

L'influence de la puberté sur les circuits neuronaux sous-tendant la régulation des émotions : implications pour la compréhension des risques de troubles affectifs

The Influence of Puberty on Neural Systems Subservicing Emotion Regulation: Implications for Understanding Risk for Affective Disorders

Cecile D. Ladouceur

Volume 41, numéro 1, printemps 2016

Neurosciences affectives et santé mentale

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/1036965ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/1036965ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (imprimé)

1708-3923 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

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 mentale au Québec*, 41(1), 35–64. <https://doi.org/10.7202/1036965ar>

Résumé de l'article

L'adolescence, avec le début de la puberté, représente une période développementale durant laquelle il existe une plus grande vulnérabilité pour l'émergence de psychopathologies telle que les troubles affectifs. C'est également une importante période de maturation des circuits neuronaux sous-tendant la régulation des émotions, suggérant ainsi la possibilité que certains mécanismes neurodéveