation de l'hypothalamus (HT) qui sert de pont entre le SNA et le système endocrinien - l'HT antérieur étant en lien avec le système parasympathique et l'HT postérieur avec le sympathique; et du thalamus qui assure également un rôle de relais, d'intégration et de régulation des informations sensorielles et motrices; ainsi que de régions du tronc cérébral telles que le locus coeruleus impliquées dans l'activation des réponses neuro-végétatives (Samuels and Szabadi, 2008).

Méthodes d'exploration : L'étude de ces régions est accessible à la neuro-imagerie à la fois en termes de volume (volumes de substance grise et blanche), de fonctionnement (au cours de tâche d'élicitation du stress ou au repos) et de connectivité structurale (fibres substance blanche) et fonctionnelle entre ces régions.

(2) Réponse neuro-végétative

Le SNP joue un rôle de relai entre les informations qui arrivent au SNC et l'envoi des consignes aux différents organes permettant l'adaptation de l'organisme. Il est composé du système nerveux somatique (SNS) et du système nerveux neuro-végétatif ou autonome (SNA). Le SNS véhicule l'ensemble des signaux sensoriels venant de la peau, des muscles et des articulations (dont les sensations douloureuses) et permet en retour la commande du tonus et des mouvements corporels volontaires dans le but

d'explorer et d'interagir avec l'environnement. Le SNA véhicule, quant à lui, les informations corporelles internes ainsi que les informations liées au maintien de l'homéostasie. Il permet, entre autre, la régulation de la fréquence cardiaque ou la digestion. Sa réponse est non volontaire et non consciente. Il se compose de deux branches :

- la branche sympathique ou orthosympathique "activatrice" qui augmente l'éveil et prépare l'organisme à l'action ;
- et la branche parasympathique "freinatrice" qui participe à l'homéostasie ou 'retour à la normale' de l'organisme. L'un des composants essentiels de cette branche est le nerf vague ou nerf X, pneumo-gastrique.

Le fonctionnement de ces deux sous-systèmes est décrit dans la Figure 3.

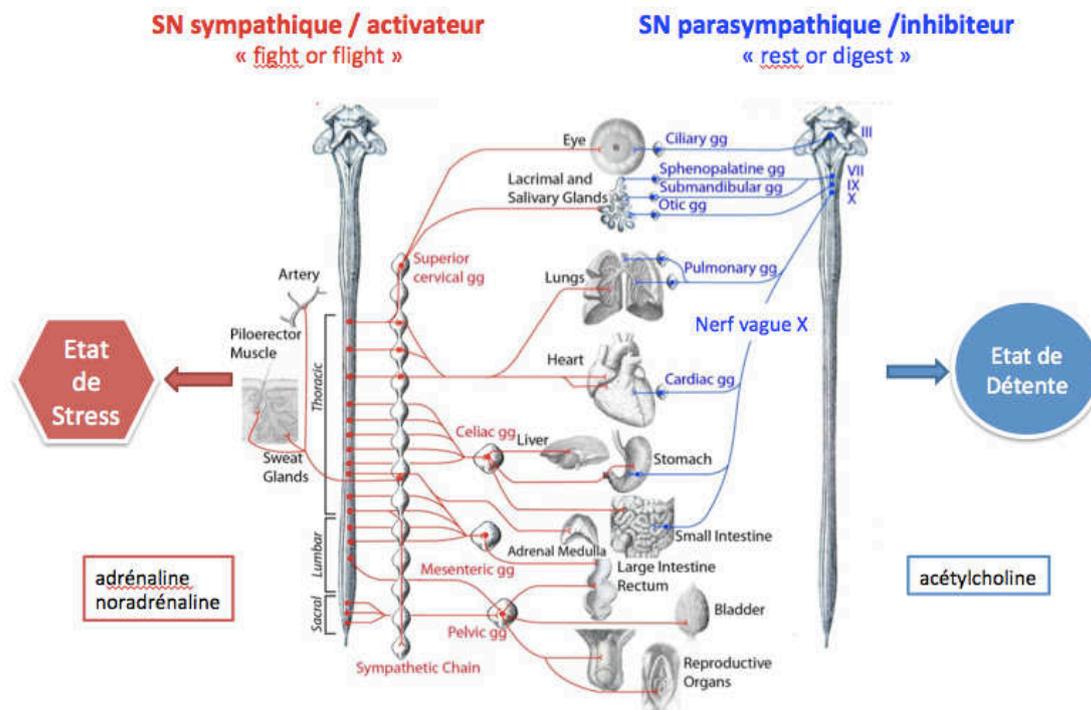


Figure 3: Schéma synthétique des deux branches du SNA et de leurs effets sur les différents organes générant un état de stress ou de détente. Leurs mécanismes d'actions opposent classiquement un état de stress, caractérisé par la réponse "fight or flight", réponse comportementale active d'attaque ou de fuite associée à une inhibition spécifique du métabolisme viscéral digestif et reproducteur et à la libération de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) par les glandes surrénales; et l'état de détente caractérisé par la libération d'acétylcholine et durant lequel l'organisme peut se reposer, mettre en route son métabolisme viscéral digestif ("rest or digest") et reproducteur et également développer un engagement social (Alshak and M Das, 2020).

En complément de cette vision dualiste, Porges a développé une théorie distinguant deux sous-systèmes para-sympathiques : la théorie polyvagale (Porges, 2007). Elle distingue deux branches du nerf vagal se distinguant par leur fonctionnement et leur apparition au cours de la phylogénèse. La plus ancienne est la branche vagale dorsale. Elle provoque l'inhibition massive des réponses comportementales et par ce biais déclenche une réponse au stress qui consiste à rester immobile ou à simuler la mort pour éviter le danger: le "freezing". Cette voie peut être activée lorsque les comportements de fuite ou d'attaque ne fonctionnent pas ou qu'il existe un stress extrême menaçant le pronostic vital. La plus récente est la branche vagale ventrale, qui mature plus tardivement et possède plutôt une fonction de régulation rapide, permettant un engagement ou un désengagement plus subtil dans les différents types de comportement.

Ainsi, on peut faire l'hypothèse que chez l'enfant en situation de maltraitance, l'attaque et la fuite étant impossibles et le système de régulation étant encore immature, ce troisième type de réponse se met préférentiellement en place face à la menace. Il peut être relié à la sidération et à la dissociation traumatique. Si l'on considère un parallèle avec les autres espèces, le 'freezing' peut également être considéré comme adaptatif à une situation de maltraitance puisque la position de soumission à un individu dominant permet dans la plupart des cas de se soustraire à son agressivité.

Afin d'étudier la réactivité de ces différents sous-systèmes, a été définie la notion de "tonus vagal" qui est le rapport entre activation du système parasympathique et du système sympathique. Expérimentalement, on ne peut le mesurer directement mais il peut être évalué par des mesures indirectes. En effet, si on considère la fréquence cardiaque, une augmentation du tonus vagal (parasympathique > sympathique) aura pour effets de ralentir le cœur (effet inhibiteur) et d'augmenter la variabilité de la fréquence cardiaque (en anglais HRV, Heart Rate Variability) - c'est-à-dire la variation au cours du temps de la durée entre deux ondes P sur l'enregistrement ECG (effet régulateur). On considère qu'une HRV élevée reflète une bonne capacité immédiate d'adaptation du cœur aux sollicitations, et est ainsi à la fois un signe et un facteur de protection. Par extension, on l'associe à une meilleure adaptabilité de la réponse neuro-végétative à l'environnement.

Méthodes d'exploration: Nous utiliserons cette variable HRV ainsi que les mesures de fréquence respiratoire ou de conductance cutanée pour l'analyse physiologique de la réactivité au stress des adolescents souffrant d'un TPB (Partie 3).

(3) Réponse neuro-endocrinienne

En parallèle de cette réponse neuro-végétative il existe une activation de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien (HPA) lors de l'exposition à facteur de stress, qui prend également son origine au niveau du SNC. Les hormones hypothalamiques, principalement la CRH (corticotropin-releasing hormone) sont responsables de la libération de la corticotropine ou ACTH (adreno-corticotropic hormone), elle-même responsable de la sécrétion des gluco-corticoïdes (cortisol, DHEA) par la partie périphérique des glandes surrénales. La DHEA est libérée de manière synchrone avec le cortisol par les glandes surrénales. Elle présente des caractéristiques antigluco-corticoïdes et antiglutamatergiques dans le cerveau et est généralement liée à l'inhibition de l'axe HPA. Par ailleurs, l'innervation sympathique de la glande surrénale est également impliquée dans la stimulation du cortex surrénalien.

Il existe également des récepteurs à la CRH au niveau de différentes régions du SNC (cortex hippocampique, amygdale et Locus Coeruleus situé dans le tronc cérébral). Au niveau hippocampique, la CRH intervient dans les processus mnésiques reliés au stress ; au niveau amygdalien, les effets de la CRH sont impliqués dans l'hypervigilance, les manifestations d'anxiété, les états dysphoriques et aversifs; par les voies projetant vers le locus coeruleus, la CRH agit sur les régions régulant l'activation du système nerveux autonome (Koob and Heinrichs, 1999). Enfin, la CRH module l'activation du système immunitaire. Cette réponse de l'axe HPA est également modulée par la sécrétion d'ocytocine (OT), et de Vasopressine (VP), un système hormonal également impliqué dans la constitution du lien affectif.

Méthodes d'exploration: La mesure de concentration du cortisol (plasmatique, urinaire ou salivaire) est classiquement utilisée pour évaluer la réponse neuro-endocrinienne au stress. Nous utiliserons une mesure salivaire pour l'analyse hormonale de la réactivité au stress des adolescents souffrant d'un TPB (Partie 3).

(4) Intégration des différents systèmes

Le système régulateur central du stress repose donc sur une boucle anatomo-fonctionnelle reliant par une activation conjointe et des boucles de rétro-action : les structures hypothalamiques (productrices de CRH), les régions limbiques et les noyaux du tronc cérébral en lien avec le SNA, ce qui explique la coordination naturelle des réponses comportementales, neurovégétatives et de régulation immunitaires. L'ensemble de ces mécanismes est résumé dans la Figure 4. En résumé, dès la perception de l'évènement et l'évaluation de son caractère potentiellement menaçant ou dangereux, les transmissions catécholaminergiques et la CRH sont mises en jeu (fraction de secondes ou secondes), suivies par l'ACTH. Les récepteurs spécifiques et les tissus répondent quasi immédiatement aux catécholamines via le SNA sympathique et, suivies de peu, à la CRH. Il faut attendre quelques minutes pour que les effets physiologiques de l'ACTH, aient lieu, puis quelques minutes plus tard encore, pour observer la sécrétion du cortisol, et encore plus de temps, pour observer l'effet du cortisol sur les organes cibles. Par la suite, le cortisol module en retour la libération de la CRH par une boucle de rétroaction négative à fonction homéostatique. Il existe des variations individuelles pouvant exister à tous les niveaux de cette cascade d'évènements. Les conséquences physiologiques immédiates d'un stress aigu seront donc, dans l'ordre chronologique: une augmentation du tonus cardiovasculaire, une activation immunitaire, la mobilisation des sources d'énergie, la réduction des potentialités reproductives et de l'appétit, l'augmentation du flux sanguin cérébral, et la mise en route des processus de consolidation mnésique via l'hippocampe (Johnson et al., 1992). La réponse au stress entraîne également une analgésie transitoire via le noyau arqué de l'hypothalamus (Terman et al., 1984).

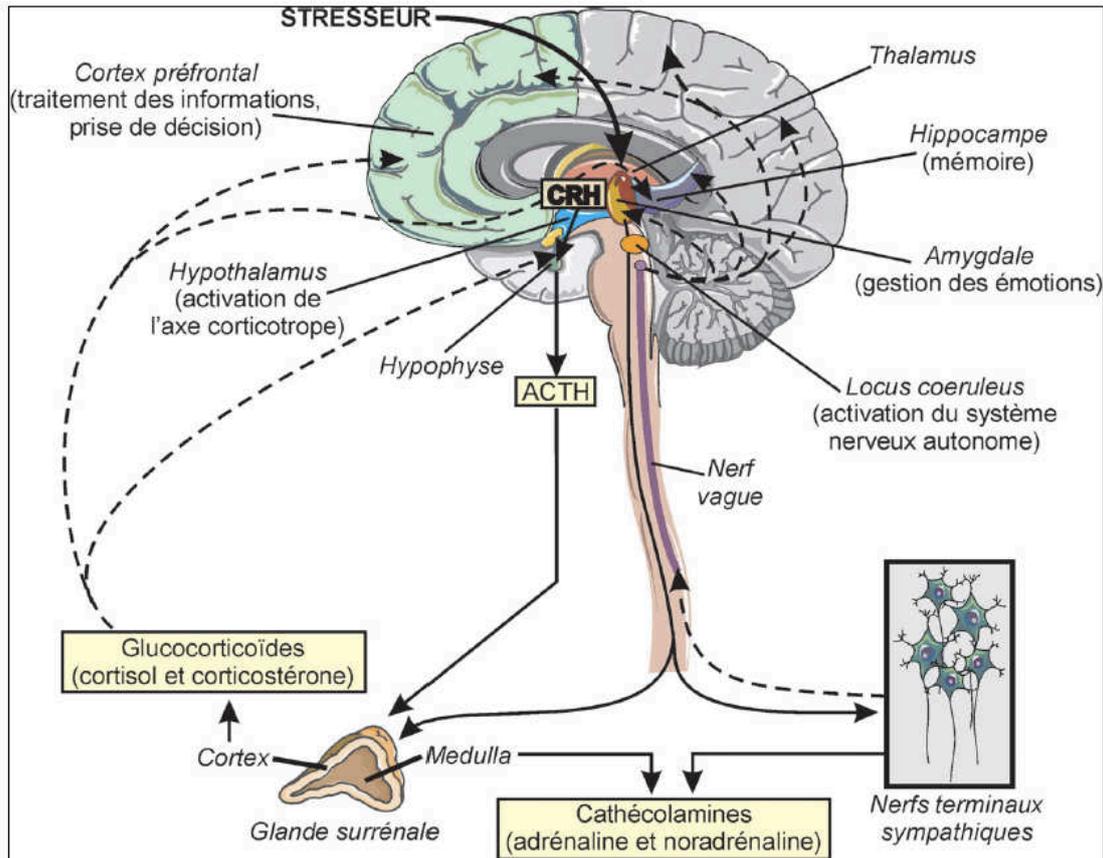


Figure 4 : Schéma synthétique de l'activation du système de régulation du stress aigu (SNC, SNA et axe HPA) (d'après Waugh et al., 2011).

Afin d'explorer les conséquences possibles de la maltraitance chronique, nous nous intéresserons maintenant aux conséquences d'une hyperactivation chronique du système de réponse au stress.

2. Maltraitance infantile et réactivité au stress chronique

Pour décrire la succession des événements précédemment décrits le concept d'allostase ou "stabilité dans le changement" a été développé par Sterling et J. Eyer en 1988, en complément du concept bien connu d'homéostasie. Il suggère que la finalité des réponses au stress, multiples et flexibles, n'est pas nécessairement de maintenir constantes les différentes variables biologiques (homéostasie) mais de modifier leurs caractéristiques pour les ajuster au mieux aux demandes continuellement renouvelées de l'environnement.

Sur cette base, Mc Ewen a développé le concept de "charge allostatique" qui modélise l'effet du stress chronique sur l'organisme ou le devenir d'une action protectrice en une conséquence nuisible (McEwen, 1998). On la définit comme l'usure biologique

globale qui s'accumule au fil d'expositions répétées à des facteurs de stress. Ce modèle d'un intérêt particulier pour l'étude de la maltraitance est décrit dans la Figure 5.

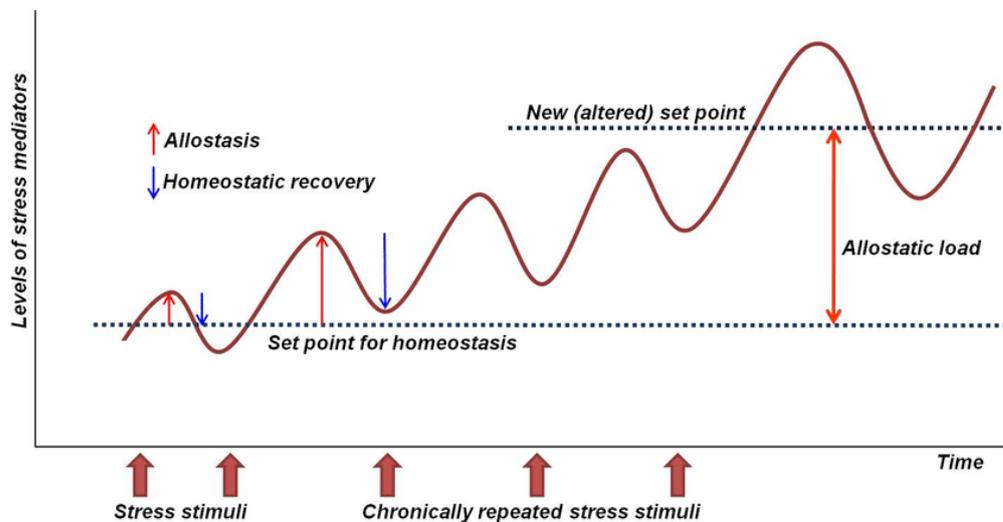


Figure 5 : La charge allostatique : l'activation trop fréquente de la réponse au stress pousse l'organisme à dépenser ses ressources (allostase) sans pouvoir récupérer suffisamment entre les expositions (homéostasie), ce qui génère un coût pour l'organisme s'accumulant au cours du temps et augmentant le risque de troubles physiques et psychologiques (d'après McEwen, 1998).

Dans le cas de la maltraitance infantile, le dépassement des capacités d'adaptation de l'enfant peut, en effet, survenir par une exposition trop répétée ou prolongée mais aussi par une intensité trop élevée du stress, par immaturité des systèmes de régulation ou par vulnérabilité individuelle, ou encore par l'association de plusieurs de ces facteurs. L'hyperactivation constante surcharge le système et par ce biais en modifie le développement, soit par mise à l'épreuve d'un système initialement efficient soit par mise à l'épreuve de capacités déjà fragiles (Gunnar et Quevedo, 2007).

Une « hyperactivité » de l'axe HPA a en effet souvent été décrite chez les individus maltraités. Tandis que la réactivité aux facteurs de stress est normalement transitoire, la réactivité au stress chez les individus maltraités est, en effet, souvent prolongée et peine à récupérer un état de base (Zhu et al., 2014). Cette hyperactivité de la réponse au stress est initialement adaptative, puisqu'elle permet notamment la mobilisation d'énergie, mais peut devenir délétère lorsqu'elle est prolongée. On la retrouve associée à une diminution de l'HRV, à une majoration des comportements d'inhibition et un risque augmenté de maladies cardio-vasculaires par renforcement du système sympathique (Herman, 2013). C'est aussi le principal mécanisme par lequel il est

souvent avancé que le stress chronique façonne la structure et la fonctionnalité des régions du cerveau présentant des concentrations élevées de récepteurs glucocorticoïdes dans les cellules neuronales les constituant, telles que l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (PFC) (McEwen, 2012). Un effet neurotoxique du stress chronique a ainsi été fréquemment rapporté, entraînant une inhibition globale de la neurogenèse et des connexions neuronales (Essex et al., 2011) (Mirescu et al., 2004). Certaines études font également l'hypothèse d'une atteinte inflammatoire par activation immunitaire excessive liée à cette suractivation du système HPA (Baumeister et al., 2016; Segerstrom and Miller, 2004).

Cependant, bien que la concentration salivaire et plasmatique de cortisol ait été très étudiée les résultats sont contradictoires, certaines études rapportant une sécrétion diminuée de glucocorticoïdes. Cela peut être dû à la nature dynamique de la sécrétion cortisolique et au rythme circadien, compliquant sa mesure précise (McEwen, 1998, 2012).

Récemment, un lien entre maltraitance et augmentation du volume de l'hypophyse antérieure (impliquée dans l'axe HPA) a été mise en évidence dans une population non-clinique de 91 adolescents (Díaz-Arteche et al., 2020). Cook et al. ont également rapporté que tandis que chez les adolescents non maltraités une réponse au stress accrue est associée à de meilleures compétences sociales et de régulation émotionnelle, ce résultat n'est pas retrouvé en cas de maltraitance. Ceci indique que la réponse au stress aurait chez les adolescents maltraités perdu sa vertu adaptative (Cook et al., 2012).

Le deuxième modèle d'intérêt pour l'étude de la maltraitance et pour comprendre ces résultats contradictoires est celui de l'habituation et de la facilitation au stress. L'habituation au stress est considérée comme une réponse adaptative durable à un stress répété : plus l'individu est exposé plus sa réponse au stress décroît, évitant ainsi les conséquences physiologiques liées à l'accumulation des glucocorticoïdes. Ce mécanisme serait médié par le CPF. Chez l'humain un défaut d'habituation a été associé à un risque majoré de trouble psychiatrique tel que la dépression ou l'ESTP (Simeon et al., 2007). On comprend donc que si initialement il existe une hyperactivité de l'axe HPA, selon la temporalité de l'étude par rapport à l'exposition les résultats pourront varier. A l'inverse, le phénomène de facilitation caractérise le fait que l'individu réagira au fil de temps de plus en plus fort à des expositions d'intensité moindre du même stimulus si celui-ci est répété. Ce mécanisme serait médié par une augmentation d'activation de l'amygdale et du locus coeruleus

(Herman, 2013). Dans les situations de stress chronique on retrouve une association de ces deux phénomènes, résumée dans la Figure 6: bien que la réponse au stress soit globalement diminuée, la sensibilité est accrue lors de l'exposition à un stress nouveau, chez l'animal (Martí et al., 1994) comme chez l'humain (Grissom and Bhatnagar, 2009).

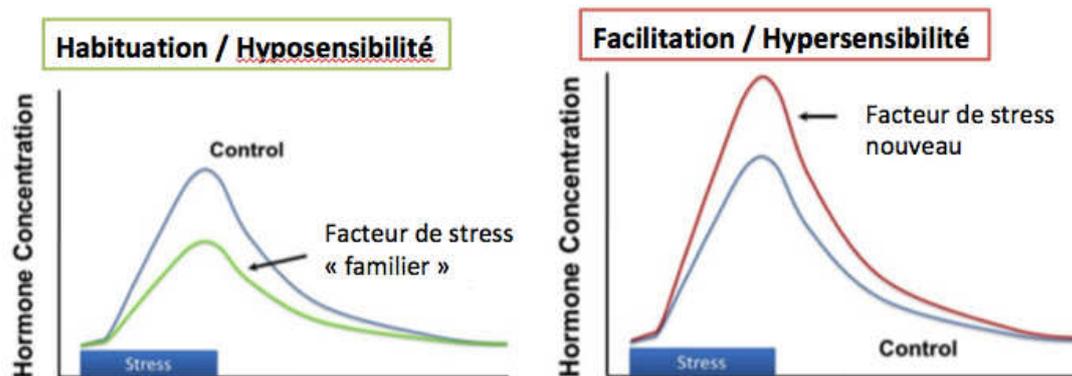


Figure 6: Phénomènes d'habituation et de facilitation : l'habituation entraînant une hyposensibilité aux facteurs de stress dits "familiers"; la facilitation entraînant une hypersensibilité aux facteurs de stress dits "nouveaux" (adapté de Herman, 2013).

Dans les situations de maltraitance, la modification exacte de la réactivité au stress est difficile à établir et combine certainement nombre des facteurs précédemment décrits. Outre l'hétérogénéité des variabilités individuelles et des environnements de vie, le timing et la chronicité d'exposition, le type d'abus ainsi que l'étape développementale à laquelle se trouve l'enfant lorsqu'il le subit puis lors de l'étude de sa réactivité au stress, sont autant de spécificités qui rendent cette étude difficile et ces résultats hétérogènes.

Synthèse réactivité au stress et maltraitance infantile

La réponse au stress est faite d'interactions multiples et complexes qui impliquent notamment :

- les structures limbiques du SNC ;
- le système neuro-végétatif :
 - sympathique/activateur et para-sympathique/inhibiteur;
- l'axe HPA aboutissant à la sécrétion de cortisol;
- avec l'hypothalamus comme pont entre ces sous-systèmes.

Hypothèse de la charge allostatique dans le stress chronique

= "accumulation" par mise en mémoire des stress précédents

Chez l'adolescent sans psychopathologie : les mécanismes d'habituation seraient fonctionnels, possiblement par maturation des circuits de régulation permettant de limiter la réactivité au stress => réponse sous contrôle

En revanche, selon les vulnérabilités de chacun possibilité de dépassement des capacités d'adaptation par charge allostatique avec deux profil:

- Défaut d'habituation avec hyperactivation persistante par sensibilisation+++
 - Hypoactivation par habituation fonctionnelle mais facilitation majeure entraînant une hyperréactivité en cas de stress important.
- => développement psychopathologique.

3. Réactivité à la récompense

a) Définitions

La réactivité à la récompense est la base de tout comportement motivé, dirigé vers un but, volontaire et conscient ou non. On peut également la considérer comme la réactivité à un stress de valence positive. Elle peut être divisée en trois étapes ou composantes : (i) motivationnelle, correspondant à la motivation ou au désir d'obtenir une récompense ou d'éviter une punition ; (ii) affective, correspondant au plaisir provoqué par les récompenses ou renforçateurs positifs reçus, ou au déplaisir provoqué par les punitions ou renforçateurs négatifs, et (iii) cognitive correspondant aux apprentissages issus des expériences précédentes (Schultz, 2006).

La catégorisation usuelle des types de récompenses consiste à distinguer les récompenses primaires, les récompenses secondaires et les drogues. Les récompenses primaires sont associées à des comportements indispensables à la survie de l'individu ou de l'espèce. Elles regroupent classiquement la nourriture et la sexualité auxquelles nous ajouterons le lien social, d'une importance capitale chez l'humain. Parmi les récompenses secondaires on retrouve par exemple l'argent, le pouvoir ou la célébrité. Contrairement aux récompenses primaires, leur valeur nécessite souvent un apprentissage par association avec des récompenses de plus bas niveau. Enfin, on distingue les drogues qui contrairement aux deux catégories précédentes agissent directement au niveau de cibles cérébrales spécifiques. En effet, l'utilisation de drogues résulterait d'un « détournement » des réseaux cérébraux spécialisés dans le traitement des récompenses naturelles, initialement sélectionnés par l'évolution pour garantir la survie (Nesse and Berridge, 1997).

Sur le plan neurobiologique la réactivité à la récompense se base sur l'interconnexion de plusieurs structures cérébrales dit "système de la récompense".

b) Anatomie et fonctionnement du système de récompense

Il existe différents niveaux d'analyse du système de la récompense : anatomique ou macroscopique; fonctionnel sur le plan de l'imagerie et fonctionnel sur le plan biologique. Nous décrivons ici essentiellement les dimensions accessibles aux méthodes d'imagerie cérébrale que nous détaillerons dans la Partie 2.

(1) Structures anatomiques

Bien que l'organisation de ces connexions ne soit pas encore entièrement élucidée, des modèles représentant le fonctionnement du circuit de la récompense ont été élaborés à partir des données recueillies chez l'animal et chez l'Homme (Haber et al,

2010). Les structures clés de ce réseau sont: les cortex cingulaire antérieur, orbito-frontal et ventromédian, le striatum ventral comprenant les noyaux accumbens, le pallidum ventral et les neurones dopaminergiques du mésencéphale, comprenant la VTA et la substance noire. Le CPF dorsal, l'amygdale, l'hippocampe et le thalamus représentent des éléments importants de la régulation de ce circuit complexe se situant à l'interface entre les réseaux limbiques, cognitifs et moteurs. Ces différentes régions et leurs interconnexions sont schématiquement représentées et résumées dans la Figure 7.

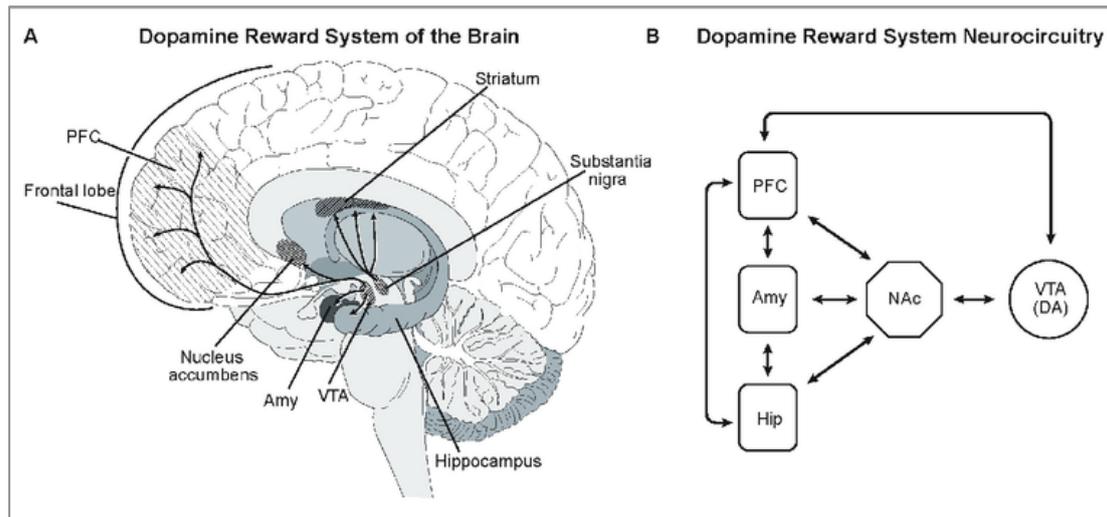


Figure 7: Système de récompense dopaminergique (A) les noyaux dopaminergiques de la VTA interagissent de façon bilatérale avec le nucleus accumbens (NAc), le cortex préfrontal (PFC), l'amygdale (Amy), et l'hippocampe (Hip). La sécrétion de de dopamine (DA) par la VTA entraîne la sensation de plaisir tandis que la sécrétion de DA par la substantia nigra vers le striatum dorsal module les fonctions motrices. (B) La modulation de la réponse dopaminergiques des noyaux accumbens et de la VTA est influencée par le PFC, impliqué dans les comportements dirigés vers un but; par l'Amy, impliquée dans le traitement des émotions; et par l'Hip impliqué dans la mémoire des expériences (Sesack and Grace, 2010).

A ces structures, il faut encore ajouter le cortex insulaire ou insula qui dans sa partie antérieure est considérée comme faisant partie du système limbique et qui jouerait aussi un rôle dans la recherche active du plaisir lié à la nourriture ou aux substances psychoactives (Droutman et al., 2015).

(2) Voies dopaminergiques

La dopamine (DA) est considérée comme le neurotransmetteur clé du circuit de la récompense. Elle joue en effet un rôle majeur dans les sensations de plaisir, la

motivation ou l'aversion et exerce également une action modulatrice sur les perceptions sensorielles, les émotions, la coordination des mouvements, l'apprentissage et la mémoire. Elle intervient également dans la régulation de la sécrétion de prolactine par l'hypophyse et le contrôle de la température corporelle.

La DA est le précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline. Elle est produite par les neurones de la substance noire (SN) et de l'aire tegmentale ventrale (ATV).

Les neurones dopaminergiques projettent de façon massive vers trois régions cérébrales principales : le striatum, le cortex frontal et les aires limbiques, définissant ainsi trois voies centrales.

La voie nigro-striée, est assurée par les neurones dont les corps cellulaires se situent au niveau de la substance noire et projettent vers le striatum dorsal (noyau caudé et putamen). Ils sont impliqués principalement dans l'initiation des mouvements volontaires. Cette voie représente environ 80% du système dopaminergique cérébral et constitue ainsi la plus massive des voies dopaminergiques (Landry, 2009).

La voie méso-cortico-limbique, est formée par les neurones de la VTA se projetant vers : (i) le cortex préfrontal dans *sa partie méso-corticale* qui participe aux fonctions cognitives de haut niveau telles la mémoire à court terme, la planification ainsi que l'apprentissage et la régulation du comportement; (ii) le striatum ventral (Nacc) et le système limbique (amygdale et hippocampe) *dans sa partie méso-limbique*. Cette voie joue un rôle particulièrement important dans le système de récompense, les processus de motivation, la régulation des émotions et la consolidation de la mémoire.

Enfin, *la voie tubero-infundibulaire* permet l'inhibition de la libération de prolactine par l'adénohypophyse.

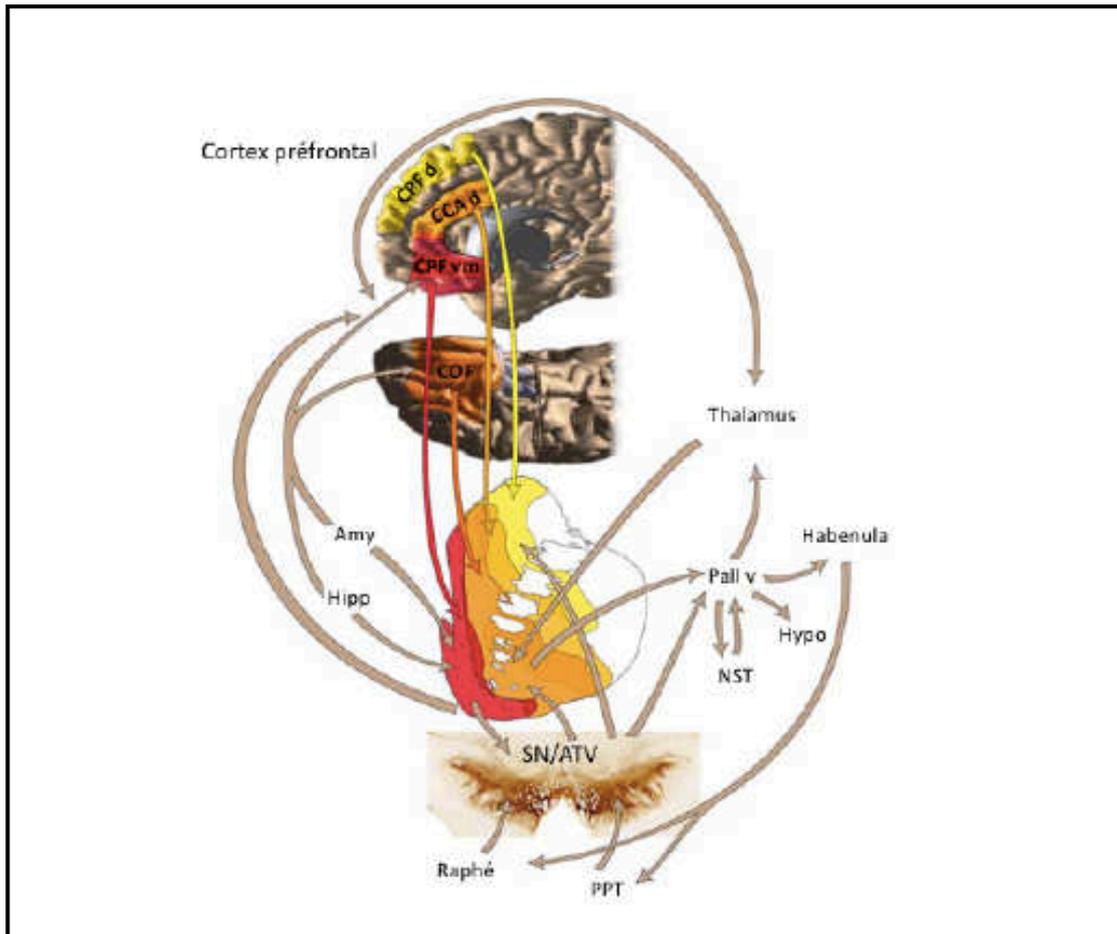


Figure 7b : Illustration résumant les structures et voies du circuit de la récompense (d'après Haber et Knutson, 2010).

Flèche rouge: afférences du Cortex préfrontal ventral médian (CPFvm); Flèche orange foncé: afférences du Cortex orbito-frontal (COF); Flèche jaune: entrées du Cortex préfrontal dorsal (CPFd); Flèche orange clair: entrées du Cortex cingulaire antérieur dorsal (CCAd); Autres flèches : autres connexions importantes du circuit de la récompense. Au centre est représenté le striatum : noyaux caudé et putamen (striatum dorsal) et le noyau accumbens (Nacc) (striatum ventral) délimité en pointillés. Les différentes couleurs des régions du striatum correspondent aux régions du cortex frontal avec lesquelles elles sont connectées. Amy, amygdale; Hipp, hippocampe; hypo, hypothalamus; PPT, noyau pédonculopontin; SN, substance noire; NST, Noyau Sous-Thalamique; Thal, thalamus; Pallv, pallidum ventral; ATV, Aire Tegmentale Ventrale.

(3) Fonctionnement neurobiologique

Le système de la récompense a été très étudié dans le cadre des addictions aux substances puis progressivement étendu aux addictions sans substance ainsi qu'aux comportements motivés plus généraux. L'une des méthodes privilégiée d'exploration de ce système est l'IRM fonctionnelle (IRMf) qui permet de mesurer l'activité cérébrale avec une bonne résolution spatiale.

Bien que l'ensemble des régions décrites précédemment ait été impliqué, la plupart des résultats concernent le striatum ventral et le cortex orbito-frontal médian.

De nombreuses études ont rapporté une augmentation de l'activité du striatum, de l'amygdale ou du COF en réponse à des récompenses par comparaison à des stimuli neutres. De multiples renforçateurs ont été testés tels que les odeurs appétitives (Gottfried et al, 2002), les stimuli érotiques (Fonteille, 2011; Karama et al, 2002; Redoute et al, 2000), la musique (Blood and Zatorre, 2001; Menon and Levitin, 2005), l'humour (Azim et al, 2005; Mobbs et al, 2003), l'argent (Elliott et al, 2000; Knutson et al, 2001; Martin-Solch et al, 2001) ou les interactions sociales (Izuma et al, 2008; Rilling et al, 2002). De nombreuses études ont également pu définir des protocoles distinguant une phase d'anticipation et une phase de réception des récompenses, tels que la tâche MID (Monetary Incentive Delay task) (décrite en Partie 2). Dans l'ensemble, ces données semblent indiquer que le striatum ventral (Noyau accumbens, Nacc) intervient à la fois dans l'anticipation d'une récompense attendue (Knutson et al, 2003; Knutson et al, 2000) et dans la sensation de plaisir liée à la réception des récompenses (Izuma et al, 2008, Smith et al, 2010). Cette réactivité du Nacc est également corrélée positivement à l'intensité ou magnitude attendue de la récompense comme illustré dans la Figure 8, aussi bien en cas de récompenses monétaires (Ablner et al, 2005; Yacubian et al, 2006) que de récompenses sociales (Spreckelmeyer et al, 2009).

Comme le striatum ventral, le cortex orbito-frontal (COF) semble impliqué à la fois dans le codage de la valeur attendue et de la valeur ressentie des récompenses (Rolls et al, 2003, Anderson et al, 2003). De nombreuses études démontrent également que cette activité ne reflète pas seulement le codage des propriétés sensorielles des stimuli renforçateurs, mais bien leur valeur hédonique (Blood et al, 2001; Rolls et al, 2003) et qu'elle dépend aussi du contexte dans lequel est délivrée la récompense (Elliott et al, 2008). Ceci témoignant de la dimension complexe et intégrative de la réactivité à la récompense.

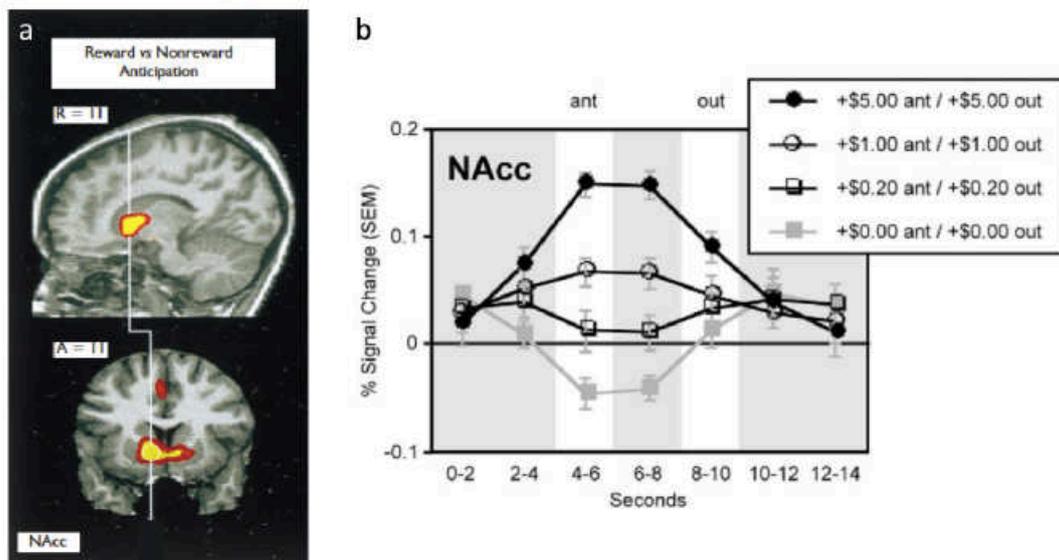


Figure 8 : Réponse du striatum ventral durant une tâche de récompense monétaire (MID). a) Carte d'activation présentant le contraste entre l'anticipation d'un gain versus aucun gain, permettant de visualiser la réponse spécifique du striatum ventral (NAcc) à l'anticipation d'une récompense. b) Evolution du signal moyen du NAcc pendant les différentes conditions de la tâche. Ce graphique illustre bien la sensibilité du NAcc à la magnitude du gain. ant: phase d'anticipation ; out, phase de réception. *Adapté à partir de Knutson et al., 2001.*

Afin de préciser les liens entre imagerie et biologie, l'IRMf a également été associée à diverses méthodes pharmacologiques ou d'explorations génétiques qui ont permis de mettre en lien l'augmentation d'activation du système avec la sécrétion de dopamine (Breiter et al, 1997; Vollm et al, 2004), la disponibilité de son transporteur (Dubol et al., 2018) et sa dégradation (Dreher et al, 2009).

4. Réactivité à la récompense et maltraitance infantile

Sur le plan neurobiologique, la majorité des études explorant la réactivité à la récompense et l'exposition au stress précoce retrouve une hypoactivation dopaminergique. Les animaux exposés à un stress précoce présentent par exemple des réductions de la libération, du métabolisme et des densités de récepteurs à la dopamine ainsi que des comportements anhédoniques accrus. Chez l'humain, alors que l'expérience de la pauvreté infantile a été associée à une réponse neuronale augmentée à la récompense dans le noyau accumbens et le mPFC (Gonzalez et al., 2016), une activation diminuée a été observée pendant l'anticipation, la perception, et l'obtention d'une récompense chez des adolescents maltraités (Dillon et al., 2009; Hanson et al., 2016). Des réductions similaires de l'activité ont également été observées dans d'autres régions impliquées dans le système de récompense: le cortex cingulaire antérieur (ACC), le gyrus frontal moyen (MFG), le putamen et l'insula (Birn et al., 2017; Boecker-Schlier et al., 2016). Une diminution de connectivité entre la VTA et l'hippocampe a également été rapportée (Marusak et al. 2017). Nous explorerons la neuro-imagerie structurale et fonctionnelle du système de récompense en situation de maltraitance infantile dans la Partie 2.

Cette hypoactivation dopaminergique a également été impliquée dans la pathogenèse de l'anxiété, du trouble dépressif majeur et de l'état de stress post-traumatique (revue par Marusak et al., 2017). Nous faisons également l'hypothèse d'un lien avec le trouble de personnalité borderline à l'adolescence qui sera exploré grâce au volet neuro-imagerie de l'étude Adolimis (Partie 3).

Sur le plan psychopathologique, la théorie des processus opposants (Figure 9, Koob d'après Solomon et Corbitt 1974) pourrait éclairer par quel mécanisme les altérations de la réactivité à la récompense peuvent provoquer des dysfonctionnements. En se basant sur le modèle de la "charge allostatique" explicité plus haut, Koob et Le Moal ont émis l'hypothèse que les modifications des systèmes de récompense, supposées maintenir une stabilité hédonique par le biais d'un état allostatique, entraîneraient progressivement une vulnérabilité à développer une dépendance et des phénomènes de rechute (Koob and Le Moal, 2008a). Ce modèle, initialement établi pour l'exploration de la toxicomanie, a également été adapté à des conduites de dépendance sans substance (Ansermet and Magistretti, 2020).

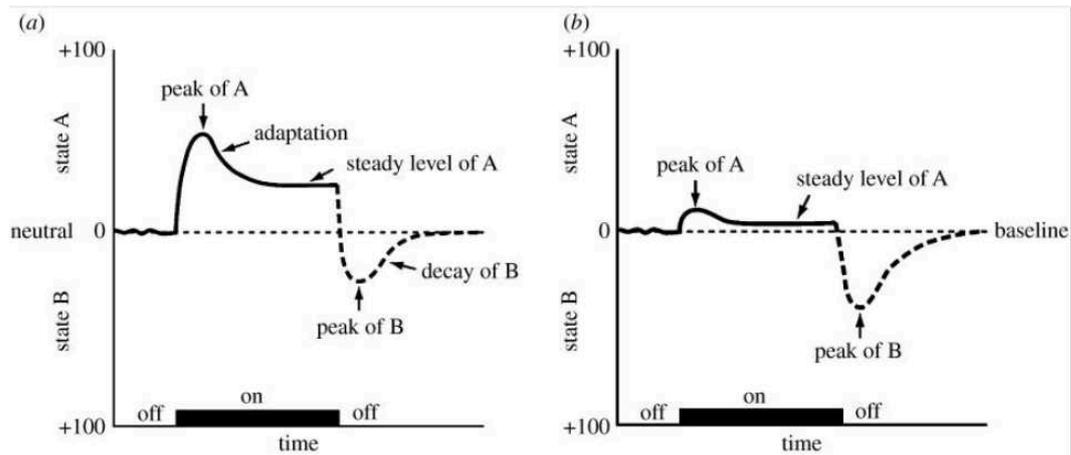


Figure 9: Théorie des processus opposants pouvant être adaptée aux abus de substances.

(a) Modèle standard de la dynamique affective produite par un stimulus relativement nouveau (premières stimulations) : après un pic de réponse A (ici un affect positif/plaisir), il existe une phase d'adaptation puis de plateau durant l'exposition au stimulus; suite à l'arrêt de l'exposition, apparition d'un pic inversé ou "opposant" de réponse B (affect négatif/déplaisir) avant le retour à l'homéostasie (b) Modèle standard de dynamique affective produit par un stimulus familier et fréquemment répété (après de nombreuses stimulations): alors que le pic de réponse A (affect positif/plaisir) est nettement diminué, le pic de réponse B est quand à lui renforcé et prolongé. Ainsi une exposition répétée entraîne un phénomène d'habituation ou de tolérance ainsi qu'une majoration de l'état émotionnel négatif relatif à la situation d'abstinence, entraînant ainsi l'individu à se réexposer, ou à reconsommer la substance addictive (d'après Koob and Le Moal, 2008).

Synthèse Réactivité à la récompense

Les expositions au stress précoce dont la maltraitance infantile sont associées à une diminution de la réactivité à la récompense.

On ne sait pas si cette sensibilité modifiée aux récompenses est protectrice, réduisant la probabilité d'un comportement à risque, ou au contraire un risque, conduisant les individus à rechercher des récompenses plus importantes et plus puissantes telles que les abus de substances ou les conduites dangereuses.

Il est cependant vraisemblable que cette hypo-sensibilité soit adaptative dans un contexte où l'enfant évolue dans un environnement où règne l'incertitude quant aux événements positifs à venir.

Méthodes d'explorations utilisées dans cette thèse:

- IRM structurale par VBM et IRM fonctionnelle durant une tâche de réactivité à la récompense chez des adolescents de population générale.
- Formulation d'hypothèses concernant les adolescents présentant un Trouble de Personnalité Borderline.

5. Intégration des deux systèmes et maltraitance infantile

Une synthèse des circuits principaux des réponses au stress et à la récompense est représentée dans la Figure 12. Bien que la distinction en différents sous-systèmes soit nécessaire pour approfondir leur étude, il est important de rappeler que ces deux systèmes interagissent entre eux de façon complexe et encore mal élucidée. L'exposition à un facteur de stress entraîne notamment une désactivation de la voie mésolimbique dopaminergique par des structures du SNC telles que l'amygdale, le cortex préfrontal (PFC) et l'hippocampe. A l'inverse, l'activation du système de récompense par la consommation de drogue génère également en parallèle une activation de l'axe HPA, responsable de sensations aversives au moment du sevrage. De plus, les régions du SNC impliquées dans le système du stress et le système de récompense appartiennent toutes au système limbique, schématisé par la Figure 10.

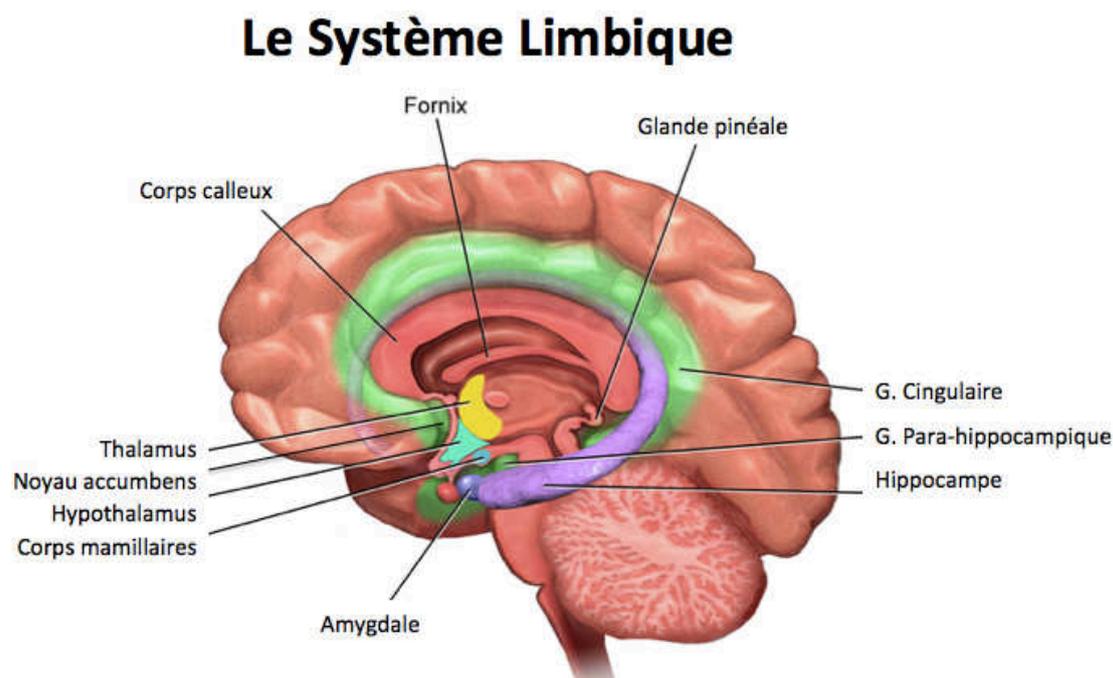


Figure 10 : Représentation schématique des structures du système limbique

Celui-ci comprend en effet le réseau temporo-amygdalo-orbitofrontal impliqué dans l'intégration sensorielle multimodale et l'association entre les états émotionnels (sensation de stress ou de plaisir), la cognition et le comportement (Mesulam 2000). On y retrouve notamment l'amygdale, l'hypothalamus, l'hippocampe et le noyau accumbens dont les rôles ont été décrits précédemment.

Au global, la maltraitance infantile semble entraîner une diminution du volume de substance grise et en particulier de l'amygdale et de l'hippocampe, entraînant des

répercussions possibles sur le fonctionnement des deux sous-systèmes (Carrion et al., 2007; Chaney et al., 2014; Hoy et al., 2012; Paquola et al., 2016; Pederson et al., 2004; Sheffield et al., 2013). En effet, si l'amygdale fait partie intégrante du système de réactivité au stress elle joue également un rôle important dans la régulation de la réactivité à la récompense, une connectivité fonctionnelle positive entre l'amygdale et le striatum ventral étant présente dès l'enfance (Fareri et al., 2015b).

Dans les contextes de maltraitance, les diminutions de volume de l'amygdale et de l'hippocampe ont été très étudiées et une étude longitudinale récente a confirmé leur persistance de l'enfance jusqu'à l'adolescence ainsi que leur corrélation avec le taux de cortisol basal (VanTieghem et al., 2021). Une activité accrue de l'amygdale dans des contextes émotionnels chargés d'émotions, et plus particulièrement lorsqu'ils sont menaçants (Javanbakht et al., 2016; Kim et al., 2013; McLaughlin et al., 2015; Tottenham et al., 2011) a également été très fréquemment rapportée. Celle-ci n'est cependant pas systématiquement associée à une hyperactivation de l'HPA. On peut faire l'hypothèse que cela dépendra également de l'efficacité des phénomènes d'habituation ou de la survenue de phénomènes de facilitation ainsi que de la maturation des systèmes de régulation tels que le CPF et de leur connectivité fonctionnelle.

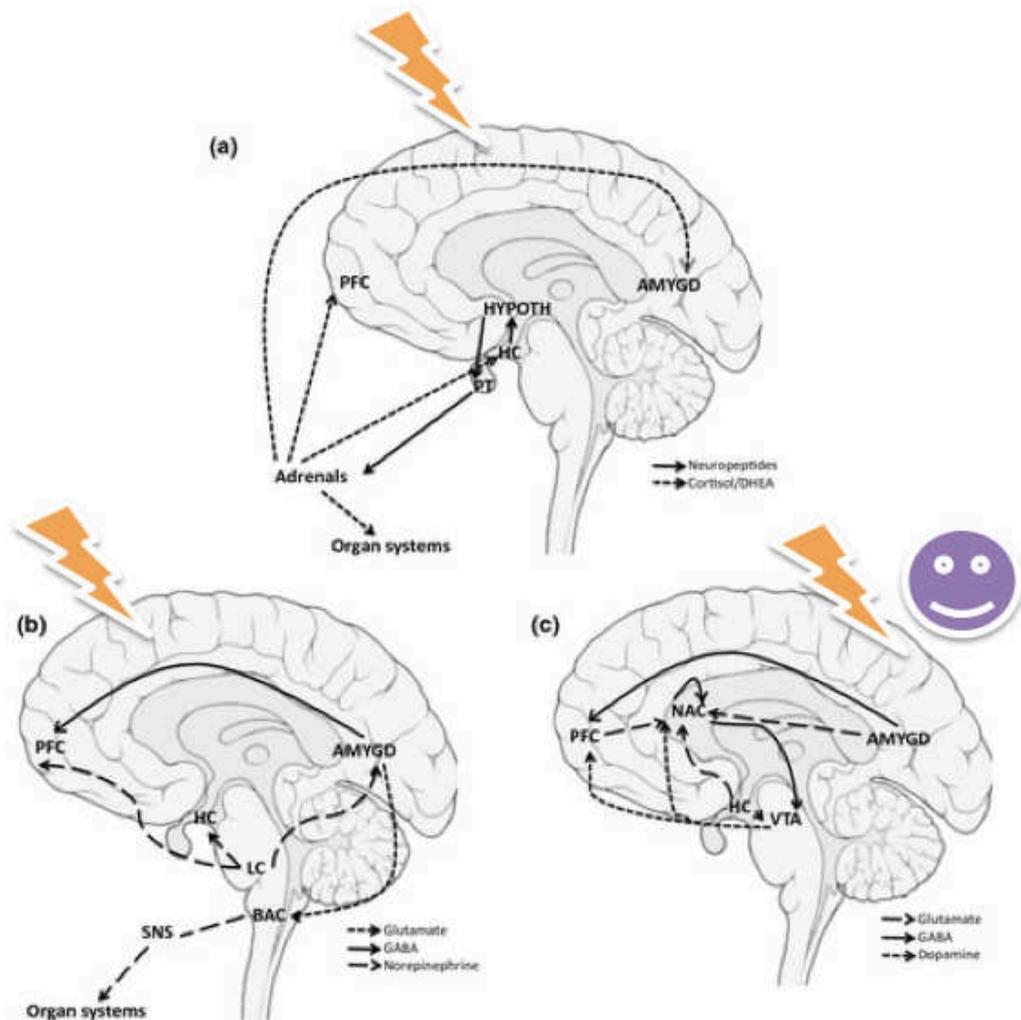


Figure 11: Synthèse des circuits principaux des réponses au stress et à la récompense, adapté de Rutten et al. 2013.

(a) Axe HPA: l'exposition au stress entraîne la sécrétion de corticotrophin releasing hormone (CRH) par l'hypothalamus (hypoth) entraîne la libération d'adrenocorticotropin hormone (ACTH) par l'hypophyse (PT) puis la libération de glucocorticoïdes (cortisol/DHEA) par les glandes surrénales (Adrenals). Les glucocorticoïdes exercent ensuite un feedback négatif sur l'hippocampe (HC), l'amygdale (AMYGD) et préfrontal cortex (PFC); **(b) Noradrénaline et réponse neuro-végétative:** l'exposition au stress entraîne la sécrétion de noradrénaline (norepinephrine) par le locus coeruleus (LC) vers l'amygdale, le PFC et l'hippocampe. Et également vers le système nerveux sympathique (SNS) activant la réponse neuro-végétatif par la sécrétion d'adrénaline et noradrénaline. En parallèle, le PFC est inhibé par le LC et par l'amygdale favorisant les réponses instinctives plutôt que le raisonnement complexe. L'amygdale envoie également un signal "d'alerte" directement vers tronc cérébral (BAC ou brainstem autonomic centres) (Liddell et al., 2005). **(c) Circuit de la récompense:** L'exposition à un renforçateur positif entraîne l'activation des voies dopamergiques mésolimbiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) vers le noyau accumbens (NAC). Les neurones GABAergiques du NAC exerce ensuite un feedback négatif sur la VTA. L'intégration des signaux transmis par la VTA, l'hippocampe (apprentissage passée) et l'amygdale (émotions) par le PFC permet l'identification du sentiment de plaisir liée à la récompense. De plus, l'activation de l'hippocampe, de l'amygdale et du PFC par exposition à un facteur de stress entraîne également une désactivation du noyau accumbens via des projections glutamatergiques.

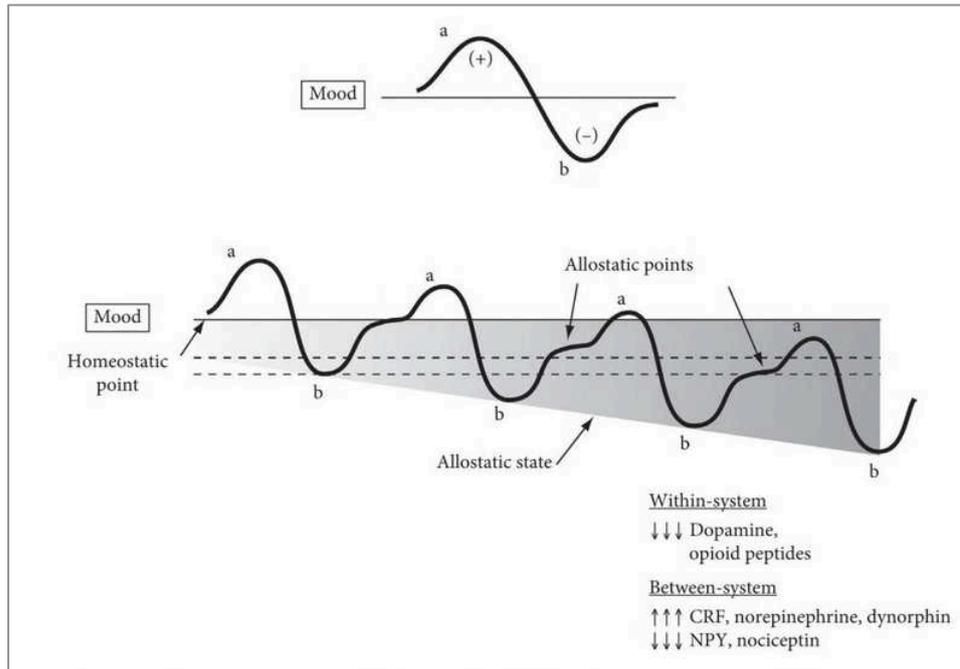


Figure 12: Modèle des processus opposants et de la charge allostatique témoignant des liens entre le système de la récompense, responsable de la réponse émotionnelle positive (a), et le système du stress, responsable de la réponse émotionnelle négative opposée (b), ainsi que le phénomène de charge allostatique s'établissant au cours du temps (Koob and Le Moal, 2008b).

Systèmes de réactivité au stress et à la récompense et maltraitance infantile

On peut faire l'hypothèse que la maltraitance infantile, exercée par les figures d'attachement principales, pourrait provoquer une activation simultanée de ces systèmes de plaisir et stress/déplaisir. Quand le déplaisir est corrélé à la seule source de contact et devient la seule modalité d'attachement, il peut en effet devenir une source de plaisir. La maltraitance infantile viendrait ainsi brouiller les signaux et entraîner des dysrégulations telles que celles qu'on peut retrouver dans les situations d'abus de substances.

Par ailleurs, l'établissement d'un lien d'attachement sécure est certainement à la fois en lien avec une régulation correcte du système du stress et aussi avec une activation fréquente et adaptée du système de récompense qui ensemble permettent une juste régulation des émotions. Chez l'animal comme chez l'humain, on sait que les comportements d'approche et d'exploration (liés au système de récompense) ne peuvent survenir que lorsque le petit est sécurisé et qu'il a pu développer un lien d'attachement de type sécure (Ainsworth, 1989; Harlow, 1997) témoignant bien de l'interaction entre ces deux systèmes.

C. Spécificités de l'adolescence et de la puberté

1. Adolescence et puberté: définitions

L'adolescence est une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte se caractérisant par des processus complexes de maturation faisant intervenir d'importants changements développementaux biologiques, physiques, psychologiques, sociaux et comportementaux. L'adolescence fait référence aux étapes de maturation émotionnelle, sociale et cognitive tandis que la puberté fait référence aux processus biologiques de maturation sexuelle aboutissant à la capacité de se reproduire (Sisk and Foster, 2004).

La puberté permet la maturation sexuelle, la croissance pubertaire et l'activation des fonctions reproductives (Sizonenko, 1989) et débute vers 10-11 ans chez les filles et un peu plus tard vers 11-12 ans chez les garçons (Marshall and Tanner, 1969, 1970). Elle est précédée vers l'âge de 7-8 ans par la maturation surrénale appelée adrénarchie, en lien avec la sécrétion de DHEA (Sizonenko, 1989). Des échelles de puberté ont été établies (Petersen et al., 1988; Tanner, 1962) afin d'évaluer l'avancée de la puberté qui peut être évaluée par un observateur externe ou par l'adolescent lui-même à partir du développement des caractères sexuels secondaires (poils pubiens et axillaires, modification de la peau et de l'odeur corporelle, mutation de la voix, pilosité faciale) ou l'apparition des règles. Elles permettent d'identifier le stade pubertaire ou stade de Tanner. C'est ce stade que nous utiliserons dans cette thèse, évalué à l'aide du PDS (Pubertal Development Scale). Au niveau endocrinien, la puberté est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HPG). L'hypothalamus libère la Gonadotrophin-Releasing Hormone (GnRH), stimulant ainsi la libération des gonadotrophines par l'hypophyse : l'hormone lutéinisante (Luteinizing Hormone, LH) et l'hormone folliculo-stimulante (Follicle-Stimulating Hormone, FSH) qui elle-même stimule les gonades produisant l'oestradiol et la progestérone chez les filles et la testostérone chez les garçons (Prentice and Williams, 2013; Sizonenko, 1989).

On parle d'entrée dans l'adolescence lorsque l'enfant démarre sa puberté. La fin de l'adolescence est en revanche plus difficile à déterminer puisqu'elle ne correspond pas toujours à l'issue de la maturation sexuelle. Des facteurs externes tels que l'environnement familial ou le statut socioéconomique jouent en effet un rôle important dans les processus et la perception de la maturation.

En neurobiologie, il convient de considérer plus préférentiellement les stades pubertaires, ou âge pubertaire, qui sont plus 'observables' et quantifiables que les étapes du développement psychologique se déroulant durant l'adolescence. En effet, de nombreux remaniements cérébraux surviennent suite à l'exposition aux facteurs hormonaux de la puberté (Herting et al., 2014), sous-tendant certainement les modifications comportementales connues de l'adolescence ainsi que la vulnérabilité à développer des troubles psychologiques durant cette période.

2. L'adolescence : Période de vulnérabilité

En effet, malgré de nombreux changements positifs et adaptatifs, l'adolescence est également marquée par l'émergence de nombreux troubles psychiatriques tels que la dépression, les troubles anxieux ou les abus de substances ainsi que par une augmentation du taux de suicide et de mortalité liée aux comportements à risque (Ladouceur, 2016). Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que l'adolescence est une période de transformations majeures de l'organisation anatomique et fonctionnelle des tissus cérébraux (Arain et al., 2013) ; en particulier des circuits fronto-striato- limbiques précédemment décrits et intervenant dans la réponse au stress et à la récompense. Ces modifications s'accompagnent d'une sensibilité particulière aux conditions d'environnement témoignant de la dimension profondément plastique du cerveau à cette période (Blakemore et al., 2010). L'influence des facteurs hormonaux dans ces remaniements est centrale bien qu'elle semble complexe et reste mal élucidée (Blakemore et al., 2010; Herting et al., 2014).

En parallèle de cette activation physiologique hormonale et neuro-développementale, les modifications comportementales liées à l'adolescence telles que le développement relationnel et social intense ou la majoration des conflits peuvent fragiliser l'adolescent. De même, les modifications corporelles profondes ainsi que la majoration des exigences sociales et sociétales sans que la maturité affective et cognitive soit atteinte peuvent altérer l'image de soi de l'adolescent.

Selon une perspective attachementiste, on peut également considérer que dans les situations de maltraitance, l'adolescent n'aura pas acquis le niveau de sécurité suivant pour pouvoir accéder à cette étape d'exigences sociales, d'exploration et de prises de risques.

3. Adolescence, puberté et réactivité au stress

Développement normal

L'hypothèse de modifications pubertaires de la réactivité au stress et en particulier de l'axe HPA a été la plus explorée. La plupart des études retrouvent une hyper-réactivité de l'axe HPA durant la puberté souvent reliée à l'activation de l'axe HPG. En effet ces deux systèmes partagent de nombreuses similitudes aussi bien en termes de structures communes que d'hormones sécrétées et de fonctionnement. On sait, de plus, que la réactivité de l'axe HPA est influencée par le genre témoignant des interactions entre stéroïdes sexuels et glucocorticoïdes. Ainsi, chez les hommes, la testostérone tendrait à réduire la réponse au stress tandis que chez les femmes l'oestradiol tendrait à l'augmenter (Viau, 2002). Il est donc possible que les variations massives de concentrations en hormones gonadiques durant la puberté jouent un rôle dans cette hyperréactivité au stress. Dans leur étude longitudinale, (Gunnar et al., 2009) ont retrouvé une augmentation progressive de l'activité de l'axe HPA en réponse au stress entre la fin de l'enfance/début de l'adolescence (9-13 ans) et la fin de l'adolescence (15-17 ans). Ils rapportaient également un lien avec un tempérament craintif et des symptômes anxieux et dépressifs chez les filles.

A l'inverse, il existe un impact majeur de la réponse au stress sur le développement cérébral à cette période car: (i) le cerveau adolescent semble particulièrement sensible et vulnérable aux effets modulateurs des glucocorticoïdes (Lee, Brandy, & Koenig, 2003) (McEwen, 2007) ; (ii) non seulement les régions les plus sensibles au stress à l'âge adulte - l'hippocampe, le PFC et l'amygdale - sont en pleine maturation (Giedd & Rapoport, 2010) mais (iii) elles sont en plus soumises à des concentrations plus élevées de glucocorticoïdes du fait d'une hyperréactivité de l'axe HPA (Romeo, 2013). Ces différents facteurs contribueraient à rendre le cerveau adolescent particulièrement sensible aux modifications environnementales et ainsi vulnérables aux troubles psychopathologiques (Romeo & McEwen, 2006).

On sait également qu'il existe chez l'adulte un couplage négatif entre les axes HPA et HPG: les glucocorticoïdes et la CRH exerçant un impact direct sur la sécrétion de GhRH par l'hypothalamus inhibant ainsi la sécrétion des hormones sexuelles dans le but de réduire l'activité sexuelle en situation de stress aigu (Oyola and Handa 2017). Tandis que chez l'adolescent, ce couplage est globalement positif l'augmentation des hormones sexuelles entraînant une augmentation de la réponse au stress et inversement (Black et al., 2018).

Développement après maltraitance infantile

Quant à la réactivité au stress après exposition à un stress chronique, si chez l'animal, ces phénomènes semblent constants selon les études, il existe une grande variabilité de réponses chez les humains ; probablement en partie en lien avec la durée bien plus étendue de la période pubertaire, cela à ajouter aux difficultés déjà mentionnées de l'étude de la maltraitance infantile.

Chez le rat, après exposition à un stress chronique, les adolescents présentent une concentration de glucocorticoïdes plus élevée que les adultes, le phénomène d'habituation et la récupération par feedback négatif sont moins efficaces. Cela pourrait s'expliquer par une activation hypothalamique plus forte chez les rats ou sensibilité plus importante de l'hypophyse et des surrénales à la CRH et à l'ACTH, respectivement (Romeo et al., 2006).

Chez l'homme, de nombreuses études ont rapportés une concentration basale de cortisol diminué chez les adolescents ayant subi de la maltraitance infantile (Susman, 2006) (Negriff et al., 2015). Plus précisément certains rapportent un taux initial augmenté dans l'enfance et en début d'adolescence qui s'atténue ensuite en cours d'adolescence et jusqu'à l'âge adulte (Trickett, Noll, Susman, Shenk, & Putnam, 2010)(Tarullo 2006) Cependant, une étude longitudinale récente a retrouvé un profil inverse avec des taux de cortisol basal bas dans l'enfance tendant à augmenter progressivement au cours de l'adolescence (VanTieghem et al., 2021) évoquant la possibilité de recalibration de l'axe HPA rendu possible par les nombreux remaniements et la plasticité cérébrale existants à l'adolescence. Cette recalibration ou rééquilibration de la réponse au stress influencerait à la fois sur les taux de cortisol basal (Flannery et al., 2017; King et al., 2017; Quevedo et al., 2012) et sur la réactivité au stress de l'axe HPA qui récupérerait ainsi plus d'adaptabilité (DePasquale et al., 2019; Gunnar et al., 2019) D'autres auteurs suggèrent quant à eux que l'effet de la maltraitance sur l'axe HPA à l'adolescence dépendrait du type de stress précoce subi et de la présence ou non de psychopathologie (Essex et al., 2011).

Il a également été avancé que le stress précoce pourrait favoriser la mise en place du couplage négatif entre les axe HPA et HPG (Ruttle et al., 2015). En effet, il semblerait que les adolescents maltraités présentent des profils de couplage négatif ressemblant plus à ceux des adultes ce qui pourrait témoigner d'une accélération développementale.

4. Adolescence, puberté et réactivité à la récompense

L'adolescence est caractérisée par une augmentation normative des comportements d'approche, incluant une tendance plus élevée vers la prise de risques et le désir de nouveauté (Ernst et al., 2006). Cette augmentation a été conceptualisée comme reflétant une hypersensibilité à la récompense (Friedel, Spanagel & Schneider, 2010). De nombreuses études évaluant la réactivité à la récompense durant l'adolescence retrouvent des résultats contradictoires qui pourraient s'expliquer à nouveau par les profondes variations existantes durant cette période. Il existe peu d'étude évaluant la réactivité à la récompense de façon longitudinale à l'adolescence. Cependant, elles semblent converger vers un modèle développemental qui peut être schématisé comme suit : la réactivité à la récompense suit à l'adolescence une courbe en U inversé avec un pic en milieu d'adolescence, vers l'âge de 15 ans (Van Leijenhorst et al., 2010) (Braams, Van Leijenhorst & Crone, 2014).

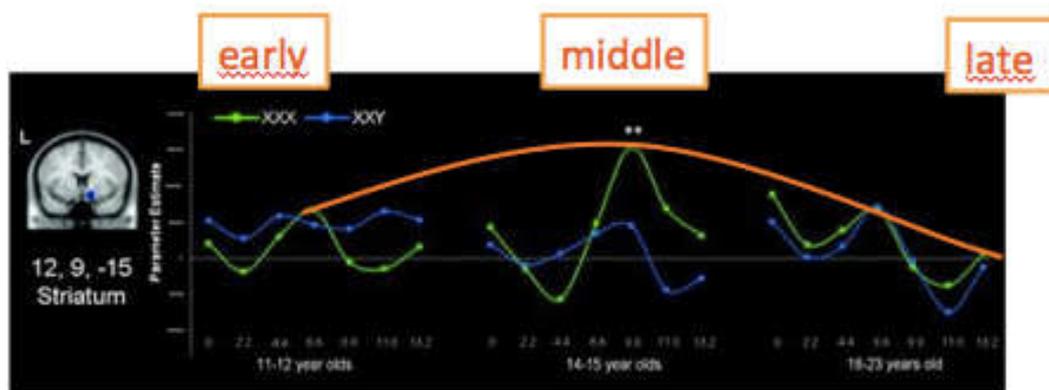


Figure 13: représentation schématique de l'évolution de la réactivité à la récompense au cours de l'adolescence, adaptée de Van Leijenhorst et al., 2010 : early : début d'adolescence (11-12 ans), middle : milieu d'adolescence (14-15 ans), late : fin d'adolescence (18-23 ans)

Ces variations encore difficiles à évaluer au cours de l'adolescence "typique" rendent d'autant plus complexe l'étude de la réactivité à la récompense chez des adolescents maltraités (cf Partie 2). Il a également été avancé que cette augmentation en milieu d'adolescence de la réactivité à la récompense serait spécifique aux contextes de valence positive des adolescents (Ernst & Spear, 2009), complexifiant encore son étude. Afin d'approfondir cette question, il nous semble pertinent d'utiliser un modèle théorique du développement des comportements d'approche et d'évitement à l'adolescence : le modèle triadique (Ernst & Fudge 2009). D'après ce modèle dynamique, représenté dans la Figure 14, le comportement des adolescents, par comparaison aux adultes, serait biaisé en faveur de comportements de recherche

active de récompense du fait d'une hyperréactivité à la récompense et d'une diminution des comportements d'évitement. Les différentes structures impliquées étant: (i) le striatum ventral correspondant au système de récompense et d'approche, (ii) l'amygdale aux comportements d'évitement et (iii) le cortex préfrontal au système de contrôle et de régulation n'ayant pas encore acquis la maturité suffisante pour stabiliser cet balance approche/évitement (Ernst et al., 2006)

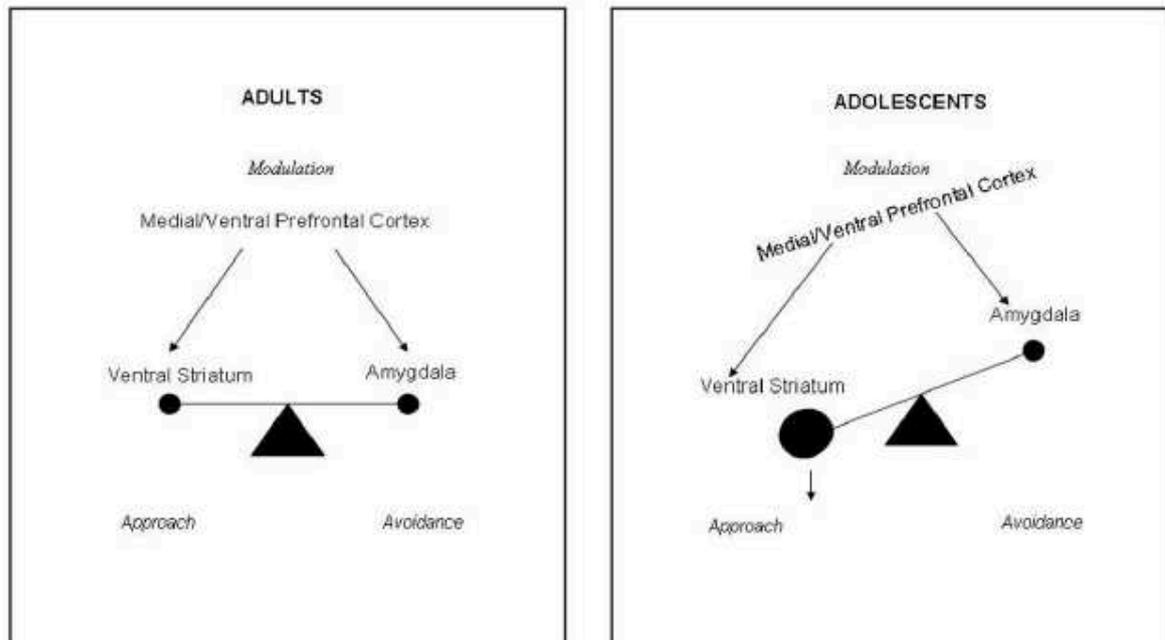


Figure 14 : Représentation schématique simplifiée du modèle triadique, d'après Ernst & Fudge 2009: Alors qu'il existe un équilibre à l'âge adulte lors de l'exposition à une récompense de valence positive, l'association entre l'hyperactivation du striatum ventral, qui représente le système de motivation et d'approche, l'hypoactivation de l'amygdale le système émotions aversives/évitement et l'immaturité des régions préfrontales qui représentent le système de régulation des deux précédents, oriente préférentiellement l'adolescent vers des comportements impulsifs et à risque.

Ce modèle repose sur l'hypothèse d'une hypo-activation de l'amygdale dans les contextes émotionnels positifs et d'une hyper-activation dans les contextes émotionnels négatifs. Il existe, en effet, une connectivité directe de l'amygdale vers le striatum via des projections glutamatergiques permettant "d'informer" le striatum de la valence émotionnelle d'un stimulus et ainsi d'orienter le choix de l'action vers l'approche ou l'évitement (Fareri and Tottenham, 2016).

Dans la suite de cette thèse nous proposons d'explorer les systèmes de réactivité au stress et à la récompense à l'adolescence sur la base du modèle suivant :

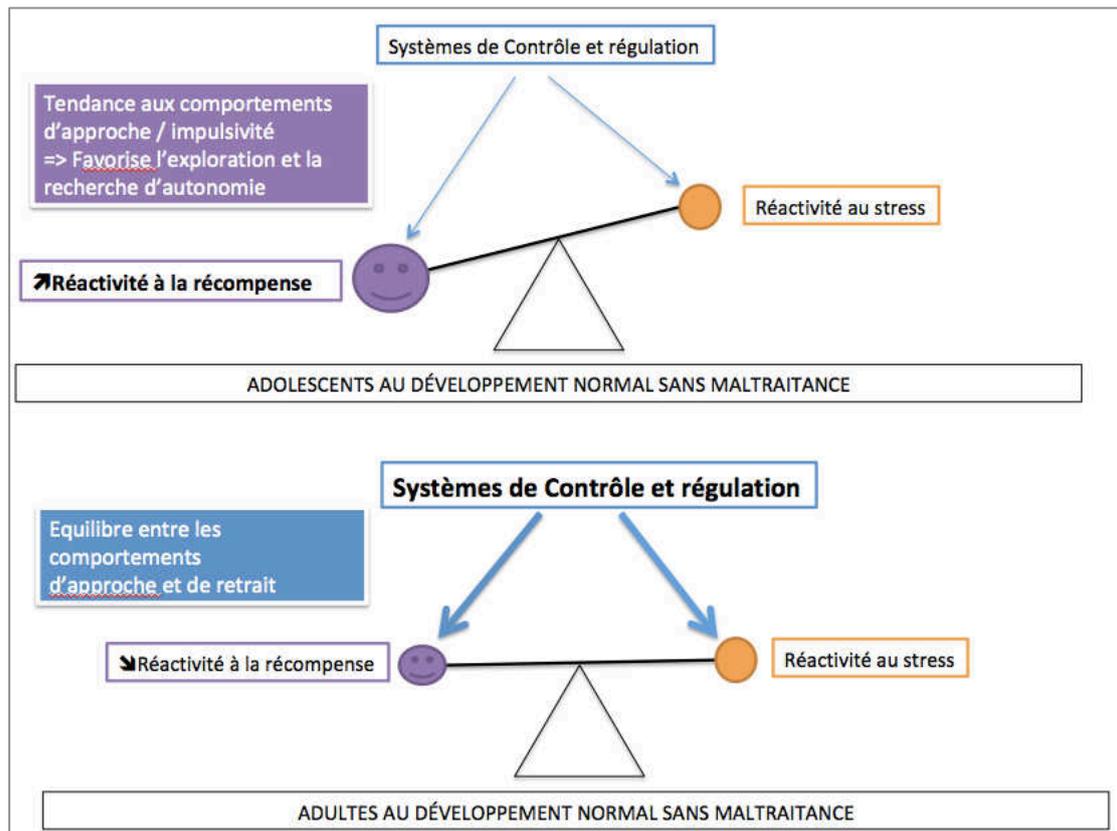


Figure 15: Adaptation du modèle triadique, d'après Ernst et al. 2006.

La réactivité à la récompense représentant le système motivation/approche, la réactivité au stress représentant le système aversif/évitement. On retrouve une balance à l'âge adulte entre les comportements d'approche et d'évitement et une tendance à la prise de risque chez les adolescents n'ayant pas subi de maltraitance infantile.

5. Maltraitance infantile et timing pubertaire: théorie des histoires de vie

Enfin, de nombreuses études ont rapporté une association entre maltraitance infantile et accélération du timing pubertaire, c'est-à-dire un avancement du début de la puberté par comparaison à des adolescents du même âge (Costello, Sung, Worthman, & Angold, 2007; Foster, Hagan, & Brooks-Gunn, 2008; Romans, Martin, Gendall, & Herbison, 2003). Le timing pubertaire précoce est également un facteur de risque important de nombreux troubles physiques et psychopathologiques, tels que la dépression, les troubles alimentaires, l'abus de substances, les conduites sexuelles à risques ou les troubles des conduites (Cavanagh, 2004; Ge, Conger, & Elder, 2001; Negriff & Trickett, 2010; Stice, Presnell, & Bearman, 2001). L'avancement pubertaire ou maturation accélérée pourrait être un des mécanismes trans-diagnostiques sous-tendant le lien entre maltraitance et psychopathologie ultérieure.

Si la plupart de ces résultats ont été retrouvés chez des jeunes filles ayant subi un abus sexuel, ils s'intègrent également dans le cadre plus global de la théorie des histoires de vie. La théorie des histoires de vie est une branche de la biologie évolutionniste qui tente d'expliquer comment l'évolution façonne les différents organismes pour qu'ils atteignent le succès reproducteur. Elle analyse ce qui cause les différences de valeur adaptative (« fitness ») entre les différents génotypes et phénotypes retrouvés chez les individus. Au cœur de cette proposition se trouve l'hypothèse que dans le contexte d'un environnement stressant, il existe un compromis inévitable entre le besoin de reproduction et la survie, deux piliers de la théorie de l'évolution.

La théorie oppose deux voies de développement adaptatif divergentes considérées comme favorisant le succès reproductif et la survie dans les contextes dans lesquels elles sont apparues. Lorsque l'enfance survient dans un contexte d'adversité précoce, d'un environnement de développement stressant et insécurisant, l'enfant développe un attachement insécuré à ses parents et peut présenter des problèmes de comportement ultérieurs. Son adolescence est caractérisée par un développement pubertaire et une sexualité précoce et son âge adulte est caractérisé par des liens aux pairs instables et un investissement limité dans l'éducation des enfants, favorisant ainsi des effets transgénérationnels. En revanche, lorsque l'enfance se déroule dans un contexte positif, sécurisant et chaleureux, un profil opposé est la règle (Belsky et al., 1991)(Cohen, 2020). Ces deux voies opposées ont également été caractérisées comme rapides et lentes, respectivement.

Dans le contexte des troubles externalisés, cette théorie peut être appliquée à la plupart des manifestations comportementales, bien que les corrélations directes soient plus complexes que la vision dichotomiste de la théorie (Del Giudice, 2014). Jensen et al. (1997) ont par exemple proposé, en relation avec ces théories évolutionnistes, la nature potentiellement adaptative de l'inattention, de l'impulsivité et de l'hyperactivité motrice rencontrées dans le TDAH en fonction de la nature de l'environnement de l'enfant. Dans leur modèle, ils ont proposé deux stratégies (response ready / rapide vs résolution de problème / lente) et se sont demandé si l'environnement scolaire moderne n'avait pas tendance à favoriser les individus adoptant la stratégie de résolution de problème/lente et, ce faisant, augmentant le dysfonctionnement relatif de la réponse rapide.

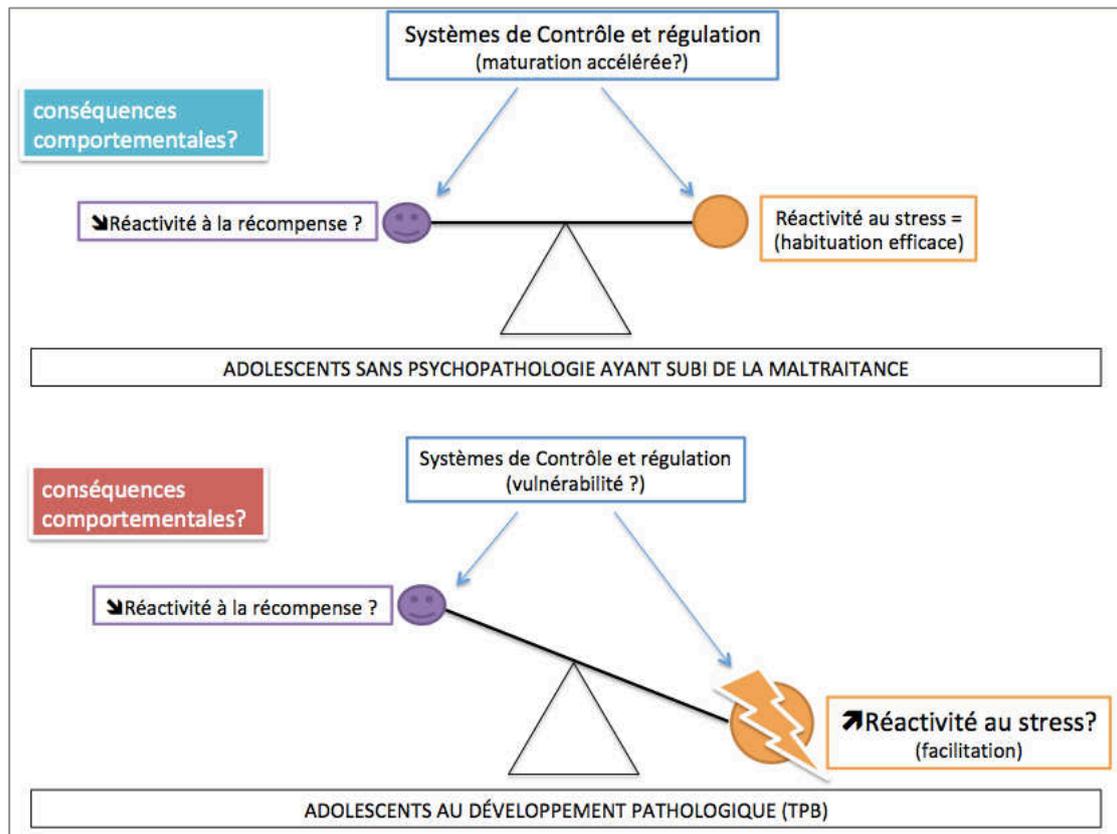


Figure 16 : Propositions d'hypothèses à explorer quant à la balance entre système d'approche et de retrait chez les adolescents sans psychopathologie ayant subi de la maltraitance infantile et chez les adolescents présentant un Trouble de Personnalité Borderline (TPB), d'après Ernst, 2006.

Nous explorerons dans la **Partie 2** les hypothèses concernant les adolescents sans développement psychopathologique :

Retrouve-t-on une diminution de la réactivité à la récompense lors de l'exposition à la maltraitance infantile ? Quelles sont les conséquences comportementales de cette diminution ? Existe-t-il des liens entre cette diminution et l'hypothèse d'une maturation pubertaire accélérée ?

Nous explorerons dans la **Partie 3** l'hypothèse d'une hyper-réactivité au stress chez les adolescents présentant un Trouble de Personnalité Borderline et leur lien avec l'exposition aux stress précoces et ouvrirons des perspectives de recherche concernant la réactivité à la récompense ainsi que les liens entre maturation accélérée et modifications comportementales chez ces adolescents.

PARTIE 2. Modèle basé sur la réactivité à la récompense chez l'adolescent au développement normal rapportant une maltraitance infantile

Afin d'étudier l'hypothèse d'une atteinte du circuit de la récompense chez les adolescents ayant subi de la maltraitance infantile nous présentons ici une étude d'imagerie se basant sur la large cohorte IMAGEN d'adolescents au développement normal et intégrant la dimension de timing pubertaire.

A. Contexte

Comme précédemment décrit, la maltraitance infantile peut entraîner de multiples conséquences comportementales et psychologiques probablement sous-tendues par des modifications cérébrales complexes. De telles modifications de la structure et de la fonction cérébrale, bien qu'étudiées de manière approfondie chez les adultes, restent à préciser pendant la période critique de l'adolescence.

Il a été démontré que la maltraitance influence les comportements liés aux récompenses et le système neuronal qui les sous-tendent chez les adolescents (Mueller et al. 2012) (Guyer et al., 2006) et chez les adultes (Dillon et al., 2009) (Teicher et al., 2016). Plusieurs études soutiennent l'hypothèse que ces altérations des régions cérébrales permettant le traitement des récompenses pourraient contribuer à un risque accru de psychopathologie (Stringaris et al., 2015).

Sur le plan comportemental, la maltraitance est un facteur de risque connu de symptômes externalisés (allant de l'impulsivité à la prise de risque et la toxicomanie) et internalisés (allant de l'anhédonie et la dépression) (McLaughlin et al., 2012) (Urošević et al., 2015). Dans des populations non cliniques d'adolescents, de tels phénotypes comportementaux ont également été décrits et considérés comme adaptatifs à l'adversité environnementale (Jensen et al., 1997) (Pechtel et Pizzagalli, 2011).

Sur le plan neurobiologique, des modifications de la structure et de la fonction du système de récompense ont été associées à la maltraitance chez les adolescents

(Herzberg et Gunnar, 2020) et les adultes (Teicher et al., 2016). Plusieurs études ont rapporté des altérations structurales des régions liées à la récompense telles que le striatum ventral, le striatum dorsal, le thalamus, les cortex orbitofrontal et insulaire, mais leurs résultats ne sont pas toujours congruents selon les études (voir Teicher et al., 2016 pour une revue). Des diminutions et des augmentations de volumes des noyaux caudés et du putamen ont été retrouvées chez les adultes (Baker, et al., 2013; Cohen, et al., 2006) et les adolescents (De Bellis, et al., 2002), mais la plupart des études se sont concentrées sur des échantillons cliniques. (Brambilla, et al., 2004; Kumari, et al., 2013, McLaughlin, et al., 2014). Chez les adolescents, une corrélation inverse entre les scores du questionnaire sur les traumatismes de l'enfance (CTQ) et les volumes de matière grise du système de récompense (GMV) (Edmiston et al., 2011) a également été rapportée.

Les résultats d'imagerie fonctionnelle (IRMf) semblent plus cohérents car la plupart des études rapportent une diminution de l'activation des régions striatales dans les tâches engageant des processus de motivation et de réactivité à la récompense chez les adultes (Dillon et al., 2009; Holz et al., 2016) et les adolescents (Dennison et al., 2016; Hanson et al., 2015, 2016; Takiguchi et al., 2015; Mehta et al., 2009). Cependant, une revue récente de Novick et al. (Novick et al., 2018) a montré que seules quelques études portaient sur un échantillon d'adolescents de population générale et sur des récompenses sans lien avec l'abus de substances (Dennison et al., 2016; Hanson et al., 2015). De plus, la plupart des études sont classiquement axées sur l'anticipation des récompenses et les résultats peuvent différer lorsque l'on considère la réception d'une récompense. Par exemple, Boecker et collègues ont retrouvé chez des adultes ayant souffert d'adversité de l'enfance, une hyporéactivité à la récompense lors de l'anticipation et une hyperréactivité lors de la réception au cours de la même tâche de récompense monétaire différée (MID) que celle que nous emploierons dans cette étude. Cependant, ils ne se sont pas exclusivement concentrés sur la maltraitance infantile mais sur tous les types d'adversités infantiles.

Il existe de nombreuses explications possibles à ces résultats contradictoires ou inconstants. Premièrement, les définitions du stress précoce et de la maltraitance infantile utilisées dans les études peuvent différer et conduire à un biais dans la comparaison des résultats. De plus, plusieurs études suggèrent que les modifications cérébrales liées à la maltraitance dépendent du type d'abus ou de négligence (Li et al., 2014, Teicher et al., 2016), du stade de développement au cours duquel la maltraitance se produit (Hanson et al., 2016; Thornberry et al., 2001) et du sexe (De

Bellis et Keshavan, 2003; Teicher et al., 2016; Ugwu et al., 2015). Egalement, les résultats des études de neuro-imagerie dépendent fortement de l'âge et du statut pubertaire auxquels les analyses sont effectuées. En effet, l'étude de l'adolescence rend la tâche complexe car c'est une période de maturation cérébrale continue qui conduit à une importante hétérogénéité entre les individus (Giedd et al. 1999; Gogtay et al. 2004) (Shaw et al. 2008). En particulier, la façon exacte dont la réactivité à la récompense évolue au cours de l'adolescence typique reste floue. Plusieurs études ont rapporté des résultats incohérents, montrant à la fois une hyperréactivité (Galvan et al., 2006) et un hyporréactivité à la récompense (Bjork, 2004) durant l'adolescence. Celle-ci semble évoluer selon une courbe en U inversé, avec une réactivité culminant en milieu d'adolescence et en particulier lors de la réception d'une récompense (Van Leijenhorst et al., 2010a). Cependant, trop peu d'études longitudinales sur des échantillons suffisamment grands sont disponibles pour permettre de confirmer cette description (Braams et al., 2015; van Duijvenvoorde et al., 2016). Ces modifications retrouvées au cours de l'adolescence peuvent être liées à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG) (Blakemore et al., 2010) durant la puberté. En effet, l'axe HPG est connu pour influencer particulièrement les régions cérébrales liées à la récompense telles que le noyau accumbens ainsi que les voies dopaminergiques dirigées vers le cortex préfrontal afin de renforcer la motivation à rechercher des opportunités de reproduction (Sato et al., 2008).

De ce fait, il semble essentiel de prendre en compte les différences individuelles d'apparition de la puberté pour étudier le système de récompense chez les adolescents déclarant des faits de maltraitance, ce d'autant que celle-ci a été fréquemment associée à un timing pubertaire avancé (Noll et al., 2017) (Mendle et al., 2016) (Ellis et Garber, 2000). Le timing pubertaire peut être défini comme un tempo de maturation individuelle, c'est-à-dire le statut pubertaire d'un jeune par rapport à ses pairs de même sexe et de même âge (Marshall & tanner 1970, Petersen & Taylor, 1980). Bien que les études s'intéressant à la maltraitance et au timing pubertaire aient principalement rapporté une précocité pubertaire chez les filles ayant subi un abus sexuel, certaines études ont également proposé une approche plus globale basée sur la théorie des histoires vie (Ellis et Del Giudice, 2019), exposée précédemment. Selon cette hypothèse évolutive, l'adversité infantile contraint le développement (par une augmentation des risques de morbidité et de mortalité) mais le guide également d'une manière adaptative qui améliore les aptitudes physiques requises dans des conditions de vie stressantes. Ceci afin de promouvoir le succès de la reproduction et la survie de

l'espèce dans un environnement défavorable. Selon cette théorie, l'adversité est associée à des trajectoires de vie caractérisées par un développement pubertaire et une sexualité précoces menant à une reproduction précoce dans les deux sexes (Belsky et al., 1991) (Figueredo et al., 2006). Cette théorie est également en accord avec l'hypothèse d'une régulation du développement pubertaire par le stress. Selon cette théorie, la maltraitance en stimulant la sécrétion d'hormones de stress via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) pourrait générer un début de puberté plus précoce (Noll et al., 2017; Oyola et Handa, 2017), puis entraîner une maturation développementale accélérée (Tyborowska et al. , 2018) (Herzberg et Gunnar, 2020). Cependant, l'interaction exacte entre l'activation de l'axe HPG menant à la puberté et le développement de l'axe HPA qui contrôle la réponse au stress n'est toujours pas pleinement élucidée (Oyola et Handa, 2017).

Dans l'ensemble, bien que les résultats chez les adolescents de population générale soient rares, il semble que la maltraitance ait tendance à être associée à des altérations de volume et à une diminution de la fonction du système de récompense et à un début plus précoce de la puberté. De plus, plusieurs études récentes ont étudié la réactivité émoussée à la récompense en tant que médiateur potentiel entre la maltraitance infantile et la psychopathologie ultérieure (Dennison et al., 2016; Hanson et al., 2015). Bien que considérant le statut pubertaire, ces études n'ont cependant pas tenu compte du timing pubertaire.

Dans cette étude, notre objectif principal était d'étudier l'interaction entre la maltraitance infantile, le timing pubertaire et la réactivité à la récompense dans un large échantillon d'adolescents de population générale. Nous avons cherché à déterminer si deux sous-types d'adolescents distincts (avec et sans maltraitance déclarée) différaient dans leur système de récompense au niveau structural et fonctionnel, selon leur timing pubertaire. Nous avons émis l'hypothèse qu'un début plus précoce de la puberté chez les adolescents maltraités serait associé à de plus grandes altérations du système de récompense. Cette hypothèse principale s'est concentrée sur les structures cérébrales impliquées dans les processus de motivation-récompense (Haber et Knutson, 2010; Martinez et al., 2003; Stringaris et al., 2015). Les hypothèses secondaires ont, quant à elles, exploré si l'interaction entre maltraitance et timing pubertaire influençait certaines dimensions comportementales tels que l'impulsivité ou les conduites d'approche (recherche de nouveauté) ainsi que certains symptômes émotionnels.

Nous avons abordé ces questions en utilisant la Voxel Based Morphometry (VBM, morphométrie basée sur le voxel) et l'IRM fonctionnelle (IRMf) lors d'une tâche de réactivité à la récompense (la tâche de récompense monétaire différée ou MID task) (Knutson et al., 2001) qui a été réalisée au cours de l'étude de cohorte prospective d'adolescents IMAGEN. Les associations directes et l'interaction entre le timing pubertaire et la maltraitance sur la structure et la fonction du système de récompense ont été explorées à l'aide de modèles de régression et de modèles linéaires mixtes. Les analyses ont été effectuées à 14 et 18 ans afin d'évaluer leur évolution tout au long de l'adolescence.

B. Participants et Méthodes

1. Participants et évaluations psychométriques et pubertaire

(1) Sélection des participants

Les données de neuro-imagerie et de psycho-comportement proviennent de la base de données Imagen de 2257 adolescents issus de huit villes européennes recrutés à l'âge de 14 ans (www.imagen-europe.com). Un suivi longitudinal prospectif de 4 ans a ensuite été réalisé à 18 ans. Une description détaillée des procédures de recrutement et d'évaluation, ainsi que des critères d'exclusion et d'inclusion a été précédemment décrite (Schuman et al., 2010). Les troubles mentaux tels que le trouble bipolaire ou la schizophrénie ainsi que les troubles neuro-développementaux majeurs constituaient des critères de non-inclusion. Tous les comités d'éthique des sites participants ont approuvé l'étude. Un consentement écrit a été donné par les parents ainsi qu'un consentement oral par les participants. Les données IMAGEN sont disponibles à partir d'une base de données dédiée: <https://imagen2.cea.fr>.

(2) Évaluation de la maltraitance infantile

Les adolescents ont complété le questionnaire abrégé sur les traumatismes de l'enfance (CTQ-SF) à l'âge de 18 ans. Il s'agit d'un auto-questionnaire rétrospectif de 28 questions couramment utilisé et qui évalue la maltraitance infantile dans cinq domaines: les abus et la négligence physiques et émotionnels et les abus sexuels.

La plupart des questions sont formulées en termes objectifs (par exemple, «En grandissant, les membres de ma famille me frappaient si fort que cela m'a laissé des ecchymoses ou des marques.»), tandis que d'autres appellent à une évaluation plus subjective (par exemple, «En grandissant, je crois que j'ai été maltraité physiquement. "). L'évaluation aboutit à cinq sous-échelles de scores et à un score total définissant 5 niveaux de maltraitance: aucun, minime, modéré, sévère et extrême. Le CTQ-SF a été psychométriquement évalué et validé dans différentes populations d'adultes et d'adolescents (Bernstein et al., 2003) (Dudeck et al., 2015) (Paivio et Cramer, 2004). La version française de la CTQ-SF se trouve en Annexe 1.

(3) Évaluation du stade pubertaire

L'évaluation du stade pubertaire s'est basée sur une auto-évaluation plutôt que sur une observation directe par examen médical, à la fois pour des raisons de faisabilité devant la grande taille de l'échantillon et pour limiter la dimension intrusive d'un tel examen. Le stade pubertaire a été évalué à l'aide d'une version informatisée de l'échelle de développement pubertaire (PDS) (Petersen et al., 1988). Il s'agit d'un auto-questionnaire de 8 questions concernant le développement physique avec des éléments distincts pour les garçons et les filles, tels que la ménarche chez les filles et le changement de voix chez les garçons. Le stade pubertaire est estimé sur une échelle de 5 points. Le PDS a été validé dans différentes populations d'adolescents et, bien qu'il s'agisse d'une auto-évaluation, il a été démontré qu'il saisissait de manière fiable le développement physique réel des adolescents (Patton et al., 2004; Petersen, et al., 1988). La version française du PDS se trouve en Annexe 2.

(4) Dimensions psychologiques

Les dimensions psychologiques ont été mesurées à l'aide de : (i) l'auto-Questionnaire des Forces et Difficultés (SDQ) permettant d'évaluer les symptômes émotionnels, les troubles des conduites et l'hyperactivité (Goodman, 1997); et (ii) la recherche de nouveauté évaluée à l'aide de l'Inventaire révisé du Tempérament et des Caractères (TCI-R) (Cloninger et al., 1999) (Farmer et Goldberg, 2008). Les scores SDQ et la recherche de nouveauté ont été mesurés à 14 et 18 ans.

2. Acquisitions des examens d'imagerie

Les examens d'imagerie ont été acquis dans huit sites européens du consortium IMAGEN, avec des IRM 3 Tesla de différents fabricants (Siemens, Philips, General Electric et Bruker), aux âges de 14 et 18 ans. Dans cette étude, ont été utilisés : les

séquences d'imagerie structurale T1 en vue d'une évaluation des volumes de substance grise et blanche par VBM (voxel based morphometry) ; et les séquences d'imagerie fonctionnelle acquise durant la tâche de réactivité à une récompense monétaire différée (MID Task, Monetary Incentive Delay Task). La comparabilité des protocoles d'imagerie dans les différents scanners a été harmonisée. Des informations complémentaires sur la qualité des données recueillies ont été publiées précédemment par Schumann et al. 2010.

a) Acquisition d'images anatomiques pondérées en T1

Des images structurales tridimensionnelles haute résolution pondérées en T1 ont été acquises pour la localisation anatomique et la coregistration avec les séries temporelles fonctionnelles. Le protocole d'acquisition, harmonisé au sein des différents sites d'acquisition, se base sur le protocole Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) de l' Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI, adni.loni.usc.edu). Les paramètres suivants ont été utilisés : plan de coupe sagittale, temps de répétition (TR) = 2,3 secondes (s), temps d'écho (TE) = 2,93 millisecondes (ms) , matrice 256x256x160, taille du voxel = 1.1 x 1.1 x 1.1 mm. La séquence était doublée en cas de mouvement excessif, avec accord du participant.

b) Acquisition des images fonctionnelles

Pour étudier les réponses neuronales à la récompense, nous avons utilisé une version modifiée de la tâche de réactivité à une récompense monétaire différée (MID Task, Monetary Incentive Delay Task) qui comprend quatre conditions: l'anticipation de la récompense et la réception de gros gain, petit gain ou pas de gain. (Intégrer Description de la MID). L'IRM fonctionnelle (pondérée en T2*) permet de mesurer le signal dépendant du niveau d'oxygénation cérébrale « BOLD » (Blood Oxygen Level Dependant signal), représentatif de l'activité cérébrale. Ces images BOLD ont été acquises avec une séquence de type Echo Planar Imaging (EPI) en utilisant des paramètres d'acquisition similaires à travers les sites (c.-à-d. angle = 75 °, matrice = 64 × 64, champ de vision = 220 × 220 mm², 40 tranches avec une épaisseur de tranche de 2,4 mm et un écart de 1 mm; 300 volumes par cycle).

Nous avons utilisé une version modifiée de la tâche de récompense monétaire différée ou MID (Monetary Incentive Delay Task) développée par Knutson et al, 2000, qui n'implique pas d'essai avec perte de point. Cette tâche consiste en la présentation de séquences d'indices (formes géométriques indiquant le côté ainsi que le nombre de

points potentiels à gagner), de cibles (carré blanc apparaissant à gauche ou à droite de l'écran) et de phases de feedback (indication de la réussite ou de l'échec et du nombre de points accumulés). Chaque essai débute par la présentation d'une croix de fixation puis apparaît un indice indiquant de quel côté (gauche ou droit) apparaîtra la cible ainsi que le nombre de points que le sujet gagnera s'il touche la cible (3 formes différentes correspondant à 0, 2 et 10 points). A l'issue de la phase d'anticipation (environ 4s), la cible apparaît et le participant (qui tient une manette dans chaque main) doit appuyer le plus rapidement possible sur le bouton réponse gauche ou droit, selon le côté de l'écran où la cible est apparue. S'en suit la phase de feedback (environ 1,45s) qui informe les participants de sa réussite ou non, du nombre de points gagnés lors du dernier essai ainsi que la somme totale des points accumulés au cours de la tâche (cf description de la tâche en Figure 17). La tâche comporte 42 essais (14 essais à 0 point (aucun gain), 14 essais à 2 points (petit gain) et 14 essais à gain important (10 points)) avec un algorithme adaptatif selon lequel la durée de présentation de la cible commençait à 250 ms et augmentait de 10 ms si la performance cumulative à l'essai actuel (moyenne des essais des trois conditions) était inférieure à 66,67% (jusqu'à un maximum de 350 ms) et diminuait de 10 ms si la performance cumulée était supérieure à 66,67%. Ce afin de maintenir une certaine homogénéité entre les sujets. Les participants abordé ont été entraînés à l'extérieur du scanner à atteindre les cibles avant de réaliser l'acquisition.

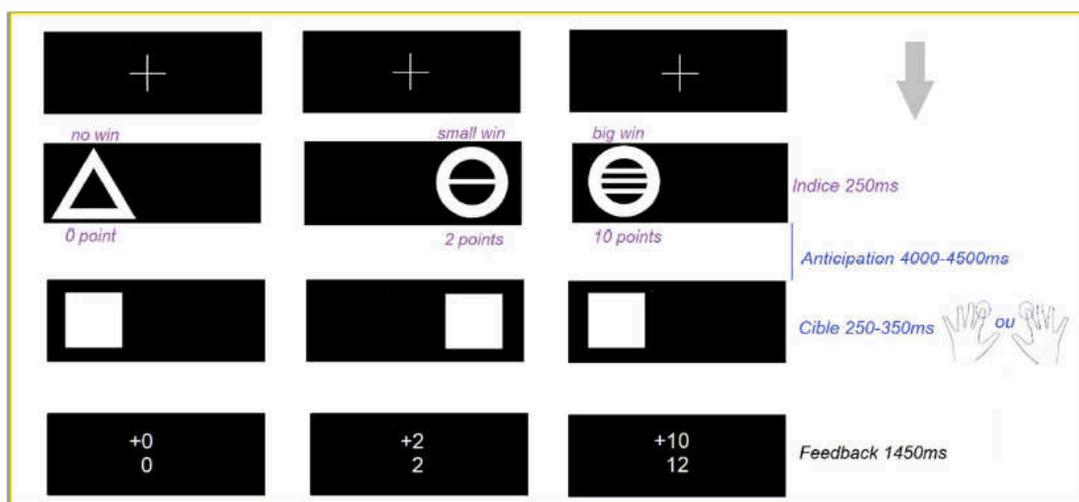


Figure 17 : Description de la version modifiée de la tâche Monetary Incentive Delay (MID). Séquence : croix de fixation - apparition de l'indice (250ms) – période d'anticipation (4000 à 4500ms) – apparition de la cible/réponse motrice (250 à 350ms) – période de réception de la récompense (feedback, 1450ms).

3. Méthodes

Nous avons défini des sous-groupes à l'aide d'analyses exploratoires de données basées sur les scores CTQ.

Le CTQ a été correctement rempli par 1368 participants de 18 ans. Nous avons utilisé une approche catégorielle basée sur des seuils validés pour les 5 sous-échelles et défini 2 groupes: les participants étaient considérés comme maltraités (CM +) si au moins une des cinq sous-échelles dépassait un seuil publié, indiquant une maltraitance modérée à extrême (N = 167) et les participants n'ont pas été considérés comme maltraités (CM-) si toutes les sous-échelles ont obtenu une note nulle ou minimale de maltraitance (N = 790). (Walker et al., 1999) (Dannowski et al., 2012, 2016). Les sujets présentant un faible niveau de CM n'ont pas été inclus (N = 402).

Le PDS a été complété à l'âge de 14 ans par tous les sujets et une analyse de régression pds-par-âge a été réalisée pour chaque sexe. Les résidus de régression ont ensuite été utilisés pour créer un score de moment de la puberté comme cela a été fait dans des études précédentes (Dorn et al., 2003; Ellis et Garber, 2000). La régression de l'âge biologique au statut pubertaire au sein d'une population homogène (même sexe et race / ethnicité) permet d'estimer le statut pubertaire moyen attendu en fonction de l'âge. Les résidus de régression correspondent alors à la déviation du statut pubertaire d'un adolescent par rapport au stade de maturation moyen attendu pour son âge, indiquant ainsi une avance ou un retard relatif de l'adolescent par rapport à ses pairs appariés sur le sexe et l'âge (Huang et al., 2009). Pour chaque voxel, l'interaction et les corrélations entre les volumes de matière grise et blanche et le score de timing pubertaire ont été étudiées.

a) Traitement des données anatomiques

La voxel based morphometry (VBM) (Ashburner et Friston, 2000), est une méthode d'analyse statistique morphométrique voxel-par-voxel des images structurales T1. Cette méthode nécessite plusieurs étapes de prétraitement qui ont été réalisées à l'aide de la Toolbox Cat12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>), de SPM12 (Statistical Parametric Mapping, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implémenté dans Matlab (<https://fr.mathworks.com>).

Le pré-traitement automatisé a été effectué selon les étapes suivantes :

- (i) Normalisation spatiale et segmentation tissulaire

La normalisation spatiale amène l'ensemble des images de leur espace natif à un espace stéréotaxique commun en transformant chaque image IRM initiale en une image compatible avec une image de cerveau moyen ou du « template » repère du MNI (Institut Neurologique de Montréal, <http://brain-development.org/ixi-dataset>). Ceci permet de déterminer les coordonnées des zones d'intérêt dans un repère commun, et donc de comparer des activations entre différents sujets en contournant les problèmes posés par la variabilité anatomo-fonctionnelle inter-individuelle.

Les images sont également segmentées en cartes de probabilité tissulaire de substance grise et blanche et de liquide céphalo-rachidien, utilisant le template dans le référentiel MNI (Institut Neurologique de Montréal, <http://brain-development.org/ixi-dataset>). L'ajustement entre les intensités de chaque voxel des images avec celles des cartes de probabilité tissulaire est fait dans le référentiel MNI par transformation affine de translation et rotation. L'intensité de chaque voxel d'une image de substance grise représente alors la probabilité d'être un voxel de substance grise.

(ii) Modulation

Les images segmentées de matière grise et blanche ont ensuite été modulées pour compenser leurs déformations et préserver le volume des structures cérébrales ayant subi la normalisation spatiale. La modulation automatisée permet la correction d'inhomogénéités de champ.

(iii) Filtrage spatial

Enfin, un lissage statistique par un filtre gaussien de 8 mm Full-Width Half-Maximum (FWHM) (=largeur à mi-hauteur de 8 mm) a été appliqué aux images. Le filtre gaussien appliqué pondère l'intensité d'un voxel par celle des voxels voisins, permettant de compenser l'inexactitude de la normalisation spatiale et d'améliorer le ratio signal sur bruit (Ashburner and Friston, 2000).

Les volumes globaux de substances grise et blanche et de LCR ont été calculés pour chaque participant et le volume total intracrânien (TIV) a été estimé enfin de traitement à 14 et 18 ans.

b) Traitement des données fonctionnelles

Contrairement à l'IRM anatomique qui génère en sortie un volume unique, l'IRM fonctionnelle acquiert un grand nombre de volumes pour un même participant (ici, 191) pour lequel les changements de signal BOLD sont étudiés au fil du temps.

Ce sont donc 40 coupes qui sont acquises au cours d'un TR c'est-à-dire en 2,2 secondes. 40 coupes sont acquises pour chacun des 191 volumes donc l'acquisition

dure 2,2s x 191 = 420,2s.

(1) Pré-traitement des données fonctionnelles

Le prétraitement des images fonctionnelles a été effectué à l'aide de SPM8 avec les analyses statistiques ultérieures menées à l'aide de SPM12 (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

Le prétraitement individuel a été effectué selon les étapes suivantes :

(i) Correction temporelle

Le recalage temporel intra-sujet des 40 coupes descendantes (et séquentielles) acquises pendant chaque TR est effectué en utilisant la première coupe comme référence.

(ii) Correction spatiale

Le recalage spatial intra-sujet des 191 volumes a été effectué par transformation affine sur l'image moyenne pour recalibrer toutes les images d'un participant dans un espace commun afin de corriger les artefacts de mouvement et préparer les analyses. Cette étape génère les régresseurs de mouvements qui seront ensuite intégrés aux analyses de premier niveau.

(iii) Normalisation spatiale dans l'espace MNI

Les données des séries temporelles ont ensuite été déformées de manière non linéaire sur l'espace MNI à l'aide d'un template personnalisé ($53 \times 63 \times 46$ voxels créés à partir d'une moyenne des images moyennes de 400 adolescents).

(iv) Filtrage spatial

Les images ont ensuite été filtrées en utilisant un filtre gaussien avec une largeur à mi-hauteur de 5 mm. L'étape de filtrage des données est à appliquer avec précaution. En effet, un filtrage trop fort peut décaler la zone d'activation, ou alors masquer les petites activations. Un filtrage trop faible ne corrigera pas une normalisation imparfaite.

(2) Analyses de premier niveau

Les analyses de premier niveau permettent de modéliser le cours du signal BOLD pendant l'exécution de la tâche, et en particulier pendant chaque condition (ou type d'événement) et contrastes de conditions. En effet, l'une des particularités de l'IRMF est l'utilisation d'analyses par « contrastes », dont la forme la plus simple est la soustraction cognitive. Afin de localiser l'activité cérébrale liée à un processus cognitif d'intérêt, cette procédure consiste à calculer la différence d'activité entre une condition « test » impliquant entre autres ce processus d'intérêt, et une condition «

contrôle » impliquant les mêmes processus que la condition « test », à l'exception du processus d'intérêt.

Pour les analyses de premier niveau, le modèle contenait les moments d'apparition de l'indication de la récompense potentielle à venir et de chaque présentation de feedback concernant le gain perçu. Cela a permis les analyses séparées de l'anticipation des récompenses et de leur réception. L'analyse de premier niveau des variations du signal BOLD est effectuée en modélisant l'anticipation et la réception de la récompense en tant que variables explicatives dans un modèle linéaire général pour chaque sujet. Des régresseurs de mouvement ont également été ajoutés à la matrice de conception. Chaque essai (aucun gain, petit gain ou gain important) a été convolué en utilisant la fonction de réponse hémodynamique (HRF) par défaut de SPM afin de modéliser le décalage entre le déclenchement des événements et les changements effectifs du signal BOLD.

Afin de nous concentrer sur la réponse neurale spécifique de l'anticipation et de la réception de la récompense, nous avons généré des cartes de contraste opposant les conditions « anticipation de grand gain » et « anticipation d'aucun gain » et les conditions « réception de grand gain » et « réception d'aucun gain ». Ainsi, toutes les activations cérébrales présentes dans les deux conditions sont soustraites et les cartes de contrastes résultantes ne reflètent alors que l'activation spécifique de l'anticipation et de la réception d'une récompense importante. L'intensité de la récompense étant connue pour susciter une plus grande activité des régions du système de la récompense (Bjork et al., 2010; Cao et al., 2019), nous nous sommes intéressés à l'anticipation et à la réception d'un gain important comme cela avait été fait dans des études précédentes (Cao et al., 2019; Schneider et al., 2012).

Des procédures de contrôle qualité automatiques et visuels des images structurelles et fonctionnelles prétraitées ont été réalisés. Les données ont également été examinées pour les problèmes de normalisation, de segmentation, les anomalies cliniques, les artefacts de mouvement et la déformation. Après contrôle qualité des images pondérées en T1 à 14 et 18 ans, un total de 634 participants a finalement été inclus dans l'analyse et répartis en 2 groupes: 529 adolescents non maltraités (CM-) et 105 adolescents maltraités (CM+). Sur la base de ces 634 participants et après un contrôle qualité des images fonctionnelles pré-traitées, N = 474 participants ont été sélectionnés à 14 ans (392 CM-, 82 CM+) et N = 357 à 18 ans (296 CM-, 61 CM+).

C. Analyses statistiques

Nous avons exploré les relations entre le timing pubertaire et l'imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle dans les régions liées à la récompense en fonction du groupe CM (CM + et CM-) aux âges de 14 et 18 ans.

Voxel-based morphometry (VBM)

Nous avons adopté une approche basée sur des hypothèses en utilisant un masque pré-établi de substance grise du système de récompense réalisé à l'aide de la toolbox PickAtlas de l'Université Wake Forest (WFU) (Maldjian et al., 2003) incluant les atlas AAL (Automated Anatomical Labelling) (Tzourio -Mazoyer et al., 2002) et IBASPM 71 (<http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm>).

Ce masque rassemblait les régions d'intérêt de matière grise bilatérales classiquement associées au système de la récompense (Haber et Knutson, 2010; Martinez et al., 2003; Stringaris et al., 2015) : le mésencéphale dopaminergique comprenant l'hypothalamus, la zone tegmentale ventrale et la substantia nigra; le striatum (noyaux accumbens, putamen, pallidum, noyaux caudés); le système limbique (gyrus parahippocampique, hippocampe, amygdale et cortex cingulaire antérieur); les thalami; le cortex insulaire, le cortex orbitofrontal (OFC) et le cortex préfrontal ventromédial (vmPFC).

Les analyses transversales à 14 et 18 ans ont consisté en des comparaisons voxel par voxel de cartes statistiques de substance grise et blanche dans le cadre du modèle linéaire généralisé (GLM). Les comparaisons de groupes ont été effectuées en utilisant le modèle d'ANOVA unidirectionnelle du logiciel SPM12 avec les groupes CM (CM + et CM-) et le timing pubertaire comme covariables d'intérêt, et le sexe, l'âge, le TIV et les sites d'inclusion comme variables de non-intérêt. Les comparaisons de groupes ainsi que l'interaction entre les groupes et le timing pubertaire (CM * timing pubertaire) ont été testées. Par la suite, des tests post-hoc ont été réalisés afin de préciser le sens de l'interaction.

Imagerie fonctionnelle

Les analyses de deuxième niveau des images fonctionnelles ont été réalisées en utilisant le même modèle SPM12 d'ANOVA unidirectionnelle que dans l'analyse structurelle. L'objectif étant d'identifier les régions activées dans les conditions « anticipation de grand gain - anticipation d'aucun gain » et « réception de grand gain - réception d'aucun gain ».

L'ensemble des analyses structurales et fonctionnelles a été mené au sein du masque du système de récompense de 14641 voxels décrit ci-dessus. Des clusters significatifs de volumes de substance grise et d'activation fonctionnelle ont été identifiées en utilisant un seuil de hauteur de $p < 0,001$, non corrigé. Pour exclure les clusters de trop petite taille et améliorer l'interprétabilité, nous avons appliqué un seuil d'étendue de groupe de 10 voxels. L'extension SPM Neuromorphometrics et XJView SPM Toolbox ont permis la localisation anatomique de chaque cluster significatif (<http://www.alivelearn.net/xjview>). Pour toutes les comparaisons, les coordonnées ont été rapportées dans le référentiel MNI. Nous avons utilisé Anatomist / Brainvisa pour créer les figures 3D (<http://brainvisa.info>).

Analyse de l'interaction entre maltraitance et timing pubertaire sur la psychopathologie à 14 et 18 ans.

Nous avons utilisé un modèle de régression linéaire pour expliquer la psychopathologie évaluée par les scores de SDQ et de recherche de nouveauté mesurés à 14 et 18 ans. Dans ce modèle, le groupe et le timing pubertaire était des variables d'intérêt et le genre et l'âge des variables confondantes. Les comparaisons de groupes ainsi que l'interaction maltraitance*timing pubertaire ont été testées.

D. Résultats

Résultats structuraux (VBM)

Nous n'avons pas retrouvé d'effet principal du groupe (CM pour Childhood Maltreatment) à l'exception du volume cérébral qui était plus petit chez les adolescents maltraités (CM +). Cependant, lors de l'exploration de l'interaction maltraitance*timing pubertaire à 14 ans, des différences significatives ont été trouvées dans un cluster principal comprenant l'hypophyse et la tige pituitaire, le noyau accumbens et le putamen gauche ainsi que dans trois plus petits cluster comprenant le gyrus parahippocampique droit, l'insula postérieure et le noyau accumbens droit (voir tableau 2 de la Publication 1). Les analyses post-hoc ont révélé que chez les adolescents maltraités (groupe CM +) à 14 ans, l'apparition précoce de la puberté était négativement associée au volume de substance grise (GMV pour Grey Matter Volume) dans différents clusters comprenant (i) le cortex orbitofrontal et le gyrus rectus droits (ii) les noyaux accumbens bilatéraux, (iii) les cortex insulaires bilatéraux

et (iv) le gyrus parahippocampique gauche (voir tableau 3 de la Publication 1). Chez les adolescents non maltraités (groupe CM-) à l'âge de 14 ans, un profil différent apparaissait: l'apparition précoce de la puberté était positivement associée au GMV dans un cluster principal comprenant l'hypophyse et la tige pituitaire (voir tableau 4 de la Publication 1 et figure en Annexe 3). À 18 ans, les résultats n'étaient plus significatifs. Cependant, en utilisant un seuil moins conservateur ($p < 0,01$ non corrigé), des régions similaires sont apparues: les noyaux accumbens bilatéraux et les cortex insulaires bilatéraux dont les volumes étaient, comme à 14 ans, négativement associés au timing pubertaire chez les adolescents maltraités.

Analyses fonctionnelles: résultats préparatoires

Nous n'avons trouvé aucun effet du groupe ou l'interaction maltraitance*timing pubertaire sur les contrastes principaux : « anticipation de grand gain - anticipation d'aucun gain » et « réception de grand gain - réception d'aucun gain ».

Toutefois, des résultats intéressants concernant des contrastes plus généraux (« anticipation essai réussi - anticipation essai manqué » à 14 ans et « réception essai réussi » à 18 ans) sont en cours d'exploration.

Interaction entre la maltraitance, le timing pubertaire et la psychopathologie à 14 et 18 ans

Nous avons retrouvé une interaction significative de la maltraitance et du timing pubertaire sur la fréquence des difficultés émotionnelles à 14 ans ($\beta = 2,29$, $p = 0,011$). Les adolescents maltraités débutant leur puberté plus précocement étaient plus susceptibles de présenter des difficultés émotionnelles. Il n'y avait pas d'interaction significative sur l'hyperactivité et le trouble des conduites. Cependant, nous avons trouvé une interaction significative maltraitance*timing pubertaire sur la recherche de nouveauté à 14 ans ($\beta = -7,01$; $p = 0,006$) et à 18 ans ($\beta = -5,23$; $p = 0,048$). Aux deux temps, les adolescents maltraités débutant leur puberté plus précocement ont montré moins de comportements de recherche de nouveauté.

Les résultats principaux sont résumés dans la Figure 1 de la Publication 1.

E. Discussion et perspectives

Dans ce grand échantillon d'adolescents de population générale, nous avons constaté que l'interaction entre la maltraitance et la précocité de la puberté était associée à une diminution du volume de substance grise des régions liées à la récompense à l'âge de 14 ans. Cette interaction était également associée à un risque accru de troubles émotionnels à 14 ans et à une réduction des comportements de recherche de nouveauté à 14 et 18 ans.

À 14 ans, l'interaction entre maltraitance et timing pubertaire a mis en évidence des différences structurelles symétriques et bien délimitées du volume des noyaux accumbens et des régions du complexe hypothalamo-hypophysaire. Les analyses post-hoc ont ensuite révélé que, dans le groupe des adolescents maltraités (CM+), l'apparition précoce de la puberté était négativement corrélée au volume de structures centrales au système de récompense: noyaux accumbens bilatéraux, cortex orbito-frontal droit et insulaires bilatéraux. Quelques études antérieures ont rapporté des résultats similaires chez les enfants (Hanson et al., 2010) et les adolescents (Edmiston et al., 2011) bien qu'elles n'aient pas tenu compte du moment de la puberté. D'autre part, dans le groupe des adolescents non maltraités (CM-), aucune association n'a été trouvée dans les régions liées à la récompense, mais l'apparition précoce de la puberté était positivement corrélée au volume de l'hypophyse. Ce résultat semble refléter l'hypertrophie connue du volume de l'hypophyse au cours de la puberté normale (Elster et al., 1990). Ainsi, cette absence de majoration volumique chez les adolescents maltraités pourrait sous tendre la dysrégulation de l'axe HPA qui a souvent été associée à la maltraitance (voir Van Voorhees et Scarpa, 2004 pour une revue). Ce résultat pourrait également soutenir l'hypothèse d'un couplage négatif entre les axes HPA et HPG qui surviendrait plus précocement chez les adolescents maltraités (voir Ruttle et al., 2015 pour une revue).

S'ajoutant à ces résultats structurels, l'interaction entre la maltraitance et le timing pubertaire a également mis en lumière des différences fonctionnelles de réactivité à la récompense dans le mésencéphale ventral qui sont actuellement en cours d'exploration, confirmant les résultats de deux études précédentes (Dennison et al., 2016; Hanson et al., 2015).

En parallèle de ces altérations structurelles, les difficultés émotionnelles étaient positivement corrélées avec le timing pubertaire chez les adolescents maltraités à l'âge de 14 ans, confirmant le risque accru de psychopathologie conféré par la maltraitance (Heleniak et al., 2016; Thornberry et al., 2001) et la précocité pubertaire (Kaltiala-Heino et al., 2003; Mendle et al., 2014). Également, bien que la maltraitance ait été

communément associée à des comportements de recherche de nouveauté accrue (Downing et Bellis, 2009; Willner et al., 2016), ici la recherche de nouveauté était associée négativement au timing pubertaire chez les adolescents maltraités à 14 et 18 ans. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un échantillon d'adolescents en bonne santé, plus susceptibles d'avoir développé des mécanismes adaptatifs que des comportements inadaptés.

Enfin, aucune différence structurelle ni fonctionnelle n'a été retrouvée à 18 ans, témoignant peut-être de l'importance de la plasticité cérébrale (Aoki et al., 2017) et de la résilience (Cicchetti et Rogosch, 2002) durant l'adolescence. Une autre hypothèse est que les différences observées seraient l'effet d'une maturation accélérée des régions liées à la récompense chez les individus maltraités (Callaghan et Tottenham, 2016) qui conduit à des difficultés comportementales en milieu d'adolescence qui s'améliorent en fin de l'adolescence, lorsque les fonctions de régulation et d'inhibition deviennent plus efficaces (Arain et al., 2013).

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le système neurobiologique de la récompense est spécifiquement modifié chez les adolescents maltraités débutant précocement leur puberté. Ils suggèrent également, conformément aux études précédentes, que ces modifications pourraient sous-tendre le risque de psychopathologie chez ces adolescents (Bloomfield et al., 2019; Goff et Tottenham, 2015). Cette hypothèse soutiendrait la théorie des histoires de vie d'une maturation développementale accélérée favorisant à la fois des stratégies adaptatives et une vulnérabilité à la psychopathologie (Ellis et Del Giudice, 2019).

À notre connaissance, il s'agit de la première étude d'imagerie cérébrale longitudinale à étudier l'interaction entre la maltraitance et le timing pubertaire sur la structure et le fonctionnement du système de récompense dans une grande cohorte d'adolescents de population générale. Cependant, cette étude souffre de plusieurs limitations. Premièrement, nous avons présenté des résultats corrigés et non corrigés. Toutefois, ceux-ci sont pour la plupart symétriques et bien délimités (cf Annexe 4) à des régions spécifiques et cohérentes avec nos hypothèses initiales, et sont donc peu susceptibles d'être des résultats faussement positifs. Deuxièmement, cette étude se base sur des évaluations déclaratives de la maltraitance et du statut pubertaire. Cependant, ce sont des moyens d'évaluation couramment utilisés et validés (Dudeck et al., 2015; Gur et al., 2019). De plus, l'utilisation de la CTQ est généralement associée à une sous-représentation plutôt qu'à une surreprésentation de la maltraitance et le fait de n'avoir sélectionné que ceux qui ont déclaré les intensités les plus élevées (de modérée à

sévère) peut réduire ce biais. Quant au statut pubertaire, bien que la meilleure façon de l'évaluer soit de réaliser un examen physique par un praticien qualifié, la faisabilité de ce type de protocole dans une étude à grande échelle est très limitée. Enfin, il est important de rappeler que la période exacte de l'exposition à la maltraitance n'a pas été mesurée ici bien qu'il s'agisse d'un facteur influençant particulièrement les conséquences développementales de la maltraitance (Fox et al., 2010). Ce manque d'information génère certainement un biais ainsi qu'une variabilité importante qui pourrait diminuer la puissance des résultats.

Dans l'ensemble, cette étude suggère que le système neurobiologique de la récompense est spécifiquement modifié chez les adolescents maltraités avec un début pubertaire précoce. Elle soutient le renforcement de la prévention de la maltraitance et de la surveillance des adolescents débutant leur puberté précocement. Afin de clarifier les liens entre maltraitance et timing pubertaire, d'autres études longitudinales combinant un examen physique et une évaluation précise des périodes d'exposition à la maltraitance seraient nécessaires.

F. Publication 1

Childhood maltreatment and earlier pubertal timing moderate brain reward system structure during adolescence. Aveline Aouidad, MD; Eric Artiges, MD, PhD; Imagen co-authors[...], David Cohen, MD, PhD; Jean-Luc Martinot MD,PhD; for the IMAGEN consortium. *Article en préparation.*

Childhood maltreatment and earlier pubertal timing moderate brain reward system structure during adolescence

Aveline Aouidad, MD; Eric Artiges, MD, PhD; Imagen co-authors[...], David Cohen, MD, PhD; Jean-Luc Martinot MD, PhD; for the IMAGEN consortium.

Abstract

Context: Childhood maltreatment (CM) is related to pervasive developmental consequences including alterations of the brain reward system structure and function in adolescents and to an advanced pubertal maturation. Early pubertal onset and reward system alterations have also both been associated to an increased risk for psychopathology. Exploring how CM and pubertal timing interact on reward system structure and function could help precise the neural mechanisms linking CM to behavioral traits and psychopathology.

Objectives: In this study, we searched for longitudinal differences in reward system structure and function of adolescents reporting CM while considering the timing of their puberty onset. The influence of CM and pubertal timing on internalizing and externalizing behavioral traits at ages 14 and 18 was also investigated. We hypothesized that neural response to reward would be altered by the interaction between CM and earlier pubertal timing.

Method: High-resolution structural (N=634) and functional MRI (N=474) were used to compare adolescents reporting CM and adolescents without CM at ages 14 and 18, all recruited from the IMAGEN community-based sample. CM and pubertal status were measured using self-reports.

Results : The interaction between CM and advanced pubertal onset was associated to a decreased GMV of reward-related regions at age 14. This interaction was also associated to an increased risk of emotional problems at age 14 and to reduced novelty seeking behaviors at both ages 14 and 18.

Conclusions: Overall, this study suggests that neural reward system is specifically altered in maltreated adolescents with an earlier pubertal onset. CM prevention should be reinforced and adolescents starting puberty earlier should be monitored closely.

Introduction

Childhood maltreatment (CM) is a common form of early life adversity. It includes both physical and emotional abuses, neglect, and sexual abuse (Cicchetti & Toth, 2005). It is a major public health concern leading to potential dramatic and lifelong medical and psychiatric outcomes (Norman et al., 2012). Exposure to one or more types of CM can range from 13.8% in one-year prevalence rates to about 42% in retrospective surveys (Dong et al., 2004; Teicher and Samson, 2013). CM can lead to multiple behavioural and psychological consequences probably underpinned by complex cerebral modifications (Teicher et al., 2016). Such brain structure and function alterations, although extensively explored in adults remain to be specified during the critical period of adolescence.

CM is a known risk factor for both externalizing (impulsivity, risk taking) and internalizing (depression) conditions (Heleniak et al., 2016; McLaughlin et al., 2012). In non-clinical adolescent populations such behavioral phenotypes have also been described and considered adaptive to adversity (Jensen et al., 1997)(Pechtel and Pizzagalli, 2011). Although this support the idea that some

individuals do show high resilience to CM, results in general population also suggest that it may impact development in a more continuous spectrum.

CM has been shown to influence reward-related behaviours and associated neural system in adults (Dillon et al., 2009; Teicher et al., 2016) and in youths (Guyer et al., 2006; Mueller et al., 2012). Alterations of the brain regions that subserve reward processing could contribute to an increased risk for externalizing and internalizing behaviors through dysregulation of biological reward responses (Gatzke-Kopp et al., 2009; Stringaris et al., 2015; Willner et al., 2016). Neurobiologically, both structure and function modifications of the reward system have been associated to CM in adolescents (Herzberg and Gunnar, 2020) and adults (Teicher et al., 2016). Several studies have reported alterations in structural reward-related regions such as ventral and dorsal striata, thalami, orbitofrontal and insular cortices, but their results are inconsistent (see Teicher et al., 2016 for a review). Both decrease and increase in caudate nuclei and putamen volumes were reported in adults (Baker, et al., 2013; Cohen, et al., 2006) and adolescents (De Bellis, et al., 2002) but most studies focused on clinical samples (Brambilla, et al., 2004; Kumari, et al., 2013, McLaughlin, et al., 2014). In adolescents, an inverse correlation between childhood trauma questionnaire (CTQ) scores and reward system grey matter volumes (GMV) (Edmiston et al., 2011) have been reported.

Functional magnetic resonance (fMRI) results seem more consistent as most studies report a decreased activation of the striatal regions in tasks engaging motivational and reward responsiveness processes in both adults (Dillon et al., 2009; Holz et al., 2016) and adolescents (Dennison et al., 2016; Hanson et al., 2015, 2016; Takiguchi et al., 2015; Mehta et al., 2009). However, a recent review by Novick et al. (Novick et al., 2018) showed that only a few studies focused on community sample of adolescents and on non-drug rewards (Dennison et al., 2016; Hanson et al., 2015). Moreover, most studies classically focused on reward anticipation and results may differ when considering reward receipt. For example, in adults reporting childhood adversity Boecker and colleagues showed both reward hyporesponsiveness for anticipation and hyperresponsiveness for receipt during the Monetary Incentive Delay task. However they did not exclusively focus on childhood maltreatment but on all types of childhood adversities.

There are numerous possible explanations for these inconsistent findings. First, the definitions of early life stress and childhood maltreatment used in the studies can differ and lead to bias in the results comparison. Second, several studies suggest that CM-related brain changes depend on the type of abuse or neglect (Li et al., 2014, Teicher et al., 2016), the developmental stage during which the maltreatment occurs (Hanson et al., 2016; Thornberry et al., 2001) and on gender (De Bellis and Keshavan, 2003; Teicher et al., 2016; Ugwu et al., 2015). Third, neuroimaging findings highly depend upon the age and pubertal status at which the analyses are performed. Indeed, studying adolescence adds difficulty as it is a time of continued brain maturation that lead to significant heterogeneity (Giedd et al. 1999; Gogtay et al. 2004) (Shaw et al. 2008). Notably, reward response evolves over the course of typical adolescence in a way that remains unclear. Prior studies in have reported inconsistent findings, showing both “overactive” (Galvan et al., 2006) and “underactive” (Bjork, 2004) reward response during adolescence. It might follow an inverse u-curve shape, with reward responses peaking during middle adolescence, especially during reward receipt (Van Leijenhorst et al., 2010). However, too few studies with a

longitudinal design and large enough samples are available to allow full confidence in this description (Braams et al., 2015; van Duijvenvoorde et al., 2016). Fourth, the neural modifications seen in adolescence can be related to the activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal (HPG) axis (Blakemore et al., 2010) during puberty. The HPG-axis is known to especially influence the reward-related brain regions in order to establish a strong motivation to seek out reproductive opportunities (Sato et al., 2008).

Given the aforementioned unresolved issues, it seems essential to consider individual differences in puberty onset to study the reward system in adolescents reporting CM, as CM has been associated to an earlier onset of puberty (Noll et al., 2017)(Mendle et al., 2016) (Ellis and Garber, 2000). Pubertal timing can be defined as an individual maturational tempo, i.e. a youth's pubertal status relative to same-sex and same-age peers (Marshall & Tanner 1970, Petersen & Taylor, 1980). Although studies focusing on CM and pubertal timing mostly reported early puberty in sexually abused girls, several authors proposed a more global approach based on the life history theory (Ellis and Del Giudice, 2019). According to this evolutionary hypothesis, childhood adversity constrains development by increasing morbidity and mortality risks and favour adaptive modifications that promote reproductive success and survival. These modifications include risk taking behaviours, promoting short term rewards, early puberty, precocious sexuality and early reproduction in both genders (Belsky et al., 1991)(Figueredo et al., 2006). It is hypothesized that CM by stimulating stress hormones secretion via the HPA axis could generate an earlier onset of puberty (Noll et al., 2017; Oyola and Handa, 2017), and an accelerated developmental maturation (Herzberg and Gunnar, 2020b; Tyborowska et al., 2018) Herzberg and Gunnar, 2020a).

In sum, CM tends to be associated with reward system alterations, diminished reward reactivity and with an earlier onset of puberty. However, findings in community adolescents are scarce with the most recent studies suggesting that the blunted reactivity to reward might be a potential mediator between CM and later psychopathology (Dennison et al., 2016; Hanson et al., 2015).

Here, our overarching aim was to investigate the interplay between CM, timing of puberty onset, and brain reward in a large sample of community adolescents. We aimed to determine whether two distinct adolescent subtypes (with and without childhood maltreatment) differed in their brain reward system and function, depending on their timing of puberty onset. We hypothesized that an earlier onset of puberty in maltreated adolescents would be associated to greater alterations in the reward system. This primary hypothesis focused on the brain structures implicated in the motivational-reward processes (Haber and Knutson, 2010; Martinez et al., 2003; Stringaris et al., 2015). Secondly, we examined whether the interaction between CM and pubertal timing would be associated with the development of psychopathology at ages of 14 and 18.

We addressed these questions by using Voxel-based Morphometry (VBM) and functional MRI (fMRI) during a reward reactivity experiment (the Monetary Incentive Delay Task, (Knutson et al., 2001) that has been performed during the IMAGEN prospective adolescence cohort study. Direct and pubertal timing-moderated associations between CM and reward system structure and function were explored using regression and linear mixed models. The analyses were performed at two time points (ages 14 and 18) in order to evaluate their evolution throughout

adolescence.

Participants and Methods

Participants selection

Neuroimaging and psycho-behavioral data were drawn from the Imagen database of 2257 community adolescents from eight European cities recruited at age 14 (www.imagen-europe.com). A longitudinal prospective 4-year follow-up was then performed at age 18. A detailed description of recruitment and assessment procedures, and exclusion and inclusion criteria has been described elsewhere (Schuman et al., 2010). Notably, any obvious mental disorders (e.g. bipolar disorder, schizophrenia) or major neuro-developmental disorders constituted non-inclusion criteria. The ethics committees in all participating sites approved the study. Written informed consent and assent had been given by both parents and participants. IMAGEN data are available from a dedicated database: <https://imagen2.cea.fr>.

Assessment of childhood maltreatment

The adolescents completed the Childhood Trauma Questionnaire short form (CTQ-SF) at age 18. It is a commonly used 28-items retrospective self-report that inquires about childhood maltreatment in five areas: physical abuse, sexual abuse, emotional abuse, physical neglect and emotional neglect. Most items are phrased in objective terms (e.g., "When I was growing up, people in my family hit me so hard that it left me with bruises or marks."), whereas others call for more subjective evaluation (e.g., "When I was growing up, I believe that I was physically abused."). Responses are quantified on a 5-point Likert-type scale according to the frequency with which experiences occurred, with 1 = "never true" and 5 = "very often true." The evaluation results in five subscales scores and a total score defining 5 levels of maltreatment: none, minimal, moderate, severe and extreme.

The CTQ-SF has been psychometrically assessed and validated in different adult and adolescent populations (Bernstein et al., 2003)(Dudeck et al., 2015)(Paivio and Cramer, 2004).

Assessment of pubertal status

The pubertal measures were based on self-reporting, rather than direct observation, for reason of feasibility in large sample and to minimize intrusion. Pubertal status was assessed with a computerized version of the Puberty Development Scale (PDS) (Petersen et al., 1988) at age 14. It is an 8-item self-report assessment of physical development with separate items for males and females, such as menarche in females and voice changes in males. Responses are quantified on a 4-point Likert-type scale according to the frequency with which experiences occurred, with 1 = "not started" to 4 = "completed" with the exception of menarche, which is dichotomous ("yes/no"). Pubertal status is estimated on a 5 point-scale where 1 = prepubertal, 2 = beginning pubertal,

3 = midpubertal, 4 = advanced pubertal, 5 = postpubertal. Psytools (Delosis, London), an online platform for self-assessment, was used to collect the pubertal measure. The PDS has been validated in different adolescent populations and although it is a self-report it has been shown to reliably capture actual physical development in adolescents (Patton et al., 2004; Petersen, et al., 1988). PDS scores have shown acceptable reliability (alpha coefficients ranging from 0.68 to 0.83; Petersen et al., 1988) and correlations between 0.61 and 0.67 with physical exams (Brooks-Gunn et al., 1987).

Dimensional psychological characterization

Psychological dimensions were assessed with the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) enabling to score emotional symptoms, conduct problems and hyperactivity as continuous variables (Goodman, 1997). It is a commonly used 25-items self-report based on a 3-point Likert-type scale (0=not true, 1=somewhat true, 2=true). Furthermore, given the reward system exploration, Novelty Seeking was assessed using the Revised Temperament and Character Inventory (TCI-R) (Cloninger et al., 1999)(Farmer and Goldberg, 2008).

Both SDQ scores and novelty seeking were measured at ages 14 and 18.

Neuroimaging acquisitions

Structural MRI VBM (voxel-wise grey and white matter volumes) and fMRI MID Task activation of regions during the anticipation and feedback of high versus no reward (estimates of the BOLD response reward-related striatal activity) were acquired at eight IMAGEN assessment sites with 3 Tesla scanners from various manufacturers (Siemens, Philips, General Electric, and Bruker) the age of 14 and 18. The imaging protocols comparability in the different scanners was ensured through an optimal standardization. More about quality information can be found in Schumann et al. 2010.

□ Anatomical T1-weighted images acquisition

High-resolution T1-weighted three-dimensional structural images were acquired for anatomical localization and coregistration with the functional time series. The Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) sequence based on the ADNI protocol was carried out with the following parameters: sagittal slice plane, Repetition Time (TR) = 2.3 seconds (s), Echo Time (TE) = 2.93 milliseconds (ms), 256 x 256 view matrix, 160 slices, voxel size = 1.1 x 1.1 x 1.1 mm. The sequence was doubled if motion was excessive, with permission of the participant.

□ Functional data acquisition

To study neural responses to reward, we used a modified version of the well-established monetary incentive delay task (MID task) that included four conditions: reward anticipation and receipt of big-win, small-win or no-win. On each trial, an incentive cue indicating potential rewards was displayed on the left or right side of a black screen for 250 ms. It consists of three types of incentive

cues: a circle with two lines (large reward: 10 points), a circle with one line (small reward; 2 points), and a triangle (no reward: 0 points). A black screen is presented for 4,000–4,500 ms, followed by a target screen in which participants were asked to respond to a target stimulus by pressing a button (with left or right hand). Responding too early or too late resulted in a failure to gain the points (i.e., reward miss). Responding within the response interval resulted in gaining the points (i.e., reward hit). The response interval was adjusted to produce a 66% success rate: it was shortened if the success rate exceeded 66% and lengthened if the success rate was below 66%. The points won at each trial as well as the accumulated points won previously were then displayed on a feedback screen that lasted 2000 ms. A fixation cross is presented during an intertrial interval of 3,500–4,150 ms. There was 66 trials in total and 22 trials per condition.

Blood-oxygen-level-dependent (BOLD) images were acquired with a gradient echo-planar imaging (EPI) sequence using similar acquisition parameters across sites (i.e., oblique slice plane, repetition time = 2,200 ms, echo time = 30 ms, flip angle = 75°, matrix = 64 × 64, field of view = 220 × 220 mm², 40 slices with 2.4-mm slice thickness, and 1-mm gap; 300 volumes per run). The relatively short echo time was used to optimize imaging of subcortical areas.

Methods

We defined subgroups using exploratory data analyses based on the CTQ scores.

The CTQ was correctly fulfilled by 1368 participants at age 18. We used a categorical approach based on validated thresholds for the 5 subscales and defined 2 groups: participants were considered maltreated (CM+) if at least one of the five subscales exceeded a published threshold, indicating moderate to extreme maltreatment (N=167) and participants were not considered maltreated (CM-) if all subscales scored none or minimal maltreatment (N=790). (Walker et al., 1999)(Dannowski et al., 2012, 2016). Subjects presenting a low level of CM were not included (N=402).

The PDS was completed at the age of 14 by all subjects and a pds-by-age regression analysis was performed for each gender. The regression residuals were then used to create a *pubertal timing score* as done in previous studies (Dorn et al., 2003; Ellis and Garber, 2000). Regressing biological age to pubertal status within a homogeneous population (same gender and race/ethnicity) provides an estimation of the expected mean pubertal status as a function of age. The regression residuals then correspond to the deviation of an adolescent's pubertal status from the expected population mean maturation stage, thus providing a relative advance or delay of the adolescent compared to his gender-age-matched peers (Huang et al., 2009).

For each voxel, interaction and correlations between grey and white matter volumes and pubertal timing score were investigated.

Processing of anatomical data

Spatial normalization onto the MNI template (Montreal Neurological Institute) and tissue segmentation in grey and white matter probability maps were performed for all images using the Cat12 toolbox (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>), of standard Statistical Parametric Mapping (SPM12, Wellcome Trust Centre for Human Neuroimaging, University College London, UK) implemented in Matlab (<https://fr.mathworks.com/help/matlab/ref/edit.html>). Grey and white matter segmented images were modulated to compensate for deformations and finally smoothed with the 8 mm FWHM Gaussian filter. Total intracranial volume (TIV) was also estimated using the Cat12 toolbox. For each image, visual and automated (Cat12) quality controls were performed.

Processing of functional data

□ fMRI pre-processing

The pre-processing was completed using SPM8 with the subsequent statistical analyses conducted using SPM12 (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Time series data were slice-timing corrected using the first slice as the reference for interpolation, and then corrected for movement (spatial realignment) to the first volume. Time series data were then non-linearly warped on the MNI space using a custom EPI template ($53 \times 63 \times 46$ voxels created out of an average of the mean images of 400 adolescents) and gaussian-smoothed with a 8mm Full-Width Half Maximum (FWHM) kernel.

□ fMRI first level analyses

At the first level of analysis, the model contained the onset of each cue and each feedback presentation. This enables separate analyses of reward anticipation and reward feedback conditions. Each trial (eg. reward feedback large win) was convolved using the SPM default Hemodynamic Response Function (HRF). Estimated movement parameters were added to the design matrix in the form of 6 additional columns (3 translations, 3 rotations).

For the current analyses, we were interested in the reward feedback and anticipation contrasts, estimated as “feedback or anticipation of large win minus receipt of no win”. As reward magnitude is known to elicit a greater activity in reward-related regions (Bjork et al., 2010; Cao et al., 2019), we focused on the large reward as done in previous studies (Cao et al., 2019; Schneider et al., 2012).

Automatic and visual quality control procedures of pre-processed structural and functional MRI were implemented. Data were screened for normalization issues, segmentation issues, clinical abnormalities, motion artifacts and deformation.

After quality check of T1-weighted images at ages 14 and 18, a total of 634 participants were finally included in the analysis and divided into 2 groups: 529 non-maltreated adolescents (CM-) and 105 maltreated adolescents (CM+).

Based on these 634 participants and after quality check of the MID task pre-processed images N=474 participants were selected at age 14 (392 CM-, 82 CM+) and N=357 at age 18 (296 CM-, 61 CM+) (see flow chart in Figure 1).

Statistical analyses

We explored the relationships between the pubertal timing and structural and functional brain imaging within reward-related regions depending on the CM group (CM+ and CM-) at the ages of 14 and 18.

3D T1-weighted image analyses using Voxel-based morphometry (VBM)

We adopted a hypothesis-driven approach with an explicit GM mask of the reward system made with the Wake Forest University (WFU) PickAtlas (Maldjian et al., 2003) and included the following regions bilaterally from the Automated Anatomical Labeling (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) and IBASPM 71 atlases (<http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm>).

We used a mask based on the concatenation of previous findings in the extended reward system (Haber and Knutson, 2010; Martinez et al., 2003; Stringaris et al., 2015). This mask included: the dopaminergic midbrain comprising the hypothalamus, the ventral tegmental area and the substantia nigra; the striatum (nuclei accumbens, putamen, pallidum, caudate nuclei); the limbic system (parahippocampic gyrus, hippocampus, amygdala and anterior cingulate cortex); the thalami; the insular cortex, the orbitofrontal cortex (OFC) and the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC).

At age 14 and 18 cross-sectional analyses consisted of voxel-wise comparisons of GM and WM statistical maps within the framework of the general linear model (GLM). Between-group comparisons were performed using SPM12 with one-way ANOVA SPM12 design with CM groups (CM+ and CM-) and pubertal timing for each group as covariates of interest, and gender, age, TIV and scanning site as confounding variables. Main group comparisons and interactions between group and pubertal timing (CM*pubertal_timing) were tested. Afterwards, post-hoc tests were performed within the same model. These analyses were conducted within the reward system mask described above. Significant clusters of GMVs were identified using a height threshold of $p < 0.001$. To exclude very small clusters and improve interpretability we applied a cluster extent threshold of 10 voxels.

Functional imaging

A second-level analysis using the same one-way ANOVA design as in the structural analysis was utilized to define regions activated in the contrast of largewin - nowin feedback and anticipation. Significant clusters of functional activation were identified using a height threshold of $p < 0.001$, uncorrected. To exclude very small clusters and improve interpretability we applied a cluster extent threshold of 10 voxels.

The SPM extension Neuromorphometrics and XJView SPM Toolbox localised the regions (<http://www.alivelearn.net/xjview>). For all comparisons, brain locations were reported in terms of Montreal Neurological Institute coordinates. We used Anatomist/Brainvisa to create the 3D figures (<http://brainvisa.info>).

Interaction between CM, pubertal timing and dimensional traits at ages 14 and 18

Behavioral traits assessment derived from SDQ and TCI self-ratings completed by the participants at ages 14 and 18. We used a multiple linear regression model to explain dimensional traits at ages 14 and 18 with CM groups and pubertal timing for each group as covariates of interest, and gender, age as confounding variables. Main group comparisons and interaction between group and pubertal timing (CM*pubertal_timing) were tested.

Results

Details on the different subsamples at ages 14 and 18 can be found in the supplementary material. Table 1 (Supplementary material) summarizes the main characteristics of both groups (gender, age, BMI, pubertal status, pubertal timing, imaging sites, and brain volume) at age 14. There was no difference between groups except for brain volume.

Table 1. Characteristics and brain volumes in the total sample of 634 community adolescents and comparisons between childhood maltreatment groups.

Variable		CM- Mean (N=529)	SD	CM+ Mean (N=105)		p-value
Demography	Age	14.4122		14.43371		ns
	Gender F(%)	300 (56.7)		64 (60.9)		ns
	BMI					ns
	PDS	2.940265		2.956190		ns
	Pubertal timing	0.003369723		-0.020330173		ns
CTQ	total score	27.51901		45.61386		-
	EA	0.4943182		2.1826923		-
	EN	0.6212121		2.1333333		-
	PA	0.05860113		0.95098039		-
	PN	0.1685606		1.6476190		-
	SA	0.000000		1.047619		-
Brain Volume	TIV	1490.507		1462.273		0.03046*

CM = childhood maltreatment, CTQ = childhood trauma questionnaire; BMI = body mass index; PDS = Pubertal Development Scale score.

Voxel-Based Morphometry Results

There was no main effect of the CM group except for brain volume that was smaller in maltreated adolescents (CM+). However, when testing the CM*pubertal timing interaction at age 14 (F test), significant differences were found in a main cluster comprising the pituitary gland and stalk, the left nucleus accumbens and putamen and three smaller clusters comprising the right parahippocampic gyrus, posterior insula and right nucleus accumbens (Table 2). Post-hoc analyses revealed that amongst maltreated adolescents (CM+ group) at age 14, earlier onset of puberty was negatively associated with GMV in different clusters comprising (i) the right orbitofrontal cortex and right gyrus rectus (ii) the left and right accumbens area, (iii) the left and right posterior insula and (iv) the left parahippocampic gyrus (Table 3). Amongst non-maltreated adolescents

(CM- group) at age 14, earlier onset of puberty was positively associated with GMV in one main cluster comprising the pituitary gland and stalk (Table 4).

At age 18, the results did not remain significant. However, when using a less conservative threshold ($p < 0.01$ uncorrected), similar regions appeared: left and right nucleus accumbens area and left and right insular cortices GMVs were negatively associated to pubertal timing amongst maltreated adolescents (CM+ group) (see Tables in Supplementary material).

Table 2. Puberty timing*CM group interaction at age 14 (N = 634)

Region	Cluster Level		Peak Voxel		MNI coordinates		
	k	P value	T Value	P value	x	y	z
Hypothalamic-pituitary complex – right part	568	0.041*	3.87	6.1252e-05	9	-2	-16
Pituitary gland and stalk			3.81	7.6366e-05	3	2	-16
Hypothalamic-pituitary complex – left part			3.55	2.0396e-04	-10	-2	-16
Left Accumbens Area			3.45	3.0153e-04	-9	9	-8
Left Putamen			3.41	3.4523e-04	-22	14	-10
Right Parahippocampic gyrus / uncus	37	0.5844	3.51	2.3973e-04	22	-9	-40
Right posterior insula	14	0.7550	3.25	5.9990e-04	30	-20	22
Right Accumbens Area	45	0.5423	3.23	6.5376e-04	16	10	-8

k = cluster size, expressed in number of voxels; MNI = Montreal neurological Institute coordinates in millimeters; R = right; L = left. MNI coordinates are given for the voxel of maximal statistical significance. All results are presented with height threshold $p < 0.001$, uncorrected. * $p < 0.05$ Family Wise Error (FWE) corrected.

Table 3. Earlier pubertal timing is associated with decreased GMV in reward related regions amongst maltreated adolescents at age 14 (CM+ group, N=105)

Region	Cluster Level		Peak Voxel		MNI coordinates		
	k	P value	T Value	P value	x	y	z
Right Gyrus Rectus / Orbitofrontal cortex	700	0.0221*	4.13	2.1029e-05*	6	24	-27
Left Ventromedial prefrontal cortex			3.58	1.8194e-04	-10	20	-12
Left Accumbens Area			3.48	2.6856e-04	-12	14	10
Left Orbitofrontal area			3.41	3.4717e-04	-9	22	-15
Left Caudate			3.18	7.6333e-04	-9	9	-8
Right posterior Insula	1845	6.9165e-04*	4.07	2.6051e-05	33	-20	22
Right Putamen			3.92	5.0145e-05	34	-10	3
Right anterior Insula			3.25	6.0192e-04	33	3	16
Left posterior Insula	415	0.0678	3.77	8.8896e-05	-42	-16	3
Left Parahippocampal gyrus	36	0.5902	3.58	1.8688e-04	-36	-24	-20
Insula	77	0.4167	3.53	2.2162e-04	-44	-3	9
Right anterior Insula	57	0.4885	3.41	3.4309e-04	36	26	-6
Right inferior frontal gyrus			3.26	5.9219e-04	32	32	-4
Left Hypothalamus / optic tract	15	0.7451	3.36	4.1984e-04	-12	0	-16
Right Accumbens Area	65	0.4575	3.35	4.3322e-04	6	9	-4
Left medial Orbital gyrus	15	0.7451	3.32	4.8165e-04	-12	27	-27

k = cluster size, expressed in number of voxels; MNI = Montreal neurological Institute coordinates in millimeters; R = right; L = left. MNI coordinates are given for the voxel of maximal statistical significance. All results are presented with height threshold $p < 0.001$, uncorrected. * $p < 0.05$ Family Wise Error (FWE) corrected.

Table 4. Earlier pubertal timing is associated with increased pituitary gland GMV amongst non maltreated adolescents at age 14 (CM- group, N=529)

Region	Cluster Level		Peak Voxel		MNI coordinates		
	k	P value	T Value	P value			

					x	y	z
Pituitary gland	215	0.1804*	4.82	9.0915e-07 *	-2	-2	-16

k = cluster size, expressed in number of voxels; MNI = Montreal neurological Institute coordinates in millimeters; R = right; L = left. MNI coordinates are given for the voxel of maximal statistical significance. All results are presented with height threshold $p < 0.001$, uncorrected. * $p < 0.05$ Family Wise Error (FWE) corrected.

Preparatory functional analysis

Similar to previous reports, the MID Task paradigm elicited robust reward-related responses (i.e., high>no reward anticipation and feedback) (see Figure in supplemental Material).

We found no effect of the CM group or the CM*pubertal timing interaction on the main contrasts: "anticipation of large gain - anticipation of no gain" and "reception of large gain - reception of no gain". However, interesting results concerning more global contrasts ("anticipation of a successful trial - anticipation of a failed trial" at age 14 and "reception of a successful trial" at age 18 are being explored.

Sex and age were not related to neural activations (see supplementary material for details).

Main structural findings in maltreated adolescents (CM+ group) at age 14 are reported in Figure 1.

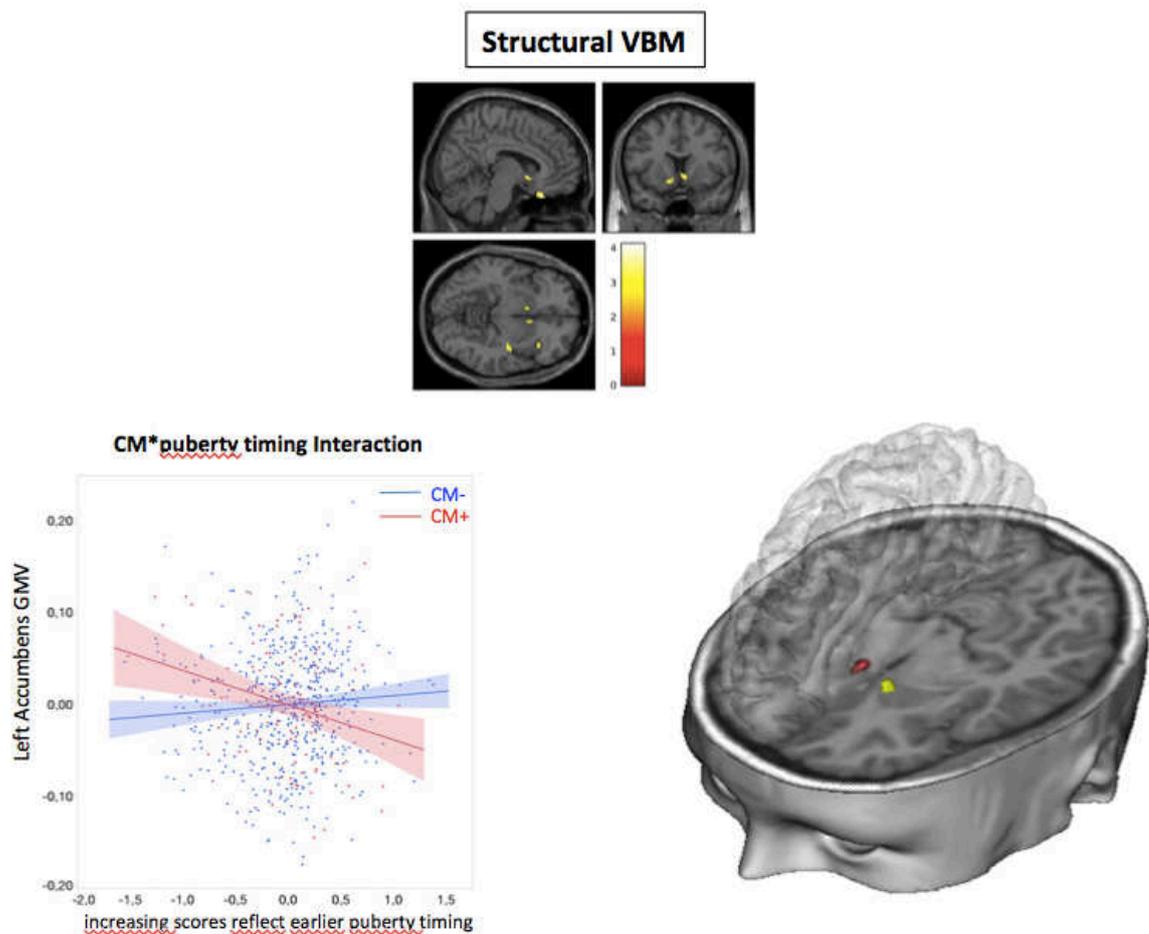


Figure 1. Earlier puberty timing is associated with decreased GMV in left and right nucleus accumbens in adolescents with childhood maltreatment (CM+). Top panel and bottom right panel illustrate the left (yellow color) and right (red color) nucleus accumbens regions where GMV is negatively correlated with pubertal timing in the CM+ group. Images are presented with height threshold $p < 0.001$ uncorrected across the RS mask (14641voxels).

The scatter plots of the CM*pubertal timing interaction is presented for the voxel of maximal statistical significance of the VBM analysis (MNI coordinates -12 14 -10) ; the solid lines represent the linear regression lines, blue color is CM- group and red color is CM+ group. GMV is expressed in arbitrary units. CM= childhood maltreatment; GMV = Grey Matter Volume.

Interaction between CM group, pubertal timing and behavioral traits at ages 14 and 18

There was a significant interaction of CM and pubertal timing on the frequency of emotional difficulties at age 14 ($\beta=2.29$, $p=0.011$). Maltreated adolescents with earlier onset of puberty were more likely to show emotional difficulties. There was no significant interaction of CM and pubertal timing on SDQ hyperactivity and conduct scores. However, we found a significant interaction of CM and pubertal timing on novelty seeking behaviors at ages 14 ($\beta= -7.01$; $p= 0.006$) and 18 ($\beta=-5.23$; $p=0.048$). At both ages, maltreated adolescents with earlier onset of puberty showed less novelty seeking behaviors.

Discussion – in preparation

In a large community-based sample of adolescents, we found that the interaction between CM and advanced pubertal onset was associated to both decreased GMV and blunted reactivity of reward-related regions at age 14. This interaction was also associated to an increased risk of emotional problems at age 14 and to reduced novelty seeking behaviors at both ages 14 and 18.

At age 14, the interaction between CM and pubertal timing has highlighted structural symmetrical and well delimited GMV differences in accumbens nuclei and hypothalamo-pituitary complex regions. Post-hoc analyses then revealed that, in the maltreated adolescents' group (CM+), earlier onset of puberty was negatively correlated to GMV of core structures of the reward system: bilateral accumbens areas, right orbito-frontal cortex and gyrus rectus and bilateral insular cortices. A few previous studies reported similar results in children (Hanson et al., 2010) and adolescents (Edmiston et al., 2011) although they did not consider pubertal timing. Although the GMV decrease found in left and right insular cortices do not seem specific to CM as they were not retrieved when analysing the interaction, they remain interesting. Indeed, those findings are bilateral and symatric and insular cortices are directly related to the reward system and related to childhood trauma (Clausen et al., 2019).

On the other hand, in the non maltreated adolescents' group (CM-), no association was found in reward related regions but earlier onset of puberty was positively correlated to GMV of the pituitary gland and stalk. This finding is in line with the well-established pituitary gland volume (PGV) hypertrophy during the course of puberty (Elster et al., 1990). As there is general consensus that PGV may reflect long-term HPA axis function, this result may underlie the HPA axis dysregulation that has frequently been associated to CM (see Van Voorhees and Scarpa, 2004 for a review). Indeed, it has been postulated that CM leads to initial hyperactivation of the HPA axis, which subsequently may progress to hypoactivation during the course of adolescence partly through advanced negative coupling mechanisms between HPA and HPG axis (see Ruttle et al., 2015 for a review). It can therefore be hypothesized that advanced pubertal onset and related negative coupling may lead to a diminished enlargement of PGV during the adolescence of maltreated individuals. However, some authors, using different study design, seemed to report different patterns of PGV alterations. Kaess et al. reported no PGV difference between CM groups but they studied early adolescence only (around age 12) (Kaess et al., 2018) and Ganella et al. reported PGV enlargement in maltreated girls (Ganella et al., 2015). Further explorations would, therefore, be necessary to explore this question more precisely.

Furthermore, emotional difficulties were positively correlated with pubertal timing in maltreated adolescents at age 14. These results are in line with previous reports on the increased risk for psychopathology conferred by both CM (Heleniak et al., 2016; Thornberry et al., 2001) and early pubertal timing (Kaltiala-Heino et al., 2003; Mendle et al., 2014). Since brain changes were found at age 14, it seems consistent that emotional difficulties only appear at this age. Moreover, it seems that at age 18 the effect of CM prevails over the effect of pubertal timing, which seems coherent since the specific effects of puberty are more distant in late adolescence. However, even though CM is usually associated to an increased novelty seeking (Downing and Bellis, 2009; Willner et al., 2016),

here, when considering pubertal timing, novelty seeking was negatively associated to CM at both ages 14 and 18. This can be due to the fact that this is a community based sample of healthy adolescent, more likely to have developed adaptive mechanisms than maladaptive behaviors.

Lastly, neuroimaging findings were not maintained at age 18, possibly demonstrating the importance of brain plasticity (Aoki et al., 2017) and resilience (Cicchetti and Rogosch, 2002) during adolescence. Another hypothesis is that the observed differences are the effect of an accelerated maturation of these reward-related regions due to an early stress exposure (Callaghan and Tottenham, 2016) that lead to behavioural difficulties during middle adolescence and then fall into place during late adolescence, when regulatory and executive functions become more efficient (Arain et al., 2013).

Taken together these results suggest that neural reward system is specifically altered in maltreated adolescents with an earlier pubertal onset. Moreover, in line with previous studies, they suggest that a reward system dysfunction occurs in adolescents raised in an adverse environment, leading towards potential future risk for psychopathology in those that start puberty precociously (Bloomfield et al., 2019; Goff and Tottenham, 2015). This hypothesis would support the life history theory of an accelerated developmental maturation that promote both adaptive strategies and vulnerability to psychopathology (Ellis and Del Giudice, 2019). For example, it has been suggested that growing up in an adverse environment marked by inconsistencies in the behavior of his caregivers, lead the child to learn that positive and negative reward outcomes occur at random times (Hanson et al. 2017). In such environments, there would be less value conferred to reward (Pechtel & Pizzagalli, 2013). Also, a blunted reward reactivity would most likely direct towards avoidance than approach behavior, which could be a protective adaptation in a hazardous environment (Ellis and Del Giudice, 2019). It has also been showed that maltreated children were more likely to select safe over risky choices than non maltreated controls, which seem to be a more secure choice. However, this specific behaviour is positively correlated to the frequency of depressive disorders highlighting the vulnerability associated to this potentially adaptive mechanism (Guyer et al., 2006).

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first longitudinal study to investigate the interaction between CM and pubertal timing on brain reward system structure and function in a large cohort of healthy adolescents. However, this study should be seen in the light of several limitations.

First, we presented both corrected and uncorrected results. However, our findings are mostly symmetric and well-delimited to specific regions which are consistent with our hypothesis based on the literature, and therefore are unlikely to be false positive results.

Secondly, this study is based on declarative assessments of CM and pubertal status which is questionable. However, those are commonly used and validated ways of assessing both CM and pubertal status (Gur et al., 2019). Furthermore, using the CTQ is generally associated to an under-representation than an over-representation of CM and the fact of only having selected those who declared the highest scores of CM (from moderate to severe) may reduce bias. As for the pubertal status, many debates exist and although the best way to assess a

pubertal status is to perform a physical examination by a qualified practitioner, the feasibility of this type of protocol in a large-scale study is very limited. Finally, it is important to recall that the exact timing of CM exposure was not measured here and yet it is known to be a very strong factor influencing CM developmental consequences (Fox et al., 2010). This lack of information certainly generates a bias as well as a significant variability, which could make the results less robust. However, although CM prospective studies should be more widespread, they are quite challenging to design and set up. Therefore, no causality relationship can be clearly established based on these results. In order to clarify the links between CM and pubertal timing, further longitudinal studies combining physical examination and accurate assessment of CM timing of exposure would be needed.

Overall, this study suggests that the neural reward system is specifically altered in maltreated adolescents with an earlier pubertal onset. CM prevention should be reinforced and adolescents starting puberty earlier should be monitored closely.

References

- Aoki, C., Romeo, R., and Smith, S. (2017). Adolescence as a Critical Period for Developmental Plasticity. *Brain Res.* 1654, 85–86.
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., and Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 449–461.
- Belsky, J., Steinberg, L., and Draper, P. (1991). Childhood experience, interpersonal development, and reproductive strategy: and evolutionary theory of socialization. *Child Dev.* 62, 647–670.
- Bernstein, D.P., Stein, J.A., Newcomb, M.D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., et al. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 27, 169–190.
- Bjork, J.M. (2004). Incentive-Elicited Brain Activation in Adolescents: Similarities and Differences from Young Adults. *J. Neurosci.* 24, 1793–1802.
- Bjork, J.M., Smith, A.R., Chen, G., and Hommer, D.W. (2010). Adolescents, Adults and Rewards: Comparing Motivational Neurocircuitry Recruitment Using fMRI. *PLoS ONE* 5.
- Blakemore, S.-J., Burnett, S., and Dahl, R.E. (2010). The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum. Brain Mapp.* 31, 926–933.
- Bloomfield, M.A., McCutcheon, R.A., Kempton, M., Freeman, T.P., and Howes, O. (2019). The effects of psychosocial stress on dopaminergic function and the acute stress response. *ELife* 8, e46797.
- Braams, B.R., van Duijvenvoorde, A.C.K., Peper, J.S., and Crone, E.A. (2015). Longitudinal changes in adolescent risk-taking: a comprehensive study of neural responses to rewards, pubertal development, and risk-taking behavior. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 7226–7238.
- Callaghan, B.L., and Tottenham, N. (2016). The stress acceleration hypothesis: Effects of early-life adversity on emotion circuits and behavior. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 7, 76–81.
- Cao, Z., Bennett, M., Orr, C., Icke, I., Banaschewski, T., Barker, G.J., Bokde, A.L.W., Bromberg, U., Büchel, C., Quinlan, E.B., et al. (2019). Mapping adolescent reward anticipation, receipt, and prediction error during the monetary incentive delay task. *Hum. Brain Mapp.* 40, 262–283.

- Casey, B.J., Jones, R.M., and Hare, T.A. (2008). The Adolescent Brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 111–126.
- Cicchetti, D., and Rogosch, F.A. (2002). A developmental psychopathology perspective on adolescence. *J. Consult. Clin. Psychol.* 70, 6–20.
- Clausen, A.N., Aupperle, R.L., Yeh, H.-W., Waller, D., Payne, J., Kuplicki, R., Akeman, E., and Paulus, M. (2019). Machine learning analysis of the relationships between gray matter volume and childhood trauma in a transdiagnostic community-based sample. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 4, 734–742.
- Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Domschke, K., Hohoff, C., Ohrmann, P., Bauer, J., et al. (2012). Limbic Scars: Long-Term Consequences of Childhood Maltreatment Revealed by Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging. *Biol. Psychiatry* 71, 286–293.
- Dannlowski, U., Kugel, H., Grotegerd, D., Redlich, R., Opel, N., Dohm, K., Zaremba, D., Grögler, A., Schwieren, J., Suslow, T., et al. (2016). Disadvantage of Social Sensitivity: Interaction of Oxytocin Receptor Genotype and Child Maltreatment on Brain Structure. *Biol. Psychiatry* 80, 398–405.
- De Bellis, M.D., and Keshavan, M.S. (2003). Sex differences in brain maturation in maltreatment-related pediatric posttraumatic stress disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 27, 103–117.
- Dennison, M.J., Sheridan, M.A., Busso, D.S., Jenness, J.L., Peverill, M., Rosen, M.L., and McLaughlin, K.A. (2016). Neurobehavioral markers of resilience to depression amongst adolescents exposed to child abuse. *J. Abnorm. Psychol.* 125, 1201–1212.
- Dillon, D.G., Holmes, A.J., Birk, J.L., Brooks, N., Lyons-Ruth, K., and Pizzagalli, D.A. (2009). Childhood Adversity Is Associated with Left Basal Ganglia Dysfunction During Reward Anticipation in Adulthood. *Biol. Psychiatry* 66, 206–213.
- Dong, M., Anda, R.F., Felitti, V.J., Dube, S.R., Williamson, D.F., Thompson, T.J., Loo, C.M., and Giles, W.H. (2004). The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child Abuse Negl.* 28, 771–784.
- Dorn, L.D., Susman, E.J., and Ponirakis, A. (2003). Pubertal Timing and Adolescent Adjustment and Behavior: Conclusions Vary by Rater. *J. Youth Adolesc.* 32, 157–167.
- Downing, J., and Bellis, M.A. (2009). Early pubertal onset and its relationship with sexual risk taking, substance use and anti-social behaviour: a preliminary cross-sectional study. *BMC Public Health* 9, 446.
- Dudeck, M., Vasic, N., Otte, S., Streb, J., Wingenfeld, K., Grabe, H.J., Freyberger, H.J., Schroeder, T., Von Schoenfeld, C.-E., Driessen, M., et al. (2015). Factorial Validity of the Short Form of the Childhood Trauma Questionnaire (ctq-Sf) in German Psychiatric Patients, Inmates, and University Students. *Psychol. Rep.* 116, 685–703.
- van Duijvenvoorde, A.C.K., Peters, S., Braams, B.R., and Crone, E.A. (2016). What motivates adolescents? Neural responses to rewards and their influence on adolescents' risk taking, learning, and cognitive control. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 70, 135–147.
- Edmiston, E.E., Wang, F., Mazure, C.M., Guiney, J., Sinha, R., Mayes, L.C., and Blumberg, H.P. (2011). Corticostriatal-limbic Gray Matter Morphology in Adolescents with Self-Reported Exposure to Childhood Maltreatment. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 165, 1069–1077.
- Ellis, B.J., and Del Giudice, M. (2019). Developmental Adaptation to Stress: An Evolutionary Perspective. *Annu. Rev. Psychol.* 70, 111–139.
- Ellis, B.J., and Garber, J. (2000). Psychosocial antecedents of variation in girls' pubertal timing: maternal depression, stepfather presence, and marital and family stress. *Child Dev.* 71, 485–501.

- Elster, A.D., Chen, M.Y., Williams, D.W., and Key, L.L. (1990). Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. *Radiology* *174*, 681–685.
- Farmer, R.F., and Goldberg, L.R. (2008). A Psychometric Evaluation of the Revised Temperament and Character Inventory (TCI-R) and the TCI-140. *Psychol. Assess.* *20*, 281–291.
- Figueredo, A., Vasquez, G., Brumbach, B., Schneider, S., Sefcek, J., Tal, I., Hill, D., Wenner, C., and Jacobs, W. (2006). Consilience and Life History Theory: From genes to brain to reproductive strategy. *Dev. Rev.* *26*, 243–275.
- Galvan, A., Hare, T.A., Parra, C.E., Penn, J., Voss, H., Glover, G., and Casey, B.J. (2006). Earlier Development of the Accumbens Relative to Orbitofrontal Cortex Might Underlie Risk-Taking Behavior in Adolescents. *J. Neurosci.* *26*, 6885–6892.
- Ganella, D.E., Allen, N.B., Simmons, J.G., Schwartz, O., Kim, J.H., Sheeber, L., and Whittle, S. (2015). Early life stress alters pituitary growth during adolescence—A longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology* *53*, 185–194.
- Gatzke-Kopp, L.M., Beauchaine, T.P., Shannon, K.E., Chipman, J., Fleming, A.P., Crowell, S.E., Liang, O., Aylward, E., and Johnson, L.C. (2009). Neurological Correlates of Reward Responding in Adolescents With and Without Externalizing Behavior Disorders. *J. Abnorm. Psychol.* *118*, 203–213.
- Goff, B., and Tottenham, N. (2015). Early-life adversity and adolescent depression: mechanisms involving the ventral striatum. *CNS Spectr.* *20*, 337–345.
- Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *J. Child Psychol. Psychiatry* *38*, 581–586.
- Gunnar, M.R., Wewerka, S., Frenn, K., Long, J.D., and Griggs, C. (2009). Developmental changes in hypothalamus–pituitary–adrenal activity over the transition to adolescence: Normative changes and associations with puberty. *Dev. Psychopathol.* *21*, 69–85.
- Gunnar, M.R., DePasquale, C.E., Reid, B.M., Donzella, B., and Miller, B.S. (2019). Pubertal stress recalibration reverses the effects of early life stress in postinstitutionalized children. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *116*, 23984–23988.
- Gur, R.E., Moore, T.M., Rosen, A.F.G., Barzilay, R., Roalf, D.R., Calkins, M.E., Ruparel, K., Scott, J.C., Almas, L., Satterthwaite, T.D., et al. (2019). Burden of Environmental Adversity Associated With Psychopathology, Maturation, and Brain Behavior Parameters in Youths. *JAMA Psychiatry* *76*, 966–975.
- Guyer, A.E., Kaufman, J., Hodgdon, H.B., Masten, C.L., Jazbec, S., Pine, D.S., and Ernst, M. (2006). Behavioral alterations in reward system function: The role of childhood maltreatment and psychopathology. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* *45*, 1059–1067.
- Haber, S.N., and Knutson, B. (2010). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology* *35*, 4–26.
- Hanson, J.L., Chung, M.K., Avants, B.B., Shirtcliff, E.A., Gee, J.C., Davidson, R.J., and Pollak, S.D. (2010). Early Stress Is Associated with Alterations in the Orbitofrontal Cortex: A Tensor-Based Morphometry Investigation of Brain Structure and Behavioral Risk. *J. Neurosci.* *30*, 7466–7472.
- Hanson, J.L., Hariri, A.R., and Williamson, D.E. (2015). Blunted ventral striatum development in adolescence reflects emotional neglect and predicts depressive symptoms. *Biol. Psychiatry* *78*, 598–605.
- Hanson, J.L., Albert, D., Iselin, A.-M.R., Carré, J.M., Dodge, K.A., and Hariri, A.R. (2016). Cumulative stress in childhood is associated with blunted reward-related brain activity in adulthood. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* *11*, 405–412.

- Heleniak, C., Jenness, J.L., Vander Stoep, A., McCauley, E., and McLaughlin, K.A. (2016). Childhood Maltreatment Exposure and Disruptions in Emotion Regulation: A Transdiagnostic Pathway to Adolescent Internalizing and Externalizing Psychopathology. *Cogn. Ther. Res.* *40*, 394–415.
- Herzberg, M.P., and Gunnar, M.R. (2020a). Early life stress and brain function: Activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *Neuroimage* *209*, 116493.
- Herzberg, M.P., and Gunnar, M.R. (2020b). Early life stress and brain function: Activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *NeuroImage* *209*, 116493.
- Holz, N.E., Boecker-Schlier, R., Buchmann, A.F., Blomeyer, D., Jennen-Steinmetz, C., Baumeister, S., Plichta, M.M., Cattrell, A., Schumann, G., Esser, G., et al. (2016). Ventral striatum and amygdala activity as convergence sites for early adversity and conduct disorder. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*
- Huang, B., Biro, F.M., and Dorn, L. (2009). Determination of Relative Timing of Pubertal Maturation through Ordinal Logistic Modeling: Evaluation of Growth and Timing Parameters. *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.* *45*, 383–388.
- Jensen, P.S., Mrazek, D., Knapp, P.K., Steinberg, L., Pfeffer, C., Schowalter, J., and Shapiro, T. (1997). Evolution and revolution in child psychiatry: ADHD as a disorder of adaptation. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* *36*, 1672–1679; discussion 1679-1681.
- Kaess, M., Whittle, S., O'Brien-Simpson, L., Allen, N.B., and Simmons, J.G. (2018). Childhood maltreatment, pituitary volume and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis – Evidence for a maltreatment-related attenuation. *Psychoneuroendocrinology* *98*, 39–45.
- Kaltiala-Heino, R., Marttunen, M., Rantanen, P., and Rimpelä, M. (2003). Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. *Soc. Sci. Med.* *57*, 1055–1064.
- Knutson, B., Adams, C.M., Fong, G.W., and Hommer, D. (2001). Anticipation of Increasing Monetary Reward Selectively Recruits Nucleus Accumbens. *J. Neurosci.* *21*, RC159.
- Lamm, C., Benson, B.E., Guyer, A.E., Perez-Edgar, K., Fox, N.A., Pine, D.S., and Ernst, M. (2014). Longitudinal study of striatal activation to reward and loss anticipation from mid-adolescence into late adolescence/early adulthood. *Brain Cogn.* *89*, 51–60.
- Li, L., Denholm, R., and Power, C. (2014). Child maltreatment and household dysfunction: associations with pubertal development in a British birth cohort. *Int. J. Epidemiol.* *43*, 1163–1173.
- Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A., and Burdette, J.H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* *19*, 1233–1239.
- Martinez, D., Slifstein, M., Broft, A., Mawlawi, O., Hwang, D.-R., Huang, Y., Cooper, T., Kegeles, L., Zarah, E., Abi-Dargham, A., et al. (2003). Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* *23*, 285–300.
- McLaughlin, K.A., Green, J.G., Gruber, M.J., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., and Kessler, R.C. (2012). Childhood Adversities and First Onset of Psychiatric Disorders in a National Sample of US Adolescents. *Arch. Gen. Psychiatry* *69*, 1151–1160.
- Mehta, M.A., Gore-Langton, E., Golembo, N., Colvert, E., Williams, S.C.R., and Sonuga-Barke, E. (2009). Hyporesponsive Reward Anticipation in the Basal Ganglia following Severe Institutional Deprivation Early in Life. *J. Cogn. Neurosci.* *22*, 2316–2325.
- Mendle, J., Leve, L.D., Ryzin, M.V., and Natsuaki, M.N. (2014). Linking Childhood Maltreatment with Girls' Internalizing Symptoms: Early Puberty as a Tipping Point. *22*.

- Mendle, J., Ryan, R.M., and McKone, K.M. (2016). Early Childhood Maltreatment and Pubertal Development: Replication in a Population-Based Sample. *J. Res. Adolesc. Off. J. Soc. Res. Adolesc.* 26, 595–602.
- Mueller, S.C., Hardin, M.G., Korelitz, K., Daniele, T., Bemis, J., Dozier, M., Peloso, E., Maheu, F., Pine, D.S., and Ernst, M. (2012). Incentive effect on inhibitory control in adolescents with early-life stress: an antisaccade study. *Child Abuse Negl.* 36, 217–225.
- Noll, J.G., Trickett, P.K., Long, J.D., Negriff, S., Susman, E.J., Shalev, I., Li, J.C., and Putnam, F.W. (2017). Childhood Sexual Abuse and Early Timing of Puberty. *J. Adolesc. Health* 60, 65–71.
- Norman, R.E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., and Vos, T. (2012). The Long-Term Health Consequences of Child Physical Abuse, Emotional Abuse, and Neglect: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 9.
- Novick, A.M., Levandowski, M.L., Laumann, L.E., Philip, N.S., Price, L.H., and Tyrka, A.R. (2018). The Effects of Early Life Stress on Reward Processing. *J. Psychiatr. Res.* 101, 80–103.
- Oyola, M.G., and Handa, R.J. (2017). Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress* 20, 476–494.
- Paivio, S.C., and Cramer, K.M. (2004). Factor structure and reliability of the Childhood Trauma Questionnaire in a Canadian undergraduate student sample. *Child Abuse Negl.* 28, 889–904.
- Pechtel, P., and Pizzagalli, D.A. (2011). Effects of Early Life Stress on Cognitive and Affective Function: An Integrated Review of Human Literature. *Psychopharmacology (Berl.)* 214, 55–70.
- Romeo, R.D., Bellani, R., Karatsoreos, I.N., Chhua, N., Vernov, M., Conrad, C.D., and McEwen, B.S. (2006). Stress History and Pubertal Development Interact to Shape Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Plasticity. *Endocrinology* 147, 1664–1674.
- Ruttle, P.L., Shirtcliff, E.A., Armstrong, J.M., Klein, M.H., and Essex, M.J. (2015). Neuroendocrine Coupling across Adolescence and the Longitudinal Influence of Early Life Stress. *Dev. Psychobiol.* 57, 688–704.
- Sato, S.M., Schulz, K.M., Sisk, C.L., and Wood, R.I. (2008). Adolescents and Androgens, Receptors and Rewards. *Horm. Behav.* 53, 647–658.
- Schneider, S., Peters, J., Bromberg, U., Brassens, S., Miedl, S.F., Banaschewski, T., Barker, G.J., Conrod, P., Flor, H., Garavan, H., et al. (2012). Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse. *Am. J. Psychiatry* 169, 39–46.
- Schultz, W. (1999). The Reward Signal of Midbrain Dopamine Neurons. *Physiology* 14, 249–255.
- Silverman, M.H., Jedd, K., and Luciana, M. (2015). Neural Networks Involved in Adolescent Reward Processing: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies. *NeuroImage* 122, 427–439.
- Stringaris, A., Vidal-Ribas Belil, P., Artiges, E., Lemaitre, H., Gollier-Briant, F., Wolke, S., Vulser, H., Miranda, R., Penttilä, J., Struve, M., et al. (2015). The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence: Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *Am. J. Psychiatry* 172, 1215–1223.
- Takiguchi, S., Fujisawa, T.X., Mizushima, S., Saito, D.N., Okamoto, Y., Shimada, K., Koizumi, M., Kumazaki, H., Jung, M., Kosaka, H., et al. (2015). Ventral striatum dysfunction in children and adolescents with reactive attachment disorder: functional MRI study. *BJPsych Open* 1, 121–128.
- Teicher, M.H., and Samson, J.A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am. J. Psychiatry* 170, 1114–1133.

- Teicher, M.H., Samson, J.A., Anderson, C.M., and Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat. Rev. Neurosci.* *17*, 652–666.
- Thornberry, T.P., Ireland, T.O., and Smith, C.A. (2001). The importance of timing: The varying impact of childhood and adolescent maltreatment on multiple problem outcomes. *Dev. Psychopathol.* *13*, 957–979.
- Toufexis, D., Rivarola, M.A., Lara, H., and Viau, V. (2014). Stress and the Reproductive Axis. *J. Neuroendocrinol.* *26*, 573–586.
- Tyborowska, A., Volman, I., Niermann, H.C.M., Pouwels, J.L., Smeekens, S., Cillessen, A.H.N., Toni, I., and Roelofs, K. (2018). Early-life and pubertal stress differentially modulate grey matter development in human adolescents. *Sci. Rep.* *8*, 9201.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., and Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage* *15*, 273–289.
- Ugwu, I.D., Amico, F., Carballedo, A., Fagan, A.J., and Frodl, T. (2015). Childhood adversity, depression, age and gender effects on white matter microstructure: a DTI study. *Brain Struct. Funct.* *220*, 1997–2009.
- Urošević, S., Collins, P., Muetzel, R., Schissel, A., Lim, K.O., and Luciana, M. (2015). Effects of reward sensitivity and regional brain volumes on substance use initiation in adolescence. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* *10*, 106–113.
- Van Leijenhorst, L., Zanolie, K., Van Meel, C.S., Westenberg, P.M., Rombouts, S.A.R.B., and Crone, E.A. (2010). What motivates the adolescent? Brain regions mediating reward sensitivity across adolescence. *Cereb. Cortex N. Y. N* *20*, 61–69.
- Van Voorhees, E., and Scarpa, A. (2004). The effects of child maltreatment on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Trauma Violence Abuse* *5*, 333–352.
- Walker, E.A., Unutzer, J., Rutter, C., Gelfand, A., Saunders, K., VonKorff, M., Koss, M.P., and Katon, W. (1999). Costs of Health Care Use by Women HMO Members With a History of Childhood Abuse and Neglect. *Arch. Gen. Psychiatry* *56*, 609.
- Willner, C.J., Gatzke-Kopp, L.M., and Bray, B.C. (2016). The Dynamics of Internalizing and Externalizing Comorbidity Across the Early School Years. *Dev. Psychopathol.* *28*, 1033–1052.

Synthèse Publication 1

Chez les adolescents ayant subi de la maltraitance infantile, plus la puberté est survenue précocement moins le système de récompense sera volumineux à 14 ans. A 18 ans, il n'existe plus de différence structurale ni fonctionnelle entre les groupes témoignant de la plasticité cérébrale majeure existant durant l'adolescence. Il existe également chez les adolescents maltraités présentant une puberté avancée une majoration des difficultés émotionnelles à 14 ans ainsi qu'une diminution des comportements d'approche et de recherche de nouveauté à 14 et 18 ans.

Ces résultats semblent confirmer l'hypothèse de théorie des histoires de vie d'une accélération de maturation liée à la maltraitance infantile qui conférerait à la fois adaptation et vulnérabilité. En effet, la dimension adaptative de diminution de conduites de recherche de nouveauté et d'approche retrouvée à 14 et 18 ans semble contrebalancée par une vulnérabilité à développer des troubles émotionnels à 14 ans.

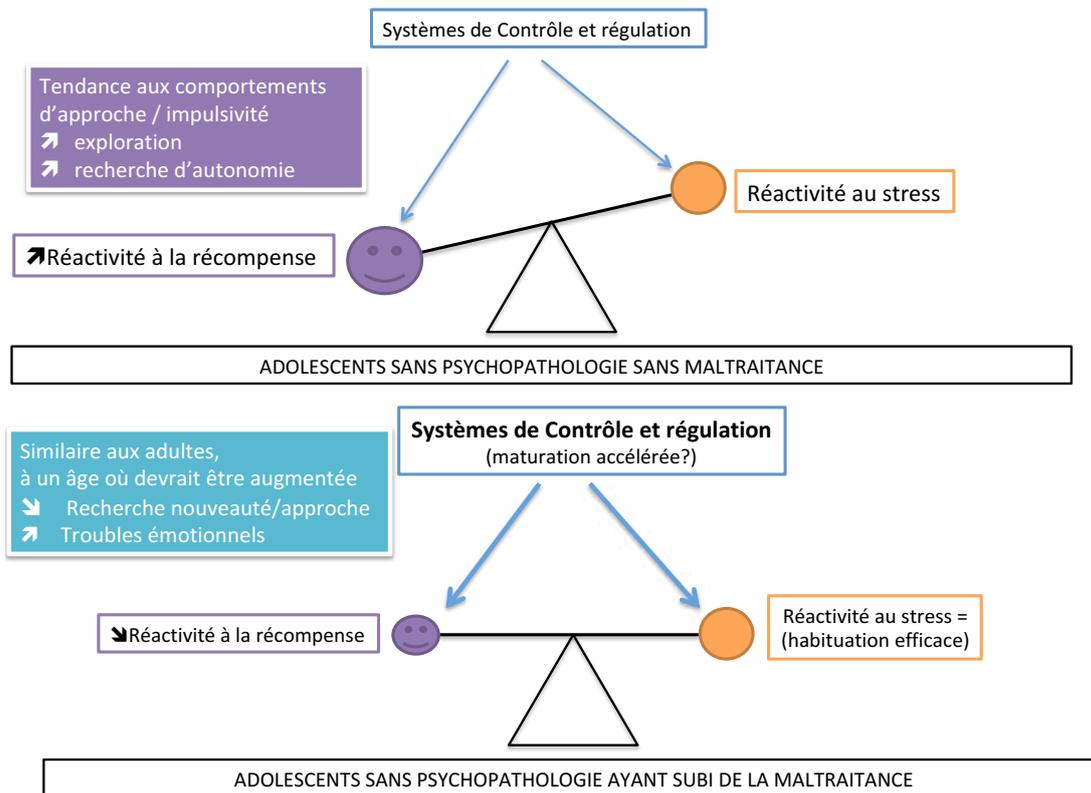


Figure 20: Proposition de modélisation de la balance entre comportements d'approche et de retrait sur la base du modèle triadique (Ernst et al., 2006) chez les adolescents sans psychopathologie ayant subi de la maltraitance infantile. Alors que la réactivité à la récompense est généralement augmentée en milieu d'adolescence, les adolescents ayant subi de la maltraitance infantile présenteraient une diminution de réactivité. Cette diminution est d'autant plus nette que l'accélération de maturation est marquée, témoignant potentiellement à la fois d'une accélération de la maturation du système de récompense qui réagit 'comme à l'âge adulte' et des systèmes de contrôle modérant la réactivité à la récompense.

PARTIE 3. Modèle de psychopathologie liée à la maltraitance infantile: le Trouble de Personnalité Borderline (TPB)

A. Introduction

Le Trouble de Personnalité Borderline (TPB) à l'adolescence est d'un intérêt particulier pour l'étude des conséquences développementales possibles de la maltraitance infantile et du trouble des liens d'attachement précoce qu'elle induit. Il existe en effet un lien très important entre l'exposition aux stress précoces et la survenue du TPB bien qu'aucune causalité ne soit clairement établie et les troubles de l'attachement sont extrêmement fréquents chez les patients TPB (Agrawal et al., 2004). De plus, il existe une dimension profondément développementale du TPB dont les modèles étiopathogénique récents confirment l'interaction de vulnérabilités psychologiques personnelles telles que l'impulsivité ou la réactivité émotionnelle avec des facteurs de risque sociaux tels qu'un environnement "invalidant" ou disqualifiant (Crowell et al., 2009). C'est également un trouble dont l'évolution au cours du temps, marquée par la rémission, laisse penser que la maturation de certains systèmes d'adaptation, tels que les capacités de régulation émotionnelle, est en jeu (Ng et al., 2019).

Le TPB est un trouble grave et complexe caractérisé par des sautes d'humeur rapides et sévères, une impulsivité incontrôlable et des comportements d'auto-mutilation (American Psychiatric Association, 2013). Des premières définitions du trouble jusqu'aux critères diagnostiques les plus récents, le TPB se caractérise également par des relations interpersonnelles instables marquées par la crainte d'un abandon réel ou imaginé correspondant à une relation d'objet dite anaclitique ou un mode d'attachement insécuré, ainsi que par un défaut majeur de tolérance à l'angoisse et un vécu chronique de vide (cf critères diagnostiques DSM ci-dessous). La survenue possible de symptômes psychotiques transitoires en situation d'angoisse aiguë est également en lien avec la définition originelle de TPB ou trouble de personnalité limite: "à la limite" entre névrose et psychose (Bergeret, 1970).

Après avoir été longtemps débattue, la pertinence du diagnostic de TPB chez les adolescents est maintenant largement acceptée (Paris, 2004; Chanen et al., 2020, Greenfield et al., 2015). La prévalence du TPB est de près de 3% dans la population générale des adolescents, de 11% chez les patients ambulatoires psychiatriques et jusqu'à 78% chez les adolescents suicidaires reçus aux urgences (Guilé et al., 2018). La sévérité du trouble est également liée à la forte prévalence du suicide: jusqu'à 10% des patients TPB meurent par suicide, ce qui est presque 50 fois plus élevé que le taux dans la population générale (Lieb et al., 2004).

Critères diagnostiques de TPB selon le DSM-5 (2013)

Mode général d'*instabilité* des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects avec une *impulsivité* marquée, s'associant à au moins cinq des manifestations suivantes :

- (1) Efforts effrénés pour éviter les abandons réels ou imaginaires
- (2) Mode de relations interpersonnelles instables et intenses caractérisées par l'alternance entre les positions extrêmes d'idéalisation excessive et de dévalorisation
- (3) Perturbation de l'identité : instabilité marquée et persistante de l'image ou de la notion de soi (ex.: retournements brutaux de l'image de soi, bouleversements des objectifs, des valeurs et des désirs professionnels; des changements soudains d'idées et de projets, ou concernant l'identité sexuelle)
- (4) Impulsivité dans au moins deux domaines potentiellement dommageables pour le sujet (ex. : dépenses, sexualité, toxicomanie, conduite dangereuse)
- (5) Répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'automutilations
- (6) Instabilité affective due à une réactivité marquée de l'humeur (ex. : dysphorie épisodique intense, irritabilité ou anxiété durant habituellement quelques heures)
- (7) Vécu chronique de vide
- (8) Colères intenses et inappropriées ou difficulté à contrôler sa colère
- (9) Survenue transitoire dans des situations de stress d'une idéation persécutoire ou de symptômes dissociatifs sévères.

Afin de décrire le TPB au cours de l'adolescence, nous nous sommes basés sur l'étude clinique d'une cohorte d'adolescents ayant réalisé une tentative de suicide publiée dans la revue *BMC Psychiatry* en Novembre 2020 (Partie A).

Publication 2: Borderline personality disorder and prior suicide attempts define a severity gradient in hospitalized adolescent suicide attempters. Aveline Aouidad, David Cohen, Bojan Mirkovic, Hugues Pellerin, Sébastien de la Rivière, Angèle Consoli, Priscille Gérardin, Jean-Marc Guilé. *BMC Psychiatry*. 2020 Nov 4;20(1):525.

Afin de préciser les liens entre système de stress et TPB, nous nous sommes basés sur:

- une revue de la littérature des intrications entre TPB, exposition au stress et réactivité au stress publiée dans la revue *Frontiers in Psychology* en Novembre 2017 (Partie B).

Publication 3: How do Stress Exposure and Stress Regulation relate to Borderline Personality Disorder? Bourvis N, Aouidad A, Cabelguen C, Xavier J. *Front Psychol*. 2017 Nov 30; 8:2054.

- et une étude expérimentale multimodale d'élicitation du stress, volet 'élicitation du stress' du projet ADOLIMIS, dont les résultats ont été publiés dans *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* en Novembre 2020 (Partie C).

Publication 4: Adolescents with borderline personality disorder show a higher response to stress but a lack of self-perception: evidence through affective computing. Nadège Bourvis, Aveline Aouidad, Michel Spodenkiewicz, Giuseppe Palestra, Jonathan Aigrain, Axel Baptista, Jean-Jacques Benoliel, Mohamed Chetouani, David Cohen. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Sep 4:110095

Afin d'approfondir la connaissance des bases neuronales qui sous-tendent le TPB et les interactions entre systèmes de récompense et système de stress durant l'adolescence chez ces patients, nous décrivons une étude clinique en cours de recrutement, le volet 'imagerie' du projet ADOLIMIS: Etude multimodale de la régulation émotionnelle et de l'impulsivité chez les ADOlescents présentant un fonctionnement LIMite : réactivité au Stress et Imagerie anatomique et fonctionnelle (Partie D).

B. Description du TPB : étude de cohorte

d'adolescents ayant commis une tentative de suicide

1. Contexte

Comme indiqué précédemment le TPB se caractérise par une fréquence élevée de tentatives de suicide (TS) au cours de la maladie et une mortalité très élevée au suicide. Ce diagnostic est donc très représenté chez les adolescents reçus aux urgences après une TS, appelés 'suicidants', ce qui rend cette population particulièrement intéressante pour l'étude de ce trouble.

Dans cette étude, nous avons cherché à caractériser une population d'adolescents TPB selon qu'ils étaient primo-suicidants ou avaient déjà réalisé une ou plusieurs TS, appelés ici: 'multi-suicidants', par comparaison à des adolescents suicidants sans TPB. Ceci avait pour double objectif d'améliorer la connaissance du TPB à cet âge et également de définir de nouvelles pistes de préventions des TS à l'adolescence. Le nombre de TS réalisées au cours de la vie et la présence d'un diagnostic de TPB étant, en effet, deux facteurs de risque majeur de mourir par suicide (Greenfield et al., 2015; Yen et al., 2003), il était intéressant d'examiner leur interaction.

Certains des principaux symptômes du TPB sont des facteurs de risque indépendants connus des TS (Brent et al., 1993; Hawton et al., 2012). L'impulsivité a, par exemple, été considérée comme un facteur précipitant de TS chez les patients atteints de TPB (Barteček et al., 2019). Cependant, on ne sait pas si c'est l'impulsivité en elle-même ou son association avec d'autres dimensions du TPB qui est plus susceptible de conduire à des comportements suicidaires. De même, les patients TPB sont connus pour souffrir d'une réactivité émotionnelle accrue aux événements stressants qui peut elle aussi favoriser la survenue de TS (Consoli et al., 2015; Linehan et al., 2015; Sharp et al., 2012). Il a également été montré que des antécédents de comportements suicidaires pendant l'adolescence augmentent de façon indépendante le risque à la fois de TS subséquente de près de 4 fois (Miranda et al., 2008) et de décès par suicide de plus de 22 fois (Castellví et al., 2017). Par ailleurs, on sait également que les multi-suicidants présentent des caractéristiques cliniques distinctes tels que des niveaux accrus de dépression et de désespoir, un nombre accru de comorbidités psychiatriques et des niveaux de fonctionnement inférieurs à ceux des tentatives simples (Forman et

al., 2004; Stein et al., 1998). Mais il existe peu d'études portant spécifiquement sur les adolescents et les études disponibles n'exploreraient pas le diagnostic de TPB (Brezo et al., 2008; Esposito et al., 2003; Miranda et al., 2008).

Sur la base de ces résultats, nous avons divisé un large échantillon d'adolescents suicidants selon diagnostic de TPB et le nombre de TS (primo et multi-suicidants) et comparé les caractéristiques sociodémographiques, les comportements suicidaires, les comorbidités psychiatriques, les dimensions psychopathologiques et les événements de vie négatifs entre ces groupes.

Les objectifs de cette étude étaient:

1) de déterminer si les populations de primo-suicidants et de multi-suicidants avec TPB différaient des suicidants sans TPB;

et 2) de caractériser les multi-suicidants sur le plan socio-démographique, les comorbidités cliniques et les dimensions psychopathologiques. Ceci dans le but d'aider les cliniciens à mieux évaluer le risque suicidaire et à pouvoir cibler des stratégies de prévention chez les adolescents.

À notre connaissance, il s'agissait de la première étude comparant de populations d'adolescents sur la base du diagnostic de TPB et du nombre de tentative de suicide réalisées.

2. Participants et Méthodes

320 adolescents âgés de 11 à 17 ans (83% filles, 17% garçons) et hospitalisés après une TS ont été inclus dans une étude multicentrique française.

Les groupes d'intérêt ont été définis à l'aide du nombre de TS antérieures (> 1 TS antérieure = multi-suicidant) et le diagnostic de TPB établi à partir des données cliniques disponibles et confirmé par l'auto-questionnaire abrégé pour adolescents de diagnostique du TPB (Ab-DIB) (Annexe 5). Ont été évalués : la sévérité des idées suicidaires, la fréquence des comportements d'auto-mutilation non-suicidaires (ANS ou NSSI pour non-suicidal self-injury), les comorbidités psychiatriques, le niveau de fonctionnement global, l'abus de substances, l'intensité des affects dépressifs et du désespoir (projections négatives concernant l'avenir), l'impulsivité, le style d'attachement: sûr ou insûr et les événements de vie négatifs (Description des variables en Annexe 6).

□ Analyses Statistiques

La population a été divisée en trois groupes: les primo-suicidants sans TPB (non-TPB-SA), les primo-suicidants avec TPB (TPB-SA) et les multi-suicidants avec TPB

(TPB-MA). Parce que le nombre de multi-suicidants sans TPB était limité à 7 participants (2,2% de l'échantillon total), nous avons décidé de les exclure des analyses. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour examiner la validité de cette décision. Une analyse univariée a d'abord été réalisée pour décrire et comparer les caractéristiques cliniques des trois groupes. Puis une régression logistique multinomiale a été menée pour expliquer la classification des groupes basée sur des variables cliniques explicatives.

3. Résultats

Trois cents deux participants ont été inclus dans les analyses: 80 (26,5%) non-TPB-SA, 127 (42%) TPB-SA et 95 (31,2%) TPB-MA.

Lors de l'analyse univariée, dix-neuf variables différaient significativement entre les groupes. Pour toutes ces différences univariées, nous avons trouvé un gradient de sévérité, le groupe non-TPB-SA étant le moins sévère et le groupe TPB-MA étant le plus sévère, et ce quelle que soit la variable considérée.

Le modèle de régression logistique multinomiale était significatif et l'effet unique de toutes les variables prédictives a pu être évalué avec leurs odds ratio [OR] correspondants, les intervalles de confiance à 95% [IC] et les valeurs de p.

Caractéristiques des primo-suicidants TPB vs non-TPB (TPB-SA vs non-TPB-SA):

Les diagnostics de trouble oppositionnel avec provocation et de trouble des conduites (ODD/CD) conféraient une probabilité presque cinq fois plus élevée de faire partie du groupe TPB-SA ([OR] 4,84, [IC] 1,24–18,87; $p = 0,023$). Etaient également significativement associés au groupe TPB-SA: un niveau plus élevé de sévérité suicidaire ($p < 0,001$), d'abus de substances ($p = 0,019$) et un meilleur niveau de fonctionnement ($p = 0,012$). Bien qu'aucune association n'ait été retrouvée entre TPB et le diagnostic de dépression (MDD), une augmentation de 1 point de l'intensité dépressive à la BDI-II était associée à une probabilité 1,18 fois plus élevée de faire partie du groupe TPB-SA ($p < 0,001$). Enfin, le sexe féminin avait tendance à être associé au TPB-SA ($p = 0,053$).

Caractéristiques du groupe le plus sévère: les multi-suicidants avec TPB:

Les diagnostics de trouble anxieux conféraient presque quatre fois plus de risque d'appartenir au groupe TPB-MA ([OR] 3,75, [IC] 1,26–11,19; $p = 0,018$). Les diagnostics ODD / CD avait également tendance à être associé au groupe TPB-MA ([OR] 3,68, [CI] 0,83-16,20; $p = 0,085$). La fréquence des ANS conféraient un risque presque quatre fois plus élevées d'appartenir au groupe TPB-MA ([OR] 3,91, [IC]

1,43-10,71; $p = 0,008$). Des niveaux plus élevés de sévérité suicidaire ($p < 0,001$) et une augmentation des abus de substances ($p = 0,004$) étaient significativement associés au groupe TPB-MA. Bien qu'aucune association n'ait été trouvée avec le diagnostic de dépression (MDD), une augmentation de 1 point de l'intensité dépressive à la BDI-II était associée à une probabilité 1,19 fois plus élevée d'appartenir au groupe TPB-MA ($P < 0,001$). Enfin, les individus du groupe TPB-MA étaient significativement plus jeunes lors de leur première TS ($P = 0,015$).

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre les groupes et les variables familiales ou d'événements de vie négatifs.

4. Discussion

Premièrement, un gradient de sévérité a été mis en évidence entre les 3 groupes avec un effet additif du TPB sur la sévérité clinique et suicidaire déjà conférée par des antécédents de TS (non-TPBSA < TPB-SA < TPB-MA) sur les comorbidités catégorielles et dimensionnelles, les caractéristiques suicidaires et le niveau de fonctionnement. Deuxièmement, nos résultats confirment que les adolescents suicidants courent un risque élevé de souffrir de TPB (prévalence de 73,5% contre 44,7% pour l'épisode dépressif majeur (MDD)). Ce résultat vient conforter la pertinence de l'évaluation systématique du trouble borderline chez les adolescents admis aux urgences après une TS (Greenfield et al., 2015). Troisièmement, conformément à la littérature, les résultats confirment que le trouble borderline chez les adolescents tentant de se suicider est fortement comorbide à la fois avec des troubles externalisés, tels que le trouble oppositionnel avec provocation, les troubles des conduites et les abus de substances, et internalisés, tels que les troubles anxieux et la dépression (Ha et al., 2014; Yen et al., 2013). Quatrièmement, le groupe le plus sévère des multi-suicidants avec TPB (TPB-MA) était associé à un âge plus jeune à la première TS, à une fréquence augmentée d'ANS et d'antécédent de troubles anxieux. Ainsi bien que les ANS soient l'un des critères diagnostiques du trouble borderline, leur fréquence permet de distinguer les primo-suicidants des multi-suicidants. Ces résultats confirment que les ANS et les troubles anxieux de l'enfant sont des prédicteurs importants de tentatives de suicide multiples et sont fortement associés au diagnostic ultérieur de TPB (Cooper et al., 2005; Rudd et al., 2004). Enfin, dans cet échantillon de patients sévères, l'impulsivité et les événements de vie négatifs ne prédisaient pas l'appartenance au groupe. Cette constatation va à l'encontre de l'affirmation généralement acceptée selon laquelle l'impulsivité médiate la relation

entre le trouble borderline et les tentatives de suicide (Soloff et al., 2014; Terzi et al., 2017). Cela pourrait soutenir l'hypothèse selon laquelle l'impulsivité, en favorisant l'exposition aux facteurs de stress, agirait plutôt comme un potentialisateur de l'anxiété (Witte et al., 2008). L'absence de différence dans le nombre d'événements de vie négatifs entre les groupes pourrait conforter le fait que le stress chronique et les tracas quotidiens semblent être plus prédictifs de la gravité du suicide que des événements aigus (Smith et al., 2008). En outre, certains auteurs ont mis en évidence que certains événements de vie négatif protégeaient les patients TPB du passage à l'acte suicidaire (Huỳnh et al., 2016). Ils ont émis l'hypothèse que le fait d'avoir à faire face à des événements de vie importants pourrait aider les patients atteints de TPB à paradoxalement mieux s'adapter (Huỳnh et al., 2016), car ils seraient contraints de «s'organiser» autour de cet événement de la vie.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à comparer à la fois les antécédents de tentatives de suicide et le trouble borderline chez les adolescents tentateurs de suicide. L'étude était basée sur un large échantillon de jeunes adolescents hospitalisés et propose une nouvelle catégorisation des adolescents tentant de se suicider. Cependant, cette étude souffre de plusieurs limitations. Premièrement, il est important de rappeler que cet échantillon ne comprenait que des adolescents hospitalisés ayant récemment tenté de se suicider et ayant accepté de participer, ce qui peut limiter la généralisation des résultats. Deuxièmement, la conception transversale de l'étude ne permet aucune interprétation prédictive des résultats et la conception exploratoire de l'étude ne permet aucune conclusion explicative. Troisièmement, il est important de noter qu'en raison de la taille limitée du groupe multi-suicidants non-TPB (N = 7), nous n'avons pu aborder complètement la question des interactions entre le TPB et le nombre de TS. Enfin, il est également important de considérer que l'auto-évaluation peut entraîner un biais de rappel potentiel ou une sous-représentation concernant à la fois les événements de vie négatifs et les symptômes cliniques.

5. Conclusion et perspectives

Le dépistage du TPB et des tentatives de suicide antérieures permet de distinguer différents sous-groupes à risque chez les adolescents suicidants. Les résultats confirment la relation étroite entre le TPB, l'intensité des symptômes dépressifs et les tentatives de suicide répétées à l'adolescence. Les analyses ont révélé un gradient de gravité caractérisé par un effet additif du TPB sur la gravité clinique et suicidaire déjà conférée par des antécédents de TS. De plus, les résultats ont permis de caractériser

les adolescents à haut risque par: apparition précoce de comportements suicidaires (c.-à-d. ≤ 14 ans), antécédents de trouble anxieux et d'ANS. Des études futures pourraient explorer l'efficacité du renforcement des interventions précoces sur le trouble anxieux et le ANS dans la prévention du risque de suicide chez les adolescents.

6. Publication 2

Borderline personality disorder and prior suicide attempts define a severity gradient in hospitalized adolescent suicide attempters. Aveline Aouidad, David Cohen, Bojan Mirkovic, Hugues Pellerin, Sébastien de la Rivière, Angèle Consoli, Priscille Gérardin, Jean-Marc Guilé. *BMC Psychiatry*. 2020 Nov 4;20(1):525.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Borderline personality disorder and prior suicide attempts define a severity gradient among hospitalized adolescent suicide attempters



Aveline Aouidad^{1*}, David Cohen², Bojan Mirkovic³, Hugues Pellerin¹, Sébastien Garny de La Rivière⁴, Angèle Consoli¹, Priscille Gérardin³ and Jean-Marc Guilé⁴

Abstract

Background: Borderline personality disorder (BPD) and history of prior suicide attempt (SA) have been shown to be high predictors for subsequent suicide. However, no previous study has examined how both factors interact to modify clinical and suicide severity among adolescents.

Methods: This study presents a comprehensive assessment of 302 adolescents (265 girls, mean age = 14.7 years) hospitalized after a SA. To test clinical interactions between BPD and history of prior SA, the sample was divided into single attempters without BPD (non-BPD-SA, $N = 80$), single attempters with BPD (BPD-SA, $N = 127$) and multiple attempters with BPD (BPD-MA, $N = 95$).

Results: Univariate analyses revealed a severity gradient among the 3 groups with an additive effect of BPD on the clinical and suicide severity already conferred by a history of SA. This gradient encompassed categorical (anxiety and conduct disorders and non-suicidal-self-injury [NSSI]) and dimensional comorbidities (substance use and depression severity) and suicide characteristics (age at first SA).

According to regression analyses, the BPD-MA group that was associated with the most severe clinical presentation also showed specific features: the first SA at a younger age and a higher prevalence of non-suicidal self-injury (NSSI) and anxiety disorders. The BPD-MA group was not associated with higher impulsivity or frequency of negative life events.

Conclusions: Based on these findings and to improve youth suicide prevention, future studies should systematically consider BPD and the efficacy of reinforcing early interventions for anxiety disorders and NSSI.

Keywords: Borderline personality disorder, Suicide attempt, Adolescents, Anxiety disorder, Non-suicidal self-injury, Inpatients

* Correspondence: aveline.aouidad@aphp.fr

¹Hopital Universitaire Pitie Salpetriere, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Suicide is the second leading cause of death among youth in the United States and most European countries and is responsible for up to 16% of deaths among 15- to 24-year-old individuals in Europe [1, 2]. Preventing the repetition of suicide attempts (SAs) among adolescents is a fundamental issue because it is a significant risk factor for future completed suicide [3, 4]. Many causes leading adolescents to attempt suicide have been studied, but their specific implications and relationships remain unclear. Identifying high-risk groups among self-harmers may help elucidate the interactions between factors leading adolescents to attempt suicide [5].

Borderline personality disorder (BPD) and history of suicidal behaviors have both independently been shown to be high predictors for subsequent SAs among adults and adolescents [3, 6–8]. However, no previous study has examined how both factors interact to modify the risk for repeated attempts among adolescents and whether other clinical or demographic characteristics could reduce or enhance the risks associated with these factors. Indeed, although several studies aimed to identify the risk factors for repeated suicide attempts in adults suffering from BPD, no studies in adolescents considered these two factors [9–13]. BPD is a severe mental illness characterized by emotional and relational instability, impulsivity, non-suicidal self-injury (NSSI) and suicidal behaviors, that begins in adolescence and affects up to 11–22% of adolescent outpatients [14–16]. It is associated with a very high lifetime risk for suicide, with a standardized mortality rate found to be 45 times higher than in general population [17].

Using a categorical approach, BPD is considered to confer an additional risk for SAs relative to major depressive disorder (MDD), both among adults and adolescents [7, 8, 18]. Nevertheless it is still unclear what dimensionally prevails in the association between BPD and SAs. Indeed, some of BPD core symptoms, are known independent risk factors for SAs [5, 19, 20]. For example, impulsivity has been considered a precipitating factor for SA among patients with BPD [21–23]. But it is not known whether it is impulsivity in itself or its association with other BPD dimensions that is more likely to lead to suicidal behaviors. Similarly, BPD patients are known to suffer from an enhanced emotional reactivity to stressful events that may provoke SAs [18, 24–27]. Studying BPD more precisely in adolescents may therefore be an important step to better delineate the risk of repeated SAs.

In addition, a history of suicidal behaviors during adolescence has been shown to independently increase the risk for both subsequent SA by almost 4-fold [3] and for suicide-related death by more than 22-fold [6]. Multiple attempters have also been shown to present

distinctive clinical features that may justify additional prevention and treatment. They exhibit increased levels of depression and hopelessness, increased numbers of psychiatric comorbidities and lower levels of functioning than single attempters [3, 28–30]. However, only a few studies have focused on adolescent multiple attempters, and the available studies did not control for BPD diagnosis [3, 31, 32]. This could be partly explained by the fact that many clinicians and researchers were until recently reluctant to diagnose youth with BPD, considering it as a pediatric personality deviation reflective of developmental stages [33]. However, the capacity to reliably diagnose BPD in youth has recently increased, and the validity of BPD diagnoses in adolescents as young as 11 years old is now well accepted [16, 34–36].

Based on these findings, we divided a large community sample of adolescent suicide attempters into groups of interest according to BPD diagnosis and history of prior SA. To disentangle the heterogeneity of adolescent suicide attempters, we compared socio-demographics, suicidal behaviors, psychiatric comorbidities, psychopathological dimensions and negative life events across the groups.

The aims of this study were 1) to determine whether single and multiple suicide attempters with BPD differ clinically from attempters without BPD and 2) to determine which specific pattern of socio-demographics, clinical comorbidities and psychopathological dimensions characterizes multiple attempters.

To the best of our knowledge, this is the first study to compare adolescent single and multiple suicide attempters in regard to BPD diagnosis. The results of this study may help clinicians evaluate suicide potential and target prevention strategies in adolescent populations.

Methods

Participants

Participants were included in a French multisite study designed to better understand suicidal behaviors among adolescents [26, 37, 38]. From November 2010 to November 2015, 320 adolescents aged 11 to 17 years (83% girls, 17% boys) who were hospitalized after a SA were recruited from 5 inpatient units in France, in pediatric and child psychiatry departments (Rouen, Amiens, Crepy, Creil, and Meaux). The exclusion criteria included the following: inability to provide written informed consent (for example, moderate to severe cognitive impairment), acute medical conditions and residence outside of the geographical area of each center to limit patient loss to follow-up. Consent for minors was obtained from each adolescent as well as from both parents. The Nord-Ouest I Medical Ethics Committee of Rouen University Hospital approved the study.

Procedure and measures

Baseline measures were obtained from self-reported questionnaires and face-to-face interviews performed by a research psychiatrist or resident. Socio-demographics, family and education variables and personal medical and psychiatric history were assessed by interview. Psychiatric comorbidities, psychopathology, negative life events and suicidal behaviors were collected for each participant using the scales described below.

The groups of interest were defined using 2 criteria: a) the history of prior SA according to the Columbia-Suicidal Severity Rating Scale (C-SSRS) [39, 40] with the multiple suicide attempters group defined by at least one prior SA; and b) the presence of a BPD diagnosis according to the Abbreviated-Diagnostic Interview for Borderlines (Ab-DIB) [41]. Participants were included in the BPD group if the Ab-DIB total score was above the clinical threshold and all available data confirmed the diagnosis according to the consensus best estimate procedure [42].

The Ab-DIB [41] is a self-report derived from the Diagnosis Interview for Borderline-Revised (DIB-R) [43], which was tested on 139 suicidal adolescents for reliability. Internal consistency and test-retest intraclass correlation coefficients ranged from 0.80 to 0.86 and 0.77 to 0.95, respectively. Concurrent validity was tested against the DIB-R. Receiver operating characteristic analysis yielded an area under the curve of 0.87 ($P > 0.001$), indicating good diagnostic accuracy. The sensitivity was 0.88, and the specificity ranged from 0.82 to 0.73 depending on the age range. Each item was scored from 0 to 2. A total score higher than 12 indicated BPD. The same categorization was previously used on another adolescent suicide attempter sample and demonstrated good stability at a 4-year follow-up. Seventy-six percent of suicidal youth at recruitment surpassing the cutoff criteria for BPD according to the Ab-DIB met those same criteria 4 years later [7].

The severity of suicidal ideations in the past month, actual attempt behavior severity, the number and characteristics of past attempts and NSSI frequency were assessed using the 10-min clinician-administered *Columbia-Suicidal Severity Rating Scale* (C-SSRS) (Posner et al. 2007). Continuous outcome variables were generated with the C-SSRS algorithm used in the TOR-DIA study [39]: 1) a rating of 'suicidal ideation' ranging from 0 to 5 (no ideation to suicidal ideation with intent and a clear plan) and 2) a rating of 'suicidal behavior' ranging from 0 to 5 (no behavior to multiple attempts during the assessment period). In addition, we computed a composite variable by averaging the two scores on a 0–5 rating scale labeled the 'suicide severity' rating. This scale has demonstrated good psychometric qualities (sensitivity 100%; specificity 99.4%; internal

consistency [Cronbach alpha]: 0.73; convergent validity with several other instruments varies from 0.34 to 0.69, $P < 0.001$) [44].

Lifetime psychiatric comorbidities were explored using the well-established *Schedule for Mood Disorders and Schizophrenia for Children and Adolescents of School Age, Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL) (Kaufman et al., 1997). This semi-structured interview designed to assess DSM-IV-R Axis I main diagnoses has shown good metric qualities at the diagnostic level (interrater reliability from 93 to 100%; test-retest: 0.74 to 0.90) [45]. Here, the variable labeled 'anxiety disorder' encompasses lifetime diagnoses of simple phobias, generalized anxiety disorder, panic disorder, agoraphobia, social phobia and post-traumatic stress disorder; the variable 'ODD/CD' encompasses lifetime diagnoses of oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD).

Several continuous variables of interest in regard to adolescents' suicidal behaviors were assessed using the following scales as they have shown good psychometric properties: (i) the *Children Global Assessment Scale* (CGAS), which proposes a score ranging from 1 (extremely poor functioning) to 100 (highest functioning) (Schaffer et al., 1983); (ii) the *Dependence Questionnaire for Adolescents* (DEP-ADO), which is a self-report inventory used to assess substance use and misuse among adolescents (Landry et al. 2004). The DEP-ADO has been tested for reliability and validity in a sample of 673 adolescents from secondary schools in Quebec and demonstrated good psychometric qualities in regard to abusive consumption of psychoactive substances among adolescents [46]. Here, we used the total score. (iii) The *Beck Depression Inventory Second Edition* (BDI-II) is a self-report inventory used to assess depressive symptoms in the past 2 weeks. The BDI-II comprises 21 items rated on a 4-point scale from 0 (not present) to 3 (severe); the values are then summed for a total score ranging from 0 to 63 with higher scores reflecting a higher level of depression: 0 to 13, none or minimal; 14 to 19, mild; 20 to 28, moderate; and 29 to 63, severe (Beck et al., 1996, Bouvard et al., 2002). (iv) The *Beck Hopelessness Scale* (BHS) is a self-report inventory used to assess negative expectations regarding the future among adolescents and adults. The BHS comprises 20 true or false items distributed across 3 factors: feelings about the future, loss of motivation, and future expectations. The true responses are then summed for a total score ranging from 0 to 20, with higher scores reflecting higher levels of hopelessness: 0 to 3, normal; 4 to 8, mild; 9 to 14, moderate; and 15 to 20, severe (Beck et al., 1974). (v) The *Eysenck's Impulsivity Inventory* for adolescents is a 23-item self-report inventory used to assess the personality traits of impulsivity among adolescents aged 7–18 years

old [47]. (vi) The Relationship Scales Questionnaire (RSQ) is a 17-item self-report inventory [48] used to assess values of attachment styles: secure and insecure (fearful, preoccupied, dismissing). (vii) The *Newcomb Life Events Questionnaire for Adolescents* (Newcomb et al., 1981) is a 39-item self-report inventory used to examine the past-year negative life events of adolescents aged 14 to 18 years old. The scale is completed in 3 steps. First, respondents must rate how each event would make them feel on a 5-point scale from 1 (very unhappy) to 5 (very happy). Second, they are asked to indicate whether they experienced the events in the past year. Third, they are asked to indicate whether they experienced these same events more than 1 year earlier. Here, we defined a negative life event as one that occurred in the past year and that was rated as 'unhappy' or 'very unhappy'.

A description of the variables is presented in the Additional file 1 (Supplementary Material).

Statistical analyses

The population was divided into three groups: single attempters without BPD (non-BPD-SA), single attempters with BPD (BPD-SA) and multiple attempters with BPD (BPD-MA). Because the number of multiple attempters without BPD was limited to 7 participants (2.2% of the total sample), we decided to exclude them from the analyses. Sensitivity analyses were performed to address the validity of this decision. First, a univariate analysis was performed to describe and compare clinical features across the three groups. Given the non-parametric distribution of the continuous variables (graphically assessed), we performed Kruskal-Wallis tests to compare features across groups. Categorical variables were compared using either χ^2 or Fisher's exact tests. Given the exploratory nature of the study, we reported unadjusted p -values [49]. Second, a multinomial logistic regression was conducted to explain the group classification based on explicative clinical variables. Modeling was performed following these steps: for variable selection, we started by defining candidate variables in the sample and variables that should be forced into the model (sex and age at first attempt). Multicollinearity was avoided using domain knowledge and by inspection of the correlation matrix. We then calculated the maximum number of explanatory variables we could use before the occurrence of over-fitting using classical rules of thumb. If that number was reached, we used a stepwise algorithm to reduce the number of explanatory variables. After variable selection was performed, missing data were handled by multiple imputations in the dataset (non-parametric random forest method, using R *missForest* package). The input was composed of the selected variables, some auxiliary variables (chosen for their

correlation with the outcome and their number of missing values) and the outcome. Multivariate modeling was finally performed on the imputed dataset with 17 selected explanatory variables. A p -value lower than 0.05 was considered significant. The statistical analyses were performed using R software 3.4.2.

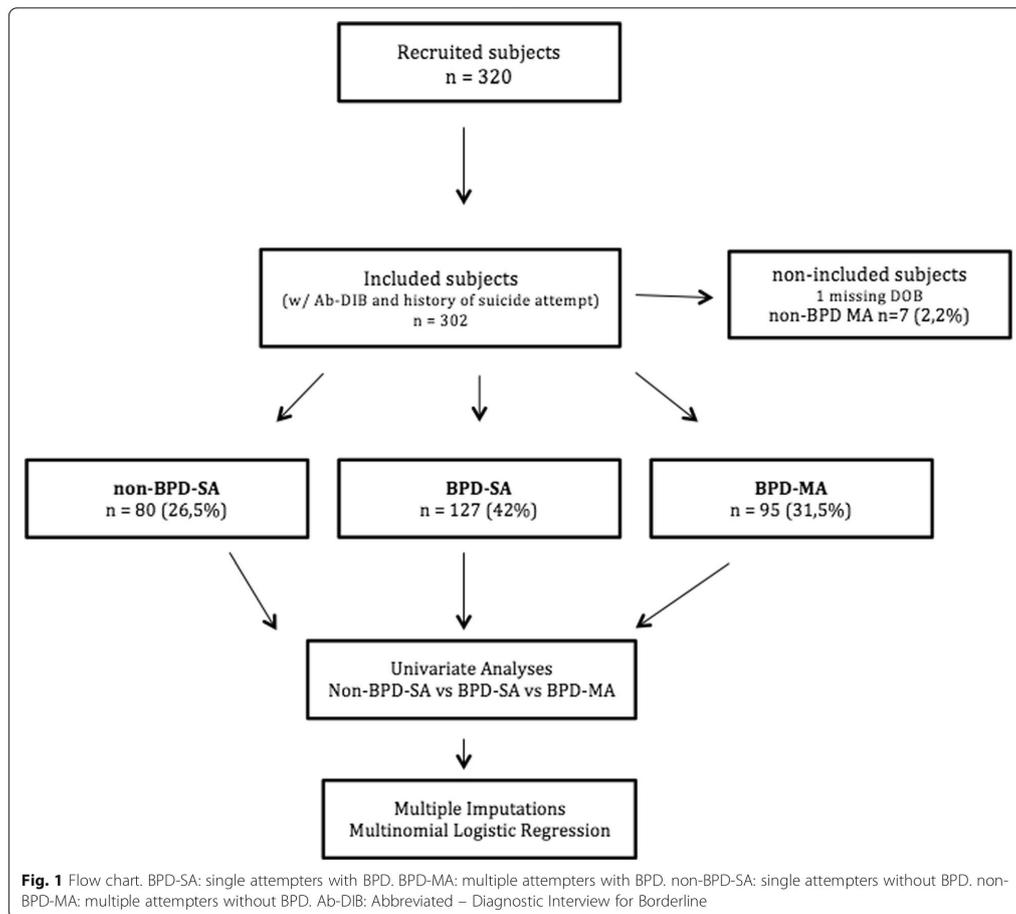
Results

Participants

Three hundred and twenty adolescents hospitalized after a SA were included in this study (see diagram flow in Fig. 1). Three hundred thirteen participants had completed the Ab-DIB self-report [41] and information on the history of prior suicide attempts was available for 310 of these participants. Only seven multiple attempters did not meet the criteria for borderline personality disorder and were excluded from further analysis. Date of birth was missing for one subject. Thus, we included 302 participants in the analyses: 80 (26.5%) non-BPD-SA, 127 (42%) BPD-SA and 95 (31.2%) BPD-MA. The socio-demographic characteristics of the population are reported in Table 1. The whole sample was predominantly female, with 265 (83%) girls and 54 (17%) boys. The mean age was 14.7 years (± 1.29 , range: 11.5–17.7), the mean level of functioning based on the CGAS was 68.8 (± 15.47 , range: 5–95) and the mean level of depression based on the BDI-II was 25.28 (± 13.9 , range: 0–62). One of the centers (Crepy, $n = 14$) was overrepresented in the third BPD-MA group. The three groups did not differ in terms of age at admission or gender. The groups also did not differ in terms of parental level of education or domiciliation, with a majority of adolescents living without both parents. The mean number of suicide attempts of multi-attempters was 2.8 (± 1.27).

Univariate analysis

Nineteen variables significantly differed between the non-BPD-SA, BPD-SA and BPD-MA groups. The results from the univariate analysis are reported in Table 1. For all these univariate differences, we found a severity gradient considering each variable across the 3 groups, with the non-BPD-SA group being the least severe and the BPD-MA group being the most severe. Three clinical comorbidities were significantly different in prevalence between the groups: major depressive disorder (MDD), ODD/CD and anxiety disorder. Three suicidal characteristics were different between the three groups: age at first attempt, suicide severity and NSSI frequency. Six dimensional variables were different between the three groups: depression severity and hopelessness, impulsivity, substance use, global level of functioning and insecure attachment style. Among the factors related to medical and psychiatric history, three were different: personal psychiatric history, antidepressant medication



use and antipsychotic medication use. Finally, one educational variable and one negative life event were different across the three groups: grade repetition and relocation in the past year. Of note, the site of inclusion was different across the three clinical groups, with significantly more multiple attempters in the Crepy center.

Multivariate analysis

From the univariate analysis, 24 variables had a p -value < 0.2 (see Table 1): the nineteen variables cited in the univariate analysis results section, gender and four negative life event variables (related to sexual factors, autonomy, distress events and total score). We found collinearity between hopelessness and depression severity. Because depression was a more robust and documented dimension, we decided to discard hopelessness

from the model. The total negative life events score was also discarded for collinearity.

Regarding possible biases related to recruitment sites, we did not include the center in the multivariate analyses. Indeed, as indicated in the previous section, BPD-MA patients were overrepresented in the Crepy site. To assess whether this site including a small number of subjects ($N = 25$) changed our global models, we conducted a sensitivity analysis considering only the patients from the two main centers of Amiens and Rouen ($N = 277$). The models did not differ (Supplementary Material). Additionally, we forced family variables in the multivariate analysis: domiciliation and parental level of education as adjustment factors because they are known to influence suicidal behaviors. A stepwise variable selection in both directions was then conducted with the 24

Table 1 Sociodemographics and clinical characteristics of groups (n = 302)

Groups	Non-BPD-SA N = 80(26.5%)	BPD-SA N = 127(42%)	BPD-MA N = 95(31.5%)	p-value
<i>Sociodemographics</i>				
Mean Age (SD, min, max) (N = 297)	14.71(1.47)	14.59(1.17)	14.89(1.3)	0.3
Sex, Female n (%): Men n (%) (N = 301)	61(76.2%): 19(23.8%)	109(86.5%): 17(13.5%)	80(84.2%): 15(15.8%)	0.15
Site of inclusion (n, %) (N = 302)				–
Rouen, Amiens, Meaux, Creil, Crépy	44, 19, 4, 4, 6	75, 40, 3, 4, 4	50, 27, 4, 1, 14	0.027*
<i>Family Variables</i>				
Domiciliation: w/o or w/ both parents, n(%) (N = 301)	42(52.5%) / 38(47.5%)	80(63%) / 47(37%)	56(59.6%) / 38(40.4%)	0.325
Parental level of education ^b				–
Mother, mean (SD) (N = 173)	2.93(1.13)	2.93(1.14)	2.85(1.22)	0.871
Father, mean (SD) (N = 140)	2.85(1.35)	2.93(1.24)	2.77(1.25)	0.762
Number of siblings, mean (SD) (N = 298)	2.53(1.38)	2.46(1.26)	2.47(1.3)	0.962
Rank among siblings	1.57(1.16)	1.67(1.23)	1.73(1.3)	0.76
<i>Education Variables</i>				
Special class services n(%) (yes) (N = 294)	67(85.9%)	108(88.5%)	81(86.2%)	0.822
Grade repetition n(%) (yes) (N = 299)	32(40.5%)	27(21.3%)	36(38.7%)	0.003**
<i>Attachment Style (RSQ)</i>				
Insecure Attachment Style, mean (SD) (N = 259)	9.63(3.5)	11.96(3.35)	13.29(3.39)	< 0.001***
<i>Negative Life Events</i>				
Familial, parental (N = 290)	0.65(1.07)	0.72(1.28)	0.56(0.75)	0.982
Accident, illness (N = 274)	0.61(0.8)	0.69(0.84)	0.65(0.82)	0.807
Sexual (N = 274)	0.37(0.59)	0.61(0.73)	0.56(0.68)	0.056
Autonomy (N = 274)	0.01(0.12)	0.07(0.26)	0.08(0.27)	0.181
Deviance (N = 274)	0.24(0.58)	0.15(0.36)	0.23(0.45)	0.414
Relocation (N = 274)	0.1(0.35)	0.27(0.48)	0.26(0.51)	0.022*
Distress (N = 274)	1.2(1.11)	1.38(1)	1.11(0.98)	0.152
Other (N = 274)	0.04(0.21)	0.06(0.24)	0.08(0.27)	0.635
Total (N = 274)	3(2.41)	3.76(2.31)	3.51(2.21)	0.057
<i>Medical and Psychological Care</i>				
Psychiatric care n(%) (yes) (N = 253)	21(31.8%)	30(27.8%)	45(57%)	< 0.001***
<i>Medication (N = 302)</i>				
Antidepressant n(%) (yes)	1(1.2%)	7(5.5%)	14(14.7%)	0.002**
Anxiolytic n(%) (yes)	6(7.5%)	17(13.4%)	14(14.7%)	0.305
Antipsychotic n(%) (yes)	2(2.5%)	2(1.6%)	12(12.6%)	0.001**
Thymoregulator n(%) (yes)	1(1.2%)	0(0%)	3(3.2%)	0.131
<i>Clinical Characteristics (Categorical and Dimensional)</i>				
<i>Psychiatric diagnoses (Lifetime, K-SADS)</i>				
Major Depressive Disorder, n(%) (yes) (N = 291)	22(28.2%)	50(40.3%)	58(65.2%)	< 0.001**
Anxiety Disorder, n(%) (yes) (N = 291)	13(16.9%)	32(25.6%)	41(46.1%)	< 0.001***
ADHD, n(%) (yes) (N = 291)	3 (3.9%)	4 (3.2%)	10 (11.2%)	0.044*
ODD and/or Conduct Dis., n(%) (yes) (N = 291)	6(7.8%)	29(23.2%)	28(31.5%)	0.001**
Eating Disorder, n(%) (yes) (N = 292)	2(2.6%)	1(0.8%)	4(4.5%)	0.21
Substance use (DEP-ADO), mean (SD) (N = 274)	3.74(3.81)	7.37(6.93)	10.18(8.61)	< 0.001***
<i>Psychopathology</i>				

Table 1 Sociodemographics and clinical characteristics of groups (n = 302) (Continued)

Groups	Non-BPD-SA N = 80(26.5%)	BPD-SA N = 127(42%)	BPD-MA N = 95(31.5%)	p-value
Level of depression (BDI), mean (SD) (N = 297)	12.83(9.05)	27.6(11.86)	32.97(13.09)	< 0.001***
Level of hopelessness (BHS), mean (SD) (N = 291)	6.03(4.5)	9.8(5.25)	11.74(5.53)	< 0.001***
Impulsivity (Eysenck scale), mean (SD)(N = 284)	9.64(4.34)	12.83(4.57)	13.66(4.6)	< 0.001***
CGAS, mean (SD) (N = 271)	73.86(13.54)	71.65(15.02)	61.45(15.13)	< 0.001***
<i>Suicidal Assessment (Actual, C-SSRS)</i>				
Age at first attempt, mean (SD) (N = 251)	14.73(1.48)	14.59(1.18)	14.05(1.59)	0.017*
Suicide severity, mean (SD) (N = 262)	1.76(2.05)	3.29(2.22)	4.17(1.93)	< 0.001***
Non-Suicidal Self-Injury (NSSI) n(%) (yes) (N = 284)	18(23.4%)	49(41.5%)	62(69.7%)	< 0.001***

* p < .05, ** p < .01, *** p < 0.001

ODD Oppositional Defiant Disorder, ADHD Attention Deficit Hyperactivity Disorder, RSQ Relationship Questionnaire, DEP-ADO Dependency Scale for Adolescents, BDI Beck Depression Inventory, BHS Beck Hopelessness Scale, C-SSRS Columbia–Suicide Severity Rating Scale, CGAS Children Global Assessment Scale

selected variables, leading to a multivariate model with 17 variables based on AIC statistics.

Multinomial logistic regression was performed to examine how these 17 sociodemographic and clinical variables predict the classification of the 3 groups of interest: non-BPD-SA, BPD-SA and BPD-MA. The model was significant, and the unique effect of all predictors is presented in Table 2 with their corresponding odds ratios [ORs], 95% confidence intervals [CIs] and p-values.

- BPD versus non-BPD single attempters (BPD-SA vs. non-BPD-SA)

Five clinical variables were associated with a significant OR when considering BPD-SA versus non-BPD-SA as a reference level: one categorical variable and four dimensional variables. Lifetime ODD/CD conferred an almost five-times higher odds of being part of the BPD-SA group ([OR] 4.84, [CI] 1.24–18.87; p = 0.023). A higher level of suicide severity (P < 0.001), increased severity of substance use (P = 0.019) and increased level of functioning (P = 0.012) were significantly associated with the BPD-SA group. Although no association was found for lifetime MDD, a 1-point increase in depressive symptoms on the BDI-II was associated with 1.18-fold higher odds of being part of the BPD-SA group (P < 0.001). Finally, female gender tended to be associated with BPD-SA (P = 0.053).

- BPD multiple attempters versus non-BPD single attempters (BPD-MA vs. non-BPD-SA)

Six clinical variables were associated with a significant OR when considering BPD-MA versus non-BPD-SA as a reference level: two categorical variables and four dimensional variables. Lifetime anxiety disorder conferred almost four-times higher odds of being part of the BPD-

MA group ([OR] 3.75, [CI] 1.26–11.19; p = 0.018). Lifetime ODD/CD also tended to be associated with the BPD-MA group ([OR] 3.68, [CI] 0.83–16.20; p = 0.085). NSSI conferred almost four-times higher odds of being part of the BPD-MA group ([OR] 3.91, [CI] 1.43–10.71; p = 0.008). Higher levels of suicide severity (P < 0.001) and increased severity of substance use (P = 0.004) were significantly associated with the BPD-MA group. Although no association was found for lifetime MDD, a 1-point increase in depressive symptoms on the BDI-II was associated with 1.19-fold higher odds of being part of the BPD-MA group (P < 0.001). Finally, individuals in the BPD-MA group were significantly younger at their first SA (P = 0.015).

- BPD multiple attempters versus BPD single attempters (BPD-MA vs. BPD-SA)

Three clinical variables were associated with a significant OR when considering BPD-MA versus non-BPD-SA as a reference level: one categorical variable and two dimensional variables. NSSI conferred almost three-times higher odds of being part of the BPD-MA group ([OR] 2.87, [CI] 1.53–5.37; P = 0.001). Lifetime anxiety disorder also tended to be associated with the BPD-MA group ([OR] 1.90, [CI] 0.97–3.72; P = 0.062). A decreased level of functioning (P = 0.006) was significantly associated with the BPD-MA group. Finally, individuals in the BPD-MA group were significantly younger at their first SA (P = 0.013).

Notably, there were no significant associations between groups and family variables or negative life events.

Discussion

The present study aimed to describe adolescent suicide attempters and identify at-risk groups while considering BPD diagnosis and history of SAs. The sample encompassed three groups: single attempters without BPD

Table 2 Logistic multinomial regressions comparing groups

	BPD SA vs Non BPD SA				BPD MA vs Non-BPD SA				BPD MA vs BPD SA			
	Adjusted odds ratio	(95%IC)		p-value	Adjusted odds ratio	(95%IC)		p-value	Adjusted odds ratio	(95%IC)		p-value
<i>Sociodemographics</i>												
Male gender	0.37	0.14	1.01	0.053	0.47	0.15	1.52	0.210	1.26	0.53	3.01	0.597
Mother's education level	0.72	0.45	1.14	0.163	0.68	0.40	1.14	0.141	0.94	0.66	1.32	0.717
Domiciliation (w/ both parents)	0.81	0.36	1.82	0.615	1.11	0.43	2.82	0.832	1.36	0.72	2.59	0.347
<i>Negative Life events (LEQ) (past year)</i>												
Sexual	1.54	0.75	3.16	0.239	1.38	0.62	3.08	0.432	0.90	0.55	1.46	0.658
Autonomy	1.85	0.15	22.74	0.632	1.12	0.08	15.60	0.931	0.61	0.19	2.00	0.413
Relocation	2.15	0.74	6.29	0.161	2.83	0.87	9.14	0.082	1.31	0.68	2.52	0.413
<i>Clinical Characteristics</i>												
<i>Psychiatric comorbidities (past and present)</i>												
Major Depressive Disorder	0.60	0.24	1.50	0.276	0.84	0.30	2.31	0.733	1.39	0.72	2.67	0.324
Anxiety Disorder	1.98	0.72	5.44	0.188	3.75	1.26	11.19	0.018*	1.90	0.97	3.72	0.062
ODD/CD	4.84	1.24	18.87	0.023*	3.68	0.83	16.20	0.085	0.76	0.34	1.69	0.498
ADHD	0.49	0.07	3.57	0.481	1.13	0.13	10.25	0.912	2.31	0.50	10.78	0.286
<i>Psychopathology (past and present)</i>												
Level of depression (BDI)	1.18	1.11	1.24	< .001***	1.19	1.12	1.26	< .001***	1.01	0.98	1.04	0.395
Level of Impulsivity (Eysenck scale)	1.07	0.98	1.18	0.138	1.06	0.95	1.18	0.299	0.99	0.91	1.07	0.768
Level of functioning (CGAS)	1.04	1.01	1.08	0.012*	1.01	0.97	1.05	0.647	0.97	0.94	0.99	0.006**
Substance use (DEP-ADO)	1.12	1.02	1.23	0.019*	1.16	1.05	1.28	0.004**	1.03	0.98	1.09	0.176
<i>Suicidal Assessment (present)</i>												
Age at first attempt	0.90	0.66	1.23	0.517	0.63	0.44	0.92	0.015	0.70	0.53	0.53	0.013*
Suicidal severity (C-SSRS)	1.54	1.23	1.91	< .001***	1.75	1.37	2.25	< .001***	1.14	0.97	1.35	0.111
Non-Suicidal Self-Injury (NSSI)	1.36	0.54	3.44	0.510	3.91	1.43	10.71	0.008**	2.87	1.53	5.37	0.001**

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < 0.001$ (p -values are unadjusted)
 ODD Oppositional Defiant Disorder, ADHD Attention Deficit Hyperactivity Disorder, RSQ Relationship Questionnaire, DEP-ADO Dependency Scale for Adolescents, BDI Beck Depression Inventory, BHS Beck Hopelessness Scale, C-SSRS Columbia–Suicide Severity Rating Scale, CGAS Children Global Assessment Scale

(non-BPD-SA) ($n = 80$, 26.5%), single attempters with BPD (BPD-SA) ($n = 127$, 42%) and multiple attempters with BPD (BPD-MA) ($n = 95$, 31.5%). Important differences in the clinical profiles of these groups emerged, confirming the relevance of this categorization of adolescent suicide attempters.

First, we found a severity gradient among the 3 groups with an additive effect of BPD on clinical and suicide severity already conferred by a history of SA (non-BPD-SA < BPD-SA < BPD-MA). The univariate analyses elicited a severity gradient covering categorical and dimensional comorbidities, suicide characteristics and the level of functioning. The multivariate analyses then allowed us to specify which variables provided an

independent contribution to this gradient. Notably, young age at first attempt, NSSI and anxiety disorders were associated with the highest degree of clinical severity, and NSSI conferred almost 3-times higher odds of belonging to the BPD-MA group.

Second, our results confirm that adolescent suicide attempters are at a high risk of suffering from BPD. Indeed, in this inpatient sample, the prevalence of BPD diagnosis was 73.5% versus 44.7% for MDD, highlighting the high frequency of BPD diagnoses among adolescent suicide attempters. Greenfield and colleagues, applying a similar design in a cohort of 286 suicidal adolescents admitted to an emergency department, found an even higher rate of 87.7% of adolescents meeting the criteria

for BPD [7]. Also, the very limited number of non-BPD-MA ($N=7$) in this sample is an interesting result as it seems to indicate that in this young age range, BPD is highly associated with multiple suicide attempts. BPD diagnoses should therefore be more consistently investigated in studies related to adolescent suicide. More precisely, these results support the relevance of the systematic assessment of BPD in adolescents admitted to the emergency department after a SA [50].

Third, consistent with the literature, the results confirm that BPD in adolescent suicide attempters is highly comorbid with both externalizing and internalizing disorders [51, 52]. Confirming previous reports [7, 52], both BPD groups presented an increased level of substance abuse, as assessed with a dimensional scale. Among single attempters, history of ODD/CD leads to an almost five-times higher odds of belonging to the BPD group. However, unlike the results of other studies [53, 54], ADHD diagnosis was not associated with BPD diagnosis. This negative result might be due to the low frequency of ADHD in our sample, which weakened the statistical power. The severity of depressive symptoms, as assessed with the BDI-II, was significantly associated with BPD diagnosis. In contrast, despite a higher frequency of MDD, as assessed with the K-SADS-PL in the two BPD sub-groups, MDD did not provide an independent contribution to the sub-grouping of the sample. This might result from differences between self- and hetero-assessment of depressive symptoms. Indeed, young age and female gender are associated with higher scores of self-reported depressive symptoms [37, 55, 56]. This discrepancy might also result from differences in construct and assessment methods: dimensional severity assessed by the BDI-II self-questionnaire and categorical diagnosis assessed by the semi-structured interview K-SDAS-PL. Because a high proportion of adolescent suicide attempters suffered from BPD in this sample, a dimensional assessment of depressive symptoms may be more appropriate. Indeed, BPD patients present an emotional dysregulation characterized by transient depressive symptoms [57, 58] that can be referred to as intrapsychic pain [59]. Although they are transient, these severe symptoms are known to precipitate suicidal behaviors. However, these patients might not fulfill the criteria of an MDD diagnosis in terms of symptom duration. Therefore, as assessed in previous reports [7, 37], in adolescents hospitalized for SAs, it is more the intensity of depressive symptoms than the history of MDD that seems relevant for the prediction of suicidal risk. Overall, these results support the relevance of both dimensional and categorical assessments for the evaluation of adolescent suicide attempters [60].

Fourth, the BPD-MA group was associated with a younger age at first attempt and a specific pattern of

externalizing and internalizing characteristics: NSSI and anxiety disorders. Significantly, NSSI and anxiety disorders independently conferred almost four-times higher odds of being part of the BPD-MA group. Indeed, although NSSI is one of the diagnostic criteria for BPD, its frequency allows to discriminate single from multiple attempters within BPD adolescents. These results confirm that NSSI and childhood anxiety disorders are important predictors of multiple attempts and are strongly associated with subsequent BPD diagnosis [3, 61–64]. This pattern of severe symptoms may arise from particular underlying pathophysiological mechanisms resulting from developmental or historical factors, as suggested by other authors [3, 65, 66]. Indeed, NSSI and early onset of suicidal behaviors have been shown to predict the onset of later mental illness, such as BPD, depression, anxiety disorders and substance abuse [20, 28, 29, 67–70]. Properly screening for and treating anxiety and NSSI should be encouraged, especially at an early age when BPD may not yet be possible to identify. Anxiety disorders and NSSI could be considered the earliest emerging symptoms among those who later engage in multiple suicide attempts. Based on these findings, adolescents with early onset of suicidal behaviors (i.e., ≤ 14 years old), anxiety disorder and NSSI would benefit the most from intensive interventions. Furthermore, even though it was discarded from the model after stepwise selection, insecure attachment style based on the RSQ was significantly more prevalent among BPD adolescents and specifically among BPD-MA individuals. This could support the hypothesis that the level of insecure attachment style is a mediator between BPD and self-injury [71].

Finally, in this sample of severe suicide attempters, impulsivity and negative life events did not predict group membership. Impulsivity level was not associated with any group, although it has been previously related to both multi-attempters and to BPD diagnosis [7, 72]. This finding goes against the generally accepted statement that impulsivity mediates the relationship between BPD and suicide attempts [12, 23]. This could support the hypothesis that impulsivity, by promoting exposure to stressors, would rather act as a potentiator of anxiety [72, 73]. The lack of a difference in the number of negative life events between groups might lend support to the fact that chronic stress and daily hassle seem to be more predictive of suicide severity than acute stress or events [65, 66, 74]. Furthermore, Oquendo and colleagues in their large prospective longitudinal study found life events to be protective against suicidal behavior among BPD patients [59]. They therefore hypothesized that facing significant life events might help BPD patients to paradoxically cope better [59], as they would be forced to “organize” around a life event.

Strengths and limitations

To the best of our knowledge, this is the first study to compare both history of suicide attempts and BPD among adolescent suicide attempters. The study was based on a large sample size of young adolescent inpatients and proposes a new categorization of adolescent suicide attempters. However, the present findings must be viewed in light of some limitations.

First, it is important to recall that this sample only included inpatient adolescents with a recent suicide attempt and who agreed to participate, perhaps limiting generalizability. Moreover, girls represent 83% of this sample of adolescent suicide attempters. Although the rate of deliberate self-harm has consistently been found to be higher among females, values rarely reach such a high disparity [1]. This might be because most studies are population-based rather than based on hospitalized patients. Second, the cross-sectional design of the study does not allow any predictive interpretation of the findings. Future studies should focus on prospective evaluations. Furthermore, the exploratory design of the study does not allow any explanatory conclusion. Third, considering the different groups, it is important to note that because of the limited size of the non-BPD multi-attempters group ($N=7$), we were not able to fully address the question of the interactions between BPD and the number of suicide attempts. Future studies should aim to replicate these results in a larger sample that would allow for the examination of this specific population and the delineation of the separate effect of each factor. Additionally, as discussed by other authors [28], it is noteworthy that the categorization of multiple versus single attempters represents a single time point. Therefore, an unknown number of single attempters will become multiple attempters, thus potentially modifying some of the results. Also, about the overrepresentation of multiple attempters in one of the recruitment sites it can be related to the lack of inpatients beds in some regions that might lead to the selection of more severe patients. Here, a sensitivity analysis based on the two main recruitment sites confirmed the results, therefore ruling out a possible site effect. Fourth, negative findings should be interpreted with caution, taking into account that it is a severely affected population, which certainly decreases differences among groups and limits the significance of the results. Cumulative or chronic stress rather than discrete life events could be more relevant among adolescent suicide attempters [25, 65, 66]. It is also important to consider that self-assessment can lead to potential recall bias or underrepresentation concerning both negative life events and clinical symptoms. Furthermore, in BPD patients the distorted cognitions and affective instability might alter the reporting of symptoms. Report by an informant from the close

environment of a BPD patient additionally to a self-report could be a way to define more accurately this population [75, 76].

Conclusion

Screening for BPD and prior suicide attempts seem to allow for the deciphering of the heterogeneity of adolescent suicide attempters and the identification of at-risk groups. We therefore propose a simple method to categorize adolescent suicide attempters admitted to the emergency department: screening for BPD and history of prior suicide attempts. The findings confirm the close relationship between BPD, the intensity of depressive symptoms and repeated suicide attempts among adolescents. Significantly, the analyses revealed a severity gradient characterized by an additive effect of BPD on the clinical and suicide severity already conferred by a history of SA. Furthermore, the results allowed for the identification of a specific pattern characterizing high-risk adolescents: early onset of suicidal behaviors (i.e., ≤ 14 years old), history of anxiety disorder and NSSI. To improve youth suicide prevention, it will be important that further research continues to investigate BPD among suicidal adolescents. Future studies might explore the efficacy of reinforcing early interventions on anxiety disorder and NSSI in preventing adolescent suicide risk.

Acknowledgments We thank all participants and research collaborators for their contribution to the study. This study was funded in part by the Rouvray Hospital and the Rouen University Hospital and by 2 sponsors: Fondation Pfizer and Fondation de France. None of the sponsors interfered with the study design, the analysis and interpretation of data or the writing of the draft.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02930-4>.

Additional file 1: Description of variables.

Additional file 2.

Abbreviations

Ab-DIB: Abbreviated version of the diagnostic Interview for Borderline – Revised; BDI-II: Beck Depression Inventory Second Edition; BHS: Beck Hopelessness Scale; BPD: Borderline Personality Disorder; BPD-MA: Multiple attempters with BPD; BPD-SA: Single attempters with BPD; CGAS: Children Global Assessment Scale; C-SSRS: Columbia-Suicidal Severity Rating Scale; DEP-ADO: Dependence Questionnaire for Adolescents; K-SADS-PL: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version; MDD: Major Depressive Disorder; Non-BPD-SA: Single attempters without BPD; NSSI: Non-Suicidal Self-Injury; RSQ: Relationship Scales Questionnaire

Authors' contributions

AA has participated in the analysis and interpretation of data, drafted, revised and submitted the work. DC has participated in conception, design of the study, analysis and interpretation of data and substantively revised the work.

BM has participated in conception, design of the study and acquisition of data. HP has participated in the analysis and interpretation of data. SGR has participated in the acquisition of data. AC has participated in the interpretation of data. PG has participated in conception, design of the study and acquisition of data. JMG has participated in conception, design of the study, acquisition of, analysis and interpretation of data and substantively revised the work. All authors have read and approved the manuscript.

Funding

This study received funding from the Rouvray and the Rouen University Hospitals and by 2 sponsors: the Fondation de France and the Pfizer Foundation for the health of children and adolescents. These funds helped finance staff for data collection. None of the sponsors interfered with the design of the study and collection, analysis and interpretation of data and in writing the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

Written consent for minors was obtained from each adolescent as well as from both parents. The Nord-Ouest I Medical Ethics Committee of Rouen University Hospital approved the study.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Hopital Universitaire Pitie Salpetriere, Paris, France. ²Institut des Systemes Intelligents et de Robotique, Paris, France. ³Hopital Charles Nicolle, Rouen, France. ⁴Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France.

Received: 26 April 2020 Accepted: 23 October 2020

Published online: 04 November 2020

References

- National Observatory on Suicide Risks - 2nd report. Suicide: Enjeux éthiques de la prévention, singularités du suicide à l'adolescence. Retrieved from <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ons3.pdf>. 2018. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ons3.pdf>. Accessed 19 Aug 2019.
- Shain BN. And the committee on adolescence. Suicide and suicide attempts in adolescents. *Pediatrics*. 2007;120:669–76.
- Miranda R, Scott M, Hicks R, Wilcox HC, Harris Munfakh JL, Shaffer D. Suicide attempt characteristics, diagnoses, and future attempts: comparing multiple attempters to single attempters and ideators. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:32–40.
- Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet Lond Engl*. 2016;387:1227–39.
- Hawton K, Saunders KE, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet*. 2012;379:2373–82.
- Castellví P, Lucas-Romero E, Miranda-Mendizábal A, Parés-Badell O, Almenara J, Alonso I, et al. Longitudinal association between self-injurious thoughts and behaviors and suicidal behavior in adolescents and young adults: a systematic review with meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;215:37–48.
- Greenfield B, Henry M, Lis E, Slatkoff J, Guilé J-M, Dougherty G, et al. Correlates, stability and predictors of borderline personality disorder among previously suicidal youth. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24:397–406.
- Yen S, Shea T, Pagano M, Sanislow CA, Grilo CM, McGlashan TH, et al. Axis I and Axis II disorders as predictors of prospective suicide attempts: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *J Abnorm Psychol*. 2003;112:375–81.
- Kuehn KS, King KM, Linehan MM, Harned MS. Modeling the suicidal behavior cycle: understanding repeated suicide attempts among individuals with borderline personality disorder and a history of attempting suicide. *J Consult Clin Psychol*. 2020;88:570–81.
- Soloff PH, Chiappetta L. Subtyping borderline personality disorder by suicidal behavior. *J Personal Disord*. 2012;26:468–80.
- Pennel L, Quesada J-L, Dematteis M. Neuroticism and anxious attachment as potential vulnerability factors of repeat suicide attempts. *Psychiatry Res*. 2018;264:46–53.
- Soloff P, White R, Diwadkar VA. Impulsivity, aggression and brain structure in high and low lethality suicide attempters with borderline personality disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014;222:131–9.
- Sher L, Fisher AM, Kelliher CH, Penner JD, Goodman M, Koenigsberg HW, et al. Clinical features and psychiatric comorbidities of borderline personality disorder patients with versus without a history of suicide attempt. *Psychiatry Res*. 2016;246:261–6.
- Gunderson JG. Ten-year course of borderline personality disorder: psychopathology and function from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:827.
- Miller AL, Muehlenkamp JJ, Jacobson CM. Fact or fiction: diagnosing borderline personality disorder in adolescents. *Clin Psychol Rev*. 2008;28:969–81.
- Sharp C, Fonagy P. Practitioner review: borderline personality disorder in adolescence - recent conceptualization, intervention, and implications for clinical practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56:1266–88.
- Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13:153–60.
- Sharp C, Green KL, Yaroslavsky I, Venta A, Zanarini MC, Pettit J. The incremental validity of borderline personality disorder relative to major depressive disorder for suicidal ideation and deliberate self-harm in adolescents. *J Personal Disord*. 2012;26:927–38.
- Brent DA, Perper JA, Moritz G, Allman C, Friend A, Roth C, et al. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32:521–9.
- Moran P, Coffey C, Romaniuk H, Olsson C, Borschmann R, Carlin JB, et al. The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood: a population-based cohort study. *Lancet*. 2012;379:236–43.
- Barteček R, Hořinková J, Linhartová P, Kašpárek T. Emotional impulsivity is connected to suicide attempts and health care utilization in patients with borderline personality disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2019;56:54–5.
- Soloff P, Lis J, Kelly T, Cornelius J, Ulrich R. Risk-factors for suicidal-behavior in borderline personality-disorder. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1316–23.
- Terzi L, Martino F, Berardi D, Bortolotti B, Sasdelli A, Menchetti M. Aggressive behavior and self-harm in borderline personality disorder: the role of impulsivity and emotion dysregulation in a sample of outpatients. *Psychiatry Res*. 2017;249:321–6.
- Wedig MM, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G, Zanarini MC. Predictors of suicide threats in patients with borderline personality disorder over 16 years of prospective follow-up. *Psychiatry Res*. 2013;208. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.009>.
- Bourvis N, Aouidad A, Cabelguen C, Cohen D, Xavier J. How do stress exposure and stress regulation relate to borderline personality disorder? *Front Psychol*. 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02054>.
- Consoli A, Cohen D, Bodeau N, Guilé J-M, Mirkovic B, Knafo A, et al. Risk and protective factors for Suicidality at 6-month follow-up in adolescent inpatients who attempted suicide: an exploratory model. *Can J Psychiatr Rev Can Psychiatr*. 2015;60(2 Suppl 1):S27–36.
- Linehan MM, Korslund KE, Harned MS, Gallop RJ, Lungu A, Neacsu AD, et al. Dialectical behavior therapy for high suicide risk in individuals with borderline personality disorder: a randomized clinical trial and component analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:475.
- Forman EM, Berk MS, Henriques GR, Brown GK, Beck AT. History of multiple suicide attempts as a behavioral marker of severe psychopathology. *Am J Psychiatry*. 2004;161:437–43.
- Ho Choi K, Wang S-M, Yeon B, Suh S-Y, Oh Y, Lee H-K, et al. Risk and protective factors predicting multiple suicide attempts. *Psychiatry Res*. 2013;210:957–61.
- Stein D, Apter A, Ratzoni G, Har-Even D, Avidan G. Association between multiple suicide attempts and negative affects in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:488–94.
- Brezo J, Paris J, Hébert M, Vitaro F, Tremblay R, Turecki G. Broad and narrow personality traits as markers of one-time and repeated suicide attempts: a population-based study. *BMC Psychiatry*. 2008;8:15.

32. Esposito C, Spirito A, Boergers J, Donaldson D. Affective, behavioral, and cognitive functioning in adolescents with multiple suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav.* 2003;33:389–99.
33. Guilé JM, Greenfield B. Introduction personality disorders in childhood and adolescence. *Can Child Adolesc Psychiatry Rev.* 2004;13:51–2.
34. Boylan K. Diagnosing BPD in Adolescents: More good than harm. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27:155–6.
35. Guilé JM, Boissel L, Alaux-Cantin S, de La Rivière SG. Borderline personality disorder in adolescents: prevalence, diagnosis, and treatment strategies. *Adolesc Health Med Ther.* 2018;9:199–210.
36. Zanarini MC, Horwood J, Wolke D, Waylen A, Fitzmaurice G, Grant BF. Prevalence of DSM-IV borderline personality disorder in two community samples: 6,330 English 11-year-olds and 34,653 American adults. *J Personal Disord.* 2011;25:607–19.
37. Knafo A, Guilé J-M, Breton J-J, Labelle R, Belloncle V, Bodeau N, et al. Coping strategies associated with suicidal behaviour in adolescent inpatients with borderline personality disorder. *Can J Psychiatr Rev Can Psychiatr.* 2015;60(2 Suppl 1):546–54.
38. Mirkovic B, Labelle R, Guilé J-M, Belloncle V, Bodeau N, Knafo A, et al. Coping skills among adolescent suicide attempters: results of a multisite study. *Can J Psychiatr Rev Can Psychiatr.* 2015;60(2 Suppl 1): S37–45.
39. Brent DA, Emslie GJ, Clarke GN, Asarnow J, Spirito A, Ritz L, et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry.* 2009;166:418–26.
40. Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia classification algorithm of suicide assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1035–43.
41. Guilé JM, Greenfield B, Berthiaume C, Chapdelaine C, Bergeron L. Reliability and diagnostic efficiency of the abbreviated-diagnostic interview for borderlines in an adolescent clinical population. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009;18:575–81.
42. Klein DN, Ouimette PC, Kelly HS, Ferro T, Riso LP. Test-retest reliability of team consensus best-estimate diagnoses of axis I and II disorders in a family study. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1043–7.
43. Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL. Discriminating borderline personality disorder from other axis II disorders. *Am J Psychiatry.* 1990;147:161–7.
44. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-suicide severity rating scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168:1266–77.
45. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:980–8.
46. Landry M, Tremblay J, Guyon L, Bergeron J, Brunelle N. La Grille de dépistage de la consommation problématique d'alcool et de drogues chez les adolescents et les adolescentes (DEP-ADO): Développement et qualités psychométriques. *Drogue Santé Société.* 2004;3(1):20–37.
47. Eysenck SBG, Easting G, Pearson PR. Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in children. *Personal Individ Differ.* 1984;5:315–21.
48. Griffin DW, Bartholomew K. Models of the self and other: fundamental dimensions underlying measures of adult attachment. *J Pers Soc Psychol.* 1994;67:430–45.
49. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *J Clin Epidemiol.* 2001;54:343–9.
50. Yen S, Gagnon K, Spirito A. Borderline personality disorder in suicidal adolescents. *Personal Ment Health.* 2013;7:89–101.
51. Ha C, Balderas JC, Zanarini MC, Oldham J, Sharp C. Psychiatric comorbidity in hospitalized adolescents with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:457–64.
52. Shah R, Zanarini MC. Comorbidity of borderline personality disorder: current status and future directions. *Psychiatr Clin North Am.* 2018;41:583–93.
53. Burke JD, Stepp SD. Adolescent disruptive behavior and borderline personality disorder symptoms in young adult men. *J Abnorm Child Psychol.* 2012;40:35–44.
54. Speranza M, Revah-Levy A, Cortese S, Falissard B, Pham-Scottet A, Corcos M. ADHD in adolescents with borderline personality disorder. *BMC Psychiatry.* 2011;11:158.
55. Carter JD, Frampton CM, Mulder RT, Luty SE, Joyce PR. The relationship of demographic, clinical, cognitive and personality variables to the discrepancy between self and clinician rated depression. *J Affect Disord.* 2010;124:202–6.
56. Cuijpers P, Li J, Hofmann SG, Andersson G. Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2010;30:768–78.
57. D'Agostino A, Rossi Monti M, Starcevic V. Models of borderline personality disorder: recent advances and new perspectives. *Curr Opin Psychiatry.* 2018; 31:57–62.
58. Huynh C, Guilé J-M, Breton J-J, Godbout R. Sleep-wake patterns of adolescents with borderline personality disorder and bipolar disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016;47:202–14.
59. Oquendo MA, Perez-Rodriguez MM, Poh E, Sullivan G, Burke AK, Sublette ME, et al. Life events: a complex role in the timing of suicidal behavior among depressed patients. *Mol Psychiatry.* 2014;19:902–9.
60. Brown TA, Barlow DH. Dimensional versus categorical classification of mental disorders in the fifth edition of the diagnostic and statistical manual of mental disorders and beyond: comment on the special section. *J Abnorm Psychol.* 2005;114:551–6.
61. Cooper J, Kapur N, Webb R, Lawlor M, Guthrie E, Mackway-Jones K, et al. Suicide after deliberate self-harm: a 4-year cohort study. *Am J Psychiatry.* 2005;162:297–303.
62. Rudd MD, Joiner TE, Rumzek H. Childhood diagnoses and later risk for multiple suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav.* 2004;34: 113–25.
63. Stanley B, Gamaroff MJ, Michalsen V, Mann JJ. Are suicide attempters who self-mutilate a unique population? *Am J Psychiatry.* 2001;158:427–32.
64. Wilkinson P, Goodyer I. Non-suicidal self-injury. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20:103–8.
65. Beck AT, Haigh EAP. Advances in cognitive theory and therapy: the generic cognitive model. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:1–24.
66. Rudd MD. Fluid vulnerability theory: a cognitive approach to understanding the process of acute and chronic suicide risk. In: *Cognition and suicide: theory, research, and therapy.* Washington, DC: American Psychological Association; 2006. p. 355–68.
67. Blasco-Fontecilla H, Alegria AA, Delgado-Gomez D, Legido-Gil T, Saiz-Ruiz J, Oquendo MA, et al. Age of first suicide attempt in men and women: an admixture analysis. *Sci World J.* 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/825189>.
68. Hamza CA, Willoughby T. Nonsuicidal self-injury and suicidal behavior: a latent class analysis among young adults. *PLoS One.* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059955>.
69. Klonsky ED, May AM, Glenn CR. The relationship between nonsuicidal self-injury and attempted suicide: converging evidence from four samples. *J Abnorm Psychol.* 2013;122:231–7.
70. Mars B, Heron J, Klonsky ED, Moran P, O'Connor RC, Tilling K, et al. What distinguishes adolescents with suicidal thoughts from those who have attempted suicide? A population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2019;60:91–9.
71. Miljkovitch R, Deborde A-S, Bernier A, Corcos M, Speranza M, Pham-Scottet A. Borderline personality disorder in adolescence as a generalization of disorganized attachment. *Front Psychol.* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01962>.
72. Witte TK, Merrill KA, Stellrecht NE, Bemert RA, Hollar DL, Schatschneider C, et al. "Impulsive" youth suicide attempters are not necessarily all that impulsive. *J Affect Disord.* 2008;107:107–16.
73. Smith AR, Witte TK, Teale NE, King SL, Bender TW, Joiner TE. Revisiting impulsivity in suicide. *Behav Sci Law.* 2008;26:779–97.
74. Gispert M, Davis MS, Marsh L, Wheeler K. Predictive factors in repeated suicide attempts by adolescents. *Hosp Community Psychiatry.* 1987;38:390–3.
75. Breton J-J, Tousignant M, Bergeron L, Berthiaume C. Informant-specific correlates of suicidal behavior in a community survey of 12- to 14-year-olds. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:723–30.

76. Balsis S, Loehle-Conger E, Busch AJ, Ungredda T, Oltmanns TF. Self and informant report across the borderline personality disorder Spectrum. *Personal Disord.* 2018;9:429–36.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Synthèse Publication 2

□ Confirme la très forte association entre TPB et risque suicidaire

□ Mise en évidence d'un gradient de sévérité :

Non-TPB primo-suicidants < TPB primo-suicidants < TPB multi-suicidants

□ Caractéristiques spécifiques du groupe le plus sévère:

Antécédents majorés de troubles anxieux et d'auto-mutilations non suicidaires (ANS) associés à un début précoce des conduites suicidaires (< 14 ans).

□ Pas d'association avec l'impulsivité :

Les conduites suicidaires et auto-agressives doivent être plutôt associées au niveau d'anxiété et à l'intensité des affects dépressifs plutôt qu'à l'impulsivité.

□ Limitations :

Etude transversale et exploratoire.

Et pas d'évaluation précise des conditions d'adversité de l'enfance, qui limite la possibilité d'explorer des liens possibles entre maltraitance infantile, TPB et conduites suicidaire.

=> Importance du renforcement des interventions précoce sur les troubles anxieux et les ANS et les conduites suicidaires avant l'âge de 14 ans. Et importance de diagnostiquer le TPB chez les adolescents suicidants.

C. TPB, exposition au stress précoce et réactivité au stress: revue de la littérature

1. Stress précoce et TPB

Les différents modèles théoriques développés au cours du temps, des théories psychanalytiques initiales évoquant un traumatisme précoce réel ou fantasmé (Freud, 1905, Kernberg, 1967; Masterson, 1981) à l'hypothèse plus récente de "l'environnement invalidant", développée par Linehan (Linehan, 1993, Crowell et al., 2009b), partagent des éléments communs concernant les hypothèses étiopathogéniques pouvant mener au TPB: (i) la survenue d'épisodes d'adversité durant l'enfance; (ii) la carence concomitante de support affectif qui permet normalement à l'enfant de métaboliser ces stimuli peu confortables, et les émotions qui en découlent et une disqualification de la vie émotionnelle de l'enfant (Linehan et al., 1994), voire des épisodes de violence provoqué par les personnes censées assurer le support affectif en question, venant ainsi brouiller le lien d'attachement précoce, 92 à 96% des sujets TPB montreraient des signes d'attachement insécuré (Levy, 2005); associés à (iii): l'émergence plus tardive dans le développement du sujet, classiquement à l'adolescence, de déficits de régulation émotionnelle et de mentalisation.

Données épidémiologiques sur TPB et expériences traumatiques

De nombreuses études épidémiologiques ont trouvé une association statistique significative entre l'apparition du TPB et le fait d'avoir subi des expériences traumatiques dans le passé (Herman et al., 1989; Ogata et al., 1990; Zanarini et al., 1997 ; Bierer et al., 2003) (Zanarini and Wedig, 2014). Dans une étude rétrospective, Zanarini rapporte que 84% des personnes avec TPB décrivent une expérience de négligence biparentale et d'abus émotionnel avant l'âge de 18 ans. Le déni de leur expérience par les adultes était prédicteur de survenue du TPB (Zanarini, 2000).

Toutefois, il est important de rappeler que malgré cette association très fréquente, on ne retrouve pas toujours, avec les moyens utilisés, d'évènements de vie traumatique ou de situation de maltraitance chez les patients avec TPB. Une autre hypothèse est que le mode de fonctionnement même des patients TPB pourrait les entraîner à percevoir plus fréquemment leur environnement négativement (Jovev, 2006). On sait

en effet que les individus TPB rapportent plus fréquemment des expositions récentes à des facteurs de stress par rapport à d'autres individus tels qu'une exposition récente aux conflits interpersonnels ou autres événements de vie négatifs (Pagano et al., 2004; Wingenfeld et al., 2011). Ou bien à provoquer par impulsivité ou défaut de stratégies de coping efficaces certaines situations de vie potentiellement stressantes (Bolger and Schilling, 1991). Toutefois, cette hypothèse ne peut s'appliquer aux situations de maltraitance, l'enfant ne présentant a priori pas d'emblée de biais de fonctionnement favorisant les situations de stress ou de maltraitance.

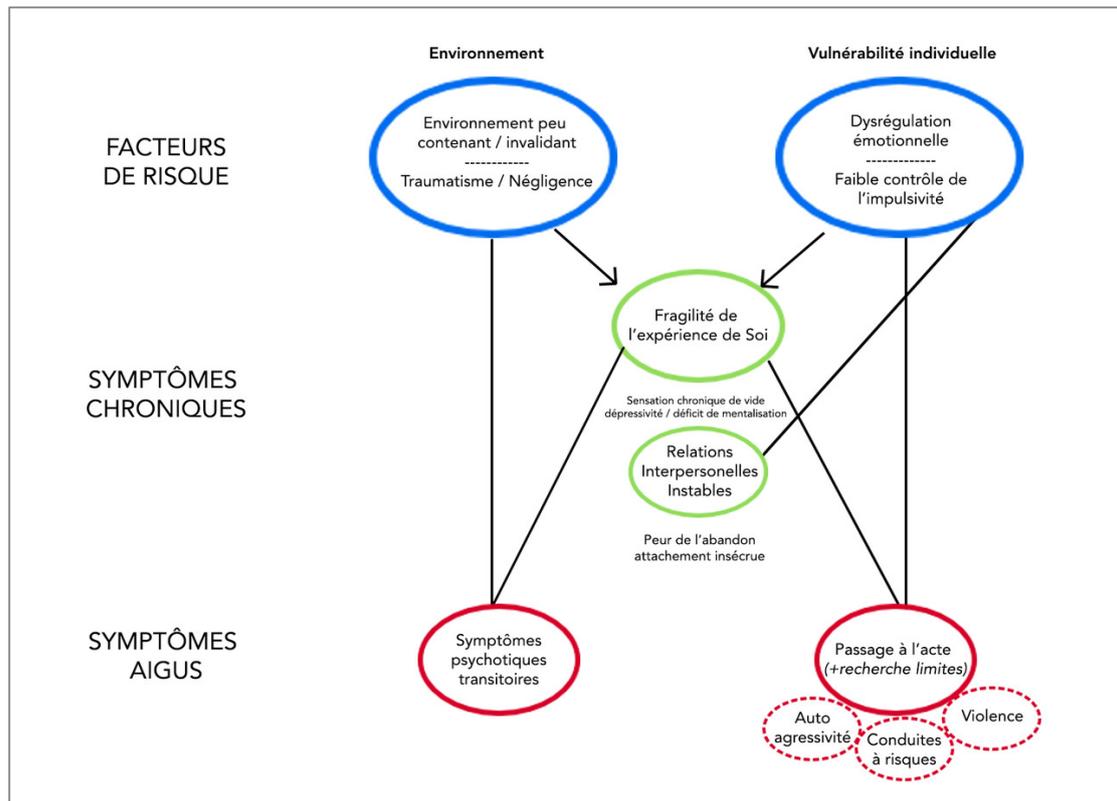


Figure 21: Proposition de synthèse entre facteurs étiopathogéniques du TPB et nature des symptômes présentés, adapté de Bourvis et al. 2017.

Les facteurs de risque environnementaux semblent avoir un rôle primordial dans la genèse du trouble, avec la possibilité d'événements traumatiques, mais aussi la présence d'un environnement qui ne permet pas à l'enfant de donner un sens à ce qu'il vit et de réguler sa réponse émotionnelle. Ceci aboutit à ce que nous avons regroupé comme, d'une part, les symptômes chroniques du TPB, (à savoir la fragilité de l'expérience de Soi, et l'instabilité des relations interpersonnelles), et les symptômes aigus qui correspondent aux réponses en situation de stress aigu (à savoir, symptômes psychotiques tels que déréalisation, hallucination, vécu persécutif, et les symptômes liés à l'impulsivité tels que les passages à l'actes auto et hétéro-agressifs et les conduites à risque).

2. Réactivité au stress chez les sujets TPB

Chez les sujets TPB, le stress se vit aussi au présent. Et la clinique nous enseigne que les situations stressantes peuvent déclencher des réponses comportementales particulièrement intenses chez les sujets TPB. Dans cette section, nous passons en revue les données expérimentales disponibles caractérisant les réponses au stress aigu des sujets TPB, en distinguant : (i) l'expérience subjective, (ii) les observations comportementales, (iii) les mesures neurovégétatives et (iv) hormonales.

(1) Perception de stimuli stressants et expérience subjective

La douleur a souvent été utilisée comme un paradigme du stimulus stressant. Un seuil de détection de la douleur plus élevé a été retrouvé de façon répétée aussi bien chez des adultes (Schmahl and Baumgärtner, 2015) que chez des adolescents (Ludäscher et al., 2015) témoignant de la précocité de cet aspect. Il est important de noter que dans ces études si le seuil nécessaire pour que la stimulation soit considérée comme «douloureuse» était plus élevé chez les sujets TPB, une fois la douleur ressentie, son intensité était évaluée de la même façon par les patients TPB et par les témoins. Ainsi, ce n'est pas la perception en soi qui semble être altérée mais plutôt l'expérience subjective de ce qui est douloureux, c'est-à-dire ce qui, pour un individu donné, fait passer d'une sensation d'inconfort à une expérience de souffrance.

Dans des travaux récents, on également montré que le stress psychosocial déclenchait plus d'émotions et cognitions négatives chez les sujets TPB que chez les témoins (Deckers et al., 2015).

(2) Réponses comportementales au stress aigu

Contrairement à ce qui est observé dans d'autres troubles psychiatriques qui se caractérise également par une forte impulsivité (comme le trouble de déficit attentionnel avec hyperactivité - TDAH), les défauts de contrôle des impulsions dans le TPB semblent se produire plus spécifiquement dans des conditions de stress (Krause-Utz et al., 2016). Une deuxième caractéristique spécifique des réponses comportementales des sujets TPB en situation de stress aigu est le recours aux comportements d'Automutilation Non Suicidaire (ou ANS). Environ 60 à 90% des patients TPB présentent ce type de conduites, les scarifications étant la méthode la plus fréquemment employée. Lorsqu'ils sont interrogés, les patients relient spontanément le recours aux ANS à des moments de stress ou d'anxiété et soulignent l'efficacité anxiolytique de ces comportements (Corcos et al., 2013). Plusieurs études

montrent en effet que la douleur conduit à la réduction du stress chez les patients TPB (Naoum et al., 2016 ; Willis et al., 2016).

(3) Réponse neuro-végétative

Par comparaison à des témoins l'exposition au stress provoque sur le plan neurovégétatif une activation renforcée du système sympathique chez les sujets TPB adultes. En situation de stress: les sujets TPB montrent un faible tonus vagal (Weinberg et al., 2009) (Kuo et al., 2016) et cette diminution est significativement associée aux dimensions d'impulsivité et d'intensité de la réponse émotionnelle (Koenig et al., 2016). A l'inverse, chez les sujets TPB présentant d'importants symptômes dissociatifs associés à un traumatisme, on observe une augmentation du tonus vagal lors d'une exposition au stress (donc une augmentation de la réponse parasympathique, avec ralentissement cardiaque) (Bichescu-Burian et al., 2016).

(4) Réponse hormonale et enzymatique

Chez les patients TPB, le cortisol basal semble plus élevé que chez les témoins, qu'il s'agisse de mesures salivaires diurnes répétées (Lieb et al., 2004) ou d'échantillons urinaires nocturnes (Wingenfeld et al., 2007). Après un stress psychosocial, la réponse cortisolique est cependant atténuée chez les sujets TPB adultes par rapport aux contrôles, en dépit d'une expérience de stress subjectif rapportée comme étant plus intense (Nater et al., 2010 ; Scott et al., 2013). En outre, la boucle de rétrocontrôle négatif (évaluée par le test de suppression à la dexaméthasone) semble moins efficace chez les sujets TPB que chez les contrôles (Carvalho Fernando et al., 2012). Les nombreuses comorbidités associées au TPB semblent également influencer la réponse cortisolique. En résumé, l'analyse de la littérature permet de distinguer deux groupes de patients TPB par leur mode de réponse biologique au stress: (i) le premier à valence « post-traumatique » est caractérisé par des symptômes post-traumatique, avec un taux de cortisol basal normal ou faiblement augmenté, une réponse cortisolique au stress atténuée (ou normale) et une augmentation du rétrocontrôle négatif; (ii) le second à valence « thymique » comprend des patients présentant des symptômes dysthymiques, avec un taux de cortisol basal élevé, une forte réponse cortisolique au stress, et une rétroaction négative réduite.

3. Neuroimagerie de la réactivité au stress dans le TPB

La plupart des études d'imagerie structurale du TPB sont focalisées sur les structures fronto-lobiques, connues pour être impliqués dans la perception du stress, le traitement et la régulation des émotions (Pruessner et al., 2010; Wingenfeld et al., 2010; van Zutphen et al., 2015; Schulze et al., 2016)

Chez les adultes, malgré certains résultats contradictoires, la plupart des études ont rapporté une diminution de volume de la matière grise hippocampique (Schulze et al., 2016) et de l'amygdale corrélée à la sévérité des symptômes de TPB (Niedtfeld I et al., 2013). L'hypothèse d'une médiation de cette relation par l'histoire traumatique a été tantôt confirmée (Woon et al., 2010; Rodrigues et al., 2011; Ruocco et al., 2012; Krause-Utz et al., 2014a) tantôt infirmée (Kuhlmann et al., 2013). Chez les adolescents, aucune différence de volumes de substance grise de l'amygdale ni de l'hippocampe n'a été retrouvée (Chanen et al., 2008). Ceci suggère que les pertes de volume pourraient être une conséquence évolutive de la maladie.

A l'inverse, une augmentation du volume de substance grise de l'hypothalamus a été retrouvée chez les sujets TPB par rapport aux contrôles qui était positivement corrélée aux scores à la CTQ (Kuhlmann et al., 2013). Enfin, des résultats contradictoires concernant le volume du cortex cingulaire antérieur (CCA) ont été rapportés (Wingenfeld et al., 2010; Krause-Utz et al., 2014a; Kuhlmann et al., 2013) pouvant être en lien avec l'hétérogénéité fonctionnelle du CCA, sa partie dorsale étant plutôt impliquée dans les processus cognitifs et de régulation et sa partie ventrale dans le traitement des émotions.

Une méta-analyse de (Kluetsch et al., 2012) a quant à elle mis en évidence une augmentation de volume du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDl), impliqué dans l'inhibition des émotions et le refoulement des souvenirs indésirables une fonction qui pourrait être activée en excès chez ces patients (Schulze et al., 2011).

En dépit de certaines divergences, ces résultats structurels tendent à soutenir l'hypothèse d'une diminution du volume de substance grise de structures cérébrales impliquées dans le traitement des émotions et des états de stress et une augmentation de substance grise de régions impliquées dans les mécanismes inhibiteurs chez les adultes TPB.

(1) Activation fonctionnelle et connectivité

La plupart des études en IRMf ont utilisé la visualisation passive de visages exprimant des émotions ou de scènes sociales en tant que stimuli émotionnels.

La constatation la plus constante était une activation plus longue de l'amygdale et de

l'hippocampe à des stimuli stressants chez les patients TPB (sans médicament) et une activité réduite dans les CPFdl et les CCA bilatéraux (Minzenberg et al., 2007; Koenigsberg et al., 2009; Schulze et al., 2011; Hazlett et al., 2012; Nicol et al., 2015; van Zutphen et al., 2015; Schulze et al., 2016). Une étude multimodale a également signalé une «hyperconnectivité» amygdalienne chez les sujets TPB aussi bien lors de l'exposition à des stimuli émotionnels qu'au repos (Salvador et al., 2016; Reitz et al., 2015). Reitz et coll. ont par ailleurs mis en évidence le rôle possible des ANS chez les sujets TPB. Après l'induction d'un stress social, une incision minime ou un contact placebo sans incision étaient réalisés sur l'avant-bras des participants. La perception du stress était significativement réduite dans le groupe des sujets TPB lorsque la tâche était associée à une incision véritable, par rapport aux contrôles. L'activité de l'amygdale était diminuait et sa connectivité avec le gyrus frontal supérieur augmentait chez les sujets TPB tandis que l'inverse survenait chez les contrôles. Ainsi, alors que l'incision semble altérer la capacité de régulation des émotions chez les contrôles, cette action semble donc rétablir partiellement les capacités de régulation émotionnelle chez les sujets TPB (Reitz et al., 2015).

Quelques études d'IRMf se sont également concentrées sur les états dissociatifs transitoires qui se produisent chez près de 80% des patients TPB, et dont l'intensité est directement corrélée aux niveaux de stress perçu (Stiglmayr et al., 2008). Ces études ont trouvé une réactivité diminuée de l'amygdale pendant le traitement des émotions. Bien que les fondements neurobiologiques de la dissociation restent peu clairs, le phénomène pourrait être interprété comme une stratégie d'adaptation inadaptée face au stress chez les patients atteints de TPB (Ludäscher et al., 2015 ; Krause-Utz et al., 2014b). Cela rejoindrait l'hypothèse du profil "post-traumatique" d'une réponse para-sympathique majoritaire.

4. Discussion et perspectives

Les différentes particularités de la réponse au stress des sujets TPB sont résumées dans la figure 22. Les sujets TPB semblent présenter un déséquilibre dans la réponse neuro-végétative avec une activation sympathique privilégiée (=baisse du tonus vagal), ce qui est associé à l'impulsivité et l'activation comportementale observées dans de telles circonstances. La réponse hormonale aiguë semble quant à elle modulée par les symptômes comorbides qui peuvent aider à définir des sous-groupes dans le spectre du TPB. Cette approche synthétique suggère de distinguer deux types de sujets en fonction de leur réponse à des situations de stress aigu: les profils "dysphorique/sympathique/activé" et "post-traumatique/para-sympathique/inhibé". La

réponse au stress semble une dimension majeure du TPB qui pourrait être accessible à des thérapies focalisées permettant par exemple d'identifier et de modifier des stratégies de coping inadéquates.

5. Publication 3

How do Stress Exposure and Stress Regulation relate to Borderline Personality Disorder? Bourvis N, Aouidad A, Cabelguen C, Xavier J. *Front Psychol.* 2017 Nov 30; 8:2054.



How Do Stress Exposure and Stress Regulation Relate to Borderline Personality Disorder?

Nadège Bourvis^{1,2,3*}, Aveline Aouidad¹, Clémence Cabelguen⁴, David Cohen^{1,2} and Jean Xavier^{1,2}

¹ Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France, ² UMR 7222, Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques, Université Paris-Sorbonne, Paris, France, ³ Pôle de Psychiatrie Infanto-Juvenile, Centre Hospitalier Intercommunal Toulon – La Seyne, Toulon, France, ⁴ Department de Psychiatrie Infanto Juvenile, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Éric Laurent,
Université Bourgogne
Franche-Comté, France

Reviewed by:

Serge Brand,
University of Basel, Switzerland
Pierre Vandel,
University of Franche-Comté, France

*Correspondence:

Nadège Bourvis
nadege.bourvis@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Psychopathology,
a section of the journal
Frontiers in Psychology

Received: 09 June 2017

Accepted: 13 November 2017

Published: 30 November 2017

Citation:

Bourvis N, Aouidad A, Cabelguen C,
Cohen D and Xavier J (2017) How
Do Stress Exposure and Stress
Regulation Relate to Borderline
Personality Disorder?
Front. Psychol. 8:2054.
doi: 10.3389/fpsyg.2017.02054

Borderline personality disorder (BPD) is a severe and frequent disorder characterized by a pervasive pattern of instability affecting impulse control, emotional regulation, cognitive processing, self-image and interpersonal relationships. Patients' personal histories are often marked by stressful or traumatic experiences, either unique or repeated. Moreover, while clinical signs of the disorder include both chronic and acute features, acute features are mostly triggered by acute stressful situations. Such features include transient cognitive distortion, intense anger, uncontrollable impulsivity, and self-harm behavior – including suicide – and contribute to the burden of the disease. In this paper, we review the various aspects (epidemiological, clinical, and physiological) contributing to the relationship between BPD and stress. In particular, we explore the statistical association between stress exposure and the emergence of BPD while taking into account other psychopathologies, such as post-traumatic stress disorder. Then, the different aspects of stress responses (namely, the phenomenological, behavioral, hormonal, neuro-vegetative and neural responses) are reviewed in BPD patients. Pathophysiological hypotheses are formulated to explain the differences in responses between BPD patients and healthy subjects and their relation to BPD symptoms. Although the pathogenesis remains uncertain, our conclusions seem to reflect a specific biological and neural pattern of altered stress perception and regulation in BPD.

Keywords: borderline personality disorder, stress, post-traumatic stress disorder, neurovegetative activity, hypothalamo-hypophyseal system

INTRODUCTION

Borderline personality disorder (BPD) is a complex personality disorder which affects 2% of the adult general population. Ten percent of psychiatric outpatients and 20% of psychiatric inpatients are diagnosed with the disorder. The associated morbidity is high, mainly due to risk-taking behavior – (such as substance abuse or reckless driving) and self-harm behavior (such as cutting or suicide attempts) (Lieb et al., 2004; American Psychiatric Association, 2013). The burden of the disorder is also related to the high mortality rate due to suicide – up to 10% of BPD subjects commit suicide, a rate almost 50 times higher than that in the general population

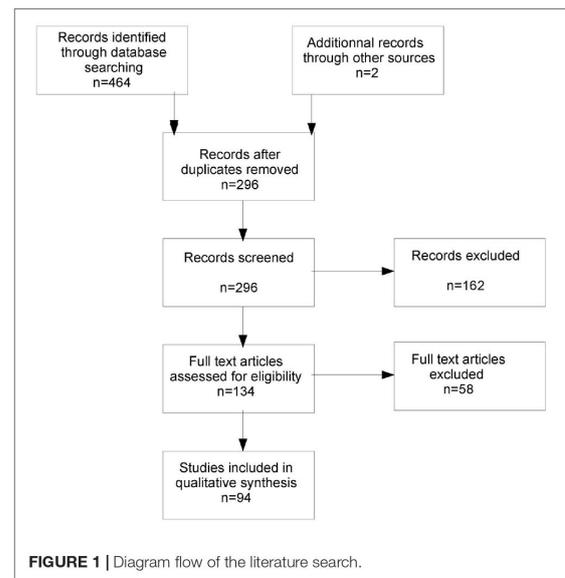
(Lieb et al., 2004). The behavioral outbursts are often related to impulsivity, a key feature of BPD (American Psychiatric Association, 2013). Impulsivity itself in the context of BPD most often emerges in response to stressful events. BPD subjects spontaneously develop peculiar behaviors, such as self-harm, that are clearly described as stress soothing by the subjects themselves. Thus, acute stress situations are an important source of harm in BPD.

Interestingly, while personality disorders are often supposed to be structural and a stable diagnosis, cohort studies have shown that BPD is an unstable diagnosis. The historical cohort of 290 BPD described by Zanarini et al. (2016) showed that after 2 years of follow-up, 93% of subjects showed a partial symptomatic remission that led them out of the diagnosis criteria for the disease. When studied with a dimensional approach, the less stable dimensions were anger, suicidal attempts and impulsivity (Roberts et al., 2006; Blonigen et al., 2008; Zanarini et al., 2016), all behaviors that are strongly associated with stressful situations. Dialectical Behavioral Therapy, one of the most efficient therapy techniques in BPD (Linehan et al., 2015) has been shown to be more efficient on the 'emotional regulation' and 'distress tolerance' components than the 'interpersonal relationships' or 'mindfulness parts' (Neacsu et al., 2014). Altogether, these works evoked the idea that focused therapy may be efficient in BPD (Bateman and Fonagy, 2010; Jahangard et al., 2012), and that stress-related behaviors and symptoms may be more reversible in BPD than the more chronic symptoms related to the experience of emptiness and fear of abandonment or instable relationship patterns.

Furthermore, the relationship between exposure to stress in infancy and later development of BPD in adolescence or early adulthood has been questioned for decades, starting from psychoanalytic theories which hypothesized the occurrence of a trauma during the anal stage to explain the later outburst of the borderline symptoms (Kernberg, 1967). Later, other types of early negative stimuli have been suspected to be involved, such as neglect, or invalidating environment (Linehan et al., 1994). The causal role of environmental stress in the disorder has long been debated (Paris, 1997).

To understand how stress and BPD relates, it is crucial to use an operational definition of stress. This should take into account all possibilities from dramatic trauma to chronic neglect. We therefore deliberately used a broad definition of stress that focuses on the effects or response rather than distinctions based on the nature or intensity of the stressful stimulus. We started from Hans Selye's pioneering definition, "a non-specific response of the body to a noxious stimuli," which we extended (or in which we included) the response of the *individual* (behavioral perspective) and the response of the *mind* (phenomenological perspective) (Rom and Reznick, 2016).

Finally, addressing the complex relations between stress and BPD is the opportunity to both tackle the issue of the etiology of the disorder, e.g., how does an early stressful environment leave its trace on the later psychological and physiological patterns of the individuals, and also the issue of the treatment, e.g., how a better understanding of the process underlying the harmful



reactions to acute stress may contribute to reduce the burden of the disease.

In this work, we first focus on the literature addressing past stress exposure and BPD, crossing different approaches (psychodynamic, epidemiologic, clinical, genetic). Second, we consider the various levels of response to an acute stress in individuals with BPD, namely, the phenomenological, behavioral, hormonal, neuro-vegetative and neural levels. We finally propose a synthetic model of the response, introducing the possibility of two main profiles of acute stress response in BPD.

MATERIALS AND METHODS

A systematic search of relevant papers was conducted in both the Pubmed and Science Direct databases, from their start date until December 31, 2016. The database-specific keywords "stress" and "BPD" were associated and searched in titles and abstracts. For the neuroimaging review, the keywords "neuroimaging" or "MRI" were added and associated with "stress" or "negative emotion." **Figure 1** summarizes the diagram flow. Four hundred sixty-four papers (256 in Pubmed + 212 in Science Direct) were initially found, leading to 296 papers when duplicates were excluded. One hundred sixty-two reports were immediately excluded by the two first authors of the study on the basis of the abstract content because they were not relevant to the topic of this review. One hundred thirty-four papers were fully read and qualitatively analyzed for this review. We selected the most comprehensive articles when several had been published by the same team on the same subject and mainly selected recent papers in their field when available. Finally, for the purposes of clarity and synthesis, 94 references were kept.

PERSONAL HISTORY OF STRESS EXPOSURE AND BPD

Stress Exposure and BPD in Psychodynamic Approaches

Introduced by psychoanalyst A. Stern in 1938, the term 'borderline' described a group of patients who 'fit frankly neither into the psychotic nor into the psychoneurotic group.' In the psychoanalytic theory of borderline genesis, emphasis was placed on the idea of an early trauma occurring at the anal stage and altering the later ability of the infant to access to more mature stages of the libido, based on Freud's early theory of trauma (Freud, 1905). The nature of the trauma was later extended, theoretically, to repeated frustration, or repeated exposure to violence (Kernberg, 1967), and remained in the more recent psychoanalytic works (Masterson, 1981). In the psychoanalytic model, the 'interpersonal relationships' dimension of BPD is related to the developmental failure of a so called stable 'object relationship.' In terms of psychoanalytic treatment, it is proposed to offer during therapy transference interpretation to the patient (Høglend, 2014).

Later, Linehan developed the idea of the invalidating environment, according to which the emotional experience of the infant was never validated, supported, acknowledged by the caregivers (Linehan et al., 1994). This is in line with the strong association of BPD with insecure attachment in the context of attachment theory – 92–96% of patients with BPD are coded as insecure (Levy, 2005).

Altogether, these models based on clinical investigations and experience insist on: (i) the occurrence of adversity early in childhood, (ii) the lacking of support for the infant to process these inappropriate stimuli, and (iii) later be unable to develop emotional regulation and mentalization skills.

Epidemiological Data

Empirically, clinical observations have emphasized the existence of traumatic episodes in the past histories of subjects exhibiting the symptoms of BPD. Numerous epidemiological studies have found a significant statistical association between BPD and past traumatic experiences (Herman et al., 1989; Ogata et al., 1990; Zanarini et al., 1997; Bierer et al., 2003). This association is now considered part of the BPD picture. From the largest study ($N = 358$ individuals with BPD), 91% of BPD patients reported having been abused and 92% reported having been neglected before the age of 18 (Zanarini et al., 1997). Overall, traumatic events were found in 70.7% of patients with BPD, among which were emotional neglect (43.7%), witnessing violence (43.0%), physical abuse (36.4%), sexual abuse (25.8%), and physical neglect (9.3%). Compared to patients with other personality disorders, those with BPD significantly reported having been emotionally or physically abused by a caretaker or sexually abused by a non-caretaker. When all the significant risk factors were considered together (multivariate analysis), four factors remained significant predictors of BPD: female gender, sexual abuse by a male non-caretaker, emotional denial by a male caretaker, and inconsistent treatment by

a female caretaker (Zanarini et al., 1997). In a later study, Zanarini reported that 84% of people with BPD retrospectively described experience of biparental neglect and emotional abuse before the age of 18, with emotional denial of their experiences by their caregivers as a predictor of BPD (Zanarini, 2000).

From a developmental perspective, the timing of trauma has been shown to play a modulating role in brain changes, behavior and cognition (Lupien et al., 2009). Early occurrence of the traumatic experiences seems to increase the risk of developing BPD (Ogata et al., 1990; Zanarini et al., 1997; Johnson et al., 1999). More precisely, Johnson et al. (1999) found a significantly higher prevalence of abuse or neglect occurring before the age of 10 in individuals with BPD [OR = 7.75 (1.78–33.48)].

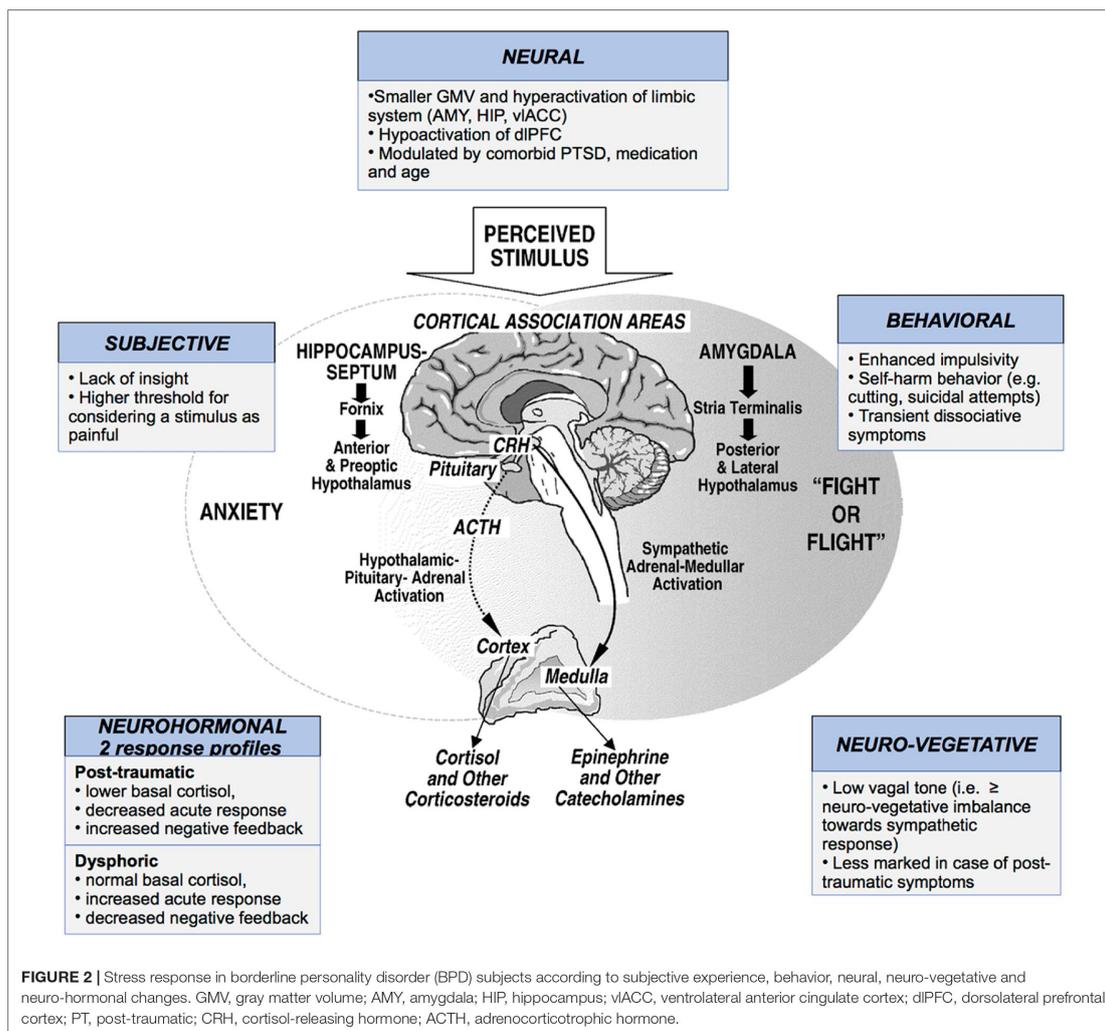
Traumatic Past and Nosography: Are BPD and PTSD the Same Disorder?

Samples from many studies show high rates of comorbidity between BPD and PTSD: 24–68% of PTSD patients also have BPD (Heffernan and Cloitre, 2000; Zlotnick et al., 2002; Pagura et al., 2010), and 25–39% of BPD subjects also meet the criteria for PTSD (Zanarini et al., 1997; Golier et al., 2003; Pagura et al., 2010). Additionally, several studies found that "BPD + PTSD" comorbidity was more frequently associated to a history of trauma when compared to BPD alone (Zlotnick et al., 2002) or to PTSD alone (Connor et al., 2002). Among individuals with both disorders compared to individuals with PTSD only, trauma may have more severe features: history of sexual abuse occurs earlier and there is a higher frequency of physical and verbal abuse by the mother (Heffernan and Cloitre, 2000; Clarke et al., 2008). Additionally, co-occurrence of BPD and PTSD correlates with an impaired quality of life, more Axis I comorbid disorders (as described in the DSM-IV), and more suicide attempts (Bolton et al., 2006; Pagura et al., 2010).

Common clinical features can be found such as episodes of dissociative states, mood lability, behavioral problems such as irritability and aggressivity, and their relational consequences.

The conceptual frame of Complex PTSD (c-PTSD) was developed by J. Herman and encompasses "all persistent psychological reactions secondary to usually severe and prolonged or repeated stressors" (Herman, 1992; Cloitre et al., 2009). Latent class analysis allows a clear distinction between BPD and c-PTSD (Cloitre et al., 2014): (i) Early traumatic experiences are not necessary to establish a BPD diagnosis; (ii) fear of abandonment or distorted self-image are specific to BPD; (iii) relationship problems exist in both clinical situations but are supposed to be underpinned by a chaotic attachment in individuals with BPD and by social avoidance in c-PTSD; and (iv) expression of emotional instability differs; specifically, heightened reactivity, mismatched answers, irritability and anger are found in both cases, but self-injurious behavior, including suicide attempts, is specific to BPD.

Finally, BPD and c-PTSD are both associated with a common traumatic past; however, their symptomatic expressions show important differences that also suggest patho-psychological



differences (Frias et al., 2016). In BPD individuals early trauma is associated with fear of abandonment, whereas patients with PTSD experience traumatic resurgences. Recently, a developmental hypothesis was formulated to explain both the vicinity and differences between the two disorders: BPD would most likely develop when the trauma occurs early in life, whereas PTSD (or c-PTSD) would develop in a more mature brain (Amad et al., 2016).

Is Trauma a Causal Factor in BPD Symptomatology?

Despite the statistical association, causality between childhood trauma and the emergence of BPD is not obvious. It is still a

matter of debate (Paris, 1997). Ball and Links reviewed several articles published between 1995 and 2007 discussing this causal link and analyzed them using the Hill criteria which allow linking a statistical association to a causal relation. The criteria include strength of association, temporality, dose-response effect, specificity, reproducibility, analogy, and epidemiological and biological plausibility. When studied within this methodological frame, childhood trauma may be considered a cause of later BPD when included in a multifactor aetiological model that accounts for the lack of specificity and robustness of the statistical association (Ball and Links, 2009). This causal link was also discussed in the light of its lack of specificity. Indeed, early traumatic events are a common risk factor for many disorders, both psychic and somatic (Johnson et al., 1999;

Golier et al., 2003; Norman et al., 2012). Chronic exposure to stress is known to have deleterious effects on general functioning (e.g., immune alterations, atherosclerosis, obesity, bone loss, and neuronal atrophy) and cognitive functioning (e.g., learning ability and memory via the hippocampus, amygdala, and prefrontal functional changes) (Danese et al., 2007). Conversely, traumatic history is not always found in patients with BPD. Finally, BPD cannot be considered a necessarily or exclusively traumatic entity from an anamnestic point of view.

Do Past Trauma and Current BPD Symptoms Share a Common Vulnerability?

Another hypothesis to explain the statistical association between BPD and trauma is the existence of a confounding factor, a common vulnerability (Brostedt and Pedersen, 2003; Pagano et al., 2004). Recent exposure to stressors was found to be specifically associated with BPD relative to other mental disorders – in particular, recent exposure to interpersonal conflicts or other negative life events (Pagano et al., 2004; Wingenfeld et al., 2011). This finding raises the issue of common mechanisms of occurrence.

According to the Big Five model, some personality traits – such as neuroticism – may promote both exposure and sensitivity to traumatic events (Breslau et al., 1995). Individuals with a strong neuroticism component tend to interpret surrounding stimuli as threatening, are prone to negative cognitive assessments when confronted with stressful events, thus experiencing a stressor as more stressful than it is for others (Jovev, 2006), and finally select ineffective adaptive strategies (Bolger and Schilling, 1991). Stress exposure is further increased because these subjects experiment with situations where interpersonal stressful events are more likely to occur. Eventually, personality disorders characterized by a high level of neuroticism and psycho-social dysfunction, especially in relationships, such as BPD (Jovev, 2006), are associated with frequent exposure to stressors and difficulty responding to them.

A recent study (Bornoalova et al., 2013) based on a cohort of twins examined whether childhood traumatic experiences (sexual, physical or emotional) may be considered causal. Internalized (e.g., depression and anxiety) or externalized (e.g., impulsivity) childhood disorders were also considered and introduced in the model as modulating developmental factors. Childhood abuse, BPD traits, and internalizing and externalizing symptoms were all correlated; however, the discordant twin analyses and biometric modeling showed little to no evidence of a causal effect of childhood abuse on the future emergence of BPD. This work rather tends to provide evidence that the statistical association between childhood abuse and BPD symptoms stems from a common genetic vulnerability that may also overlap with internalizing and externalizing disorders. However, the lack of measures regarding attachment style limits the conclusion of the study as many authors consider disorganized attachment style a key modulating factor in BPD (Baryshnikov et al., 2017).

Current Candidates for the «Missing Link»

Early Disturbed Attachment: Oxytocin

Several studies have shown that oxytocin is a key hormonal messenger for early infant/caregiver interaction, impact of early stress, attachment patterns, future response to acute stress, and non-genetic transmission of behavioral traits (Feldman, 2012). OXT has anxiolytic properties; however, it neither generates indifference to a fear stimulus (in contrast to sedatives) nor prevents one from learning conditioned fear. These results have been believed to open the door to therapeutic perspectives on patients with PTSD (Koch et al., 2014).

In BPD patients, Bertsch et al. (2013b) found significantly reduced OXT serum levels compared to those in controls. These rates were inversely correlated with childhood trauma history. However, a model integrating oxytocin as a mediator between trauma and BPD genesis could not be validated (Bertsch et al., 2013b). Studying the polymorphism of the gene coding for the OXT receptor gene, Hammen et al. (2014) found a significant association between some allelic variants (rs53576) and BPD occurrence in a large sample of 20-year-olds under the influence of family environment (depressed or non-depressed mothers). In particular, allele A carriers experienced a massive influence from family functioning “for better or for worse,” while homozygous GG development was less influenced.

The same group studied the influence of OXT on social cognition distortions in BPD patients (Bertsch et al., 2013a). They found that the heightened sensitivity to social threats (measured by eye-tracking and fMRI protocols in response to faces expressing fear and amygdala activation in fMRI) was significantly attenuated after administration of intranasal OXT. A prospective randomized double blind study using intranasal oxytocin versus placebo at the waning of a social stress task (Trier Social Stress Test: TSST) found a decreased dysphoric stress-induced feeling in BPD patients compared to controls and a lower plasma cortisol rate when OXT was administered (Simeon et al., 2011).

Vulnerability: Genetic Profile of the HPA Axis

The impact of genetic factors on the development of BPD has been highlighted by family and twin studies (Leichsenring et al., 2011). A pioneering study in the field revealed that a polymorphism (Val158Met) of the gene coding for Catechol-O-MethylTransferase was significantly associated with past traumatic events and impulsive tendencies in individuals with BPD (Wagner et al., 2010). Few studies have tackled the issue of the genetic equipment of the HPA axis in BPD subjects. Martín-Blanco et al. (2015) worked on a large sample of BPD patients and controls (481 subjects with BPD and 442 controls), analyzing 47 polymorphisms in 10 HPA axis genes. To take into account the possible modulation of genetic associations by the presence of childhood trauma the sample was divided into three groups: BPD with trauma, BPD without trauma and controls. Significant associations were found for the BPD + trauma group for given polymorphisms of FKBP5 – a gene known to be involved in post-traumatic vulnerability, anxiety and depression. As stated by

Amad et al. (2014), these approaches are promising to give more insight into the comprehension of the pathophysiology of BPD (and PTSD), and may be further explored with imaging genetics studies, centered on connectivity analyses, or further epigenetic studies.

Taken together, these data show that BPD symptoms often occur in the context of a traumatic personal history and that they share clinical features with PTSD. Nevertheless, subtle symptoms seem to support a distinction between the disorders. Furthermore, after decades of research, the aetiological value of early trauma has never been quantitatively established. Newer studies taking a high level of complexity into account and the notion of shared vulnerability may elucidate the relationship between a traumatic past and current BPD.

STRESS REACTIVITY IN BDP

In BPD subjects, stress may be part of the past but is also an experience of the present. Under stressful situations, clinical observations indicate that reactions may trigger extreme behavioral responses in BPD subjects. In this section, we review the experimental evidence characterizing BPD subjects' responses to stress, distinguishing subjective experience, behavioral observations, and neuro-vegetative and hormonal measures.

Perceptions of Stressful Stimuli and Subjective Experience

To date, few studies have addressed the issue of subjective experience in the context of stressful events in BPD subjects. *Pain* has been widely used as a paradigmatic stressful stimulus. Using cold application to trigger a nociceptive perception, Russ et al. (1992) found a higher sensitivity threshold to pain in patients with BPD compared to controls. This decreased sensitivity to pain was shown to be associated, in BPD individuals, with anxious, depressive, dissociative, and impulsive symptoms. Later, using laser-evoked potentials, Schmahl et al. (2004) confirmed that pain detection thresholds were increased in BPD patients compared to controls. This observation was then generalized to a population of female BPD adolescents, showing that disturbed pain processing is not only a consequence of chronic BPD but is already present in the early stages of BPD (Ludäscher et al., 2015). Nevertheless, while the threshold for the stimulation to be considered "painful" was higher in BPD subjects, the perception of the intensity of the stimulation was unchanged. Thus, the perception in itself does not seem to be altered but rather the subjective experience of pain, namely what triggers the shift from an uncomfortable sensation to a painful experience, recalling here that pain is a complex phenomenon associating a perceptive and emotional processing of the stimuli (Bonnot et al., 2009). The inner (self-reported) state of calmness or distress also participates in the pain threshold modulation in experimental settings. Even during self-reported calmness, patients with BPD showed a significantly reduced perception of pain compared to healthy controls (HC). During distress, pain perception in BPD patients was significantly further reduced

compared with self-reported calmness (Bohus et al., 2000). Additionally, self-inflicted pain has been recently shown to have a direct soothing effect on stress manifestations in BPD subjects, an aspect that is discussed below (Naoum et al., 2016; Willis et al., 2016). In relation to our topic, it remains of course a matter of debate whether pain can be considered as an extreme version of stress and studied as such, or whether the specific involvement of the pain matrix system makes such parallels irrelevant. However, in the context of BPD, we believe that it may be relevant to the increased use of cutting in these patients.

In recent works, exposure to psychosocial stress was also used to study more specifically the issue of stress in BPD. From a phenomenological point of view, the TSST was shown to trigger enhanced negative emotions and negative cognitions in BPD subjects compared to HC (Deckers et al., 2015), whereas their physiological responses were attenuated. But when compared to Cluster C personality disorders (e.g., avoidant, dependent or obsessive-compulsive, as described in the former DSM4-R) no difference was observed in subjective experience with BPD subjects when the TSST was performed (Aleknavičute et al., 2016).

Behavioral Responses to Acute Stress

Impulsivity is a core feature of BPD, and in contrast to other psychiatric conditions that are also characterized by impulsivity (such as Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD), impulse control deficits in BPD occur specifically under stressful conditions. This clinical observation was investigated experimentally in BPD, ADHD and controls (Krause-Utz et al., 2016) showing that (i) both patient groups reported higher impulsivity than controls, (ii) ADHD reported higher trait impulsivity than BPD, (iii) action-withholding deficits were significantly increased under stress compared to baseline in BPD but not in ADHD and controls, and (iv) under stress only, BPD performed significantly worse than controls in action-withholding tasks, whereas ADHD always showed significant deficits (under stress or non-stress conditions). This experiment was conducted using a multicomponent stress task, and the results reveal the relative specificity of impulsivity states in BPD and in particular their causal and close temporal relationship to stressful situations.

A second feature is *non-suicidal self-injurious (NSSI) behavior*. Approximately 60–90% of patients with BPD display NSSI behavior, with cutting being the most frequently applied method. When interviewed in clinical settings, patients spontaneously relate NSSI to high levels of stress or anxiety and emphasize the tension-relieving effect of such behaviors (Corcos et al., 2013). Two recent studies by the same group (Naoum et al., 2016; Willis et al., 2016) investigated the respective effects of the eligible components of NSSI on stress-related arousal via pain, tissue damage and sighting of blood in both BPD and controls. This research shows that among BPD patients, the nociceptive input specifically leads to stress reduction. In contrast, the impact of tissue damage on stress reduction was relatively small (Willis et al., 2016), as was the impact of seeing blood (Naoum et al., 2016). Additionally, the results suggest that painful stimuli lead

to greater stress reduction in BPD patients compared to Controls. Taken together, these results again show the complex and specific relationship between pain and stress in BPD: more than a stressor, acute pain is likely a stress reliever in this population, and NSSI behaviors are simultaneously stress-induced and stress-releasing.

Neuro-Vegetative Reactivity

The Polyvagal Theory Model (Porges, 2009) provides crucial elements about the neurobiological substrate of adaptive social behavior. Through species evolution, three stages of development of the neuro-vegetative response to stress are supposed to have taken place, underpinning physiological and behavioral responses to acute stress: (i) development of the parasympathetic system, represented by the unmyelinated vagus nerve. In a stressful situation, its action is responsible for decreased metabolic activity and inhibited behavioral responses (freezing). (ii) The emergence of the sympathetic nervous system, underpinning the possibility of an activated behavioral response (“fight or flight”) in stressful situations. Finally, (iii) myelination (specific to mammals) increases the speed of regulation of neuro-vegetative output and allows faster and more subtle engagement or disengagement responses. The *vagal tone* represents the global functioning of the neuro-vegetative system, based on the parasympathetic/sympathetic balance. An increase in vagal tone (parasympathetic > sympathetic) both slows the heart and makes the heart rate more variable (i.e., there are more beat-to-beat changes between heartbeats), showing better subtle adaptive abilities. In experimental settings, vagal tone cannot be directly measured but is indirectly observed by measuring periodic changes in the heart rate during a resting state of cardiovascular activity, a process called Heart Rate Variability (HRV). Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) stands for the variations in heart rate associated with inhalation and exhalation times.

In response to stress, it has been hypothesized that BPD patients may show a neuro-vegetative imbalance, with an increased sympathetic response and a decreased parasympathetic response. This hypothesis would account for the disrupting behaviors that are more frequent in BPD (arousal of the “fight or flight” response). Recent work using indicators of neuro-vegetative functioning confirmed this hypothesis: in stressful conditions, BPD subjects show a low vagal tone (Weinberg et al., 2009). In a recent meta-analysis based on 5 studies (95 BPD subjects and 105 controls), Koenig et al. (2016) showed that decreased vagal tone is significantly associated with impulsivity and emotional lability, two clinical dimensions that are key but not specific to BPD diagnosis. Another recent study by Kuo et al. (2016) using markers such as heart rate and RSA showed a significant difference in vagal tone at baseline in BPD patients compared to controls.

Comorbid symptoms associated with BPD may modulate the neuro-vegetative response to an elicited stress. When BPD subjects are distinguished according to the level of Peritraumatic Dissociation (PD) based on the Peritraumatic Dissociative Experiences Scale, it appears that BPD with high PD (i)

display the highest degrees of trauma exposure (ii) the most severe clinical symptoms, and (iii) a significant decrease in heart rate during stress elicitation. In contrast, an increase in heart rate was observed in the two other groups during stress elicitation (BPD with low PD and controls) (Bichescu-Burian et al., 2016). Subjects with PTSD were also found to have a lower vagal tone (measured by HRV) at baseline than BPD; however, the comorbidity was not studied (Meyer et al., 2016). Other markers of neuro-vegetative response to stress (e.g., galvanic skin response) have not been investigated in BPD.

Acute Hormonal and Enzymatic Reactivity

Stress response patterns may also be identified through biomarkers. *Salivary alpha amylase* appears to be a non-invasive enzymatic biomarker of sympathetic nervous system activity that is well correlated with cardiovascular parameters (Nater and Rohleder, 2009) that increases after a specific activation of the sympathetic system but may also be a marker of parasympathetic activity. The other stress response system is the activation of the HPA axis (hypothalamic-pituitary-adrenal), which results in ACTH and glucocorticoid secretion. Thus, *salivary cortisol* is a non-invasive hormonal biomarker of the activity of the HPA axis and faithfully reflects free cortisol plasma levels.

In BPD patients, *basal cortisol* is higher than in controls, whether using repeated diurnal measurements in saliva (Lieb et al., 2004) or three consecutive nocturnal urine samples (Wingenfeld et al., 2007a). After a psycho-social stress, alpha amylase and cortisol responses are attenuated despite a greater subjective stress experience reported by BPD subjects (Nater et al., 2010; Scott et al., 2013). Several comorbid symptoms were identified as modulating the cortisol levels in individuals with BPD (Zimmerman and Choi-Kain, 2009). Depressive comorbidity is associated with higher basal cortisol levels, whereas a greater severity of PTSD symptoms is associated with lower basal cortisol rates (Wingenfeld et al., 2007b). In response to a stressful situation, BPD patients with severe PTSD symptoms showed a decreased cortisol response compared to that of BPD patients with less severe PTSD symptoms (Dixon-Gordon et al., 2013). Also, the negative feedback of the cortisol loop (evaluated by the suppression test with dexamethasone) is less intense in BPD compared to controls (Carvalho Fernando et al., 2012). When studied more precisely, this feedback is stronger when associated with a childhood trauma history and dissociative symptoms (Carvalho Fernando et al., 2012). Conversely, it is weaker when associated with depressive symptoms (Wingenfeld et al., 2007b).

In summary, based on the literature available, we may distinguish two groups of BPD patients by their pattern of biological stress reactivity: (i) The first is characterized by a severe traumatic experience and PTSD symptoms and shows reduced (or normal) basal cortisol level, reduced (or normal) cortisol response to stress, and increased negative feedback; (ii) the second includes patients with mood symptoms who show a high basal cortisol level, a high cortisol response to stress,

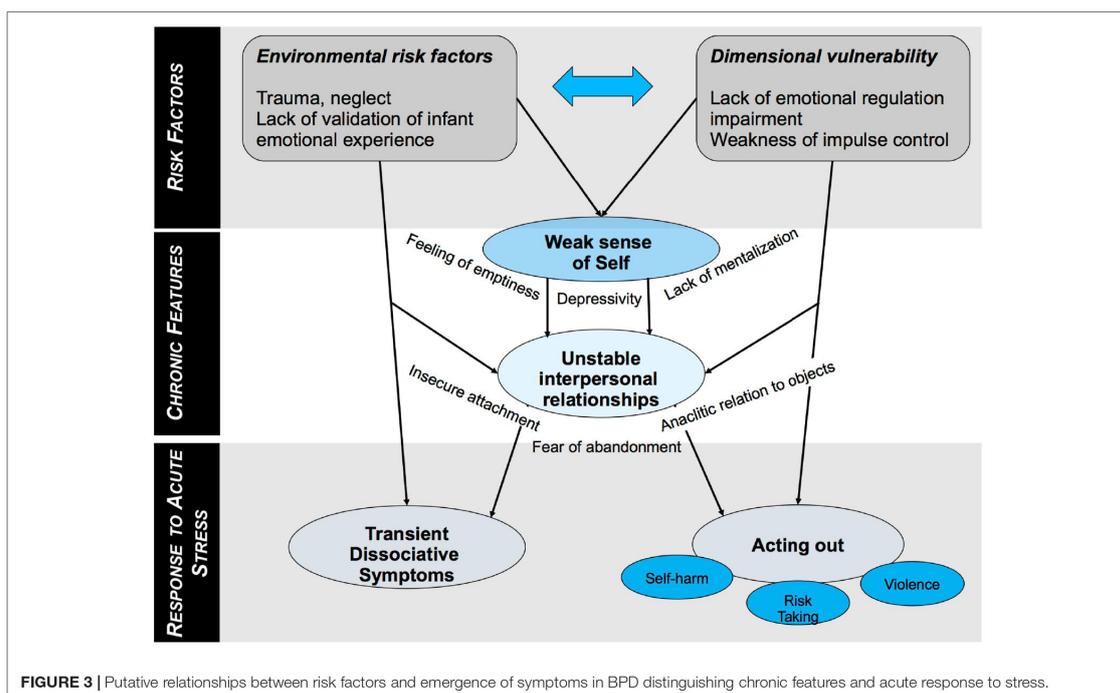


FIGURE 3 | Putative relationships between risk factors and emergence of symptoms in BPD distinguishing chronic features and acute response to stress.

and reduced negative feedback (Wingenfeld et al., 2010). These findings were summarized in **Figure 2**.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL IMAGING OF PERCEPTION, REACTIVITY AND STRESS REGULATION IN BPD PATIENTS

To our knowledge, no study has specifically investigated the neuroanatomical correlates of acute stress processing in BPD patients. However, neuroimaging studies on BPD focused on emotion perception and regulation known to be altered in this disorder. Most task-based fMRI studies used negative emotion stimuli. This type of paradigm can be interpreted as a 'stressor' and offers an opportunity to better understand the neurobiological underpinnings of stress reactivity in BPD.

A short insight of structural imaging studies are necessary to recall before addressing functional imaging. These studies focused on fronto-limbic structures known to be involved in stress perception, emotion processing and regulation (Pruessner et al., 2008; Wingenfeld et al., 2010; van Zutphen et al., 2015; Schulze et al., 2016). Reduced gray matter volume (GMV) of the hippocampus has been reported in BPD (in the right and, to a lesser extent, the left hippocampus) (Bøen et al., 2014; Krause-Utz et al., 2014; Schulze et al., 2016). Similar findings have been evidenced in PTSD and in healthy adults with traumatic

history, and reduced hippocampal GMV may be interpreted as the result of trauma rather than a BPD specificity (Woon et al., 2010; Rodrigues et al., 2011; Ruocco et al., 2012; Krause-Utz et al., 2014). Nevertheless, two different studies found no correlation between hippocampal volume loss and Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) scores (Kuhlmann et al., 2013; Bøen et al., 2014).

Reduced volume of the amygdala may be more specific to BPD. It has not been described in PTSD (Wingenfeld et al., 2010). Furthermore, a voxel-based study (Niedtfeld et al., 2013) found that BPD symptom severity predicted volume loss in the amygdala regardless of PTSD comorbidity. Chanen et al. (2008), comparing BPD adolescents to HC, found no difference between the volumes of the amygdala and hippocampus, suggesting that this volume loss may be a consequence of the disorder.

Finally, despite its crucial role in the HPA axis function, only one neuroimaging study focused on the hypothalamus. The results showed an increased GMV in the left hypothalamus in BPD compared to the GMV of HC which was positively correlated with CTQ scores but not with comorbid PTSD (Kuhlmann et al., 2013).

Frontal regions involved in regulatory processes. Wingenfeld et al. (2010) and Krause-Utz et al. (2014) showed a reduced GMV of the anterior cingulate cortex (ACC), whereas Kuhlmann et al. (2013) showed no difference in ACC volume between BPD and HC. These discrepancies might be due to the functional heterogeneity of the ACC, with its dorsal part known to be implicated in cognitive and regulation processes and its ventral

part involved in emotion processing. More recently, Jin et al. (2016) showed significant bilateral GMV increases in the middle cingulate cortex (MCC) and the posterior cingulate cortex (PCC). A recent meta-analysis highlighted a relatively greater GMV in the right middle frontal gyrus (BA9), which is part of the dorso-lateral prefrontal cortex (dlPFC) and is involved in the inhibition of emotions and unwanted memories (Kluetsch et al., 2012), a function that may be “over-used” in BPD (Schulze et al., 2016). Furthermore, Krause-Utz et al. (2014) also reported reduced volume in the orbito-frontal cortex (OFC). Altogether and despite discrepancies, these structural results tend toward a decrease in the GMV of the structures involved in emotions and stress processing and an increase in the GMV of the regions involved in inhibition and regulation processing.

Functional Activity and Connectivity of Stress Perception and Regulation in BPD

Most functional fMRI studies in the field used passive viewing of emotional faces or social scenes as emotional stimuli. Their most consistent finding was greater and prolonged activation of the right amygdala and hippocampus to stressful stimuli in medication-free BPD patients and decreased activity in the bilateral dlPFC and ACC (Minzenberg et al., 2007; Koenigsberg et al., 2009; Schulze et al., 2011, 2016; Hazlett et al., 2012; Bertsch et al., 2013b; Nicol et al., 2015; van Zutphen et al., 2015). A multimodal study also reported amygdala “hyperconnectivity” in BPD during both emotional challenge and resting state fMRI (Salvador et al., 2016).

More recently, Reitz et al. (2015) conducted a study using the Montreal Imaging Stress Task (MIST Task), which combines arithmetic with an algorithm causing disappointment that is known to induce social stress in HC (Dedovic et al., 2005). The task was associated with either an incision into the forearm (NSSI) or a sham treatment following stress induction. From a behavioral perspective and as previously described, stress was significantly reduced by NSSI and was significant in the BPD group compared to HC. Furthermore, the amygdala activity decreased more in BPD than in HC, and the connectivity of the amygdala with the superior frontal gyrus was increased in BPD after the incision compared with the sham treatment, whereas the control group showed reduced connectivity in response to the incision. Whereas the incision seems to alter emotion regulation in healthy controls, it can be interpreted in BPD as an attempt to cope with an enhanced stress sensitivity.

A few fMRI studies also focused on transient stress-related dissociation which occur in about 75–80% of BPD patients, with an intensity directly correlated to self-reported stress-levels (Stiglmayr et al., 2008). These studies found diminished amygdala reactivity and increased activity in left inferior frontal gyrus during emotion processing. Although the neurobiological underpinnings of state/trait dissociation remain unclear, it may be interpreted as a maladaptive coping strategy to face acute stress in BPD patients (Ludäscher et al., 2015; Schmahl and Baumgärtner, 2015; Krause-Utz et al., 2016). The two latter profiles of amygdala reactivity in BPD may be related to the two previous patterns of biological stress reactivity (see section “Stress

Reactivity in BDP”): (i) an increase of amygdala response in the context of social stress that can be reversed by NSSI behavior; (ii) a decrease of amygdala response in a more severe state of stress response clinically associated with dissociative symptoms.

CONCLUSION

Stress and BPD have complex relationships. Epidemiological data partially confirm the early psychoanalytic theory, showing a strong statistical association between past trauma and BPD. BPD also shares clinical features with PTSD, although patients with BPD also present clear specificities, and trauma is not necessary to develop BPD. Direct causality between past traumatic events and outbursts of BPD symptomatology has never been proven formally, and recent work rather support models that associate individual genetic vulnerability and the experience of early adversity in development. The features of this stressful time are possibly various, may not consist in unique or discrete events, and consequently may not be easily detectable by questionnaires or labeled as traumatic. In contrast, these experiences are often related to inappropriate interactions with the close caregiving environment, which may cause disturbed attachment, dysfunction of the OXT axis, and underlie the specificity of later unstable relationships patterns of BPD subjects. We propose a synthetic figure to summarize the putative relationships between the risk factors and the emergence of symptoms of BPD (Figure 3).

Additionally, individuals with BPD display many dysfunctions that alter their response to stress at multiple levels. We sought to summarize in Figure 3 the main findings of this review. First, BPD subjects show specific patterns of response to acute stress. They show an imbalance in neuro-vegetative response where sympathetic activation is privileged, which may underpin their impulsivity and behavioral arousal under such circumstances. The acute hormonal response is modulated by co-occurring symptoms that may help define groups within the BPD spectrum. In particular, patients with a “post-traumatic profile” tend to have a low cortisol baseline, a diminished cortisol reactivity to stress, and an enhanced negative retro-control loop. These differences find echoes in imaging studies. Second, pain, a common powerful stressor in the general population, may act as a stress reliever in BPD subjects; pain may act as a stressor and as a stress reliever, although the underlying mechanisms remain unknown.

This synthetic approach suggests distinguishing two types of acute stress response in BPD. The first profile is characterized by frequent NSSI behaviors; increased cortisol response and decreased vagal tone in response to stress; increased response of the amygdala to social stress. This profile may be related to impulsive subjects. The second profile is characterized by less self-harm behavior and a tendency to dissociative states; lower cortisol baseline and a stronger retroactive loop; an increased vagal tone in response to a stressful stimuli; a decreased response of the amygdala when dissociative states are attained. This profile may be related to more dysphoric or internalizing subjects.

In the collective work to write the new proposals for the DSM-5, the position of personality disorders has been a topic of intense

debate (Robin and Rechtman, 2014). The former structure of the DSM4, divided into axis, was suppressed. Proposals were made to deeply change the diagnosis frame for personality disorders, and adopt preferentially a dimensional approach (Guelfi, 2014). Though Kruegers work on dimensional approach actually stands in the new version of the manual (DSM-5), the categorical nosography was maintained in the current classification since evidence for the benefits of a classification change were lacking. In line with this dimensional approach, we propose here that stress response profile may be considered as a dimension along which BPD may be studied.

Though BPD may be a useful diagnosis in terms of psychopathology, specific and *trans*-nosographic work on emotional regulation in people with BPD, depression or anxiety disorders have already been tested and proven effective. Knowing that this dimension is sensitive to focused therapy, a specific work on stress may be developed taking into account specificities related to the vegetative/hormonal/neural response. Such an approach based on objective measurements may help to refine the use of bio- or neurofeedback techniques for these patients

where the work with the more personalized profiles is always beneficial. Thus, addressing the issue of stress in BPD through further multimodal and experimental settings may help to further explore whether response to stress can be considered as a relevant dimension to better understand this fascinating and complex condition, and to propose refined therapeutic options to the subjects.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

NB and DC conceived the review. NB, CC, and AA analyzed, reviewed the papers, drafted the manuscript and designed the synthetic diagrams. DC revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

FUNDING

This work was supported by the Fondation pour la Recherche Médicale, grant number DPP 20151033945, to DC.

REFERENCES

- Aleknavičute, J., Tulen, J. H. M., Kamperman, A. M., de Rijke, Y. B., Kooiman, C. G., and Kushner, S. A. (2016). Borderline and cluster C personality disorders manifest distinct physiological responses to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 72, 131–138. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.06.010
- Amad, A., Ramoz, N., Thomas, P., and Gorwood, P. (2016). The age-dependent plasticity highlights the conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 266, 373–375. doi: 10.1007/s00406-015-0648-3
- Amad, A., Ramoz, N., Thomas, P., Jardri, R., and Gorwood, P. (2014). Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 40, 6–19. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.003
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edn. Washington, DC: APA.
- Ball, J. S., and Links, P. S. (2009). Borderline personality disorder and childhood trauma: evidence for a causal relationship. *Curr. Psychiatry Rep.* 11, 63–68. doi: 10.1007/s11920-009-0010-4
- Baryshnikov, I., Joffe, G., Koivisto, M., Melartin, T., Aaltonen, K., Suominen, K., et al. (2017). Relationships between self-reported childhood traumatic experiences, attachment style, neuroticism and features of borderline personality disorders in patients with mood disorders. *J. Affect. Disord.* 210, 82–89. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.004
- Bateman, A., and Fonagy, P. (2010). Mentalization based treatment for borderline personality disorder. *World Psychiatry* 9, 11–15. doi: 10.1002/j.2051-5545.2010.tb00255.x
- Bertsch, K., Gamer, M., Schmidt, B., Schmidinger, I., Walther, S., Kästel, T., et al. (2013a). Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry* 170, 1169–1177. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13020263
- Bertsch, K., Schmidinger, I., Neumann, I. D., and Herpertz, S. C. (2013b). Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm. Behav.* 63, 424–429. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.11.013
- Bichescu-Burian, D., Steyer, J., Steinert, T., Grieb, B., and Tschöke, S. (2016). Trauma-related dissociation: psychological features and psychophysiological responses to script-driven imagery in borderline personality disorder. *Psychophysiology* 54, 452–461. doi: 10.1111/psyp.12795
- Bierer, L. M., Yehuda, R., Schmeidler, J., Mitropoulou, V., New, A. S., Silverman, J. M., et al. (2003). Abuse and neglect in childhood: relationship to personality disorder diagnoses. *CNS Spectr.* 8, 737–754. doi: 10.1017/S1092852900019118
- Blonigen, D. M., Carlson, M. D., Hicks, B. M., Krueger, R. F., and Iacono, W. G. (2008). Stability and change in personality traits from late adolescence to early adulthood: a longitudinal twin study. *J. Pers.* 76, 229–266. doi: 10.1111/j.1467-6494.2007.00485.x
- Boen, E., Westlye, L. T., Elvsåshagen, T., Hummelen, B., Hol, P. K., Boye, B., et al. (2014). Smaller stress-sensitive hippocampal subfields in women with borderline personality disorder without posttraumatic stress disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 39, 127–134. doi: 10.1503/jpn.130070
- Bohus, M., Limberger, M., Ebner, U., Glocker, F. X., Schwarz, B., Wernz, M., et al. (2000). Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. *Psychiatry Res.* 95, 251–260. doi: 10.1016/S0165-1781(00)00179-7
- Bolger, N., and Schilling, E. A. (1991). Personality and the problems of everyday life: the role of neuroticism in exposure and reactivity to daily stressors. *J. Pers.* 59, 355–386. doi: 10.1111/j.1467-6494.1991.tb00253.x
- Bolton, E. E., Mueser, K. T., and Rosenberg, S. D. (2006). Symptom correlates of posttraumatic stress disorder in clients with borderline personality disorder. *Compr. Psychiatry* 47, 357–361. doi: 10.1016/j.comppsy.2005.12.002
- Bonnot, O., Anderson, G. M., Cohen, D., Willer, J. C., and Tordjman, S. (2009). Are patients with schizophrenia insensitive to pain? A reconsideration of the question. *Clin. J. Pain* 25, 244–252. doi: 10.1097/AJP.0b013e318192be97
- Bornovalova, M. A., Huibregtse, B. M., Hicks, B. M., Keyes, M., McGue, M., and Iacono, W. (2013). Tests of a direct effect of childhood abuse on adult borderline personality disorder traits: a longitudinal discordant twin design. *J. Abnorm. Psychol.* 122, 180–194. doi: 10.1037/a0028328
- Breslau, N., Davis, G. C., and Andreski, P. (1995). Risk factors for PTSD-related traumatic events: a prospective analysis. *Am. J. Psychiatry* 152, 529–535. doi: 10.1176/ajp.152.4.529
- Brostedt, E. M., and Pedersen, N. L. (2003). Stressful life events and affective illness. *Acta Psychiatr. Scand.* 107, 208–215. doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00067.x
- Carvalho Fernando, S., Beblo, T., Schlosser, N., Terfehr, K., Otte, C., Löwe, B., et al. (2012). Associations of childhood trauma with hypothalamic-pituitary-adrenal function in borderline personality disorder and major depression. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1659–1668. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.02.012
- Chanen, A. M., Velakoulis, D., Carison, K., Gaunson, K., Wood, S. J., Yuen, H. P., et al. (2008). Orbitofrontal, amygdala and hippocampal volumes in teenagers

- with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 163, 116–125. doi: 10.1016/j.psychres.2007.08.007
- Clarke, S. B., Rizvi, S. L., and Resick, P. A. (2008). Borderline personality characteristics and treatment outcome in cognitive-behavioral treatments for PTSD in female rape victims. *Behav. Ther.* 39, 72–78. doi: 10.1016/j.beth.2007.05.002
- Cloitre, M., Garvert, D. W., Weiss, B., Carlson, E. B., and Bryant, R. A. (2014). Distinguishing PTSD, complex PTSD, and borderline personality disorder: a latent class analysis. *Eur. J. Psychotraumatol.* 5:25097 doi: 10.3402/ejpt.v5.25097
- Cloitre, M., Stolbach, B. C., Herman, J. L., van der Kolk, B., Pynoos, R., Wang, J., et al. (2009). A developmental approach to complex PTSD: childhood and adult cumulative trauma as predictors of symptom complexity. *J. Trauma. Stress* 22, 399–408. doi: 10.1002/jts.20444
- Connor, K. M., Davidson, J. R. T., Hughes, D. C., Swartz, M. S., Blazer, D. G., and George, L. K. (2002). The impact of borderline personality disorder on post-traumatic stress in the community: a study of health status, health utilization, and functioning. *Compr. Psychiatry* 43, 41–48. doi: 10.1053/comp.2002.29846
- Corcos, M., Pham-Scottet, A., and Speranza, M. (2013). *Troubles de la Personnalité Borderline à l'adolescence*. Paris: Dunod.
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., and Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 1319–1324. doi: 10.1073/pnas.0610362104
- Deckers, J. W. M., Lobbestael, J., van Wingen, G. A., Kessels, R. P. C., Arntz, A., and Egger, J. I. M. (2015). The influence of stress on social cognition in patients with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 52, 119–129. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.003
- Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N. K., Engert, V., Lupien, S. J., and Pruessner, J. C. (2005). The Montreal imaging stress task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *J. Psychiatry Neurosci.* 30, 319–325.
- Dixon-Gordon, K. L., Gratz, K. L., and Tull, M. T. (2013). Multimodal assessment of emotional reactivity in borderline personality pathology: the moderating role of posttraumatic stress disorder symptoms. *Compr. Psychiatry* 54, 639–648. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.12.019
- Feldman, R. (2012). Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm. Behav.* 61, 380–391. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.01.008
- Freud, S. (1905). *Three Essays on the Theory of Sexuality*. New York, NY: Perseus Books.
- Frias, A., Palma, C., Fariolis, N., Gonzalez, L., and Horta, A. (2016). Anxious adult attachment may mediate the relationship between childhood emotional abuse and borderline personality disorder. *Personal. Ment. Health* 10, 274–284. doi: 10.1002/pmh.1348
- Golier, J. A., Yehuda, R., Bierer, L. M., Mitropoulou, V., New, A. S., Schmeidler, J., et al. (2003). The relationship of borderline personality disorder to posttraumatic stress disorder and traumatic events. *Am. J. Psychiatry* 160, 2018–2024. doi: 10.1176/appi.ajp.160.11.2018
- Gueñi, J. D. (2014). Les troubles de la personnalité dans le DSM-5. *Ann. Méd. Psychol. Rev. Psychiatr.* 172, 667–670. doi: 10.1016/j.amp.2014.08.007
- Hammen, C., Bower, J. E., and Cole, S. W. (2014). Oxytocin receptor gene variation and differential susceptibility to family environment in predicting youth borderline symptoms. *J. Personal. Disord.* 29, 177–192. doi: 10.1521/pedi.2014.28.152
- Hazlett, E. A., Zhang, J., New, A. S., Zelmanova, Y., Goldstein, K. E., Haznedar, M. M., et al. (2012). Potentiated amygdala response to repeated emotional pictures in borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry* 72, 448–456. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.027
- Heffernan, K., and Cloitre, M. (2000). A comparison of posttraumatic stress disorder with and without borderline personality disorder among women with a history of childhood sexual abuse: etiological and clinical characteristics. *J. Nerv. Ment. Dis.* 188, 589–595. doi: 10.1097/00005053-200009000-00005
- Herman, J. L. (1992). Complex PTSD: a syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma. *J. Trauma. Stress* 5, 377–391. doi: 10.1002/jts.2490050305
- Herman, J. L., Perry, J. C., and van der Kolk, B. A. (1989). Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry* 146, 490–495. doi: 10.1176/ajp.146.4.490
- Høglend, P. (2014). Exploration of the patient-therapist relationship in psychotherapy. *Am. J. Psychiatry* 171, 1056–1066. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14010121
- Jahangard, L., Haghghi, M., Bajoghli, H., Ahmadvanah, M., Ghaleiha, A., Zarrabian, M. K., et al. (2012). Training emotional intelligence improves both emotional intelligence and depressive symptoms in inpatients with borderline personality disorder and depression. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 16, 197–204. doi: 10.3109/13651501.2012.687454
- Jin, X., Zhong, M., Yao, S., Cao, X., Tan, C., Gan, J., et al. (2016). A voxel-based morphometric MRI study in young adults with borderline personality disorder. *PLOS ONE* 11:e0147938. doi: 10.1371/journal.pone.0147938
- Johnson, J. G., Cohen, P., Brown, J., Smailes, E. M., and Bernstein, D. P. (1999). Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 600–606. doi: 10.1001/archpsyc.56.7.600
- Jovev, M. (2006). 06-02 Processing and responding to social stimuli in borderline personality disorder: a selective review. *Acta Neuropsychiatr.* 18, 327–328. doi: 10.1017/S0924270800032191
- Kernberg, O. (1967). Borderline Personality Organization. *J. Am. Psychoanal. Assoc.* 15, 641–685. doi: 10.1177/000306516701500309
- Klutsch, R. C., Schmah, C., Niedfeld, I., Densmore, M., Calhoun, V. D., Daniels, J., et al. (2012). Alterations in default mode network connectivity during pain processing in borderline personality disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 993–1002. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.476
- Koch, S. B. J., van Zuiden, M., Nawijn, L., Frijling, J. L., Veltman, D. J., and Olff, M. (2014). Intranasal oxytocin as strategy for medication-enhanced psychotherapy of PTSD: salience processing and fear inhibition processes. *Psychoneuroendocrinology* 40, 242–256. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.11.018
- Koenig, J., Kemp, A. H., Feeling, N. R., Thayer, J. F., and Kaess, M. (2016). Resting state vagal tone in borderline personality disorder: a meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 64, 18–26. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.002
- Koenigsberg, H. W., Siever, L. J., Lee, H., Pizzarello, S., New, A. S., Goodman, M., et al. (2009). Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 172, 192–199. doi: 10.1016/j.psychres.2008.07.010
- Krause-Utz, A., Cackowski, S., Daffner, S., Sobanski, E., Plichta, M. M., Bohus, M., et al. (2016). Delay discounting and response disinhibition under acute experimental stress in women with borderline personality disorder and adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol. Med.* 46, 3137–3149. doi: 10.1017/S0033291716001677
- Krause-Utz, A., Winter, D., Niedfeld, I., and Schmah, C. (2014). The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 16, 438. doi: 10.1007/s11920-014-0438-z
- Kuhlmann, A., Bertsch, K., Schmidinger, I., Thomann, P. A., and Herpertz, S. C. (2013). Morphometric differences in central stress-regulating structures between women with and without borderline personality disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 38, 129–137. doi: 10.1503/jpn.120039
- Kuo, J. R., Fitzpatrick, S., Metcalfe, R. K., and McMain, S. (2016). A multi-method laboratory investigation of emotional reactivity and emotion regulation abilities in borderline personality disorder. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 50, 52–60. doi: 10.1016/j.jbtep.2015.05.002
- Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., New, A. S., and Leweke, F. (2011). Borderline personality disorder. *Lancet* 377, 74–84. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61422-5
- Levy, K. N. (2005). The implications of attachment theory and research for understanding borderline personality disorder. *Dev. Psychopathol.* 17, 959–986. doi: 10.1017/S0954579405050455
- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmah, C., Linehan, M. M., and Bohus, M. (2004). Borderline personality disorder. *Lancet* 364, 453–461. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16770-6
- Linehan, M. M., Korslund, K. E., Harned, M. S., Gallop, R. J., Lungu, A., Neacsu, A. D., et al. (2015). Dialectical behavior therapy for high suicide risk in individuals with borderline personality disorder: a randomized clinical trial and component analysis. *JAMA Psychiatry* 72, 475–482. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3039
- Linehan, M. M., Tutek, D. A., Heard, H. L., and Armstrong, H. E. (1994). Interpersonal outcome of cognitive behavioral treatment for chronically suicidal borderline patients. *Am. J. Psychiatry* 151, 1771–1776. doi: 10.1176/ajp.151.12.1771
- Ludäscher, P., von Kalckreuth, C., Parzer, P., Kaess, M., Resch, F., Bohus, M., et al. (2015). Pain perception in female adolescents with borderline personality

- disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 24, 351–357. doi: 10.1007/s00787-014-0585-0
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., and Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 434–445. doi: 10.1038/nrn2639
- Martin-Blanco, A., Ferrer, M., Soler, J., Arranz, M. J., Vega, D., Bauzá, J., et al. (2015). An exploratory association study of the influence of noradrenergic genes and childhood trauma in borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 229, 589–592. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.046
- Masterson, J. F. (1981). *The Narcissistic and Borderline Disorders*. New York, NY: Brunner Mazel Publishers.
- Meyer, P.-W., Müller, L. E., Zastrow, A., Schmidinger, I., Bohus, M., Herpertz, S. C., et al. (2016). Heart rate variability in patients with post-traumatic stress disorder or borderline personality disorder: relationship to early life maltreatment. *J. Neural Transm.* 196, 1107–1118. doi: 10.1007/s00702-016-1584-8
- Minzenberg, M. J., Fan, J., New, A. S., Tang, C. Y., and Siever, L. J. (2007). Frontolimbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res.* 155, 231–243. doi: 10.1016/j.psychres.2007.03.006
- Naoum, J., Reitz, S., Krause-Utz, A., Kleindienst, N., Willis, F., Kuniss, S., et al. (2016). The role of seeing blood in non-suicidal self-injury in female patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 246, 676–682. doi: 10.1016/j.psychres.2016.10.066
- Nater, U. M., Bohus, M., Abbruzzese, E., Ditzen, B., Gaab, J., Kleindienst, N., et al. (2010). Increased psychological and attenuated cortisol and alpha-amylase responses to acute psychosocial stress in female patients with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1565–1572. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.06.002
- Nater, U. M., and Rohleder, N. (2009). Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34, 486–496. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.01.014
- Neacsiu, A. D., Eberle, J. W., Kramer, R., Wiesmann, T., and Linehan, M. M. (2014). Dialectical behavior therapy skills for transdiagnostic emotion dysregulation: a pilot randomized controlled trial. *Behav. Res. Ther.* 59, 40–51. doi: 10.1016/j.brat.2014.05.005
- Nicol, K., Pope, M., Romaniuk, L., and Hall, J. (2015). Childhood trauma, midbrain activation and psychotic symptoms in borderline personality disorder. *Transl. Psychiatry* 5:e559. doi: 10.1038/tp.2015.53
- Niedtfeld, I., Schulze, L., Krause-Utz, A., Demirakca, T., Bohus, M., and Schmahl, C. (2013). Voxel-based morphometry in women with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *PLOS ONE* 8:e65824. doi: 10.1371/journal.pone.0065824
- Norman, R. E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., and Vos, T. (2012). The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* 9:e1001349. doi: 10.1371/journal.pmed.1001349
- Ogata, S. N., Silk, K. R., Goodrich, S., Lohr, N. E., Westen, D., and Hill, E. M. (1990). Childhood sexual and physical abuse in adult patients with borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry* 147, 1008–1013. doi: 10.1176/ajp.147.8.1008
- Pagano, M. E., Skodol, A. E., Stout, R. L., Shea, M. T., Yen, S., Grilo, C. M., et al. (2004). Stressful life events as predictors of functioning: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Acta Psychiatr. Scand.* 110, 421–429. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00398.x
- Pagura, J., Stein, M. B., Bolton, J. M., Cox, B. J., Grant, B., and Sareen, J. (2010). Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the U.S. population. *J. Psychiatr. Res.* 44, 1190–1198. doi: 10.1016/j.jpsychres.2010.04.016
- Paris, J. (1997). Childhood trauma as an etiological factor in the personality disorders. *J. Personal. Disord.* 11, 34–49. doi: 10.1521/pedi.1997.11.1.34
- Porges, S. W. (2009). The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleve. Clin. J. Med.* 76, S86–S90. doi: 10.3949/ccjm.76.s2.17
- Pruessner, J. C., Dedovic, K., Khalili-Mahani, N., Engert, V., Pruessner, M., Buss, C., et al. (2008). Deactivation of the limbic system during acute psychosocial stress: evidence from positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging studies. *Biol. Psychiatry* 63, 234–240. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.04.041
- Reitz, S., Klueck, R., Niedtfeld, I., Knorz, T., Lis, S., Paret, C., et al. (2015). Incision and stress regulation in borderline personality disorder: neurobiological mechanisms of self-injurious behaviour. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 207, 165–172. doi: 10.1192/bjp.bp.114.153379
- Roberts, B. W., Walton, K. E., and Viechtbauer, W. (2006). Patterns of mean-level change in personality traits across the life course: a meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol. Bull.* 132, 1–25. doi: 10.1037/0033-2909.132.1.1
- Robin, M., and Rechtman, R. (2014). Un changement de paradigme au sein du DSM? Le cas de la personnalité borderline à l'adolescence. *Évol. Psychiatr.* 79, 95–108. doi: 10.1016/j.evopsy.2013.01.007
- Rodrigues, E., Wenzel, A., Ribeiro, M. P., Quarantini, L. C., Miranda-Scippa, A., de Sena, E. P., et al. (2011). Hippocampal volume in borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 26, 452–456. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.07.005
- Rom, O., and Reznick, A. Z. (2016). The stress reaction: a historical perspective. *Adv. Exp. Med. Biol.* 905, 1–4. doi: 10.1007/5584_2015_195
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., and Zakzanis, K. K. (2012). Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res.* 201, 245–252. doi: 10.1016/j.psychres.2012.02.012
- Russ, M. J., Roth, S. D., Lerman, A., Kakuma, T., Harrison, K., Shindledacker, R. D., et al. (1992). Pain perception in self-injurious patients with borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry* 32, 501–511. doi: 10.1016/0006-3223(92)90218-0
- Salvador, R., Vega, D., Pascual, J. C., Marco, J., Canales-Rodriguez, E. J., Aguilar, S., et al. (2016). Converging medial frontal resting state and diffusion-based abnormalities in borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry* 79, 107–116. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.026
- Schmahl, C., and Baumgärtner, U. (2015). Pain in borderline personality disorder. *Mod. Trends Pharmacopsychiatry* 30, 166–175. doi: 10.1159/000435940
- Schmahl, C. G., Elzinga, B. M., Ebner, U. W., Simms, T., Sanislow, C., Vermetten, E., et al. (2004). Psychophysiological reactivity to traumatic and abandonment scripts in borderline personality and posttraumatic stress disorders: a preliminary report. *Psychiatry Res.* 126, 33–42. doi: 10.1016/j.psychres.2004.01.005
- Schulze, L., Domes, G., Krüger, A., Berger, C., Fleischer, M., Prehn, K., et al. (2011). Neuronal correlates of cognitive reappraisal in borderline patients with affective instability. *Biol. Psychiatry* 69, 564–573. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.025
- Schulze, L., Schmahl, C., and Niedtfeld, I. (2016). Neural correlates of disturbed emotion processing in borderline personality disorder: a multimodal meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 79, 97–106. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.03.027
- Scott, L. N., Levy, K. N., and Granger, D. A. (2013). Biobehavioral reactivity to social evaluative stress in women with borderline personality disorder. *Personal. Disord.* 4, 91–100. doi: 10.1037/a0030117
- Simeon, D., Bartz, J., Hamilton, H., Crystal, S., Braun, A., Ketay, S., et al. (2011). Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1418–1421. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.013
- Stiglmayr, C. E., Ebner-Priemer, U. W., Bretz, J., Behm, R., Mohse, M., Lammers, C. H., et al. (2008). Dissociative symptoms are positively related to stress in borderline personality disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 117, 139–147. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01126.x
- van Zutphen, L., Siep, N., Jacob, G. A., Goebel, R., and Arntz, A. (2015). Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: a critical review of fMRI studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 51, 64–76. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.001
- Wagner, S., Baskaya, O., Anicker, N. J., Dahmen, N., Lieb, K., and Tadieu, A. (2010). The catechol o-methyltransferase (COMT) val(158)met polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsive aggression in female patients with borderline personality disorder (BPD). *Acta Psychiatr. Scand.* 122, 110–117. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01501.x

- Weinberg, A., Klonsky, E. D., and Hajcak, G. (2009). Autonomic impairment in borderline personality disorder: a laboratory investigation. *Brain Cogn.* 71, 279–286. doi: 10.1016/j.bandc.2009.07.014
- Willis, F., Kuniss, S., Kleindienst, N., Naoum, J., Reitz, S., Boll, S., et al. (2016). The role of nociceptive input and tissue injury on stress regulation in borderline personality disorder. *Pain* 158, 479–487. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000787
- Wingenfeld, K., Driessen, M., Adam, B., and Hill, A. (2007a). Overnight urinary cortisol release in women with borderline personality disorder depends on comorbid PTSD and depressive psychopathology. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 22, 309–312. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.09.002
- Wingenfeld, K., Hill, A., Adam, B., and Driessen, M. (2007b). Dexamethasone suppression test in borderline personality disorder: impact of PTSD symptoms. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 61, 681–683. doi: 10.1111/j.1440-1819.2007.01728.x
- Wingenfeld, K., Schaffrath, C., Rullkoetter, N., Mensebach, C., Schlosser, N., Beblo, T., et al. (2011). Associations of childhood trauma, trauma in adulthood and previous-year stress with psychopathology in patients with major depression and borderline personality disorder. *Child Abuse Negl.* 35, 647–654. doi: 10.1016/j.chiabu.2011.04.003
- Wingenfeld, K., Spitzer, C., Rullkötter, N., and Löwe, B. (2010). Borderline personality disorder: hypothalamus pituitary adrenal axis and findings from neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology* 35, 154–170. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.09.014
- Woon, F. L., Sood, S., and Hedges, D. W. (2010). Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 1181–1188. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.016
- Zanarini, M. C. (2000). Childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 23, 89–101. doi: 10.1016/S0193-953X(05)70145-3
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Reich, D. B., and Fitzmaurice, G. M. (2016). Fluidity of the subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder over 16 years of prospective follow-up. *Am. J. Psychiatry* 173, 688–694. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15081045
- Zanarini, M. C., Williams, A. A., Lewis, R. E., Reich, R. B., Vera, S. C., Marino, M. F., et al. (1997). Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry* 154, 1101–1106. doi: 10.1176/ajp.154.8.1101
- Zimmerman, D. J., and Choi-Kain, L. W. (2009). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in borderline personality disorder: a review. *Harv. Rev. Psychiatry* 17, 167–183. doi: 10.1080/10673220902996734
- Zlotnick, C., Franklin, C. L., and Zimmerman, M. (2002). Is comorbidity of posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder related to greater pathology and impairment? *Am. J. Psychiatry* 159, 1940–1943. doi: 10.1176/appi.ajp.159.11.1940

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The reviewer PV and handling Editor declared their shared affiliation.

Copyright © 2017 Bourvis, Aouidad, Cabelguen, Cohen and Xavier. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

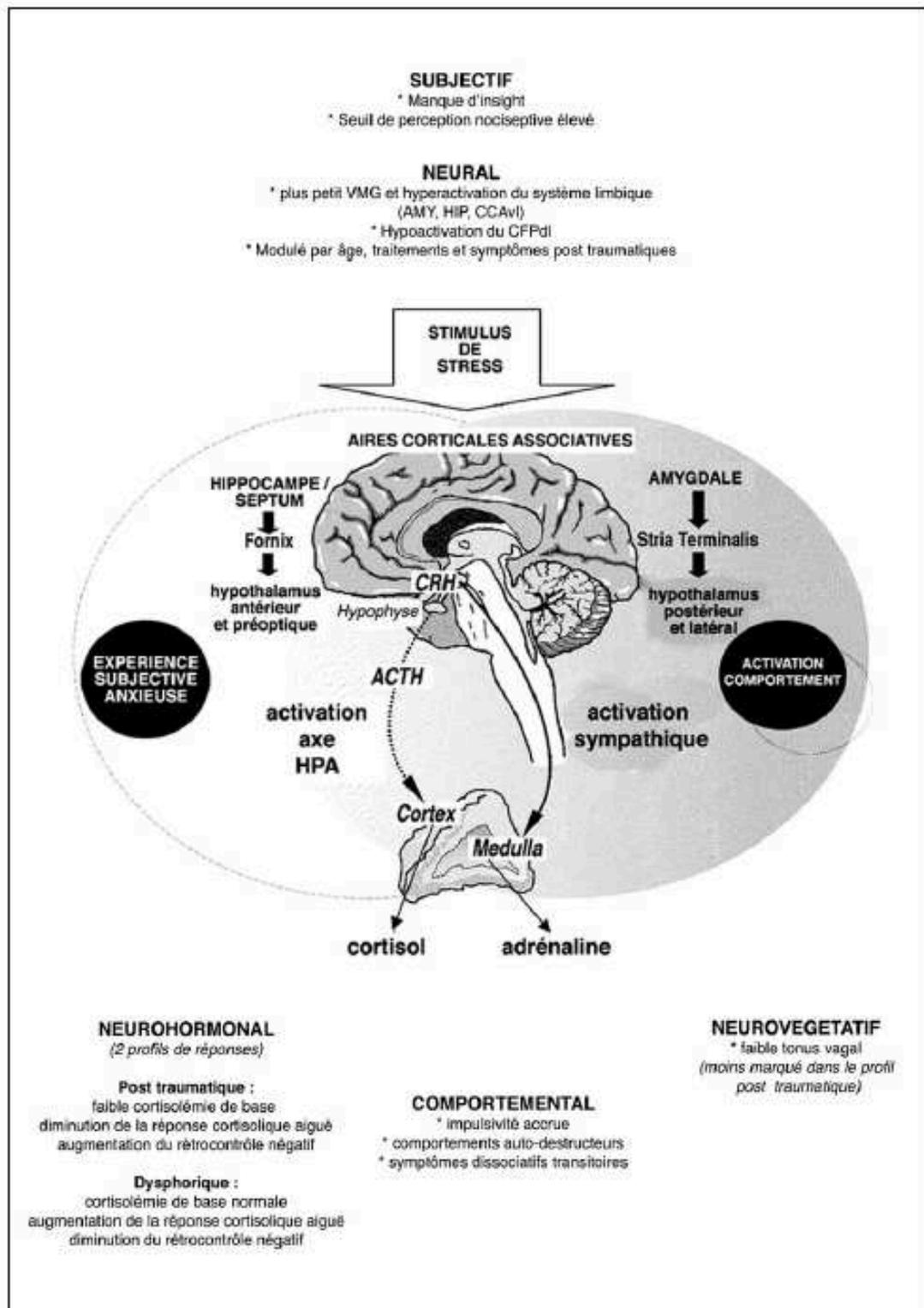


Figure 22: particularités de la réponse au stress chez les sujets TPB sur les plans : du ressenti subjectif, comportemental, neural, neuro-végétatif et neuro-hormonal.

Synthèse Publication 3

Stress et TPB ont des relations complexes. Les données épidémiologiques montrent une forte association statistique entre une histoire traumatique et la survenue des symptômes de TPB.

Le trouble partage également des caractéristiques cliniques avec l'état de stress post-traumatique, bien que les patients TPB présentent des particularités cliniques claires, et que la survenue d'un traumatisme n'est pas nécessaire pour développer un TPB.

La causalité directe entre les événements traumatiques passés et l'émergence de la symptomatologie n'a jamais été prouvée formellement, et les travaux récents semblent plutôt soutenir des modèles qui associent la vulnérabilité génétique individuelle et l'expérience de l'adversité précoce au cours du développement.

Les caractéristiques de cette période traumatisante, ou stressante, sont probablement diverses, avec sans doute des expositions uniques et majeures, ou bien répétées et moins bruyantes, ces dernières pouvant par conséquent ne pas être facilement détectables par des questionnaires rétrospectifs ou ne pas être identifiées comme potentiellement traumatiques.

Ces expériences précoces souvent le plus souvent des conséquences directes de l'interaction avec l'environnement proche de l'enfant, et donc à rapprocher à des perturbations de la mise en place du processus d'attachement sécure, ce qui pourrait sous-tendre le mode relationnel instable observé chez les sujets TPB. Nous proposons une figure synthétique pour résumer les relations possibles entre les facteurs de risque et l'émergence des symptômes de TPB.

D. TPB et réactivité au stress : étude expérimentale d'apprentissage automatique (Etude ADOLIMIS)

1. Design de l'étude ADOLIMIS

L'étude ADOLIMIS ou Etude multimodale de la régulation émotionnelle et de l'impulsivité chez les adolescents présentant un fonctionnement limité : réactivité au stress et imagerie fonctionnelle, est une étude expérimentale cas-témoins, monocentrique, conduite à la Pitié-Salpêtrière depuis le mois d'octobre 2017.

Elle a été financée par la Fondation pour la Recherche Médicale et le promoteur de l'étude est l'Inserm (protocole C16-58). Le protocole a été validé par le Comité de Protection des Personnes Ouest VI (Brest) en juin 2017 (validation 989-HPS2).

Cette étude s'appuie sur la collaboration de plusieurs équipes de recherche:

- Les équipes du Pr Mohamed Chetouani et du Pr Cohen (Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique, Sorbonne Université, CNRS UMR 7222) pour l'affective computing;
- l'équipe du Dr J-Jacques Benoliel (CNRS UMR8246/Inserm U1130/UMPC UMC18 - Institut de Biologie Paris Seine) pour la biologie;
- l'équipe du Dr J-Luc Martinot (U1299, Inserm, Centre Borelli, Universités Paris Saclay, Paris V) pour l'imagerie cérébrale.

Des adolescents souffrant d'un TPB ainsi que des témoins sains appariés sur l'âge (13-18 ans) ont été inclus.

Cette étude comporte une évaluation clinique approfondie ainsi que deux volets :

- le volet 'épreuve d'élicitation du stress' décrit ci-après ;
- le volet 'imagerie cérébrale' décrit en Partie 3. C.

2. Elicitation du stress et affective computing : hypothèses de travail

À ce jour, les données expérimentales évaluant la réponse au stress des adolescents souffrant d'une trouble de personnalité borderline (TPB) sont rares. Le niveau de stress, ou réactivité de l'organisme à un stimulus stressant, peut être étudié à la fois d'un point de vue interne (auto-perception) et d'une perspective externe par un observateur extérieur (hétéro-perception). Or, une dissociation entre stress auto et hétéro-perçu a fréquemment été rapportée chez les patients TPB adultes (Zanarini et al., 2007; Dammann et al., 2011; Spodenkiewicz et al., 2013; Morey, 2014). Cette dissociation semble provenir de distorsions à la fois dans la perception des stimuli

environnementaux que dans la perception de l'état interne (Gunderson et al., 2018b). Par ailleurs, l'adolescence est une période au cours de laquelle les capacités d'insight se développent considérablement. L'étude de la capacité à évaluer correctement son état interne et d'une dissociation entre l'auto et l'hétéro-perception du stress chez les adolescents TPB nous semblait donc particulièrement intéressante. Une modification de la réactivité au stress et de la perception de soi pourrait refléter à la fois l'instabilité émotionnelle et le manque d'insight des adolescents TPB.

Ce travail s'est basé sur une étude préliminaire réalisée en partenariat avec l'Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques (ISIR) sur une population non-clinique de 25 jeunes adultes afin de mettre au point un protocole d'étude original d'analyse de la réponse multimodale à un stress aigu (Aigrain et al., 2017; Spodenkiewicz et al., 2018). Ce protocole entre dans le cadre général de l'informatique affective, affective computing ou Intelligence Artificielle (IA) émotionnelle, qui est une spécialité informatique qui renvoie à l'étude et au développement de systèmes ayant les capacités de reconnaître, d'exprimer, de synthétiser et de modéliser les émotions humaines (Vinciarelli et al., 2009) et les conditions psychiatriques (Leclere et al., 2016). Il utilise l'apprentissage automatique qui est un champ d'étude de l'IA et qui se fonde sur des approches mathématiques et statistiques afin de donner aux ordinateurs la capacité d'«apprendre» à partir de données.

Ce protocole qui utilisait les enregistrements multimodaux de la réponse au stress des participants a témoigné de performances de classification très élevées (Aigrain, 2016) et a permis de définir les entités suivantes:

1. le stress hétéro-perçu, c'est-à-dire évalué par un observateur du sujet en train de vivre l'expérience qui serait fortement corrélé aux paramètres extérieurs visibles de la réaction du sujet, c'est-à-dire essentiellement sa motricité et sa mimique faciale ;
2. le stress auto-perçu, c'est-à-dire évalué par le sujet lui-même, au décours immédiat de l'expérience stressante serait fortement corrélé aux paramètres internes de la réponse de l'organisme, liés à l'activité neurovégétative, dont la perception est le plus souvent inconsciente, mais pourrait participer à la fondation de l'expérience subjective (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, saturation en oxygène, conductance cutanée, température des extrémités) (Spodenkiewicz et al., 2018).

Ici, nous avons utilisé un protocole similaire pour étudier l'auto-et l'hétéro-perception du stress chez les adolescents TPB par rapport à des adolescents témoins. Nous avons émis les hypothèses suivantes: (i) les performances de classification resteront satisfaisantes dans cette population plus jeune; (ii) les adolescents TPB présenteront une plus grande réactivité aux facteurs de stress que les témoins; (iii) les adolescents

TPB présenteront une auto-perception altérée de leur réactivité au stress. De plus, pour explorer la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-pituitaire-adrénalien (HPA), nous avons examiné le cortisol salivaire. Sur la base de recherches antérieures sur le trouble borderline (Bourvis et al., 2017), nous avons également fait l'hypothèse d'une concentration de cortisol basal plus élevée et d'une réponse cortisolique atténuée chez les adolescents TPB.

3. Participants et Méthodes

a) Participants et évaluation clinique

Quarante adolescents âgés de 13 à 18 ans ont été inclus dans l'étude d'octobre 2017 à janvier 2019. Les patients TPB (N = 20) ont été recrutés dans le service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Ils ont été appariés pour l'âge et le sexe à 20 adolescents témoins sans pathologie psychiatrique ou somatique diagnostiquée. Tous les participants et leurs parents ont donné leur consentement éclairé pour participer. Le diagnostic de TPB était basé sur une évaluation clinique directe basée sur les critères du DSM-5 combinée à un auto-questionnaire clinique standardisé (Ab-DIB) (Guilé et al., 2009) pour lequel le seuil de 12 devait être dépassé (Annexe 5). Pour décrire les caractéristiques cliniques des patients, nous avons utilisé les mesures suivantes: le mini entretien neuropsychiatrique (MINI) pour adolescents pour évaluer les comorbidités psychiatriques associées au trouble borderline (Sheehan et al., 2010), l'évaluation globale du fonctionnement (GAF) (Schorre et Vandvik, 2004), le State-Trait Anxiety Inventory (STAI-form YB) pour évaluer l'anxiété-trait (Spielberger et al., 1983), le Relationship Scales Questionnaire (RSQ) pour évaluer le type d'attachement (Guedeney et al., 2010), le PHQ-9 (Spitzer et al., 1999) pour évaluer les symptômes dépressifs et le Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) pour évaluer les expériences traumatiques de l'enfance (Annexe 1). Les principales caractéristiques des participants et les comparaisons entre les groupes sont résumées dans le tableau 1 (Publication 4).

b) Tâche de stress et acquisition de données

Tâche d'élicitation du stress: Tous les participants ont effectué un test de calcul mental tout en étant évalué par un observateur externe tel que précédemment réalisé (Ashcraft et Faust, 1994) (Spodenkiewicz et al., 2018). Faire subir à un sujet une charge cognitive tout en l'évaluant socialement est en effet une des façons les plus efficaces et étudiées d'induire du stress (Dickerson et Kemeny, 2004).

Elle se composait de six étapes de difficulté croissante, avec une période de pause de 5s entre chaque étape. La durée totale de la tâche était de 12 min. La tâche était similaire à celle de Spodenkiewicz et al. (Spodenkiewicz et al., 2018), cependant les calculs utilisés ont été ici simplifiés et adaptés à des individus plus jeunes.

Données comportementales: Pendant la tâche, chaque participant a été filmé à l'aide d'une caméra ordinaire HD et d'une caméra Kinect® permettant des acquisitions 3D des mouvements corporels.

Données physiologiques: Chaque participant portait également un dispositif permettant l'enregistrement des données physiologiques (Nexus10, Mind Media lab). Les données acquises en continu ont été extraites à l'aide du logiciel BioTrace + (MIndMedia Lab).

Hétéro-évaluation du stress : Le niveau de stress de chaque participant a été évalué à chaque étape par un psychiatre présent dans la salle expérimentale à l'aide d'une échelle de Likert allant de 0 à 5 (0 = pas de stress du tout; 5 = niveau de stress le plus élevé possible). Afin de valider l'évaluation de l'hétéroperception, un autre clinicien a évalué à l'aveugle 30 vidéos. La fiabilité inter-évaluateurs était excellente: le Kappa de Cohen mesurant la concordance dichotomique (stress vs non stress) était égal à 0,813, et la corrélation lors de l'utilisation d'un score continu était égale à 0,88 ($p < 0,00001$).

Auto-évaluation du stress: Chaque participant a regardé sa propre vidéo et a été invité à évaluer son niveau de stress à chaque étape sur une échelle allant de 1 à 5.

Mesure du cortisol salivaire: Des échantillons de salive ont également été prélevés juste avant le test, 5 min et 30 min après la fin de la tâche afin de mesurer la concentration de cortisol comme marqueur hormonal du stress.

La Figure 23 présente une description du dispositif et des différentes mesures acquises.

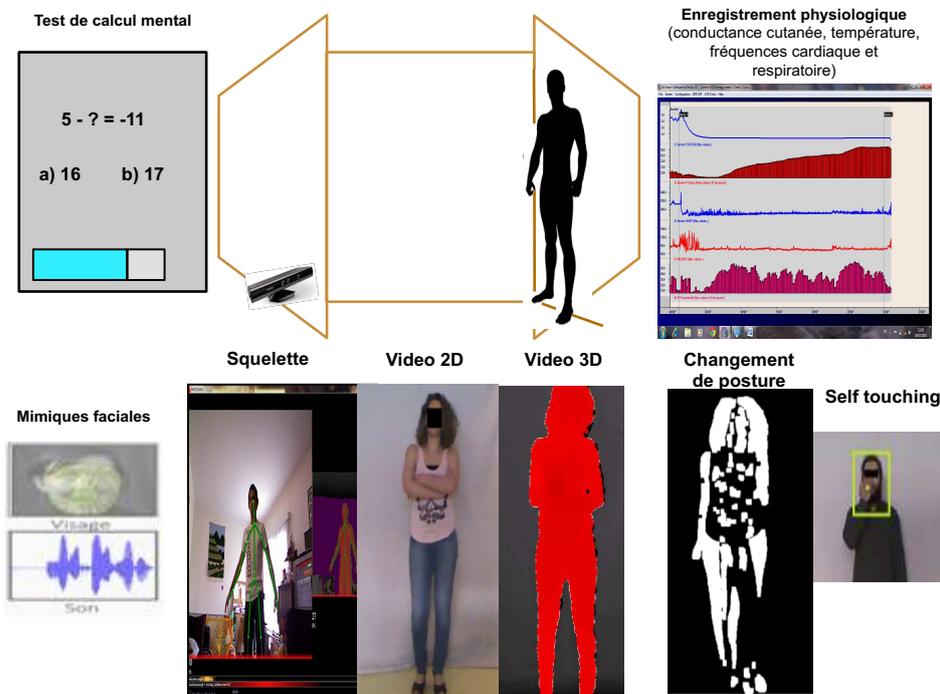


Figure 23: Description de la tâche et des différentes données extraites en continu

c) Analyses statistiques par des algorithmes personnalisés

Une méthodologie originale a été développée par J.Aigrain dans son travail de thèse de sciences à l'ISIR (Aigrain, 2016) pour le traitement de ces multiples variables. A l'issue des épreuves, les variables extraites de façon automatisée à partir des enregistrements étaient les suivantes :

39 Paramètres Comportementaux (Vidéo 2D + 3D)	
12 unités d'actions (Action Units, AU) (vidéo HD)	Mimiques faciales AU1: levée du sourcil interne AU6: montée de la joue AU25: mouvement des lèvres
7 paramètres de quantité de mouvement (enregistrement Kinect)	Corps entier Tête Mains
8 paramètres spécifiques (enregistrement Kinect)	Moments de forte activité motrice Changements de posture Mouvement du bras vers le visage
13 Paramètres Physiologiques (Nexus-10, BioTrace)	
7 paramètres de fonction cardiaque	Fréquence cardiaque, HRV
3 paramètres de fonction respiratoire	Fréquence, amplitude respiratoire
2 paramètres cutanés	Température, conductance cutanée
Niveau de cohérence entre fréquences cardiaque et respiratoire	

Le détail des paramètres utilisés pour les analyses se trouve en Annexe 7.

Le niveau de stress était traité comme une variable discrète, on retenait que le sujet était dans la catégorie « stressé » pour des notes supérieures ou égales à 3/5.

L'ensemble de ces variables a été utilisé dans le cadre d'un algorithme de classification. La sélection des variables d'intérêt a été réalisée par un processus d'apprentissage automatique (ou machine learning) utilisant les vecteurs à machine de support (Support Vector Machine ou SVM). Ainsi, l'apprentissage de l'algorithme a été réalisé à partir d'un échantillon de 10 participants, puis testé sur les variables de deux participants, le reste de l'échantillon permettant de valider la pertinence du score F1 ainsi déterminée. Le système a été entièrement écrit en utilisant Python 2.7.

Le système logiciel proposé comprend plusieurs modules qui utilisent des algorithmes spécifiques de vision par ordinateur et d'apprentissage automatique: (1) le module d'acquisition et de prétraitement; (2) le module d'extraction des paramètres précédemment validés par Aigrain et al. (2016); et (3) le module de classification et sélection des paramètres de prédiction les plus performants. La procédure d'apprentissage automatique a été appliquée à plusieurs reprises pour la prédiction du stress auto-perçu et hétéro-perçu chez les patients TPB et les témoins. Les deux premières procédures étaient unimodales et utilisaient les paramètres comportementaux de mouvement corporel uniquement et les paramètres physiologiques uniquement. Pour la troisième procédure, nous avons utilisé l'ensemble des paramètres comportementaux, c'est-à-dire les paramètres de mouvements corporel + les mimiques faciales. La quatrième et dernière procédure était multimodale et utilisait à la fois les paramètres comportementaux de mouvements corporels + mimiques faciales + les paramètres physiologiques. Le pipeline d'analyse est illustré dans la Figure 24.

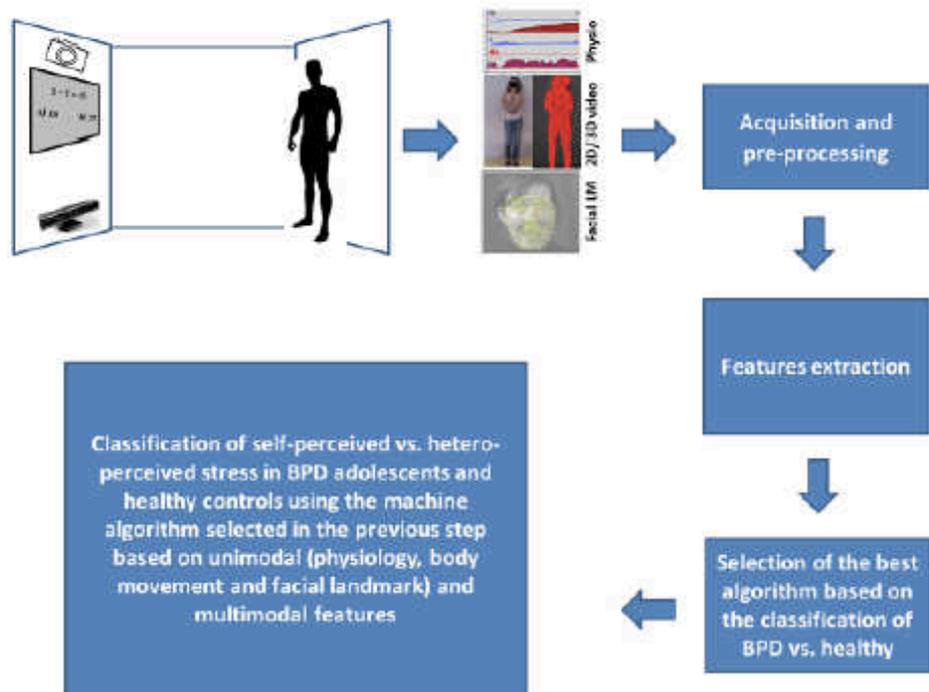


Figure 24: Description des différentes étapes d'analyse des données: acquisition et pré-traitement, extraction des paramètres et classification

4. Résultats

a) Auto et hétéro-perception du stress par l'observateur externe

Des deux points de vue, les adolescents atteints de TPB ont vécu une expérience plus stressante que les témoins ($p < 0,001$). 77,5% des séquences ont été jugées stressantes dans le groupe TPB contre 39,16% chez les témoins par des évaluateurs externes (hétéro-perception). 63,5% des séquences ont été reconnues comme stressantes dans le groupe TPB contre seulement 20,83% chez les témoins par les participants eux-mêmes (auto-perception) ($p < 0,001$). Dans les deux groupes, l'auto-perception du stress était inférieure à l'hétéro-perception du stress (TPB: $p = 0,02$; HC: $p = 0,002$). Les résultats sont résumés dans la Figure 25.

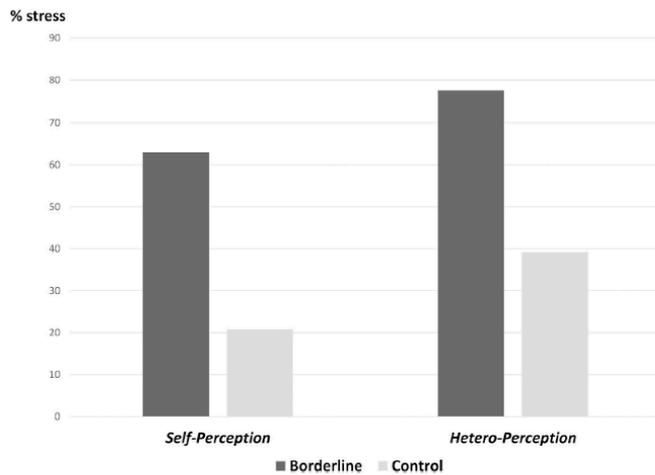


Fig. 2. Human rating of stress during the experiment.

Figure 25: Comparaison de l'auto et de l'hétéro-perception du niveau de stress entre patients TPB et témoins

b) Auto et hétéro-perception du stress par apprentissage automatique

Nous avons comparé les performances et la fiabilité du classificateur en utilisant la mesure F1 pour l'hétéro-perception et l'auto-perception du stress dans les deux groupes (TPB vs HC). Cette performance a été calculée selon les 4 procédures décrites précédemment : mouvements corporels uniquement, paramètres physiologiques uniquement, mouvements corporels + mimiques faciales et multimodal = ensemble des paramètres combinés. Les résultats sont résumés dans la Figure 26.

Des scores de classification élevés (scores F1 supérieurs à 0,85) étaient atteints en utilisant l'approche multimodale de combinaison de l'ensemble des paramètres témoignant de l'acceptabilité de notre méthode.

Premièrement, dans les deux groupes, nous avons constaté que les paramètres comportementaux permettaient d'atteindre des scores de classification plus élevés pour l'hétéro-perception que pour l'auto-perception du stress. En revanche, les scores de classification basés sur les caractéristiques physiologiques ont donné de meilleurs scores de classification pour l'auto-perception que pour l'hétéroperception du stress. Ces résultats sont concordants avec l'étude de (Spodenkiewicz et al., 2018) et semblent assez cohérents puisque l'hétéro-perception du stress repose sur des paramètres 'visibles' par l'observateur externe, ou comportementaux, tandis que l'auto-perception repose quant à elle sur des ressentis internes ou physiologiques par l'individu lui-même.

Deuxièmement, nous avons trouvé dans toutes les classifications un effet inverse entre auto et hétéro-perception du niveau de stress entre les deux groupes. Chez les patients TPB, nous avons trouvé de meilleurs scores F1 pour l'hétéroperception que pour l'auto-perception du stress. En revanche, nous avons retrouvé un résultat inverse chez les témoins : les scores F1 étaient meilleurs pour l'auto-perception que pour l'hétéro-perception du stress.

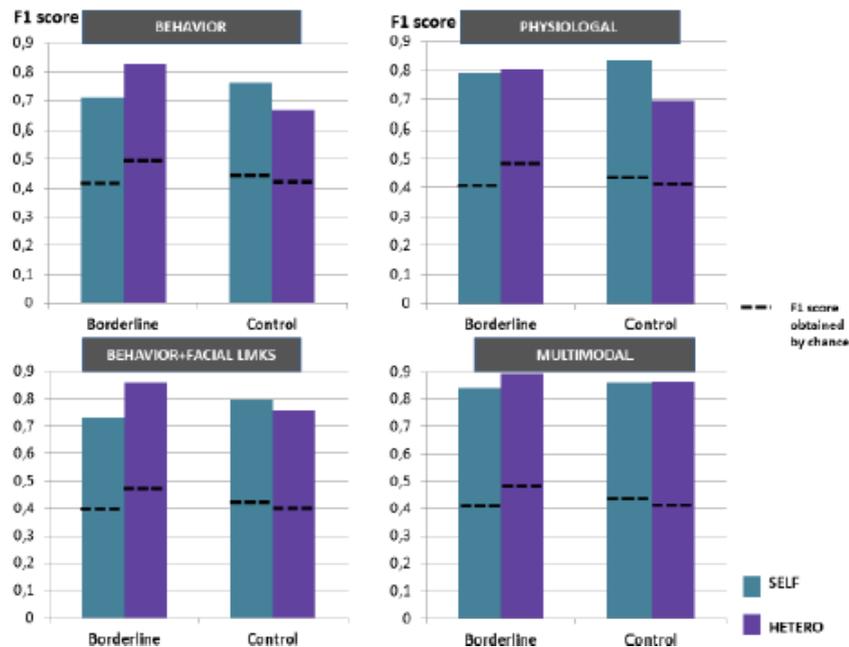


Figure 26: Prédiction du stress (F1 score) par apprentissage automatique selon l'auto ou hétéroperception et le groupe TPB ou témoins. Les 4 figures représentent les 4 procédures décrites précédemment et utilisant soit de gauche à droite: mouvements corporels uniquement, paramètres physiologiques uniquement, mouvements corporels + mimiques faciales et multimodal = ensemble des paramètres combinés.

c) Cortisol Salivaire

Pour explorer les changements au cours de l'expérience dans chaque groupe, nous avons utilisé un modèle mixte (formule: cortisol ~ groupe + temps + groupe * temps + (1 | id_sujet)). Initialement, les adolescents atteints de TPB présentaient une tendance à avoir une concentration de cortisol salivaire plus élevée (2,58 (± 2,06) vs 1,85 (± 1,42) ng / ml, p = 0,10). Cependant, nous n'avons pas retrouvé de différence de réponse cortisolique entre les groupes.

5. Discussion et perspectives

Les résultats montrent que cette tâche est un paradigme efficace pour évaluer les réactions au stress aigu chez les adolescents TPB et les témoins. Compte tenu de l'absence de réponse cortisol dans les deux groupes, il semble que la tâche a

principalement déclenché la réponse du système nerveux autonome (ou réponse immédiate) plutôt que la réponse HPA (cascades à court et long terme) (Szabo et al., 2012). De plus, il semble que cette approche d'affective computing pour le stress (Aigrain et al., 2016; Vinciarelli et al., 2009) a donné des résultats de classifications d'apprentissage automatique similaires à celles des adultes: la classification multimodale basée sur les données physiologiques et les caractéristiques de mouvement a donné d'excellents scores F1 ; la classification basée uniquement sur les caractéristiques physiologiques a donné de meilleurs scores F1 pour l'auto-perception; et la classification basée uniquement sur les caractéristiques comportementales a donné de meilleurs scores F1 pour l'hétéro-perception (Spodenkiewicz et al., 2018).

Augmentation de la réactivité au stress chez les adolescents TPB: Les adolescents TPB présentaient des niveaux de stress plus élevés tout au long de la tâche, aussi bien en auto-perception qu'en hétéro-perception. Il présentait également un taux de cortisol salivaire basal qui avait également tendance à être plus élevé. Ce constat est retrouvé en clinique, les patients TPB, et en particulier les adolescents, sont sujets à des niveaux élevés de stress, et les épisodes de stress peuvent conduire à des comportements impulsifs et potentiellement préjudiciables (Leichsenring et al., 2011).

TPB et défaut d'auto-perception ou d'insight: Comme nous en avons fait l'hypothèse, les évaluations par observateur externe et par les modèles d'affective computing ont donné des résultats opposés concernant le stress auto et hétéro-perçu chez les adolescents TPB par rapport aux témoins. De même, l'affective computing a conduit à une meilleure classification du stress hétéro-perçu chez les adolescents atteints de trouble borderline. Autrement dit, l'observateur externe et l'algorithme automatisé témoignaient de meilleures capacités que les adolescents TPB eux-mêmes pour évaluer leur réactivité au stress. Tandis que la tendance inverse a été observée chez les témoins adolescents comme chez les adultes (Spodenkiewicz et al., 2018).

Ces résultats sont cohérents avec les observations cliniques faites chez les patients TPB (Guilé et al., 2018). Les patients TPB se caractérisent en effet par une capacité réduite à reconnaître et identifier leurs propres états corporels et mentaux ainsi que ceux des autres. La théorie biopsychosociale de Linehan et la théorie d'un trouble de mentalisation de Fonagy et Luyten ont souligné la difficulté des patients TPB à identifier, étiqueter et décrire les émotions et l'expérience phénoménologique de soi (Gunderson et al., 2018a). Ces déficiences ont également été confirmées par des études montrant que les patients TPB présentent un niveau élevé d'alexithymie (Lysaker et al., 2017; Modestin et al., 2004; New et al., 2012) associé à une altération de l'intéroception, retrouvée aussi bien au niveau de la perception de la douleur que

celle des battements cardiaques (Chung et al., 2020) (Müller et al., 2015) (voir Löffler et al., 2018 pour une revue). Dans l'ensemble, ces résultats témoignent d'une altération profonde de l'intégration des signaux corporels chez les patients TPB. Par ailleurs, dans les contextes stressants, le comportement des patients TPB se caractérise par des symptômes externalisés pouvant aller de l'agitation psycho-motrice à des accès de colère intense. Il peut, par conséquent, être plus facile pour un observateur externe d'étiqueter le niveau de stress chez les patients TPB que chez les témoins. De la même façon cette agitation psychomotrice majorée chez les patients TPB est probablement liée aux paramètres comportementaux les mieux détectées par l'affective computing. Cette sensibilité altérée aux signaux internes de stress corporel combinée à un déficit de conscience émotionnelle pourrait contribuer au développement de représentations incohérentes du soi dans le trouble borderline (Loffler et al., 2018).

Il est important d'également considérer les limites de cette étude. Premièrement, bien que motivés par plusieurs hypothèses cliniques, nous sommes conscients que la classification par apprentissage automatique peut sembler difficile à interpréter. De plus, bien que rassurés par la pertinence clinique des résultats et leur cohérence avec les résultats antérieurs obtenus chez l'adulte (Aigrain et al., 2016; Spodenkiewicz et al., 2018), Nous ne pouvons exclure la possibilité que l'algorithme utilisé suradapte les données comportementales associées à l'hétéro-perception. Le surajustement est en effet une limitation courante de l'apprentissage automatique déjà discutée en psychiatrie (Bennett et al., 2019). Deuxièmement, la petite taille de l'échantillon ne permet pas la généralisation de ces résultats. Pour finir, il serait intéressant de comparer les adolescents TPB à des adolescents souffrant d'autres pathologies psychiatriques. Ceci permettrait d'identifier si ces altérations de réactivité et de perception du stress sont spécifiques ou, plus vraisemblablement, représentent un processus qui n'est pas exclusif d'un diagnostic.

6. Publication 4

Adolescents with borderline personality disorder show a higher response to stress but a lack of self-perception: evidence through affective computing. Nadège Bourvis, Aveline Aouidad, Michel Spodenkiewicz, Giuseppe Palestra, Jonathan Aigrain, Axel Baptista, Jean-Jacques Benoliel, Mohamed Chetouani, David Cohen. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Sep 4:110095.

Adolescents with borderline personality disorder show a higher response to stress but a lack of self-perception: Evidence through affective computing

Nadège Bourvis^{a,b}, Aveline Aouidad^{b,c,d}, Michel Spodenkiewicz^e, Giuseppe Palestra^b, Jonathan Aigrain^b, Axel Baptista^{a,f}, Jean-Jacques Benoliel^g, Mohamed Chetouani^b, David Cohen^{b,d,*}

^a Pôle de Psychiatrie Infanto-Juvenile, Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon - La Seyne-sur-Mer, France

^b Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique, Sorbonne Université, CNRS UMR, Paris 7222, France

^c Département de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, AP-HP, Sorbonne Université, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^d Inserm-CEA U1000, Imagerie en psychiatrie, Orsay, France

^e Unité de Pédiopsychiatrie de Liaison, Pôle de Santé Mentale, CHU Sud Réunion, Université de la Réunion, CEPOI EA 7388, Saint-Pierre, France

^f Institut Jean Nicot, Ecole Normale Supérieure, Paris, France

^g Service de Biochimie Endocrinienne et Oncologique, AP-HP, Sorbonne Université, GH Pitié-Salpêtrière, et INSERM UMR,S1130 CNRS UMR8246, Pathophysiology of Psychiatric Disorders, Paris, France

ARTICLE INFO

Keywords

Stress
Behavioral automatic assessment
Multimodality
Self-perception
Heteroperception
Borderline personality disorder

ABSTRACT

Stress reactivity is a complex phenomenon associated with multiple and multimodal expressions and functions. Herein, we hypothesized that compared with healthy controls (HCs), adolescents with borderline personality disorder (BPD) would exhibit a stronger response to stressors and a deficit in self-perception of stress due to their lack of insight. Twenty adolescents with BPD and 20 matched HCs performed a socially evaluated mental arithmetic test to induce stress. We assessed self- and heteroperception using both human ratings and affective computing-based methods for the automatic extraction of 39 behavioral features (2D + 3D video recording) and 62 physiological features (Nexus-10 recording). Predictions were made using machine learning. In addition, salivary cortisol was measured. Human ratings showed that adolescents with BPD experienced more stress than HCs. Human ratings and automated machine learning indicated opposite results regarding self- and heteroperceived stress in adolescents with BPD compared to HCs. Adolescents with BPD had higher levels of heteroperceived stress than self-perceived stress. Similarly, affective computing achieved better classification for heteroperceived stress. HCs had an opposite profile; they had higher levels of self-perceived stress, and affective computing reached a better classification for self-perceived stress. We conclude that adolescents with BPD are more sensitive to stress and show a lack of self-perception (or insight). In terms of clinical implications, our affective computing measures may help distinguish hetero- vs. self-perceptions of stress in natural settings and may offer external feedback during therapeutic interaction.

1. Introduction

Borderline personality disorder (BPD) is a severe and complex disorder characterized by fast and severe mood swings, out-of-control impulsivity, and self-harm behavior (e.g., self-cutting or suicide attempts) that primarily occurs in stressful contexts (Lieb et al., 2004; American Psychiatric Association., 2013). The prevalence of BPD is nearly 3% in adolescent general populations, 11% among psychiatric outpatients and up to 78% in suicidal adolescents attending an emergency department (Guilé et al., 2018). The burden of the disorder is also related to the high prevalence of patients who die by suicide: up to 10% of BPD pa-

tients die by suicide, which is almost 50 times higher than the rate in the general population (Lieb et al., 2004).

The relevance of the diagnosis of BPD in adolescents has been debated. The personality is still under construction at this age, and, in diagnostic and statistical manual of mental disorders, a diagnosis of BPD (or a diagnosis of any other personality disorder) should be restricted to patients over 18 years old. However, numerous clinicians have stressed that (1) BPD usually begins in adolescence; (2) from a symptomatic and therapeutic point of view, a diagnosis of BPD may be relevant in adolescents, (3) its use would crucially allow the adolescent to begin specific treatment; and (4) treatment options are much the same

* Corresponding author.: Département de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, Boulevard de l'Hôpital, Paris 75651, France.
E-mail address: david.cohen@aphp.fr (D. Cohen)

as in young adults (Paris, 2004; Chanen et al., 2020). Thus, without considering BPD as a structural and fixed pattern in young individuals, BPD should be diagnosed and studied in adolescents (Greenfield et al., 2015). To date, experimental data in adolescents with BPD are scarce. The pathophysiological mechanisms underlying the development of BPD and the physiological characteristics of the early stages of the diseases remain poorly understood. However, it has been proposed that stress may be a dimension of particular interest in BPD patients (Bourvis et al., 2017). First, exposure to stressors early in life has been repeatedly found to be associated with the onset of the disorder (Gunderson et al., 2018a). Second, patients who develop BPD may also develop a peculiar physiological response to acute stress (Perez-Rodriguez et al., 2018). Hence, some authors hypothesize that BPD is a developmental disorder of the stress axis (Bourvis et al., 2017).

A narrow definition of stress describes this phenomenon as “a condition where an environmental demand exceeds the natural regulatory capacities of an organism, in particular in situations that include unpredictability and uncontrollability” (Koolhaas et al., 2011). Stress reactivity is indeed a complex phenomenon that is associated with multiple and multimodal expressions. The global responses to stressors include neurovegetative, neurohormonal, behavioral, cognitive and affective features. Despite the widespread research in this field, some aspects are consistent across researchers. The stress response system participates in species survival and individual adaptation. This implies immediate changes in both neurobiological and behavioral levels. The biological response relates to changes in the autonomic nervous system (ANS) (immediate response) and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) pathway that encode numerous short- and long-term cascades (Szabo et al., 2012). Stress appears to have three main biological functions: it coordinates the organism's allostatic physical and psychosocial responses to external and internal challenges; it encodes, filters and reduces information about the organism's environment; and it regulates the physiology and behavior of a large range of social interaction areas (e.g., parenting, risk-taking behavior in social context, coping behavior, reproduction, affiliation) in both the short term and long term (Del Giudice et al., 2011).

In all species, stress is an internal mechanism to adapt to danger, and it may induce individual behavioral reactions. In animals that engage in social interaction, reactions to stress are also associated with inter individual communication. For example, alarm calls for protection can be measured in pups during early separation using ultrasounds (Nagasawa et al., 2012). Also, they can be measured in Velvet monkeys, which use different types of vocalizations depending on the threat (Seyfarth et al., 1980). In humans, this “alarm call function” has been widely studied in infants (e.g., Soltis, 2004; Weisman et al., 2015). Therefore, stress may be studied from both an internal perspective (self-perception) and an external/interactive perspective (heteroperception) (Spodenkiewicz et al., 2018). The dissociation between self- and heteroperception might be of particular interest for adolescents with BPD. Indeed, many authors have reported a frequent dissociation between the two sides of emotional state perception in individuals with BPD (Zanarini et al., 2007; Dammann et al., 2011; Spodenkiewicz et al., 2013; Morey, 2014). This dissociation seems to derive from distortions in both the perception of environmental stimuli and the perception of one's internal state (Gunderson et al., 2018b). Moreover, adolescence is a sensitive period during which insight drastically improves. Studying the ability to correctly assess one's internal state among adolescents with BPD therefore seems of particular interest. We hypothesize that altered stress reactivity and self-perception might reflect both the emotional instability and lack of insight of adolescents with BPD. One recent study using a multimodal assessment approach showed that ANS dysfunction monitored through heart rate variability (HRV) was associated with symptom severity in adolescents with BPD (Weise et al., 2020).

Fineberg et al. (2017) recently reviewed how computational psychiatry approach could be relevant to explore the interplay between BPD and social neurosciences. Here, we will specifically explore experimentally response to acute stress. Behavior and interaction imaging is a promising domain of affective computing that can be used to explore behavior (Vinciarelli et al., 2009) and psychiatric conditions (Leclère et al., 2016). Previous work using multimodal recordings of short-term stress responses in healthy young adults using automatized classification methods based on machine learning showed that (i) classification performances were very high, (ii) self-perception and heteroperception were similar but different phenomena (Aigrain, 2016), and (iii) self-perception classification was mainly based on physiological features, while heteroperception was mainly based on behavioral features (Spodenkiewicz et al., 2018).

Herein, we used a similar approach to investigate self- and heteroperception in adolescents with BPD when compared to healthy control (HC) adolescents. We hypothesized that (i) classification performances will remain satisfactory in this younger population; (ii) adolescents with BPD will display a higher reactivity to stressors than HCs; and (iii) adolescents with BPD will display an altered self-perception of stress reactivity. In addition, to explore the HPA response, we examined salivary cortisol. Based on previous research on BPD (Bourvis et al., 2017), we hypothesized that adolescents with BPD would have higher basal cortisol levels and an attenuated cortisol response.

2. Methods

2.1. Participants and ethics

The design of the study was approved by the *Comité de Protection des Personnes* CPP Ouest 6 (ethical committee authorization number: 989 HPS2). We enrolled 40 adolescents aged 13–18 years old in the study from October 2017 to January 2019. All patients ($N = 20$) were recruited from the Child and Adolescent Psychiatry Department at Pitié-Salpêtrière in Paris, France. They were matched for age and sex to 20 HC adolescents. All participants and their parents provided informed consent to participate. All patients ($n = 20$) were diagnosed with BPD by a senior psychiatrist. Diagnoses were based on a direct clinical assessment based on the DSM-5 criteria combined with a standardized clinical questionnaire (Ab-DIB) (Guilé et al., 2009). To ensure that patients had BPD, we included patients who had an Ab-DIB score of 10 or higher. Healthy controls ($n = 20$) were recruited from the general population and were not diagnosed with BPD (Ab-DIB score < 7) or any psychiatric disorder. To describe the clinical characteristics of the patients, we used the following measures: the Mini Neuropsychiatric Interview (MINI) for adolescents was used to assess potential disorders associated with BPD (Sheehan et al., 2010), the Global Assessment of Functioning (GAF) was used to assess overall severity (Schorre and Vandvik, 2004), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-form YB) was used to assess trait anxiety (Spielberger et al., 1983), the Relationship Scales Questionnaire (RSQ) was used to assess attachment (Guédeney et al., 2010), the PHQ-9 (Spitzer et al., 1999) was used to assess depressive symptoms and the Childhood Trauma Questionnaire was used to assess lifetime traumatic experiences (Paquette et al., 2004). The RSQ consists of 17 items to assess attachment patterns as continuous scores. Four scores are calculated for secure attachment, fearful attachment, preoccupied attachment, and dismissive attachment. The PHQ-9 is the depression module of the self-administered version of the PRIME-MD diagnostic instrument for common mental disorders. It scores each of the 9 DSM-IV criteria as “0” (not at all) to “3” (nearly every day). The CTQ is a self-report measure that assesses experiences of physical, emotional, and sexual abuse and physical and emotional neglect, as well as related aspects of the child-rearing environment. The participants' main characteristics are summarized in Table 1. As expected, patients with BPD did not differ signifi-

Table 1
Participants' sociodemographic and clinical characteristics.

	Borderline personality disorder (N = 20)	Healthy controls (N = 20)	p (test)
Sociodemographic characteristics			
Age, median [IQR]	15.79 [15.41; 16.30]	16.21 [15.78; 16.55]	0.1567 (t-test)
Gender (F/M), n (%)	12 (60)/8 (40)	12 (60)/8 (40)	NA
Living situation w/ both parents, n(%) (yes/no)	8 (40)/12 (60)	15 (79)/4 (21)	0.0135 (chi-squared test)
Education Grade repetition n(%) (yes/no)	9 (45)/11 (55)	0 (0)/20 (100)	0.00123 (Fisher's exact test)
Clinical characteristics			
Ab-DIB, mean (SD)	23.4 (10.3)	3.75 (4.4)	NA
Current comorbidities	Depression (N = 7) Dysthymia (N = 3) Anxiety disorder (N = 10) Substance use (N = 4)	Cannabis misuse (N = 1)	NA
Past history	Depression (N = 10) Dysthymia (N = 2) Anxiety disorder (N = 2) Substance use (N = 4)	Depression (N = 3) Anxiety disorder (N = 2)	NA
Suicidality	17 (85)/3 (15)	0 (0) /20 (100)	< 0.001 (Fisher's exact test)
Suicide attempts, n(%) (yes/no)	14 (70)/6 (30)	0 (0) /20 (100)	
Non Suicidal Self-Injury, n(%) (yes/no)			
Dimensional characteristics			
CTQ (childhood trauma), median [IQR]	49 [37; 61]	31 [27; 34]	< 0.001 (Wilcoxon rank sum test)
PHQ-9 (depressive symptoms), median [IQR]	10.5 [5.75; 15.25]	5 [2; 6]	0.0188 (Wilcoxon rank sum test)
STAI-YB (trait anxiety), median [IQR]	3 [2; 4]	2 [1; 2.5]	0.0118 (Wilcoxon rank sum test)
RSQ secure median [IQR]	14 [12; 15]	13 [9; 14]	0.1054 (Wilcoxon rank sum test)
RSQ fearful median [IQR]	10 [9; 11]	11 [9; 14]	0.0140 (Wilcoxon rank sum test)
RSQ preoccupied median [IQR]	11 [7; 15]	12 [10; 15]	0.7432 (Wilcoxon rank sum test)
RSQ dismissive median [IQR]	17 [13; 21]	15 [13; 20]	0.5058 (Wilcoxon rank sum test)

CTQ = Childhood Trauma Questionnaire; RSQ: Relationship Scales Questionnaire; Ado-DIB = Diagnostic Interview For Borderlines-adolescent; M = Male; F=Female; IQR = Interquartile range

cantly from HC for age and gender given the matching procedure. However, they showed significant differences in almost all other sociodemographic, clinical and dimensional characteristics (see details in Table 1).

2.2. Stress task and data acquisition

One of the best ways to induce stress is to have a subject experiencing a cognitive load, such as a mathematical test, while being socially evaluated (Dickerson and Kemeny, 2004). All participants performed a socially evaluated mental arithmetic test. The task was inspired by a previously described mental arithmetic task used for the validation of the Mathematical Anxiety Rating Scale (Ashcraft and Faust, 1994). The task was composed of six steps with increasing difficulty, with a break period of 5 s between each step. The total duration of the task was 12 min. The task was similar to that of Spodenkiewicz et al. (Spodenkiewicz et al., 2018) except the calculations used herein were simplified and adapted for younger individuals. The experimental task and setup are fully described in a short video sequence available online (doi:10.5281/zenodo.3817212).

During the task, each participant was video recorded using both a Kinect® device and an HD video. Each participant was also wearing a portable device (Nexus10, Mind Media lab) to record physiological data. Several features were extracted online through specific sensors and algorithms based on previous research (Aigrain, 2016). These data are listed in Table 2. From the Kinect recording, we extracted 15 features and metrics (means) associated with body movements of the participants using homemade software (see below). From the HD video recording of the face, we extracted 12 facial landmarks/action units (AU) and 24 metrics (means, SD) associated with facial movements using homemade software (see below). From the Nexus10 recording, we extracted 13 features and 52 metrics (mean, SD, minimum, maximum) associated with physiological parameters (blood pressure, heart rate, respiratory frequency, skin conductance, body temperature) using the BioTrace+ software (MIndMedia Lab).

To assess stress during the task and distinguish self- vs. heteroperceived stress, we followed the method developed in Spodenkiewicz et al. (2018). However, for heteroperception, it was not ethically possible to use crowd sourcing given the vulnerability of adolescents with BPD. The level of stress of each participant was evaluated at each step by a psychiatrist who was present in the experimental room using a Likert scale ranging from 0 to 5 (0 = no stress at all; 5 = highest possible level of stress). To validate the heteroperception assessment, we asked another clinician to blindly rate 30 videos, and we measured the interrater reliability. The interrater reliability was excellent: Cohen's Kappa measuring dichotomic agreement (stress vs. nonstress) was equal to 0.813, and the correlation when using a continuous score was equal to 0.88 ($p < 0.00001$). For self-perceived stress, the level of stress was assessed by the participants themselves as in Spodenkiewicz et al. (2018). Just after the experimental task, each participant watched his/her own video and was asked to rate their level of stress at each step on a scale ranging from 1 to 5.

2.3. Hormonal markers of stress

Saliva samples were collected using "Salivette® for Cortisol". According to protocol, eating, drinking tea or coffee, and brushing teeth were prohibited for 3 h prior to sampling. Saliva was collected just before the test, 5 min and 30 min after the end of the task. Salivette® were centrifuged 10 min at 3000g, then aliquoted and stored at -80°C until their measurement of cortisol. The UPLC/MS/MS consisted of a Xevo TQD from Waters including a column Acquity UPLC® BEH C18 1.7 μm . The hardware was controlled by MassLynx software. Cortisol and deuterated cortisol-D4 were purchased from ChromSystems. Six calibration standards were used covering the range 0.5–60 $\mu\text{g/L}$. Aliquots of 120 μl (Calibration standards, blank controls, quality controls and saliva samples) were treated with 120 μl of extraction solution from ChromSystems thoroughly mixed during 10 min at 2000 RPM.

Table 2
Extracted features for the classification of stress.

Acronym	Definition	Metrics
Body movement features		
HeM	Quantity of movement for the head	Mean
HeMZ	Quantity of movement for the head only along Z-axis	Mean
IQoM	Quantity of movement computed with the RGB frames	Mean
HAPC	Number of periods of high activity	Mean
HAPMD	Mean duration of periods of high activity	Mean
HAPMV	Mean highest value of periods of high activity	Mean
PCC	Number of posture changes	Mean
SQoM	Quantity of movement computed with the skeleton	Mean
HM	Quantity of movement for both hands	Mean
LHM	Quantity of movement for the left hand	Mean
RHM	Quantity of movement for the right hand	Mean
FTC	Number of times face touching with one hand occurred	Mean
FT2HC	Number of times face touching with two hands occurred	Mean
FTMD	Mean duration of face touching with one hand	Mean
FT2HMD	Mean duration of face touching with two hands	Mean
Facial Landmark/Action Unit features		
AU1	Inner Brow Raiser	Mean, SD
AU2	Outer Brow Raiser	Mean, SD
AU4	Brow Lowerer	Mean, SD
AU5	Upper Lid Raiser	Mean, SD
AU6	Cheek Raiser	Mean, SD
AU9	Nose Wrinkler	Mean, SD
AU12	Lip Corner Puller	Mean, SD
AU15	Lip Corner Depressor	Mean, SD
AU17	Chin Raiser	Mean, SD
AU20	Lip Stretcher	Mean, SD
AU25	Lips Part	Mean, SD
AU26	Jaw Drop	Mean, SD
Physiological features		
BVP	Blood Volume Pulse	Mean, SD, Min, Max
BVPA	Blood Volume Pulse Amplitude	Mean, SD, Min, Max
GSR	Galvanic Skin Response	Mean, SD, Min, Max
HR	Heart Rate Variability	Mean, SD, Min, Max
HRVA	Heart Rate Variability Amplitude	Mean, SD, Min, Max
HRV-LF%	Heart Rate Variability Low Frequency zone	Mean, SD, Min, Max
HRV-RMSSD	Heart Rate Variability square root of the mean squared difference between adjacent N—N intervals	Mean, SD, Min, Max
HRV-SDNN	Heart Rate Variability Standard Deviation of Normal to Normal intervals	Mean, SD, Min, Max
RSP	Chest and abdominal Respiration	Mean, SD, Min, Max
RSPA	Chest and abdominal Respiration Amplitude	Mean, SD, Min, Max
RSPR	Chest and abdominal Respiration Rate	Mean, SD, Min, Max
RSP + HR	Level of coherence between the Respiration and the Heart Rate	Mean, SD, Min, Max
TMP	Temperature	Mean, SD, Min, Max

Then 200 µl were centrifuged 15 min at 1500g. The supernatants were transferred to autosamplers vials. The sample (20 µl) was loaded onto the column. The mobile phase comprised a binary solvent system: 100% H₂O containing 0.14 g/l of acetate ammonium and 1 ml formic acid (Solvent A) and 100% MeOH containing 0.14 g/l of acetate ammonium and 1 ml Formic acid (Solvent B). The initial solvent composition was 80% A and 20% B. The mobile phase gradient profile involved three steps: increasing from the initial conditions to 100 B within 2 min 50 s and then maintaining 100% B within 1 min 20 s then return to 80% A in 10 s. The total run time was 10 min injection to injection. The flow rate was 0.5 mL/min. The electrospray ionization (ESI) source was operated in the positive-ion mode at a capillary voltage of 3 kV and cone voltage of 35 V. The ion source and the desolvation temperatures were maintained at 400 °C. Cortisol were detected and quantified in the positive-ion mode; product ion response was measured in multireaction monitoring (MRM) mode at set transitions mass to charge (*m/z*) of 363.1 → 120.8.

2.4. Data analysis via homemade algorithms

Due to ethical requirements not to store videos of patients, we did not use offline analysis as in Aigrain et al. (2016) but instead extracted online all relevant features listed in Table 2. The system was completely written using Python 2.7. Python is an interpreted general-purpose programming language with a broad number of additional packages (libraries) that extend its basic features. Python interpreters are available for several operating systems as well as for mobile devices. Python was also chosen for its availability for machine learning and image processing capabilities and for its computer vision external libraries. The following Python libraries were used in the development phase: sys, os, glob, Dlib (King, 2009), NumPy (Walt et al., 2011), Scikit-image (Van der Walt et al., 2014), and Scikit-learn (Pedregosa et al., 2011). The Dlib library is a recently developed toolkit that provides machine-learning algorithms and computer vision tools to create cutting-edge software solutions. It is used in academia and industry in an extensive variety of applications, such as mobile devices, classification, computer vision for robotics, and embedded devices. Scikit-image is a library of image processing algorithms that consists of algorithms for geometric transformations, color space modification, filtering, normalization, and segmentation. The Scikit-learn library extends Python with machine learning-dedicated algorithms such as classification, regression, and clustering. The Python interpreter and its external libraries were installed on the same machine where the system has been developed on an Oracle VirtualBox virtual machine (VM). The VM had the following characteristics: 2 CPU cores each at 1.8 GHz, 2048 MB of RAM, a 20 GB virtual solid-state disk, and a GNU/Linux Ubuntu 16.04 LTS 64 bit.

From a software point of view, the proposed system includes several modules that use specific computer vision and machine learning algorithms: (1) the acquisition and preprocessing module; (2) the feature extraction module for all features listed in Table 2 and validated in Aigrain et al. (2016); and (3) the classification module. Steps 1 and 2 do not require any human intervention. Step 3 requires the intervention of a human rater for borderline symptomatology, self- and heteroperception of stress (see details below). Given raw files from devices, the system was able to preprocess the raw data to adapt them for the next software modules. The extracted feature vectors of the data were used as input to the classification module. The proposed system pipeline is depicted in Fig. 1.

2.5. Classification of BPD and healthy adolescents

In this work, a new set of features has been proposed that brings uncertainty regarding the best way to perform the classification step.

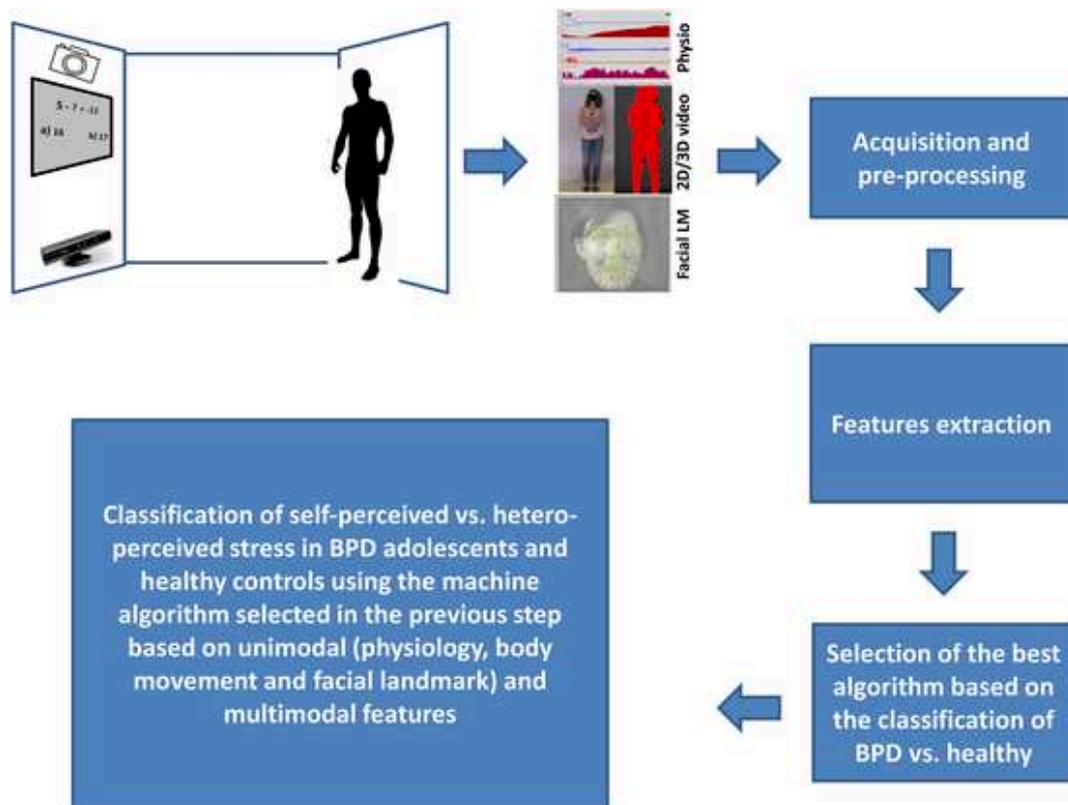


Fig. 1. Pipeline of the proposed system. The steps of the pipeline are acquisition and preprocessing, feature extraction, and classification.

Therefore, the first step of our machine learning classification was to determine the most appropriate algorithm given the nature of the extracted features. Indeed, algorithms show variable performance depending on the peculiarities of the input data. Four machine learning algorithms were compared to select the best one suited for the extracted features: i) support vector machines (SVMs) (Boser et al., 1992) that have been used as baseline because previously used in Aigrain et al. (2016); ii) naive Bayes (Webb, 2011); iii) AdaBoost (Schapire, 2013); iv) and C4.5 (Quinlan, 2014).

SVM estimates optimal separating hyperplanes in a high-dimensional space between adolescents with BPD and healthy individuals. The hyperplane that maximizes the distance between the training data of the two classes is the best one. If the training data can be separated in a finite-dimensional space, then the data are linearly separable, and a linear kernel is used. In the classification problem, naive Bayes classifiers are based on the Bayes rule together with a strong assumption of independence between the features. AdaBoost performs binary classification using a machine-learning meta-algorithm. This algorithm uses other weak algorithm results that combine in a weighted sum to obtain a boosted classification output. The C4.5 algorithm builds a decision tree from training data using information gain (entropy reduction) for tree splitting. For each node, the algorithm selects the most effective features to split the training set into two classes. In the decision tree, each node is a test on a feature of the training set, each branch represents the output of a test, and each terminal node or leaf is the class to predict.

To assess the binary classification (BPD vs. HC), we used the accuracy as a metric since we had two perfectly balanced samples with 20 individuals each. Adolescents with BPD are what the system is trained to classify and what the system aims to identify. Cases of BPD that are correctly classified as BPD are true positives (TPs), whereas cases of BPD that are classified as HCs are called false negatives (FNs). Conversely, HCs classified as cases of BPD are false positives (FPs), and HCs

classified correctly as HCs are true negative (TNs). The accuracy formula is:

$$accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

Table 3 shows how different machine learning algorithms predicted cases of BPD vs HCs. The table indicates that support vector machines, naive Bayes, and decision trees yield efficient results, but AdaBoost had the best accuracy and outperformed other algorithms.

2.6. Classification of stress in BPD and healthy adolescents

The experimental task was based on both individual characteristics (BPD vs. healthy) and responses to stress. The first binary classification only intended to select the algorithm that best fit our data. To assess stress, AdaBoost was the only machine learning algorithm used in the following analyses. However, as responses to stress were highly heterogeneous within individuals and within perspective (self- vs. heteroperception), we expected an unbalanced dataset to run classifications. In this case, the accuracy was not valid as a metric, and the weighted arithmetic mean of the F-score for both classes was chosen as the performance metric. The weighted arithmetic mean of the F-score allows

Table 3

Accuracy of machine learning methods in predicting the videos ($n = 240$), cases of BPD ($N = 20$) vs. healthy controls ($N = 20$) using behavioral features during the stress experiment.

	SVM	Naive Bayes	AdaBoost	C4.5
Accuracy	61.8%	65.97%	73.61%	65.27%
t-test	Reference	-1.54	-5.73	-4.28
p-value	Reference	0.125	0.00001	0.000028

considering the recall and precision of both classes. In this case, the metric based on the mean also takes into account true negative values and not only positive classes. Once the metric to evaluate the classifiers was defined, Student's *t*-test was conducted on the metric. Mathematically, the F1-score is the harmonic mean of precision and recall, and the F-score ranges from 0 (worst) to 1 (best). The formula to calculate the F-score is:

$F1 = 2 \times \frac{PPV \times TPR}{PPV + TPR}$ where PPV is the positive predictive value and TPR is the true positive rate.

The machine learning procedure was applied several times for the prediction of self- and heteroperceived stress among BPD patients and HCs. For the first two procedures, we only used unimodal features: body movement features, physiological features. For the second procedure, we used all movements features meaning body movement features + facial landmarks. For the fourth and last procedure, we used multimodal features meaning body movement features + face landmarks + physiological features.

3. Results

3.1. Human rating of stress during the experiment

For each participant, all steps of the experiment were assessed both by the external observer during the experiment (heteroperception of stress) and after the task by the participant itself (self-perception of stress). The results are summarized in Fig. 2. From both points of view, adolescents with BPD had a more stressful experience than the HCs ($p < 0.001$). A total of 77.5% of the sequences were rated as stressful in the BPD group (vs. 39.16% for the HC) by external raters (heteroperception). Similarly, 63.5% of the sequences were acknowledged as stressful by BPD participants (self-perception) vs. only 20.83% by HCs ($p < 0.001$). In addition, in both groups, the self-perception of stress was lower than the heteroperception of stress (BPD: $p = 0.02$; HC: $p = 0.002$).

3.2. Salivary cortisol

Salivary cortisol changes during the experiment are summarized in Fig. S1 and Table S1 (supplementary material). To explore changes dur-

ing the experiment in each group, we used a mixed model (formula: cortisol ~ group + time + group*time + (1|id_sujet)). At baseline, adolescents with BPD tended to have a higher salivary cortisol concentration (2.58 (±2.06) vs. 1.85 (±1.42) ng/ml, $p = 0.10$). However, the cortisol response was absent on average and did not differ between groups (Table S2 supplementary material). An exploration of cortisol levels over time in adolescents with BPD even showed a significant decrease in salivary cortisol after the arithmetic test (Table S1).

3.3. Machine learning performance according to perception and clinical status

We compared the performance and reliability of the classifier using the F1 metric for heteroperception and self-perception in both groups (BPD vs. HC). This performance was calculated for when the classifier was based on body movement features only, both body movement and facial landmark features, physiological features only and all types of features combined together (Fig. 3). In all cases, the use of a multimodal approach had an excellent predictive value (F1 scores above 0.85), suggesting that our approach was acceptable. It is likely that the moderate prediction (F1 scores approximately 0.7) in the selection of the best classifier to separate cases of BPD and HCs was related to the fact that we did not take into account the distinction between stress and nonstress video sequences (see method section).

There were two striking observations in addition to the high classification scores reached using the different combinations of features. First, in both groups (BPD and HC), we found that behavioral features reached higher classification scores for heteroperception than for self-perception of stress. In contrast, classification scores based on physiological features yielded better scores for self-perception than for heteroperception of stress. Second, we found the opposite effect regarding the self-perception and heteroperception of stress between the two groups. Across all classifications, we found better F1 scores for heteroperception than self-perception of stress in individuals with BPD. In contrast, we found the opposite in HCs: across all classifications, F1 scores for self-perception were better than those for heteroperception of stress.

F1 scores for each feature are listed in Table S3 (supplementary material). Interestingly, most features had F1 scores ranging from 0.4 to

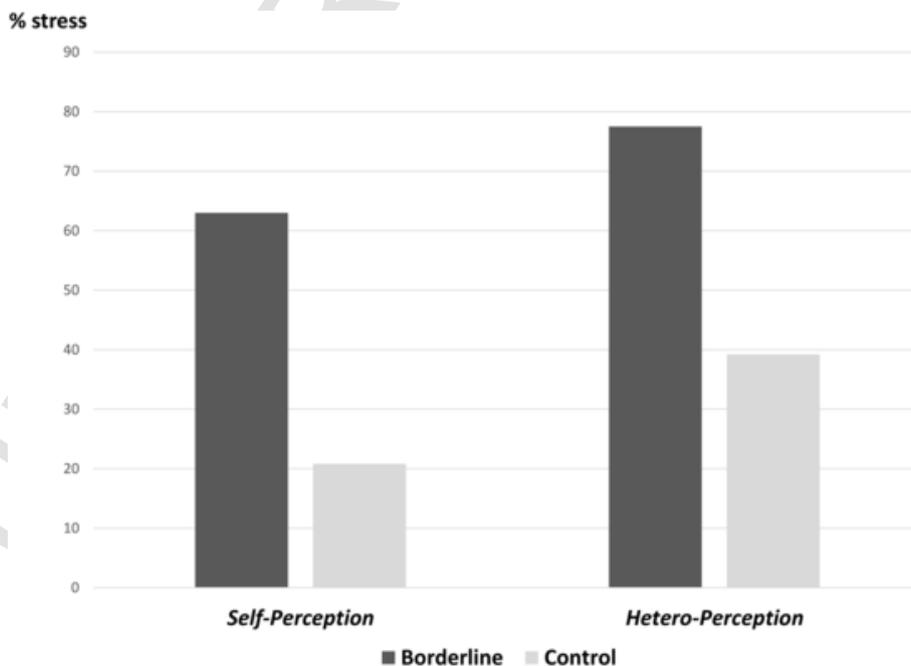


Fig. 2. Human rating of stress during the experiment.

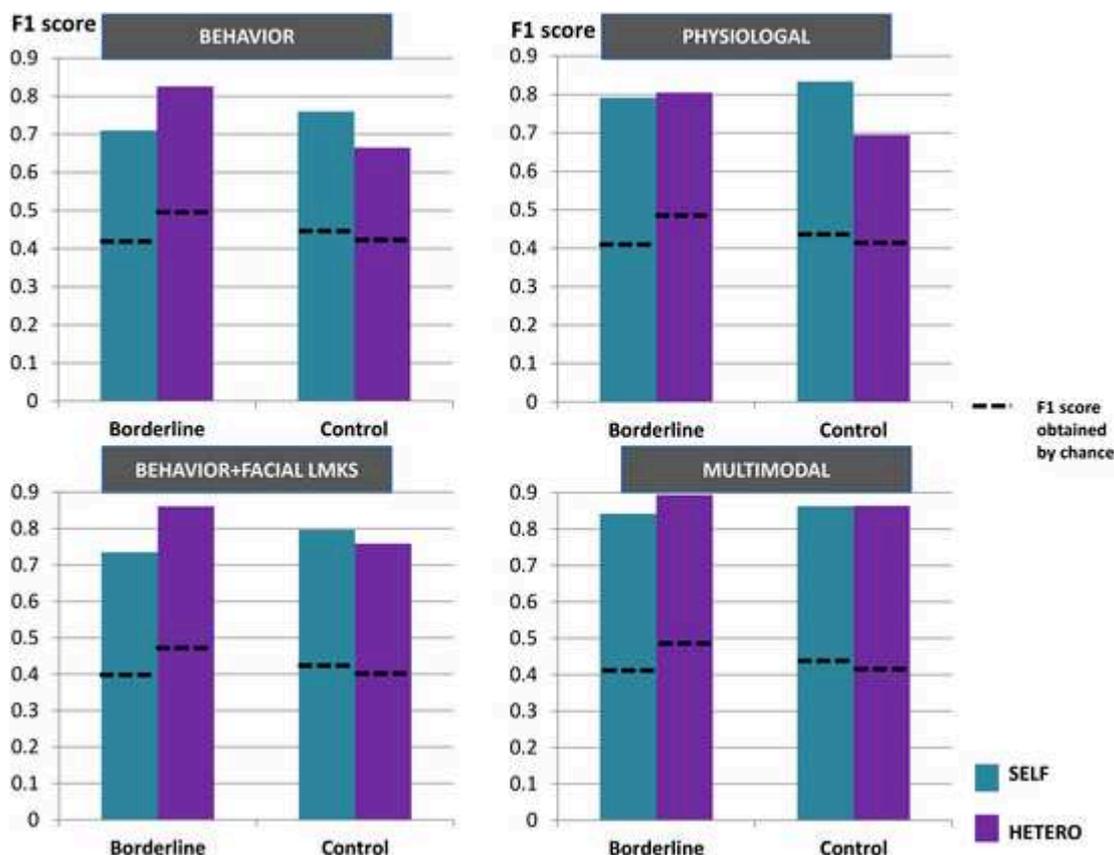


Fig. 3. Prediction of stress (F1 score) using machine learning based on unimodal and multimodal features according to perception (hetero- vs. self-perception) and clinical status (BPD vs. HC).

0.7, meaning that it is the combination of features that permitted classifications to reach F1 scores of 0.85 and above. However, only a few features had F1 scores above 0.7. They all belonged to the classification of adolescents with BPD in heteroperception. Two features were related to the quantity of movement of the head, two other features were related with periods of high activity, one feature was related with posture change, one feature was related with the quantity of movement for both hands, and the last feature was related with the quantity of movement computed with the skeleton. This means that stress was easily detectable through motor behavior in adolescents with BPD.

4. Discussion

4.1. Summary of the results

The results show that our task is an efficient paradigm to assess reactions to acute stress in both HCs and adolescents with BPD. Given the lack of cortisol response in both groups, the task mainly triggered the autonomic nervous system response (or immediate response) rather than the HPA response (short- and long-term cascades) (Szabo et al., 2012). More importantly, it appears that our affective computing approach for stress (Aigrain et al., 2016; Vinciarelli et al., 2009) yielded similar machine learning classifications as in adults: multimodal classification based on both physiological data plus movement features yielded excellent F1 scores; classification based on physiological features alone yielded better F1 scores for self-perception; and classification based on behavioral features alone yielded better F1 scores for heteroperception (Spodenkiewicz et al., 2018). Adolescents with BPD displayed higher stress levels at baseline, as evidenced by an increased salivary cortisol, but these levels were not significantly different than the levels among HC. Adolescents with BPD also experienced more stress during the mental arithmetic test (Fig. 2). Finally, as hy-

pothesized, human ratings and affective computing models yielded opposite results regarding self- and heteroperceived stress in adolescents with BPD compared to HCs. Adolescents with BPD had higher levels of heteroperceived stress than self-perceived stress. Similarly, affective computing led to better classification of heteroperceived stress in adolescents with BPD.

4.2. Stress and BPD

As stated above, we observed a significant difference in stress levels between the two groups. At baseline, the common biological marker salivary cortisol tended to be higher among adolescents with BPD. More importantly, during the experiment, adolescents with BPD had a stronger reaction to the stressor than HCs according to both self-perceptions and heteroperceptions. For most clinicians, this is well known: BPD patients, especially young BPD patients, are prone to high levels of stress, and stress episodes may lead to specific impulsive and harmful behaviors (e.g., self-harm, suicidal attempts) in this population (Leichsenring et al., 2011). Patients' personal histories are often marked by stressful or traumatic experiences (Zanarini, 2000). This was also the case in our sample (see Table 1). Moreover, clinical signs of the disorder include both chronic and acute features. Acute features (e.g., transient cognitive distortion, anger, impulsivity, and self-harm behavior) are mostly triggered by acute stressful situations (Bourvis et al., 2017). In our sample, such features included suicide, as indicated by the high rate of suicidality. Chronic features include insecure attachment, self-image and interpersonal relationships. Higher PHQ scores among the adolescents with BPD in our sample indicate that many had fearful attachment style (Levy, 2005).

In addition to clinical aspects, responses to stress can also be discussed in terms of response levels. Given our experiment, we will dis-

Discuss the hormonal, behavioral and subjective responses. First, we did not find higher baseline cortisol levels in the BPD adolescent group as the statistical comparison only reach a tendency. This is not consistent with previous findings in adults in which baseline cortisol levels are higher in BPD individuals (Lieb et al., 2004; Wingenfeld et al., 2007a). To our knowledge, our experiment is the first evidence of salivary cortisol in adolescents with BPD, thus suggesting that this feature may be observed in the early stages of the disorder. However, a larger sample is needed to confirm this tendency given the wide ranges found in both groups of adolescents (see Fig. S1). In adults, several comorbid disorders, such as depression and posttraumatic stress disorder, have been shown to influence cortisol levels in individuals with BPD (Zimmerman and Choi-Kain, 2009). Depression is associated with higher basal cortisol levels, whereas posttraumatic stress disorder is associated with lower basal cortisol rates (Wingenfeld et al., 2007b). Our sample was indeed characterized by a high rate of depression and suicidality (Table 1). As Meyer et al. (2016) suggested in an adult study, interaction between traumatic experiences, autonomic nervous system response to stress, and psychopathology is complex. Alterations in heart rate variability might be related to early life maltreatment or associated psychological factors rather than diagnostic entities. We could not explore the same dimensions (e.g., RSQ or CTQ scores) in our sample due to power limitation (see below).

Second, the behavioral response to stress in BPD has been associated with a lack of locus of control and impulsivity (Bourvis et al., 2017). Impulsivity is a core feature of BPD, and in contrast to other psychiatric conditions that are also characterized by some impulsivity (such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)), impulse control deficits in BPD occur specifically under stressful conditions (Krause-Utz et al., 2016). In our experiment, this behavioral response is also the one mostly approached by an external observer. Indeed, we obtained higher performances of the stress classifier by using behavioral cues only in BPD patients vs. HCs (Fig. 3). This is in line with Krause-Utz et al. (2016), who showed that BPD patients performed worse at action with holding tasks than other groups (HCs or ADHD patients) in stressful situations. Interestingly, the most contributing features for the performance classification are those linked with lack of action regarding holding or motor control/stability (Quantity of Movement for the Head, Number of periods and Mean Duration of High Activity, Number of posture changes) (Supplement material S3).

Finally, in terms of phenomenological perception of stressful stimuli and the related subjective experience, the literature is very limited. Most experimental works examining BPD focus on the subjective experience of pain (Bourvis et al., 2017). We are aware that it remains a matter of debate whether pain can be considered an extreme version of stress and can be studied as such or whether the specific involvement of the pain matrix system makes such parallels irrelevant. However, we believe that pain may be relevant to the increased use of nonsuicidal self-injury and cutting in BPD patients, as it appears that nociceptive input specifically leads to stress reduction (Naoum et al., 2016). The same group used an experimental procedure and showed that among BPD patients, the nociceptive input led to stress reduction and that painful stimuli led to a greater stress reduction in BPD patients compared with HCs (Willis et al., 2017). Several studies using evoked potentials have shown that the threshold for a stimulation to be considered "painful" was higher in BPD patients (Schmahl and Baumgärtner, 2015; Ludäscher et al., 2015). However, the perception of the intensity of the stimulation was unchanged. Thus, the perception in itself does not seem to be altered but rather the subjective experience of pain, namely, what triggers the shift from an uncomfortable sensation to a painful experience. To further discuss self-perception of stress in BPD, we propose discussing it using the concept of a lack of insight, a key feature in the context of the patient-therapist relationship among BPD patients (Høglend, 2014).

4.3. Lack of insights and BPD

One of the core features of BPD patients is an impaired ability to recognize and think about their own bodily and mental states as well as those of others. Both Linehan's biopsychosocial theory and Fonagy and Luyten's failed mentalization theory have emphasized the difficulty that BPD patients have with identifying, labeling, and describing emotions and the phenomenological experience of one's self (Gunderson et al., 2018a). These impairments have been confirmed by psychometric studies (see Löffler et al., 2018 for a review). For example, BPD patients have been shown to have a high level of alexithymia (inability to label emotions) (Lysaker and George, 2017; Modestin et al., 2004; New, and aan het Rot et al., 2012).

The phenomenology of lack of insights is at least two-fold. In some cases, it could be an avoidant cognitive strategy as "ignoring the problem". Knafo et al. (2015) showed that in the immediate aftermath of a suicidal crisis, BPD adolescents while experiencing high levels of suicidal ideation and impulse phobia, did use predominantly avoidant cognitive coping strategies. In addition, recent developments have stressed the importance of interoceptive deficits in BPD. Interoception refers to the processing and awareness of afferent information from the body. This process has been related to alexithymia (see Löffler et al., 2018) for a review). As said previously, among BPD patients, pain hyposensitivity has been demonstrated as a prominent interoceptive deficit (Chung et al., 2020). To date, a few studies have investigated the interoceptive capability of BPD patients beyond pain perception. With respect to heartbeats, the results are contradictory: one study found no change in the interoceptive awareness of heartbeats in BPD patients (Hart et al., 2013), whereas a second study revealed a diminished amplitude of heartbeat-evoked potentials at the neurophysiological level in BPD patients, indicating an alteration of interoceptive processing (Müller et al., 2015). Recently, Neustadter et al. (2019) employed the rubber hand illusion to manipulate sense of body ownership in BPD adults. They found that patients with BPD maintained illusion susceptibility in the asynchronous condition and were more susceptible to illusory body ownership than HC. Given the impairment of the physiological stress axis related to childhood adversity and the aforementioned alterations related to integration of bodily signals in BPD, some researchers have suggested a broader impairment of the brain-body axis in this disorder (Löffler et al., 2018; Bourvis et al., 2017; Neustadter et al., 2019). Our study was an attempt to investigate the contribution of a broad range of bodily signals, including neurovegetative, hormonal and behavioral signals, to the awareness of one's own emotional state of stress in adolescents with BPD.

The models of affective computing were better at predicting the level of stress perceived by an external observer in adolescents with BPD (heteroperception). The opposite finding was observed for HC adolescents as well as for adults (Spodenkiewicz et al., 2018). This means that external observers' ratings are more accurate than those of BPD patients themselves. The opposite trend is observed in HCs. These findings are consistent with clinical observations in BPD patients (Guilé et al., 2018). In stressful contexts, their behavior may be characterized by hyperarousal, disruption, and frequent outbursts of rage that are obvious to any external observer. Consequently, it may be easier for an external observer to label the level of stress among BPD patients than among HCs. As said previously, the hyperarousal of motor responses in BPD patients is likely to be related to the behavioral features that are best detected by affective computing (see the list of behaviors related to quantity of movements, Table S3).

However, adolescents with BPD may also be less able to rate their level of stress accurately due to a lack of recognition of their bodily signals (Gunderson et al., 2018; Löffler et al., 2018). In line with this second possibility, our results regarding self-perception suggest that

BPD patients' ratings are systematically less accurate than those of HCs. Our results extend the qualitative literature suggesting that adolescent BPD patients have a deficit of self-perception for a broad range of stress-related bodily signals (Bourvis et al., 2017). This blunted sensitivity to bodily stress signals combined with emotional awareness deficit might contribute to the development of incoherent self-other representations in BPD (Löffler et al., 2018). Given that BPD is conceptualized as a disorder of self and interpersonal functioning (Bender and Skodol, 2007; Høglend, 2014), emotional and bodily awareness and regulation are a critical focus in therapy to improve interpersonal functioning (see (Euler et al., 2019) for a review).

Finally, one of the most striking interpersonal phenomena in BPD is the defensive mechanisms of splitting and related projective identifications. These concepts have rarely been addressed in the experimental literature. Nevertheless, they are the focus of extensive psychodynamic literature (Kernberg, 1975; Corcos et al., 2013). These defensive mechanisms could be seen as desperate attempts to regain control in the context of relationships that are still under threat of real or imagined abandonment. In line with this hypothesis, studies in the general population have shown a global loss of sense of control in the context of environmental adversities and/or stress dysregulation (Pepper and Nettle, 2017), the latter being the hallmark of BPD. Future studies should investigate how this loss of control relates to interpersonal dysfunction in BPD.

4.4. Limitations

The study should be interpreted in light of its limitations. First, despite being driven by several clinical hypotheses, we are aware that machine learning classification may appear difficult to interpret. We cannot exclude the possibility that the chosen algorithm AdaBoost overfits the behavioral data that are associated with heteroperception. Overfitting is a common limitation in machine learning that has been discussed with respect to psychiatry (Bennett et al., 2019). However, we are reassured by the clinical relevance of the results, the opposite pattern that was found in HC adolescents, and the fact that this opposite pattern was similar to previous research in young healthy adults using another classifier (SVM) (Aigrain et al., 2016; Spodenkiewicz et al., 2018). Second, we are aware that the sample size is small. It was determined based on our first study and powered for the purpose of the experiment. However, it was not powered to explore whether other clinical dimensions (e.g., depression, suicidality, anxiety and attachment) or past history (e.g., childhood trauma) were correlated with stress responses. Given previous studies in adults this should be further explored (Meyer et al., 2016). This is also a limit for generalization. Third, we compared BPD to HC controls and not to other subjects with another diagnosis (e.g. PTSD). So we cannot clarify whether our findings is specific or whether it is shared trans diagnostically. Given previous literature, we believe it is more likely the second hypothesis. Finally, in this experiment, self-perception refers to a higher-order metacognitive representation given that the participants had to rate their level of stress retrospectively by watching the video of their experiment after it was finished.

5. Conclusion

Adolescents with BPD are more sensitive to stress and show a lack of self-perception (or insight). In terms of clinical implications, our affective computing measures may help decipher hetero vs. self-perceptions of stress in natural settings and may offer external feedback during therapeutic interactions.

Author statement

Nadège Bourvis: coordination and monitoring, data collection; statistical analysis, machine learning and interpretation of the data; bio-

chemistry; drafting the manuscript; revised and approved the final manuscript. **Aveline Aouidad:** coordination and monitoring, data collection; statistical analysis, machine learning and interpretation of the data; biochemistry; revised and approved the final manuscript. **Michel Spodenkiewicz:** study conception and design; revised and approved the final manuscript. **Giuseppe Palestra:** coordination and monitoring, data collection; statistical analysis, machine learning and interpretation of the data; drafting the manuscript; revised and approved the final manuscript. **Jonathan Aigrain:** statistical analysis, machine learning and interpretation of the data; revised and approved the final manuscript. **Axel Baptista:** coordination and monitoring, data collection; drafting the manuscript; revised and approved the final manuscript. **Jean-Jacques Benoliel:** biochemistry; drafting the manuscript; revised and approved the final manuscript. **Mohamed Chetouani:** study conception and design; statistical analysis, machine learning and interpretation of the data; revised and approved the final manuscript. **David Cohen:** study conception and design; statistical analysis, machine learning and interpretation of the data; drafting the manuscript; revised and approved the final manuscript.

Ethical statement progress

The design of the study was approved by the *Comité de Protection des Personnes CPP Ouest 6* (ethical committee authorization number: 989 HPS2). All participants and their parents provided informed consent to participate. The privacy rights of human subjects have been strictly observed: due to ethical requirements not to store videos of young patients, we did not use offline analysis as in previous research (Aigrain et al. 2016) but instead extracted online all relevant features.

Role of the funding source

The study was funded by the *Fondation pour le Recherche Médicale* (FRM: DPP20151033945) and the *Centre d'Activité et de Recherche en Psychiatrie-Infanto-Juvenile* (CARPIJ). Sponsors had no involvement in study design, data analysis, or interpretation of results.

Author contributions

Study conception and design: MC, MS, DC; coordination and monitoring, data collection: NB, AA, GP, AB; statistical analysis, machine learning and interpretation of the data: GP, JA, DC, MC, NB,AA; biochemistry: NB, AA, JJB; drafting the manuscript: NB, AB, GP, JJB, DC. All authors read and approved the final manuscript.

Uncited references

American Psychiatric Association, 2013
Lysaker et al., 2017
New et al., 2012

Declaration of Competing Interest

All authors except Dr. Cohen declare no conflicts of interest. Dr. Cohen reports grant from *Fondation pour le Recherche Médicale* during the conduct of the study; personal fees from Lundbeck, Otsuka, Roche and Janssen, outside the submitted work.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110095>.

References

Aigrain, J., Spodenkiewicz, M., Dubuisson, S., Detyniecki, M., Cohen, D., Chetouani, M., 2016. Multimodal stress detection from multiple assessments. *IEEE Trans. Aff. Comp.* 9 (4), 491–506. doi:10.1109/TAFFC.2016.2631594.

- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Ashcraft, M., Faust, M.W., 1994. Mathematics anxiety and mental arithmetic performance: an exploratory investigation. *Cogn. Emotion* 8 (2).
- Bender, D.S., Skodol, A.E., 2007. Borderline personality as a self-other representational disturbance. *J. Personal. Disord.* 21 (5), 500–517.
- Bennett, D., Silverstein, S.M., Niv, Y., 2019. The two cultures of computational psychiatry. *JAMA Psychiatry*. 76 (6), 563–564. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0231.
- Boser, B.E., Guyon, I.M., Vapnik, V.N., 1992. A training algorithm for optimal margin classifiers. In: Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory. pp. 144–152.
- Bourvis, N., Aouidad, A., Cabelguen, C., Cohen, D., Xavier, J., 2017. How do stress exposure and stress regulation relate to borderline personality disorder? *Front. Psychol.* 8, 2054.
- Chanen, A.M., Nicol, K., Betts, J.K., Thompson, K.N., 2020. Diagnosis and treatment of borderline personality disorder in young people. *Curr. Psychiatry Rep.* 22 (5), 25.
- Chung, B.Y., Hensel, S., Schmidinger, I., Bekrater-Bodmann, R., Flor, H., 2020. Dissociation proneness and pain hyposensitivity in current and remitted borderline personality disorder. *Eur. J. Pain.* doi:10.1002/ejp.1567.
- Corcos, M., Pham-Scottet, A., Speranza, M., 2013. Troubles de la personnalité borderline à l'adolescence. Dunod, Paris.
- Dammann, G., Hügli, C., Selinger, J., Gremaud-Heitz, D., Sollberger, D., Wiesbeck, G.A., Küchenhoff, J., Walter, M., 2011. The self-image in borderline personality disorder: an in-depth qualitative research study. *J. Personal. Disord.* 25, 517–527.
- Del Giudice, M., Ellis, B.J., Shirtcliff, E.A., 2011. The adaptive calibration model of stress responsiveness. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1562–1592.
- Dickerson, S.S., Kemeny, A.M., 2004. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol. Bull.* 130 (3), 355–391.
- Euler, S., Nolte, T., Constantinou, M., Griem, J., Montague, P.R., Fonagy, P., 2019. Interpersonal problems in borderline personality disorder: associations with mentalizing, emotion regulation, and impulsiveness. *J. Personal. Dis.* 1–17. doi:10.1521/pedi.2019.33.427.
- Fineberg, S.K., Stahl, D., Corlett, P.R., 2017. Computational psychiatry in borderline personality disorder. *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* 4, 31–40.
- Greenfield, B., Henry, M., Lis, E., Slatkoff, J., Guilé, J.-M., Dougherty, G., Zhang, X., Raz, A., Eugene Arnold, L., Daniel, L., et al., 2015. Correlates, stability and predictors of borderline personality disorder among previously suicidal youth. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 24, 397–406.
- Guédény, N., Fermanian, J., Bifulco, A., 2010. Construct validation study of the Relationship Scales Questionnaire (RSQ) on an adult sample. *L'Encephale* 36, 69–76.
- Guilé, J.M., Greenfield, B., Berthiaume, C., Chapdelaine, C., Bergeron, L., 2009. Reliability and diagnostic efficiency of the abbreviated diagnostic interview for borderlines in an adolescent clinical population. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 18, 575–581.
- Guilé, J.M., Boissel, L., Alaux-Cantin, S., de La Rivière, S.G., 2018. Borderline personality disorder in adolescents: prevalence, diagnosis, and treatment strategies. *Adolesc. Health Med. Ther.* 9, 199–210.
- Gunderson, J.G., Fruzzetti, A., Unruh, B., Choi-Kain, L., 2018. Competing theories of borderline personality disorder. *J. Personal. Dis.* 32 (2), 148–167. doi:10.1521/pedi.2018.32.2.148.
- Gunderson, J.G., Herpertz, S.C., Skodol, A.E., Torgersen, S., Zanarini, M.C., 2018. Borderline personality disorder. *Nat. Rev. Dis. Primer* 4, 18029.
- Hart, N., McGowan, J., Minati, L., Critchley, H.D., 2013. Emotional regulation and bodily sensation: interoceptive awareness is intact in borderline personality disorder. *J. Personal. Dis.* 27 (4), 506–518. doi:10.1521/pedi.2012.26.049.
- Høglend, P., 2014. Exploration of the patient-therapist relationship in psychotherapy. *Am. J. Psychiatry* 171, 1056–1066. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14010121.
- Kernberg, O., 1975. Borderline Conditions and Pathological Narcissism. Jason Aronson, New York.
- King, D.E., 2009. Dlib-ml: A machine learning toolkit. *J. Machine Learn. Res.* 10, 1755–1758.
- Knafo, A., Guilé, J.M., Breton, J.J., et al., 2015. Coping strategies associated with suicidal behaviour in adolescent inpatients with borderline personality disorder. *Can. J. Psychiatry*. 60 (2 Suppl 1), S46–S54.
- Koolhaas, J.M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S.F., Flüggé, G., Korte, S.M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., et al., 2011. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1291–1301.
- Krause-Utz, A., Cackowski, S., Daffner, S., Sobanski, E., Plichta, M.M., Bohus, M., et al., 2016. Delay discounting and response disinhibition under acute experimental stress in women with borderline personality disorder and adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol. Med.* 46, 3137–3149. doi:10.1017/S0033291716001677.
- Leclère, C., Avril, M., Viaux-Savelon, S., Bodeau, N., Achard, C., Missonnier, S., Keren, M., Feldman, R., Chetouani, M., Cohen, D., 2016. Interaction and behaviour imaging: a novel method to measure mother-infant interaction using video 3D reconstruction. *Transl. Psychiatry* 6, e816.
- Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., New, A.S., Leweke, F., 2011. Borderline personality disorder. *Lancet* 377, 74–84. doi:10.1016/S0140-6736(10)61422-5.
- Levy, K.N., 2005. The implications of attachment theory and research for understanding borderline personality disorder. *Dev. Psychopathol.* 17, 959–986. doi:10.1017/S0954579405050455.
- Lieb, K., Zanarini, M.C., Schmahl, C., Linehan, M.M., Bohus, M., 2004. Borderline personality disorder. *Lancet* 364, 453–461.
- Löffler, A., Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., 2018. Interoception and its interaction with self, other, and emotion processing: implications for the understanding of psychosocial deficits in borderline personality disorder. *Curr. Psychiatr. Rep.* 20 (4). doi:10.1007/s11920-018-0890-2.
- Ludäscher, P., von Kalkreuth, C., Parzer, P., Kaess, M., Resch, F., Bohus, M., et al., 2015. Pain perception in female adolescents with borderline personality disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 24, 351–357. doi:10.1007/s00787-014-0585-0.
- Lysaker, P.H., George, S., Chaudoin-Patzoldt, K.A., Pec, O., Bob, P., Leonhardt, B.L., Vohs, J.L., James, A.V., Wickett, A., Buck, K.D., Dimaggio, G., 2017. Contrasting metacognitive, social cognitive and alexithymia profiles in adults with borderline personality disorder, schizophrenia and substance use disorder. *Psychiatry Res.* 257, 393–399. doi:10.1016/j.psychres.2017.08.001.
- Meyer, P.W., Müller, L.E., Zastrow, A., et al., 2016. Heart rate variability in patients with post-traumatic stress disorder or borderline personality disorder: relationship to early life maltreatment. *J. Neural Transm. (Vienna)* 123, 1107–1118.
- Modestin, J., Furrer, R., Malti, T., 2004. Study on alexithymia in adult non-patients. *J. Psychosom. Res.* 56 (6), 707–709. doi:10.1016/S0022-3999(03)00125-9.
- Morey, L.C., 2014. Borderline features are associated with inaccurate trait self-estimations. *Borderline Personal. Disord. Emot. Dysregulation* 1, 4.
- Müller, L.E., Schulz, A., Andermann, M., Gäbel, A., Gescher, D.M., Spohn, A., Herpertz, S.C., Bertsch, K., 2015. Cortical representation of afferent bodily signals in borderline personality disorder: neural correlates and relationship to emotional dysregulation. *JAMA Psychiatry* 72 (11), 1077–1086. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1252.
- Nagasawa, M., Okabe, S., Mogi, K., Kikusui, T., 2012. Oxytocin and mutual communication in mother-infant bonding. *Front. Hum. Neurosci.* 6 (31). doi:10.3389/fnhum.2012.00031.
- Naoum, J., Reitz, S., Krause-Utz, A., Kleindienst, N., Willis, F., Kuniss, S., et al., 2016. The role of seeing blood in non-suicidal self-injury in female patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 246, 676–682. doi:10.1016/j.psychres.2016.10.066.
- Neustadter, E.S., Fineberg, S.K., Leavitt, J., Carr, M.M., Corlett, P.R., 2019. Induced illusory body ownership in borderline personality disorder. *Neurosci. Conscious* 2019 (1) niz017.
- New, A.S., Aan Het Rot, M., Ripoll, L.H., Perez-Rodriguez, M.M., Lazarus, S., Zipursky, E., Weinstein, S.R., Koenigsberg, H.W., Hazlett, E.A., Goodman, M., Siever, L.J., 2012. Empathy and alexithymia in borderline personality disorder: clinical and laboratory measures. *J. Pers. Dis.* 26 (5), 660–675. doi:10.1521/pedi.2012.26.5.660.
- Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M., Zoccolillo, M., 2004. Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance. *Santé Ment. Au Qué.* 29, 201–220.
- Paris, J., 2004. Personality disorders over time: implications for psychotherapy. *Am. J. Psychother.* 58, 420–429.
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., et al., 2011. Scikit-learn: machine learning in Python. *J. Machine Learn. Res.* 12, 2825–2830.
- Pepper, G.V., Nettle, D., 2017. The behavioural constellation of deprivation: causes and consequences. *Behav. Brain Sci.* 40, e314. doi:10.1017/S0140525X1600234X.
- Perez-Rodriguez, M.M., Bulbena-Cabré, A., Bassir Nia, A., Zipursky, G., Goodman, M., New, A.S., 2018. The neurobiology of borderline personality disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 41, 633–650.
- Quinlan, J.R., 2014. C4.5: programs for machine learning. Elsevier, New York.
- Schapire, R.E., 2013. Explaining adaboost. In: empirical inference. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 37–52.
- Schmahl, C., Baumgärtner, U., 2015. Pain in borderline personality disorder. *Mod. Trends Pharmacopsychiatry* 30, 166–175. doi:10.1159/000435940.
- Schorr, B.E.H., Vandvik, I.H., 2004. Global assessment of psychosocial functioning in child and adolescent psychiatry. A review of three unidimensional scales (CGAS, GAF, GAPD). *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 13, 273–286.
- Seyfarth, R.M., Cheney, D.L., Marler, P., 1980. Monkey responses to three different alarm calls: evidence of predator classification and semantic communication. *Science*. 201, 801–803.
- Sheehan, D.V., Sheehan, K.H., Shytle, R.D., Janavs, J., Bannon, Y., Rogers, J.E., Milo, K.M., Stock, S.L., Wilkinson, B., 2010. Reliability and validity of the Mini international neuropsychiatric interview for children and adolescents (MINI-KID). *J. Clin. Psychiatry* 71, 313–326.
- Soltis, J., 2004. The signal functions of early infant crying. *Behav. Brain Sci.* 27 (4), 443–458.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., Vagg, P.R., et al., 1983. Manual for the State-Trait-Anxiety Inventory (STAI-Form Y). Consulting Psychologists Press Inc, Palo Alto (36p).
- Spitzer, R.L., Kroenke, K., Williams, J.B., 1999. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary care evaluation of mental disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*. 282 (18), 1737–1744.
- Spodenkiewicz, M., Speranza, M., Taïeb, O., Pham-Scottet, A., Corcos, M., Révah-Levy, A., 2013. Living from day to day - qualitative study on borderline personality disorder in adolescence. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry J. Acad. Can. Psychiatr. Enfant Adolesc.* 22, 282–289.
- Spodenkiewicz, M., Aigrain, J., Bourvis, N., Dubuisson, S., Chetouani, M., Cohen, D., 2018. Distinguishing self and hetero-perceived stress through behavioral imaging and physiological features. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 82, 107–114.
- Szabo, S., Tache, Y., Somogyi, A., 2012. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief “letter” to the editor? *Stress Amst. Neth.* 15, 472–478.
- Van der Walt, S., Schönberger, J.L., Nunez-Iglesias, J., Boulogne, F., Warner, J.D., Yager, N., et al., 2014. Scikit-image: image processing in Python. *Peer J.* 2, e453.
- Vinciarelli, A., Pantic, M., Bourlard, H., 2009. Social signal processing: survey of an emerging domain. *Image Vis. Comput.* 27, 1743–1759.
- Walt, S.V.D., Colbert, S.C., Varoquaux, G., 2011. The NumPy array: a structure for efficient numerical computation. *Compu. Sci. Eng.* 13 (2), 22–30.

- Webb, G.I., 2011. Naïve Bayes. In: Sammut, C., Webb, G.I. (Eds.), *Encyclopedia of Machine Learning*. Springer, Boston, MA.
- Weise, S., Parzer, P., Zimmermann, R., Fürer, L., Resch, F., Kaess, M., Koenig, J., 2020. Emotion dysregulation and resting-state autonomic function in adolescent borderline personality disorder-A multimodal assessment approach. *Personal. Disord.* 11, 46–53.
- Weisman, O., Chetouani, M., Saint-Georges, C., Bourvis, N., Zagoory-Sharon, O., Delaherche, E., Cohen, D., Feldman, R., 2015. Dynamics of non-verbal vocalizations and hormones during father-infant interaction. *IEEE Trans. Affect. Comp.* doi:10.1109/TAFFC.2015.2478468.
- Willis, F., Kuniss, S., Kleindienst, N., et al., 2017. The role of nociceptive input and tissue injury on stress regulation in borderline personality disorder. *Pain.* 158, 479–487.
- Wingenfeld, K., Driessen, M., Adam, B., Hill, A., 2007. Overnight urinary cortisol release in women with borderline personality disorder depends on comorbid PTSD and depressive psychopathology. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 22, 309–312. doi:10.1016/j.eurpsy.2006.09.002.
- Wingenfeld, K., Hill, A., Adam, B., Driessen, M., 2007. Dexamethasone suppression test in borderline personality disorder: impact of PTSD symptoms. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 61, 681–683. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01728.x.
- Zanarini, M.C., 2000. Childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 23, 89–101. doi:10.1016/S0193-953X(05)70145-3.
- Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Reich, D.B., Silk, K.R., Hudson, J.I., McSweeney, L.B., 2007. The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study. *Am. J. Psychiatry* 164, 929–935.
- Zimmerman, D.J., Choi-Kain, L.W., 2009. The hypothalamic-pituitaryadrenal axis in borderline personality disorder: a review. *Harv. Rev. Psychiatry* 17, 167–183. doi:10.1080/10673220902996734.

UNCORRECTED PROOF

Synthèse Publication 4:

Etude cas témoins adolescents ADOLIMIS: 20 TPB – 20 témoins

□ Test d'élicitation du stress

□ Mesures :

Auto-perception du stress

Hétéro-perception :

- par un observateur;
- par une méthode d'affective computing combinant données comportementales (vidéos) et physiologiques.
- par mesure du cortisol salivaire

□ Résultats

=> Bonne prédiction du niveau de stress par les méthodes d'apprentissage automatique dans les deux groupes.

=> Les adolescents TPB sont plus sensibles et réactifs au stress.

=> L'hétéro-perception du stress est plus précise que l'auto-perception chez les patients TPB. Cela peut être interprété comme un défaut de perception de leur état interne ou défaut d'insight.

□ Perspectives

- Ce type de méthodologie qui aide à la distinction entre auto et hétéro-perception du stress, pourrait offrir un feedback durant des interventions thérapeutiques.

- Comparer les adolescents TPB à d'autres populations cliniques ou à une population non-clinique d'adolescents ayant subi de la maltraitance infantile.

+ comparer adolescents TPB ayant subi de la maltraitance infantile à des adolescents TPB n'ayant pas subi de maltraitance infantile.

Synthèse TPB et réactivité au stress

- Importance des liens entre TPB, conduites suicidaires et troubles anxieux

 - Plusieurs cadres de pensée ou modèle étiopathogéniques : trouble de la régulation du stress, de la régulation émotionnelle, défaut d'insight.

 - Hypothèses complémentaires et nécessaires pour approfondir la connaissance de ce trouble complexe et grave et ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant certaines dimensions spécifiques (insight par neurofeedback ou thérapies basées sur la mentalisation, identifications et adaptations des méthodes de coping déviantes, EMDR (eye-movement desensibilisation reprocessing) ou sur les processus motivationnels).

 - Mise en évidence d'une hyperréactivité de la réponse au stress accompagnée d'altérations de l'intégration des signaux corporels de stress chez les adolescents TPB.
- => Afin d'évaluer les substrats neuro-anatomiques et fonctionnels pouvant soutenir ces résultats nous avons également réalisé le volet 'imagerie' de l'étude ADOLIMIS en cours de recrutement et décrit ci-après.

E. TPB et Neuroimagerie (Etude Adolimis)

Nous présenterons ici le volet 'neuro-imagerie' de l'étude ADOLIMIS pour lequel les adolescents sont actuellement en cours de recrutement. L'objectif de ce projet est d'explorer des différentes hypothèses neuro-développementales formulées précédemment dans la genèse et le maintien du TPB chez les adolescents.

1. Contexte

Intérêts: Il existe peu d'étude à ce jour ayant exploré la neuro-imagerie du TPB à l'adolescence (Edinboro et al., 2018). De plus, nous aurons la possibilité pour une partie de l'échantillon de corrélérer les résultats d'imagerie aux résultats de la tâche d'élicitation du stress (Bourvis et al., 2020).

Limitations : Du fait de la difficulté à recruter cette population de patients, la taille de l'échantillon est limitée et il a été difficile de sélectionner des adolescents du même sexe et du même âge, ce qui aurait permis de limiter les biais liés à l'hétérogénéité pubertaire. Par ailleurs, les patients recrutés étant particulièrement sévères (recrutement intra-hospitalier), des traitements psychotropes parfois lourds leur sont prescrits, entraînant des modifications neurobiologiques au moins fonctionnelles. Toutefois, les patients inclus restent symptomatiques ce qui témoigne, malgré la présence des traitements, de la persistance de certaines caractéristiques de fonctionnement qui peuvent certainement être observées.

2. Recrutements en cours

Au 28 janvier 2021 27 patients TPB et 15 témoins ont été inclus. 15 témoins supplémentaires précédemment recrutés seront également inclus dans les analyses. Les examens d'imagerie ont été acquis au CENIR, Centre de Neuroimagerie de Recherche de la Pitié-Salpêtrière grâce à un financement par la Fondation pour la Recherche Médicale.

3. Imagerie structurale

Hypothèses de variations de volumes (VBM) (Whittle, 2009) des régions limbiques (dont hippocampe, amygdale et cortex orbito-frontal) et de la connectivité fronto- limbique (Maier-Hein, 2014; New et al., 2013; Salvador et al., 2016).

4. Imagerie fonctionnelle

Une seule étude pilote chez les adolescents (LeBoeuf, 2016).

(i) Tâche de Réactivité à la récompense (MID Task)

La comorbidité très fréquente avec les abus de substances et les conduites à risque fait de la réactivité à la récompense un bon candidat pour sous-tendre la symptomatologie du TPB.

(ii) Tâche de visualisation de visages émotionnels (Face Task)

Hypothèse d'une hyperréactivité de l'amygdale à la visualisation de visages exprimant des émotions négatives ainsi qu'une tendance à attribuer une valence menaçante à des expressions neutres.

(iii) IRM fonctionnelle de repos (resting state)

Hypothèse d'une connectivité fonctionnelle entre les structures limbiques et le cortex préfrontal, connue pour être altérée chez les patients TPB adultes (Reitz et al., 2016).

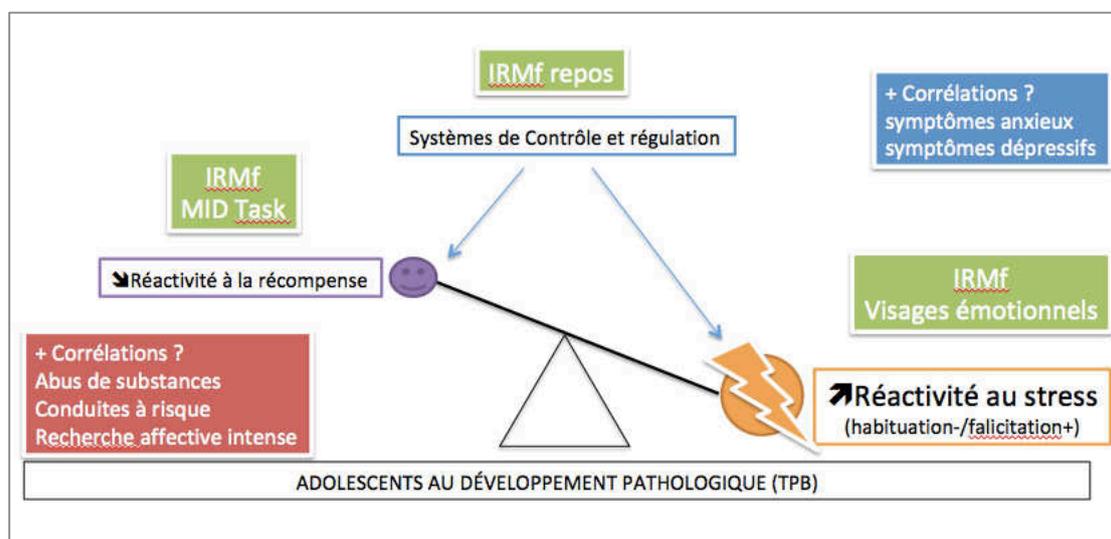


Figure 27: Hypothèses quant à la balance entre système d'approche et de retrait chez les adolescents présentant un trouble de personnalité borderline et méthodes d'imagerie permettant de les explorer, d'après l'adaptation du modèle triadique (Ernst et al., 2006)

DISCUSSION INTÉGRÉE ET PERSPECTIVES

Ce projet de thèse visait à explorer les mécanismes par lesquels la maltraitance infantile entraîne des conséquences développementales chez des adolescents sans trouble psychopathologique ainsi que chez des adolescents présentant un Trouble de Personnalité Borderline (TPB). Nous avons considéré la maltraitance comme un modèle d'exposition à des facteurs de stress précoces et répétés se caractérisant par un trouble profond de l'interaction parent-enfant et entraînant des remaniements développementaux permettant à la fois à l'enfant de s'adapter à son environnement et lui conférant une certaine vulnérabilité (Ellis and Del Giudice, 2019; Teicher et al., 2003).

Les analyses de neuro-imagerie ont mis en évidence une diminution de volume et de réactivité de régions impliquées dans le système de récompense associée à une précocité pubertaire chez les adolescents rapportant de la maltraitance infantile (Aouidad et al., *in prep.*). L'interaction entre exposition à la maltraitance et précocité pubertaire était également associée à une diminution des comportements motivationnels (recherche de nouveauté) et une augmentation des difficultés émotionnelles (Aouidad et al., *in prep.*). Ces traits comportementaux pourraient sous-tendre la vulnérabilité à la psychopathologie chez ces adolescents. Toutefois, ces altérations neurobiologiques retrouvées à 14 ans, n'apparaissaient plus à 18 ans, témoignant de l'importante plasticité existant durant l'adolescence.

Les analyses utilisant des méthodes dites *d'affective computing* ont, quant à elles, retrouvé une hyperréactivité au stress des adolescents TPB associée à un défaut d'insight et d'appréciation de leur ressentis émotionnels (Bourvis et al., 2020). L'étude de cohorte de patients 'suicidants' a également mis en évidence un gradient de sévérité clinique identifiant le sous-groupe particulièrement à risque d'adolescents TPB multi-suicidants. Ceux-ci se caractérisaient par une précocité des conduites suicidaires ainsi qu'une prévalence augmentée de troubles anxieux de l'enfance et d'auto-mutilations, sans majoration de l'impulsivité (Aouidad et al., 2020). De plus, la revue de la littérature a également permis d'identifier des liens majeurs entre exposition au stress, réactivité au stress et TPB, identifiant 2 profils de réponse opposés : hyper et hypo-réactifs qui dépendent vraisemblablement de vulnérabilités individuelles mais aussi des circonstances d'exposition au stress (Bourvis et al., 2017).

Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'altérations des systèmes de récompense et de réactivité au stress chez les adolescents ayant subi de la maltraitance infantile *et* chez les adolescents TPB. Ils soutiennent également l'hypothèse d'une maturation accélérée chez certains adolescents conférant une vulnérabilité particulièrement importante à ceux démarrant leur puberté précocement.

Nous proposons d'intégrer l'ensemble des résultats et hypothèses explorées dans ce travail de thèse dans la Figure de synthèse 28, en nous inspirant du modèle théorique global de la théorie des histoires de vie (THV).

Dans ce modèle, lorsque l'interaction gène/environnement est favorable les adolescents suivent une trajectoire de développement dite 'lente' qu'on peut considérer comme normale et qui implique un timing pubertaire dans la norme, des comportements d'approche (recherche de nouveauté et d'autonomie) augmentés et une sensibilité au stress adaptée, sans défaut (par habitude¹ trop prononcée), ni surcharge (par facilitation² trop prononcée). Par comparaison aux adultes, les systèmes de régulation et d'inhibition étant encore immatures favoriserait ce déséquilibre entre approche et retrait.

Dans un contexte environnemental maltraitant, les trajectoires sont diverses, allant de la résilience ('résilient-lent') à la pathologie (TPB) en passant par un état de vulnérabilité appelé ici 'résilient-rapide' à la frontière entre les deux précédents et pouvant basculer vers l'une ou l'autre de ses trajectoires. D'après ce modèle, les 'résilients-lents' ne présenteraient aucune différence avec les adolescents non exposés à la maltraitance. Les 'résilients-rapides', quant à eux, se caractériseraient par une accélération de maturation et une précocité du timing pubertaire associées à une diminution de réactivité à la récompense et des comportements d'approche ainsi qu'une augmentation des troubles émotionnels. Chez ceux-ci, l'habitude au stress est probable conférant à ces adolescents une grande adaptabilité aux situations de stress mais la facilitation l'est également, leur conférant une vulnérabilité majorée au stress importants ou remémorant des facteurs de stress anciens (cf. Figure 6, p.27). On peut considérer qu'ils sont à la fois plus adaptés aux situations de stress que les adolescents non exposés mais que cela a un certain coût, la charge liée au stress s'accumulant au cours du temps tel que décrit dans le modèle de surcharge allostatique (cf. Figure 5, p.25) (McEwen, 1998). Chez ces adolescents on peut faire

¹ L'habitude au stress est considérée comme une réponse adaptative durable à un stress répété : plus

² A l'inverse, le phénomène de facilitation caractérise le fait que l'individu réagira au fil de temps de plus en plus fort à des expositions d'intensité moindre du même stimulus si celui-ci est répété.

l'hypothèse d'une maturation accélérée des systèmes de régulation et d'inhibition qui favoriserait cet état d'équilibre entre conduites d'approche et d'évitement similaire à celui retrouvé chez les adultes. L'état pathologique (schématiquement nommé 'trop rapide') est ici représenté par le TPB, qui se caractérise par une hyperréactivité au stress, par des mécanismes de facilitation majorés probables. La réactivité à la récompense reste à explorer chez ces patients mais est suspectée être diminuée sur la base des résultats obtenus en population générale (Aouidad et al., *in prep*). Le déséquilibre entre réactivité à la récompense-conduites motivationnelles et d'approche diminuées et réactivité au stress-conduites d'évitement majorées pourrait ainsi sous-tendre la recherche inadaptée de sensations retrouvée chez ces patients telles que les conduites à risque ou les abus de substances. Les liens avec le timing pubertaire restent à explorer chez ces patients mais d'après les données de la littérature une accélération de maturation pubertaire est également fortement suspectée. De même, les systèmes de régulation et d'inhibition sont suspectés être dysfonctionnels chez ses patients (Reitz et al., 2015) ne permettant pas une inhibition et un rétrocontrôle efficace de l'hyperréactivité au stress et majorant ainsi possiblement le déséquilibre. L'ensemble de ces résultats permet également de faire l'hypothèse que chez les patients TPB, que le profil de réactivité de base soit hypo (habituation trop prononcée) ou hyper (habituation inefficace), il existe dans tous les cas un processus de facilitation qui, associé à un important défaut d'insight, entraîne probablement des changements biologiques et émotionnels brusques lors de l'exposition à des stress aigus importants. Cette surcharge émotionnelle soudaine et inattendue peut certainement être associée aux débordements tels que les passages à l'acte auto et hétéro-agressifs et leur conférer cet aspect 'impulsif' classiquement associé au TPB. Egalement, le processus de maturation accélérée semblant conférer à la fois une dimension adaptative protectrice et une vulnérabilité supplémentaire aux adolescents ayant souffert de maltraitance, pourraient être en lien avec la vulnérabilité présentée par certains sous-groupes à risques. En effet, les adolescents TPB multi-suicidants, se caractérisant par une sévérité clinique majeure et un début plus précoce des symptômes anxieux et des conduites suicidaires, pourraient être fragilisés par un déclenchement pubertaire avancé.

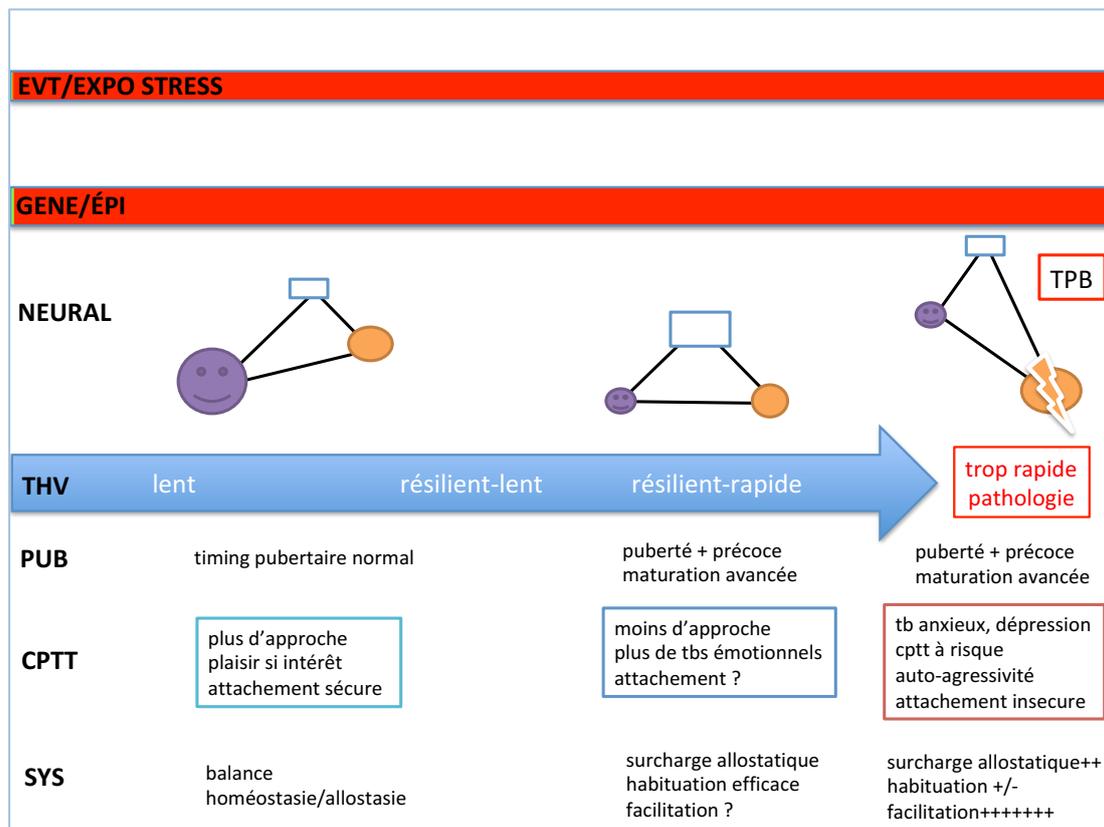


Figure 28: proposition de synthèse des résultats et hypothèses intégrés à la théorie des histoires de vie. EVT/STRESS : niveau d'exposition environnementale au stress précoce (exemple de la maltraitance infantile) pas d'exposition en vert / exposition en rouge ; GEN/EPI : niveau génétique et épigénétique : peu de vulnérabilités individuelles en vert / vulnérabilités importantes en rouge ; NEURAL : niveau neuro-biologique représenté par la balance entre comportements d'approche et de réactivité au stress, reprise des Figures 20 (p.72) et 27 (p.107) où :

- = réactivité à la récompense et conduites d'approche ;
- = réactivité au stress et conduites d'évitement ;
- = Systèmes de régulation et d'inhibition ;

THV : théorie des histoires de vie, continuum lent / résilient-lent, résilient rapide et hypothèse de développement psychopathologique en cas de maturation accélérée "trop rapide" ; PUB : timing pubertaire ; CPTT : niveau comportemental ; SYS : hypothèse quant à l'équilibre homéostasie/allostasie des systèmes de stress et de récompense.

Ce travail de thèse, par des explorations multimodales complémentaires a permis d'appréhender une petite portion de la complexité et des subtilités du fonctionnement et du développement des adolescents ayant subi de la maltraitance infantile. Il existe cependant plusieurs limitations qu'il est important de rappeler ici. En effet, les différentes études présentées, bien que complémentaires ne permettent pas

d'appréhender l'ensemble des questions posées. Premièrement, la cohorte IMAGEN a été développée à une époque où le TPB n'était pas encore classiquement recherché chez les adolescents en limitant ainsi l'exploration. Plusieurs marqueurs dimensionnels indirects tels que les conduites à risque et les abus de substances permettraient cependant d'étudier cette question. Deuxièmement, les cohortes d'adolescents TPB n'ont pas permis la prise en compte du timing pubertaire soit par défaut de mesure (cohorte 'suicidants') soit par absence de puissance statistique (taille de l'échantillon trop limitée pour ADOLIMIS). Il serait intéressant, à l'avenir, d'intégrer cette mesure à toutes les études portant sur le développement adolescent. Par ailleurs, le choix de limiter les inclusions d'adolescents en fin de processus pubertaire (âge moyen ADOLIMIS de 16 ans) permet également de limiter ce biais. Troisièmement, la cohorte IMAGEN a permis l'étude longitudinale d'un grand échantillon d'adolescents ce qui est très précieux. Toutefois, l'étude approfondie de la maltraitance nécessiterait un design prospectif pour caractériser précisément le type d'abus et les périodes d'exposition. Cependant, ce type de design est à la fois particulièrement complexe à mettre en œuvre et entraîne un biais éthique évident puisqu'on ne saurait 'observer' une situation de maltraitance sans intervenir. Enfin, nous avons ici simplifié les explorations à un système binaire plaisir/stress mais il existe bien sûr une variété d'affects différentes qui entrent en jeu, au premier rang desquels la peur, le dégoût, la honte ou la culpabilité, qui, bien que faisant intervenir des structures communes aux systèmes du stress et du plaisir ne s'y confondent pas totalement, tout comme la douleur.

En conclusion, ce travail de thèse vient soutenir l'importance capitale de la prévention de la maltraitance infantile et a mis en évidence des facteurs de risque nécessitant une surveillance accrue tels que la précocité de la puberté, des conduites suicidaires et des troubles anxieux. Il ouvre également des perspectives quant à des thérapies ciblées telles que le neuro-feedback ou les médiations corporelles chez les patients TPB dans l'idée de les aider à développer leurs capacités d'insight. En effet, au delà de la résilience 'innée' de chacun, ce travail rappelle également l'importance de la plasticité cérébrale à l'adolescence et des possibilités de changement de trajectoires développementales, permis notamment par des stratégies thérapeutiques. On sait par exemple l'importance de la reconnaissance de la maltraitance infantile, par l'entourage et par l'individu lui-même, lui permettant de remettre de la cohérence, de valider ses ressentis puis d'apprendre ce qu'est une relation d'attachement sécurisée et sécurisante. Il existe bien des liens de causalité entre maltraitance et psychopathologie mais sans

aucun déterminisme simple. Enfin ce travail ouvre également de nouvelles questions scientifiques qui seront en partie explorées par le volet 'imagerie' de l'étude ADOLIMIS mais également par un travail de thèse sur l'agentivité en partenariat avec l'Institut Jean Nicot.

Annexe 1: Questionnaire sur les traumatismes d'enfance

Les questions suivantes portent sur certaines des expériences que vous avez vécues pendant votre enfance et votre adolescence. Bien que ces questions soient de nature personnelle, nous vous demandons d'y répondre de la façon la plus honnête possible. Pour chaque question, entourez le point sous la réponse qui exprime votre ressenti.

Jamais vrai / Rarement vrai / Parfois vrai / Souvent vrai / Très souvent vrai

Alors que je grandissais...

1. Je n'avais pas assez à manger
2. Je savais qu'il y avait quelqu'un pour prendre soin de moi et me protéger.
3. Les personnes de ma famille me disaient que j'étais « stupide », « paresseux(se) » ou encore « moche ».
4. Mes parents étaient trop saouls ou drogués pour s'occuper de la famille.
5. Il y avait quelqu'un dans ma famille qui m'aidait à me sentir important(e) ou spécial(e).
6. Je devais porter des vêtements sales.
7. Je me suis senti(e) aimé(e).
8. Je me disais que mes parents auraient préféré que je ne sois pas né(e).
9. Quelqu'un dans ma famille m'a frappé(e) tellement fort que j'ai dû voir un docteur ou aller à l'hôpital.
10. Je ne souhaitais pas changer quoi que ce soit à propos de ma famille.
11. Des personnes de ma famille me frappaient si fort que ça me laissait des bleus ou des cicatrices.
12. On me punissait à coup de ceinture, de planche, de corde, ou d'un autre objet dur.
13. Les personnes de ma famille s'occupaient les unes des autres.
14. Les personnes de ma famille me disaient des choses blessantes ou insultantes.
15. Je pense qu'on m'a battu(e).
16. J'ai eu une enfance parfaite.
17. On m'a frappé(e) ou battu(e) tellement fort que des personnes comme un professeur, un voisin ou un docteur l'ont remarqué.
18. Je sentais que quelqu'un dans ma famille me détestait.
19. Les personnes de ma famille tenaient les unes aux autres.
20. Quelqu'un a essayé de me toucher de façon sexuelle, ou a essayé de m'amener à le/la toucher.
21. Quelqu'un a menacé de me faire du mal ou de dire des mensonges sur moi si je ne faisais pas quelque chose de sexuel avec lui/elle.
22. J'ai eu la meilleure famille du monde.
23. Quelqu'un a essayé de me faire faire des choses sexuelles ou regarder des choses sexuelles.
24. Quelqu'un m'a harcelé(e) sexuellement.
25. Je pense qu'on m'a harcelé(e) psychologiquement.
26. Il y avait quelqu'un pour m'amener chez le docteur si j'en avais besoin.
27. Je pense qu'on a abusé de moi sexuellement.
28. Ma famille m'a apporté force et soutien.

Annexe 2: Auto-questionnaire d'évaluation du stade pubertaire (version française, Verlaan et al., 2001)

Q1. Dirais-tu que ta croissance (en taille) ...?

- 1 n'a pas encore commencé
- 2 vient de commencer
- 3 a vraiment commencé
- 4 semble terminée

Q2. Au sujet de tes poils (sous les aisselles et sur le pubis (autour des organes génitaux), dirais-tu que...?

- 1 tes poils n'ont pas encore commencé à pousser
- 2 tes poils viennent de commencer à pousser
- 3 tes poils ont vraiment commencé à pousser
- 4 tes poils semblent ne plus pousser

Q3. As-tu remarqué des changements au niveau de ta peau (ex: apparition de boutons d'acné)?

- 1 pas encore de changement
- 2 les changements commencent à peine
- 3 les changements ont vraiment commencé
- 4 les changements semblent terminés

Q7. Penses-tu que ton développement physique survient avant ou après celui d'autres filles/garçons de ton âge?

- 5 beaucoup plus tôt
- 4 un peu plus tôt
- 3 en même temps
- 2 un peu plus tard
- 1 beaucoup plus tard

Questions Filles:

Q4. Est-ce que ta poitrine a commencé à se développer?

- 1 n'a pas encore commencé
- 2 vient de commencer
- 3 a vraiment commencé
- 4 ma poitrine a fini de se développer

Q5. As-tu commencé à avoir tes règles?

- 1 Oui
- 0 Non

Q6. Quel âge avais-tu lors de tes premières règles ?

- 10 ans ou moins, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ans

Questions Garçons :

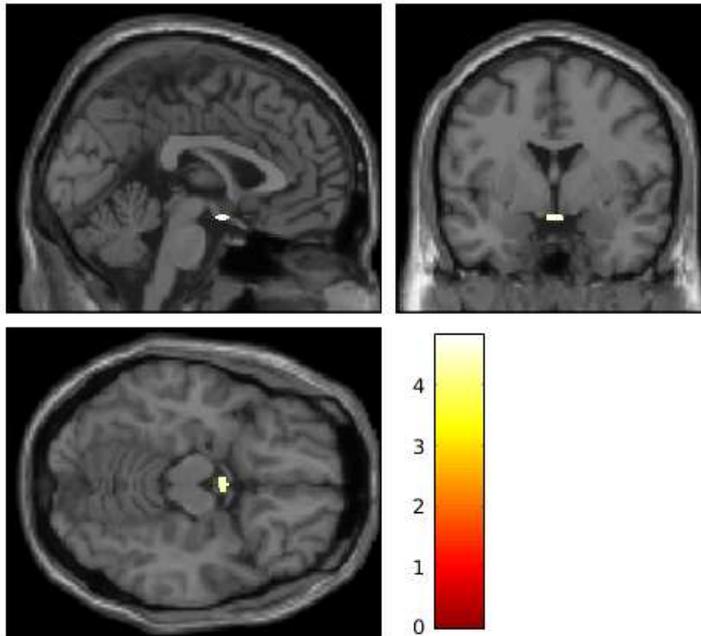
Q4. As-tu remarqué si le ton de ta voix a changé (voix plus grave)?

- 1 n'a pas encore commencé à changer
- 2 a à peine commencé à changer
- 3 a vraiment commencé à changer
- 4 le changement de ma voix semble terminé

Q5. As-tu commencé à avoir des poils sur le visage?

- 1 les poils n'ont pas encore commencé à pousser
- 2 les poils viennent de commencer à pousser
- 3 les poils ont vraiment commencé à pousser
- 4 la poussée des poils semble terminée

Annexe 3 : Figure de la corrélation positive entre le volume de substance grise de l'hypophyse (VBM) et le timing pubertaire chez les adolescents non maltraités à 14 ans



Les résultats sont présentés avec un seuil de significativité $p < 0.05$ (après correction FWE des comparaisons multiples).

Annexe 4: Coupes transversales des résultats anatomiques (figure 1) et fonctionnels (figure 2) chez les adolescents maltraités à 14 ans corrélés à une précocité pubertaire.

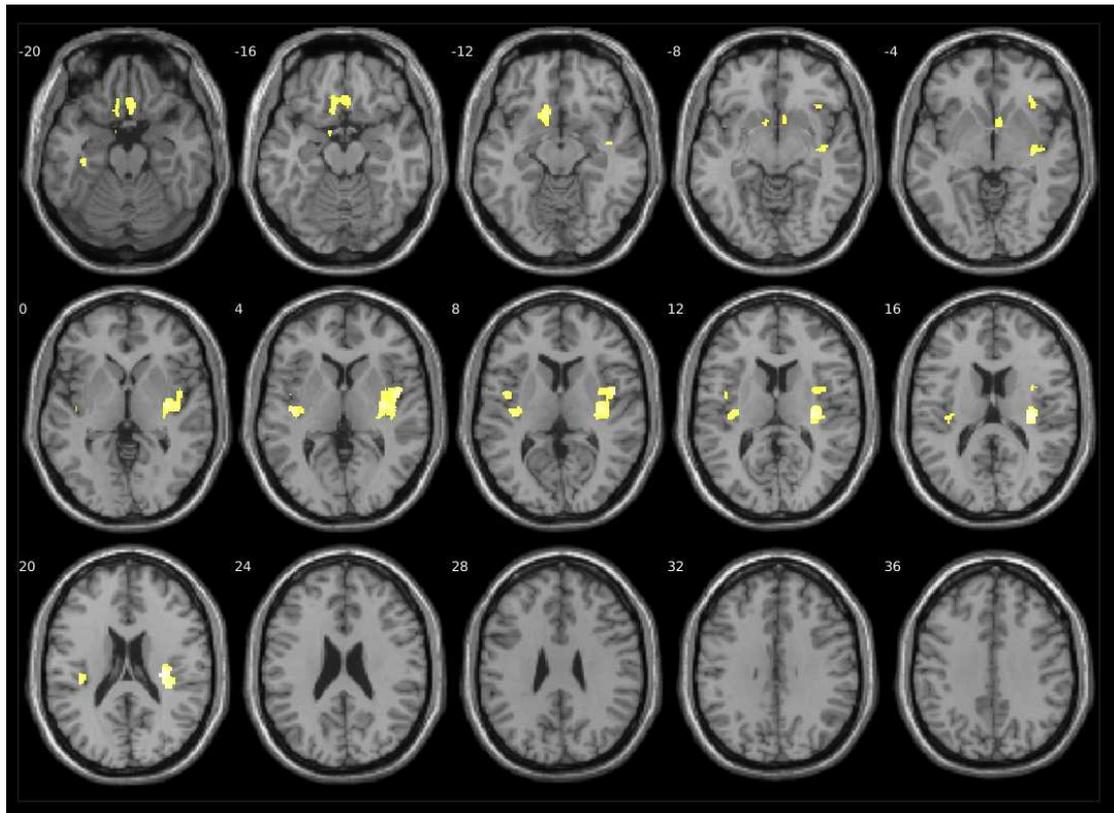


Figure 1 : Interaction négative entre le volume de substance grise (VBM) et le timing pubertaire chez les adolescents maltraités à 14 ans dans les régions suivantes : noyaux accumbens bilatéraux, cortex orbitofrontal et cortex insulaires bilatéraux. Les résultats sont présentés avec un seuil de significativité $p < 0.001$ non corrigé.

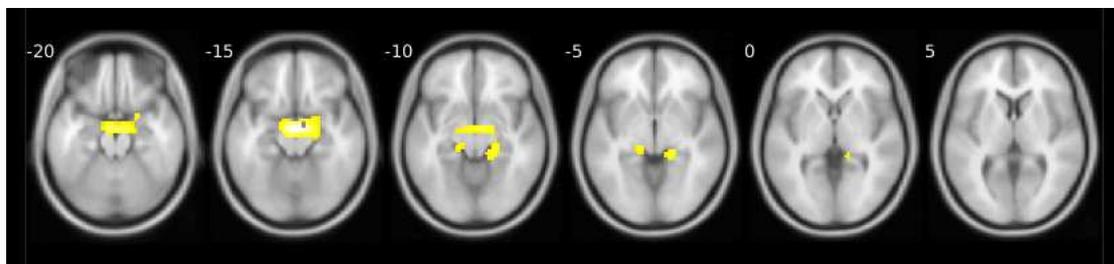


Figure 2 : Interaction négative entre la réactivité à la récompense (MID task) et le timing pubertaire chez les adolescents maltraités à 14 ans dans les régions du mésencéphale dopaminergique et les hippocampes et para-hippocampes bilatéraux. Les résultats sont présentés avec un seuil de significativité $p < 0.001$ non corrigé.

N° Anonymisation	Date de l'entretien :
Age	Sexe
	Nom de l'investigateur :

Instructions : Lis attentivement chacune des questions et encercle la réponse qui te décrit le mieux durant la dernière année.

	(0)	(1)	Ne rien écrire ici
1. Est-ce que tu commets souvent des imprudences (comme prendre des risques ou faire des choses dangereuses) par exemple, choisir des ami(e)s violent(e)s ?	NON	OUI	___
2. As-tu quelquefois l'impression que tes pensées sont transmises de sorte que les autres sont au courant de ce que tu penses ?	NON	OUI	___
3. As-tu déjà eu des relations sexuelles ?	NON	OUI	___
4. Si oui : A quel âge as-tu eu ta première expérience ?	Age :		
5. As-tu déjà, au cours de toute ta vie, essayé de te tuer ? Je veux dire par là, une action, un geste pour te tuer ?	NON	OUI	___
6. Si oui : Combien de fois as-tu essayé de te tuer ?	Nb :		___
7. Si oui : Quel âge avais-tu la première fois que tu as essayé de te tuer ?	Age :		___
8. Au cours de la dernière année, as-tu beaucoup pensé à la mort durant deux semaines ou plus ?	NON	OUI	___
9. Soupçonnes-tu les autres de vouloir te suivre ou te faire du mal ?	NON	OUI	___
10. Au cours de la dernière année, as-tu participé à une grosse bagarre où on se donnait des coups de poings et où on se frappait ?	NON	OUI	___
11. As-tu déjà dit à quelqu'un que tu allais te suicider ?	NON	OUI	___
12. As-tu déjà bu de l'alcool régulièrement avant l'âge de 12 ans ? (ex : plus d'une fois par mois)	NON	OUI	___

13. Sens-tu que tu as des dons particuliers, comme des pouvoirs que personne d'autre que tu connais ne possède ?	NON	OUI	___
14. As-tu quelquefois l'impression que tes idées sont troublées (ou que l'on tente de te mettre dans la tête des idées qui ne sont pas les tiennes) ?	NON	OUI	___
15. As-tu été triste la plupart du temps durant toute la dernière année ?	NON	OUI	___
16. As-tu souvent l'impression que les autres parlent ou rient de toi ?	NON	OUI	___
17. Crois-tu que ton destin est spécial, par exemple, que tu as été choisi (e) pour jouer un rôle spécial dans l'univers ?	NON	OUI	___
18. As-tu souvent pensé à te tuer durant deux semaines ou plus au cours de la dernière année ?	NON	OUI	___
19. Si oui : Avais-tu un plan précis sur la façon dont tu te tuerais ?	NON	OUI	___
20. As-tu été maussade ou grognon la plupart du temps durant toute la dernière année ?	NON	OUI	___
21. Si oui : les jours où tu étais maussade ou grognon, est-ce que cela durait presque toute la journée ?	NON	OUI	___
22. T'arrive-t-il souvent de penser que tu ne vauds rien et qu'il n'y a rien à faire avec toi?	NON	OUI	___
23. As-tu déjà eu des apparitions ou des visions lorsque tu étais complètement éveillé(e), comme voir une personne absente ou comme si des personnes avaient des figures de monstres ?	NON	OUI	___
24. As-tu déjà fait usage de drogues illégales comme la marijuana, le hashish, le crack, la cocaïne ou autres ?	NON	OUI	___
25. T'arrive-t-il de penser que quelqu'un d'autre que toi contrôle tes actes ou tes paroles?	NON	OUI	___
26. T'es-tu déjà blessé(e) volontairement sans que cela ait été une tentative de suicide, comme briser une fenêtre avec ton poing parce que tu étais en colère ?	NON	OUI	___
27. T'arrive-t-il parfois d'être convaincu(e) que les gens peuvent lire en toi comme dans un livre ouvert ?	NON	OUI	___

Annexe 6 Description des variables (Publication 2)

Domain	Measure	Type of variable
Borderline Personality Disorder	Abbreviated version of the diagnostic Interview for Borderline – Revised	Categorical (yes/no)
History of prior suicide attempt	Interview assessment	
<i>Sociodemographics</i>	Mean Age at admission	Continuous
	Sex	Categorical (M/F)
Family Variables	Domiciliation	Categorical (yes/no)
	Parental level of education	Continuous
	Number of siblings, mean (SD)	Continuous
Education Variables	Special class services	Categorical (yes/no)
	Grade repetition	Categorical (yes/no)
<i>Negative Life Events</i>	Newcomb Life Events Questionnaire for Adolescents, assessing the negative life events occurring in the last year (rated as “bad” or “really bad”)	
<i>Suicidal Assessment</i>		
Mean number of suicide attempt(s)	Interview assessment	Continuous
Mean Age at first attempt	Interview assessment	Continuous
Suicidal ideation severity	Columbia-Suicidal Severity Rating Scale (C-SSRS)	Continuous
	Suicidal behavior severity (C-SSRS), mean (SD)	
<i>Psychiatric comorbidities</i>		Categorical (yes/no)
Major Depressive Disorder (MDD)	DSM-IV Axis I main diagnoses by Standardized interview with the Schedule for Mood Disorders and Schizophrenia for Children and Adolescents of School Age, Version Current and Past Episode (Kiddie-SADS Present and Lifetime Version interview);	Categorical (yes/no)
ODD and/or Conduct Disorder		Categorical (yes/no)
Eating Disorder		Categorical (yes/no)
ADHD		Categorical (yes/no)
Anxiety		Presence of at least one of following lifetime diagnosis: Post Traumatic Stress Disorder, Generalized Anxiety Disorder, Social Phobia, other phobias and Obsessive Compulsive Disorder.
Substance Abuse	Dependence Questionnaire for Adolescents (DEP-ADO) Total	Continuous
Non-Suicidal Self-Injury (NSSI)	Columbia-Suicidal Severity Rating Scale (C-SSRS)	Categorical (yes/no)
<i>Psychopathology</i>		
Depression severity	Beck Depression inventory (BDI)	Continuous
Impulsivity	Total Eysenck scale for impulsiveness	Continuous
Self-esteem	Rosenberg Self-Esteem Rating Questionnaire	Continuous
Hopelessness	Beck Hopelessness Scale (BHS)	Continuous
<i>Attachement Style</i>	Relationship Style Questionnaire (RSQ)	Continuous
Functioning	Children Global Assessment Scale (CGAS)	Continuous

<i>Medical and Psychological Care</i>		
Psychiatric care	Interview	Categorical (yes/no)
Psychotherapy	Interview	Categorical (yes/no)
Current Medication	Type of chemotherapy	Categorical (yes/no)

Annexe 7 : Paramètres extraits pour la classification automatisée (Publication 4)

Table 2. Extracted features for the classification of stress		
Acronym	Definition	Metrics
<i>BODY MOVEMENT FEATURES</i>		
HeM	Quantity of movement for the head	Mean
HeMZ	Quantity of movement for the head only along Z-axis	Mean
IQoM	Quantity of movement computed with the RGB frames	Mean
HAPC	Number of periods of high activity	Mean
HAPMD	Mean duration of periods of high activity	Mean
HAPMV	Mean highest value of periods of high activity	Mean
PCC	Number of posture changes	Mean
SQoM	Quantity of movement computed with the skeleton	Mean
HM	Quantity of movement for both hands	Mean
LHM	Quantity of movement for the left hand	Mean
RHM	Quantity of movement for the right hand	Mean
FTC	Number of times face touching with one hand occurred	Mean
FT2HC	Number of times face touching with two hands occurred	Mean
FTMD	Mean duration of face touching with one hand	Mean
FT2HMD	Mean duration of face touching with two hands	Mean
<i>FACIAL LANDMARK/ACTION UNIT FEATURES</i>		
AU1	Inner Brow Raiser	Mean, SD
AU2	Outer Brow Raiser	Mean, SD
AU4	Brow Lowerer	Mean, SD
AU5	Upper Lid Raiser	Mean, SD
AU6	Cheek Raiser	Mean, SD
AU9	Nose Wrinkler	Mean, SD
AU12	Lip Corner Puller	Mean, SD
AU15	Lip Corner Depressor	Mean, SD
AU17	Chin Raiser	Mean, SD
AU20	Lip Stretcher	Mean, SD
AU25	Lips Part	Mean, SD
AU26	Jaw Drop	Mean, SD
<i>PHYSIOLOGICAL FEATURES</i>		
BVP	Blood Volume Pulse	Mean, SD, Min, Max
BVPA	Blood Volume Pulse Amplitude	Mean, SD, Min, Max
GSR	Galvanic Skin Response	Mean, SD, Min, Max
HR	Heart Rate Variability	Mean, SD, Min, Max
HRVA	Heart Rate Variability Amplitude	Mean, SD, Min, Max
HRV-LF%	Heart Rate Variability Low Frequency zone	Mean, SD, Min, Max
HRV-RMSSD	Heart Rate Variability square root of the mean squared difference between adjacent N-N intervals	Mean, SD, Min, Max
HRV-SDNN	Heart Rate Variability Standard Deviation of Normal to Normal intervals	Mean, SD, Min, Max
RSP	Chest and abdominal Respiration	Mean, SD, Min, Max
RSPA	Chest and abdominal Respiration Amplitude	Mean, SD, Min, Max
RSPR	Chest and abdominal Respiration Rate	Mean, SD, Min, Max
RSP+HR	Level of coherence between the Respiration and the Heart Rate	Mean, SD, Min, Max
TMP	Temperature	Mean, SD, Min, Max

Bibliographie

- Agrawal, H.R., Gunderson, J., Holmes, B.M., and Lyons-Ruth, K. (2004). Attachment Studies with Borderline Patients: A Review. *Harv. Rev. Psychiatry* 12, 94–104.
- Alshak, M.N., and M Das, J. (2020). Neuroanatomy, Sympathetic Nervous System. In StatPearls, (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing), p.
- Ansermet, F., and Magistretti, P. (2020). Le symptôme entre neurosciences et psychanalyse. Actualité de l’au-delà du principe de plaisir. *Fig. Psychanal.* n° 40, 101–110.
- Barr, C.S., Newman, T.K., Shannon, C., Parker, C., Dvoskin, R.L., Becker, M.L., Schwandt, M., Champoux, M., Lesch, K.P., Goldman, D., et al. (2004a). Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biol. Psychiatry* 55, 733–738.
- Barr, C.S., Newman, T.K., Lindell, S., Shannon, C., Champoux, M., Lesch, K.P., Suomi, S.J., Goldman, D., and Higley, J.D. (2004b). Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 1146–1152.
- Barteček, R., Hořínková, J., Linhartová, P., and Kašpárek, T. (2019). Emotional impulsivity is connected to suicide attempts and health care utilization in patients with borderline personality disorder. *Gen. Hosp. Psychiatry* 56, 54–55.
- Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariante, C.M., and Mondelli, V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol. Psychiatry* 21, 642–649.
- Berlin, L.J., Appleyard, K., and Dodge, K.A. (2011). Intergenerational continuity in child maltreatment: mediating mechanisms and implications for prevention. *Child Dev.* 82, 162–176.
- Black, S.R., Lerner, M.D., Shirtcliff, E.A., and Klein, D.N. (2018). Patterns of Neuroendocrine Coupling in 9-Year-Old Children: Effects of Sex, Body-Mass Index, and Life Stress. *Biol. Psychol.* 132, 252–259.
- Blakemore, S.-J., Burnett, S., and Dahl, R.E. (2010). The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum. Brain Mapp.* 31, 926–933.
- Brent, D.A., Perper, J.A., Moritz, G., Allman, C., Friend, A., Roth, C., Schweers, J., Balach, L., and Baugher, M. (1993). Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 32, 521–529.
- Brezo, J., Paris, J., Hébert, M., Vitaro, F., Tremblay, R., and Turecki, G. (2008). Broad and narrow personality traits as markers of one-time and repeated suicide attempts: A population-based study. *BMC Psychiatry* 8, 15.
- Castellví, P., Lucas-Romero, E., Miranda-Mendizábal, A., Parés-Badell, O., Almenara, J., Alonso, I., Blasco, M.J., Cebrià, A., Gabilondo, A., Gili, M., et al. (2017). Longitudinal association between self-injurious thoughts and behaviors and suicidal behavior in adolescents and young adults: A systematic review with meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 215, 37–48.
- Cicchetti, D. (2010). Resilience under conditions of extreme stress: a multilevel perspective. *World Psychiatry* 9, 145–154.

- Cohen, D. (2008). Vers un modèle développemental d'épigenèse probabiliste du trouble des conduites et des troubles externalisés de l'enfant et de l'adolescent. *Neuropsychiatr. Enfance Adolesc.* *56*, 237–244.
- Consoli, A., Cohen, D., Bodeau, N., Guilé, J.-M., Mirkovic, B., Knafo, A., Mahé, V., Laurent, C., Renaud, J., Labelle, R., et al. (2015). Risk and Protective Factors for Suicidality at 6-Month Follow-up in Adolescent Inpatients Who Attempted Suicide: An Exploratory Model. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* *60*, S27–S36.
- Cook, E.C., Chaplin, T.M., Sinha, R., Tebes, J.K., and Mayes, L.C. (2012). The Stress Response and Adolescents' Adjustment: The Impact of Child Maltreatment. *J. Youth Adolesc.* *41*, 1067–1077.
- Cooper, J., Kapur, N., Webb, R., Lawlor, M., Guthrie, E., Mackway-Jones, K., and Appleby, L. (2005). Suicide after deliberate self-harm: a 4-year cohort study. *Am. J. Psychiatry* *162*, 297–303.
- Crowell, S.E., Beauchaine, T.P., and Linehan, M.M. (2009). A Biosocial Developmental Model of Borderline Personality: Elaborating and Extending Linehan's Theory. *Psychol. Bull.* *135*, 495–510.
- Currie, J., and Widom, C.S. (2010). Long-Term Consequences of Child Abuse and Neglect on Adult Economic Well-Being. *Child Maltreat.* *15*, 111–120.
- Dagleish, T., Moradi, A.R., Taghavi, M.R., Neshat-Doost, H.T., and Yule, W. (2001). An experimental investigation of hypervigilance for threat in children and adolescents with post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* *31*, 541–547.
- Dennison, M.J., Sheridan, M.A., Busso, D.S., Jenness, J.L., Peverill, M., Rosen, M.L., and McLaughlin, K.A. (2016). Neurobehavioral markers of resilience to depression amongst adolescents exposed to child abuse. *J. Abnorm. Psychol.* *125*, 1201–1212.
- Díaz-Arteche, C., Simmons, J.G., Ganella, D.E., Schwartz, O., Kim, J.H., Farrow, P., and Whittle, S. (2020). Associations between early life stress and anterior pituitary gland volume development - A novel index of long-term hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning. *Dev. Psychobiol.*
- Droutman, V., Bechara, A., and Read, S.J. (2015). Roles of the Different Sub-Regions of the Insular Cortex in Various Phases of the Decision-Making Process. *Front. Behav. Neurosci.* *9*.
- Dubol, M., Trichard, C., Leroy, C., Sandu, A.-L., Rahim, M., Granger, B., Tzavara, E.T., Karila, L., Martinot, J.-L., and Artiges, E. (2018). Dopamine Transporter and Reward Anticipation in a Dimensional Perspective: A Multimodal Brain Imaging Study. *Neuropsychopharmacology* *43*, 820–827.
- Edinboro, S.R., Nolte, T., and Vilares, I. (2018). The neurodevelopmental trajectory of Borderline Personality Disorder: a review (PeerJ Preprints).
- Ellis, B.J., and Del Giudice, M. (2019). Developmental Adaptation to Stress: An Evolutionary Perspective. *Annu. Rev. Psychol.* *70*, 111–139.
- Ernst, M., Pine, D.S., and Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol. Med.* *36*, 299–312.
- Esposito, C., Spirito, A., Boergers, J., and Donaldson, D. (2003). Affective, Behavioral, and Cognitive Functioning in Adolescents with Multiple Suicide Attempts. *Suicide Life. Threat. Behav.* *33*, 389–399.

- Essex, M.J., Shirtcliff, E.A., Burk, L.R., Ruttle, P.L., Klein, M.H., Slattery, M.J., Kalin, N.H., and Armstrong, J.M. (2011). Influence of early life stress on later hypothalamic–pituitary–adrenal axis functioning and its covariation with mental health symptoms: A study of the allostatic process from childhood into adolescence. *Dev. Psychopathol.* *23*, 1039–1058.
- Fareri, D.S., and Tottenham, N. (2016). Effects of early life stress on amygdala and striatal development. *Dev. Cogn. Neurosci.* *19*, 233–247.
- Forman, E.M., Berk, M.S., Henriques, G.R., Brown, G.K., and Beck, A.T. (2004). History of multiple suicide attempts as a behavioral marker of severe psychopathology. *Am. J. Psychiatry* *161*, 437–443.
- Gapp, K., Soldado-Magraner, S., Alvarez-Sánchez, M., Bohacek, J., Vernaz, G., Shu, H., Franklin, T.B., Wolfer, D., and Mansuy, I.M. (2014). Early life stress in fathers improves behavioural flexibility in their offspring. *Nat. Commun.* *5*.
- Gilbert, R., Widom, C.S., Browne, K., Fergusson, D., Webb, E., and Janson, S. (2009). Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *The Lancet* *373*, 68–81.
- Goodwin, R.D., and Stein, M.B. (2004). Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychol. Med.* *34*, 509–520.
- Gottlieb, G. (2007). Probabilistic epigenesis. *Dev. Sci.* *10*, 1–11.
- Green, J.G., McLaughlin, K.A., Berglund, P.A., Gruber, M.J., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., and Kessler, R.C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* *67*, 113–123.
- Greenfield, B., Henry, M., Lis, E., Slatkoff, J., Guilé, J.-M., Dougherty, G., Zhang, X., Raz, A., Eugene Arnold, L., Daniel, L., et al. (2015). Correlates, stability and predictors of borderline personality disorder among previously suicidal youth. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* *24*, 397–406.
- Grissom, N., and Bhatnagar, S. (2009). Habituation to repeated stress: get used to it. *Neurobiol. Learn. Mem.* *92*, 215–224.
- Gunnar, M.R., Wewerka, S., Frenn, K., Long, J.D., and Griggs, C. (2009). Developmental changes in hypothalamus–pituitary–adrenal activity over the transition to adolescence: Normative changes and associations with puberty. *Dev. Psychopathol.* *21*, 69–85.
- Ha, C., Balderas, J.C., Zanarini, M.C., Oldham, J., and Sharp, C. (2014). Psychiatric Comorbidity in Hospitalized Adolescents With Borderline Personality Disorder. *J. Clin. Psychiatry* *75*, 457–464.
- Hanson, J.L., Hariri, A.R., and Williamson, D.E. (2015). Blunted ventral striatum development in adolescence reflects emotional neglect and predicts depressive symptoms. *Biol. Psychiatry* *78*, 598–605.
- Hawton, K., Saunders, K.E., and O’Connor, R.C. (2012). Self-harm and suicide in adolescents. *The Lancet* *379*, 2373–2382.
- Herman, J.P. (2013). Neural control of chronic stress adaptation. *Front. Behav. Neurosci.* *7*.
- Herting, M.M., Gautam, P., Spielberg, J.M., Kan, E., Dahl, R.E., and Sowell, E.R. (2014). The role of testosterone and estradiol in brain volume changes across adolescence: A longitudinal structural MRI study. *Hum. Brain Mapp.* *35*, 5633–5645.

- Herzberg, M.P., and Gunnar, M.R. (2020). Early life stress and brain function: Activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *NeuroImage* 209, 116493.
- Herzog, J.I., and Schmahl, C. (2018). Adverse Childhood Experiences and the Consequences on Neurobiological, Psychosocial, and Somatic Conditions Across the Lifespan. *Front. Psychiatry* 9.
- Huỳnh, C., Guilé, J.-M., Breton, J.-J., and Godbout, R. (2016). Sleep-Wake Patterns of Adolescents with Borderline Personality Disorder and Bipolar Disorder. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 47, 202–214.
- Ibrahim, J., Cosgrave, N., and Woolgar, M. (2018). Childhood maltreatment and its link to borderline personality disorder features in children: A systematic review approach. *Clin. Child Psychol. Psychiatry* 23, 57–76.
- Johnson, E.O., Kamilaris, T.C., Chrousos, G.P., and Gold, P.W. (1992). Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 16, 115–130.
- Koob, G.F., and Le Moal, M. (2008a). Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 3113–3123.
- Koob, G.F., and Le Moal, M. (2008b). Addiction and the Brain Antireward System. *Annu. Rev. Psychol.* 59, 29–53.
- Ladouceur, C.D. (2016). L'influence de la puberté sur les circuits neuronaux sous-tendant la régulation des émotions : implications pour la compréhension des risques de troubles affectifs. *Santé Ment. Au Qué.* 41, 35–64.
- Lansford, J.E., Miller-Johnson, S., Berlin, L.J., Dodge, K.A., Bates, J.E., and Pettit, G.S. (2007). Early Physical Abuse and Later Violent Delinquency: A Prospective Longitudinal Study. *Child Maltreat.* 12, 233–245.
- Liddell, B.J., Brown, K.J., Kemp, A.H., Barton, M.J., Das, P., Peduto, A., Gordon, E., and Williams, L.M. (2005). A direct brainstem-amygdala-cortical “alarm” system for subliminal signals of fear. *NeuroImage* 24, 235–243.
- Linehan, M.M., Korslund, K.E., Harned, M.S., Gallop, R.J., Lungu, A., Neacsiu, A.D., McDavid, J., Comtois, K.A., and Murray-Gregory, A.M. (2015). Dialectical Behavior Therapy for High Suicide Risk in Individuals With Borderline Personality Disorder: A Randomized Clinical Trial and Component Analysis. *JAMA Psychiatry* 72, 475.
- Marshall, W.A., and Tanner, J.M. (1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child.* 44, 291–303.
- Marshall, W.A., and Tanner, J.M. (1970). Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch. Dis. Child.* 45, 13–23.
- Martí, O., Gavaldà, A., Gómez, F., and Armario, A. (1994). Direct evidence for chronic stress-induced facilitation of the adrenocorticotropin response to a novel acute stressor. *Neuroendocrinology* 60, 1–7.
- McEwen, B.S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 840, 33–44.
- McEwen, B.S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* 18.

- McGloin, J.M., and Widom, C.S. (2001). Resilience among abused and neglected children grown up. *Dev. Psychopathol.* *13*, 1021–1038.
- Miranda, R., Scott, M., Hicks, R., Wilcox, H.C., Harris Munfakh, J.L., and Shaffer, D. (2008). Suicide attempt characteristics, diagnoses, and future attempts: comparing multiple attempters to single attempters and ideators. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* *47*, 32–40.
- Mirkovic, B., Chagraoui, A., Gerardin, P., and Cohen, D. (2020). Epigenetics and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: New Perspectives? *Front. Psychiatry* *11*.
- Negriff, S., Saxbe, D.E., and Trickett, P.K. (2015). Childhood Maltreatment, Pubertal Development, HPA Axis Functioning, and Psychosocial Outcomes: An Integrative Biopsychosocial Model. *Dev. Psychobiol.* *57*, 984–993.
- Ng, F.Y.Y., Townsend, M.L., Miller, C.E., Jewell, M., and Grenyer, B.F.S. (2019). The lived experience of recovery in borderline personality disorder: a qualitative study. *Borderline Personal. Disord. Emot. Dysregulation* *6*, 10.
- Norman, R.E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., and Vos, T. (2012). The Long-Term Health Consequences of Child Physical Abuse, Emotional Abuse, and Neglect: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* *9*.
- Pears, K.C., and Capaldi, D.M. (2001). Intergenerational transmission of abuse: a two-generational prospective study of an at-risk sample. *Child Abuse Negl.* *25*, 1439–1461.
- Petersen, A.C., Crockett, L., Richards, M., and Boxer, A. (1988). A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *J. Youth Adolesc.* *17*, 117–133.
- Porges, S.W. (2007). The Polyvagal Perspective. *Biol. Psychol.* *74*, 116–143.
- Prentice, P., and Williams, R. (2013). Disorders of puberty. *Medicine (Baltimore)* *41*, 604–606.
- Reitz, S., Kluetsch, R., Niedtfeld, I., Knorz, T., Lis, S., Paret, C., Kirsch, P., Meyer-Lindenberg, A., Treede, R.-D., Baumgärtner, U., et al. (2015). Incision and stress regulation in borderline personality disorder: neurobiological mechanisms of self-injurious behaviour. *Br. J. Psychiatry* *207*, 165–172.
- Romeo, R.D. (2013). The Teenage Brain: The Stress Response and the Adolescent Brain. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* *22*, 140–145.
- Rudd, M.D., Joiner, T.E., and Rumzek, H. (2004). Childhood diagnoses and later risk for multiple suicide attempts. *Suicide Life. Threat. Behav.* *34*, 113–125.
- Ruttle, P.L., Shirtcliff, E.A., Armstrong, J.M., Klein, M.H., and Essex, M.J. (2015). Neuroendocrine Coupling across Adolescence and the Longitudinal Influence of Early Life Stress. *Dev. Psychobiol.* *57*, 688–704.
- Samuels, E.R., and Szabadi, E. (2008). Functional Neuroanatomy of the Noradrenergic Locus Coeruleus: Its Roles in the Regulation of Arousal and Autonomic Function Part I: Principles of Functional Organisation. *Curr. Neuropharmacol.* *6*, 235–253.
- Segerstrom, S.C., and Miller, G.E. (2004). Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychol. Bull.* *130*, 601–630.
- Selye, H. (1975). Confusion and controversy in the stress field. *J. Human Stress* *1*, 37–44.

- Sharp, C., Green, K.L., Yaroslavsky, I., Venta, A., Zanarini, M.C., and Pettit, J. (2012). The Incremental Validity of Borderline Personality Disorder Relative to Major Depressive Disorder for Suicidal Ideation and Deliberate Self-Harm in Adolescents. *J. Personal. Disord.* *26*, 927–938.
- Simeon, D., Knutelska, M., Yehuda, R., Putnam, F., Schmeidler, J., and Smith, L.M. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in dissociative disorders, post-traumatic stress disorder, and healthy volunteers. *Biol. Psychiatry* *61*, 966–973.
- Sisk, C.L., and Foster, D.L. (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nat. Neurosci.* *7*, 1040–1047.
- Sizonenko, P.C. (1989). Physiology of puberty. *J. Endocrinol. Invest.* *12*, 59–63.
- Smith, A.R., Witte, T.K., Teale, N.E., King, S.L., Bender, T.W., and Joiner, T.E. (2008). Revisiting Impulsivity in Suicide. *Behav. Sci. Law* *26*, 779–797.
- Soloff, P., White, R., and Diwadkar, V.A. (2014). Impulsivity, aggression and brain structure in high and low lethality suicide attempters with borderline personality disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* *222*, 131–139.
- Stein, D., Apter, A., Ratzoni, G., Har-Even, D., and Avidan, G. (1998). Association between multiple suicide attempts and negative affects in adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* *37*, 488–494.
- Stringaris, A., Vidal-Ribas Belil, P., Artiges, E., Lemaitre, H., Gollier-Briant, F., Wolke, S., Vulser, H., Miranda, R., Penttilä, J., Struve, M., et al. (2015). The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence: Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *Am. J. Psychiatry* *172*, 1215–1223.
- Sumner, J.A., Colich, N.L., Uddin, M., Armstrong, D., and McLaughlin, K.A. (2019). Early Experiences of Threat, but not Deprivation, Are Associated With Accelerated Biological Aging in Children and Adolescents. *Biol. Psychiatry* *85*, 268–278.
- Tanner, J.M. (1962). *Growth at adolescence*, 2nd ed (Thomas: Springfield, Ill.).
- Teicher, M.H., Andersen, S.L., Polcari, A., Anderson, C.M., Navalta, C.P., and Kim, D.M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *27*, 33–44.
- Teicher, M.H., Samson, J.A., Anderson, C.M., and Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat. Rev. Neurosci.* *17*, 652–666.
- Terman, G.W., Shavit, Y., Lewis, J.W., Cannon, J.T., and Liebeskind, J.C. (1984). Intrinsic mechanisms of pain inhibition: activation by stress. *Science* *226*, 1270–1277.
- Terzi, L., Martino, F., Berardi, D., Bortolotti, B., Sasdelli, A., and Menchetti, M. (2017). Aggressive behavior and self-harm in Borderline Personality Disorder: The role of impulsivity and emotion dysregulation in a sample of outpatients. *Psychiatry Res.* *249*, 321–326.
- Van Leijenhorst, L., Zanolie, K., Van Meel, C.S., Westenberg, P.M., Rombouts, S.A.R.B., and Crone, E.A. (2010). What motivates the adolescent? Brain regions mediating reward sensitivity across adolescence. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *20*, 61–69.
- VanTieghem, M., Korom, M., Flannery, J., Choy, T., Caldera, C., Humphreys, K.L., Gabard-Durnam, L., Goff, B., Gee, D.G., Telzer, E.H., et al. (2021). Longitudinal changes in

amygdala, hippocampus and cortisol development following early caregiving adversity. *Dev. Cogn. Neurosci.* 48, 100916.

Verlaan, P., Cantin, S., and Boivin, M. (2001). L'Échelle de développement pubertaire: Équivalence en langue française du >. [The scale of pubertal development: Validation of the french language version of the "Pubertal Developmental Scale."]. *Can. J. Behav. Sci. Rev. Can. Sci. Comport.* 33, 143–147.

Weiss, I.C., Franklin, T.B., Vizi, S., and Mansuy, I.M. (2011). Inheritable Effect of Unpredictable Maternal Separation on Behavioral Responses in Mice. *Front. Behav. Neurosci.* 5.

Widom, C.S., Czaja, S.J., and DuMont, K.A. (2015). Intergenerational transmission of child abuse and neglect: Real or detection bias? *Science* 347, 1480–1485.

Witte, T.K., Merrill, K.A., Stellrecht, N.E., Bemert, R.A., Hollar, D.L., Schatschneider, C., and Joiner, T.E. (2008). "Impulsive" youth suicide attempters are not necessarily all that impulsive. *J. Affect. Disord.* 107, 107–116.

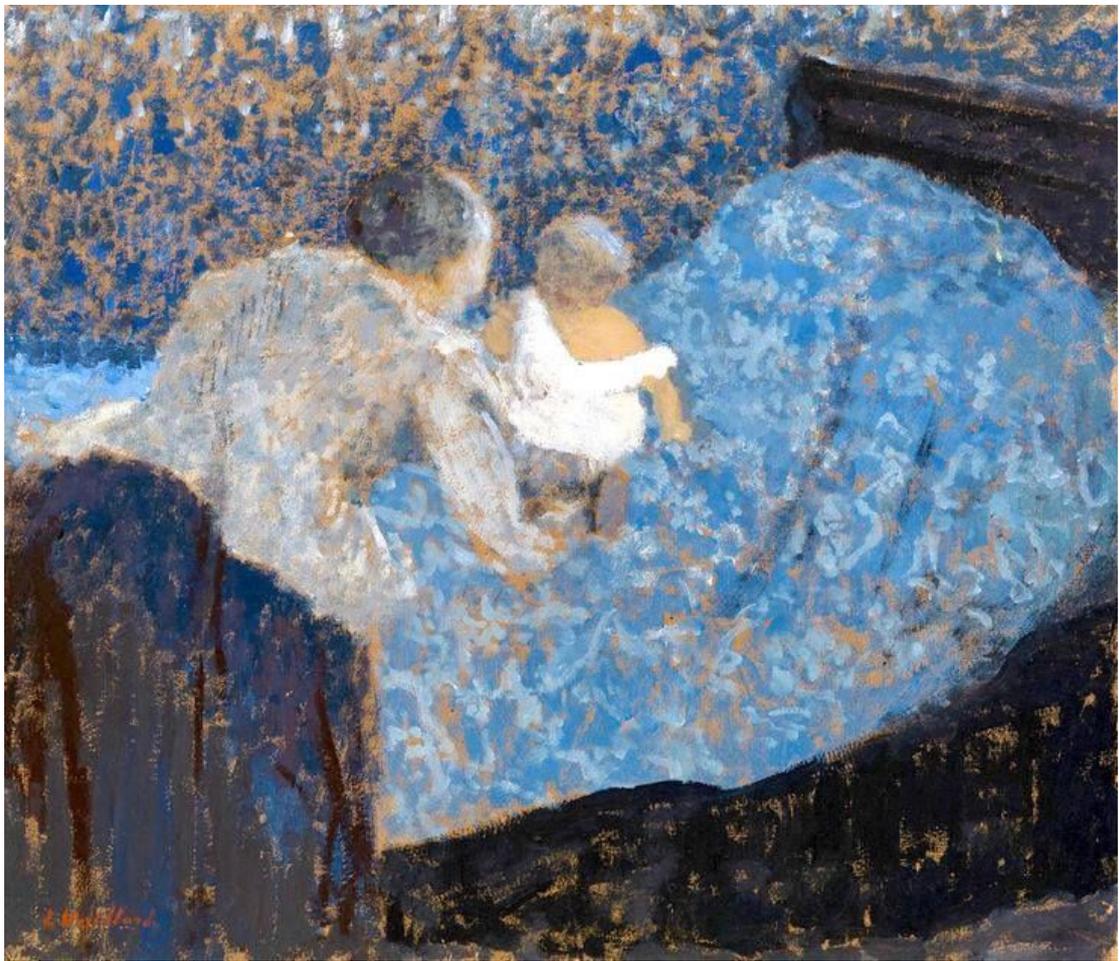
Yen, S., Shea, T., Pagano, M., Sanislow, C.A., Grilo, C.M., McGlashan, T.H., Skodol, A.E., Bender, D.S., Zanarini, M.C., Gunderson, J.G., et al. (2003). Axis I and Axis II disorders as predictors of prospective suicide attempts: Findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *J. Abnorm. Psychol.* 112, 375–381.

Yen, S., Gagnon, K., and Spirito, A. (2013). Borderline personality disorder in suicidal adolescents. *Personal. Ment. Health* 7, 89–101.

Zhu, L.-J., Liu, M.-Y., Li, H., Liu, X., Chen, C., Han, Z., Wu, H.-Y., Jing, X., Zhou, H.-H., Suh, H., et al. (2014). The Different Roles of Glucocorticoids in the Hippocampus and Hypothalamus in Chronic Stress-Induced HPA Axis Hyperactivity. *PLOS ONE* 9, e97689.

(2013). European report on preventing child maltreatment (Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe).

" Je ne sais qu'une chose, c'est que je ne sais rien. "
Socrate, V^e siècle av. J.-C.



Grand-mère et enfant au lit bleu. Edouard Vuillard, 1899

Titre : Conséquences développementales de la maltraitance infantile : de la résilience à la psychopathologie. Exemple du trouble de personnalité borderline à l'adolescence.

Mots clés : maltraitance infantile, trouble de personnalité borderline, neuroimagerie, adolescence, développement, informatique affective

Résumé : La maltraitance infantile (MI) a des conséquences nombreuses et durables sur le développement des enfants et des adolescents allant de la résilience à la psychopathologie. L'objectif de cette thèse est d'étudier différentes hypothèses pouvant sous-tendre ces conséquences multiples à l'adolescence. Cette dernière est en effet une période charnière caractérisée par des remaniements hormonaux et neuro-biologiques majeurs et par l'apparition de nombreuses maladies psychiatriques. De plus, le déclenchement pubertaire est influencé par la MI. Nous avons fait l'hypothèse d'altérations du système de la récompense et de réactivité au stress et les avons explorées de façon multimodale dans une grande cohorte multicentrique d'adolescents sans psychopathologie (IMAGEN) et deux échantillons d'adolescents présentant un trouble psychopathologique associé à la MI, le Trouble de Personnalité Borderline (TPB) (cohortes 'suicidants' et ADOLIMIS).

Les analyses de neuro-imagerie ont retrouvé une diminution de volume du système de récompense corrélée à la précocité de la puberté chez les adolescents avec MI, associée à une diminution des comportements motivationnels et une augmentation des difficultés émotionnelles. Les analyses utilisant des méthodes d'informatique affective rapportent que les adolescents TPB présentent, quant à eux, une hyperréactivité au stress associée à un défaut d'insight. A l'issue de ce travail de thèse, nous proposons un modèle intégratif des conséquences développementales de la MI à l'adolescence allant de la résilience à la psychopathologie et mettant en lumière une association de facteurs de vulnérabilité nécessitant une surveillance accrue tels que la précocité pubertaire, des conduites suicidaires et des troubles anxieux. Ces résultats ouvrent des perspectives quant à des thérapies ciblées telles que le neuro-feedback et ouvrent de nouvelles questions qui seront explorées par le volet 'imagerie' de l'étude ADOLIMIS.

Title : Developmental consequences of childhood maltreatment : from resilience to psychopathology. Example of borderline personality disorder during adolescence.

Keywords : childhood maltreatment, borderline personality disorder, neuroimaging, adolescence, development, affective computing

Abstract : Childhood maltreatment (CM) has many lasting consequences for the development of children and adolescents. The aim of this work was to study different hypotheses that may underlie these consequences ranging from resilience to psychopathology during adolescence. This period is indeed a period characterized by major hormonal and neurobiological changes and by the onset of numerous mental disorders. Furthermore, puberty timing is directly impacted by CM. We hypothesized and explored reward system and stress responsiveness impairments in a large multicentric cohort of community adolescents (IMAGEN) and in adolescents with a psychiatric disorder associated with CM : Borderline Personality Disorder (BPD) ('suicide attempters' cohort and ADOLIMIS).

Neuroimaging analyzes of the reward system found that lower regional volumes correlated with an earlier puberty timing in adolescents with lower motivational behaviors and higher emotional problems. Affective computing analyzes reported that BPD adolescents showed a higher response to stress but a lack of self-perception. We propose an integrative model of the developmental consequences of CM during adolescence ranging from resilience to psychopathology, highlighting an association of putative risk factors requiring increased monitoring such as earlier timing of puberty and precocity of suicidal behavior and anxiety disorders. These results open up prospects for targeted therapies such as neurofeedback and for new hypotheses that will be explored in the neuroimaging part of the ADOLIMIS study.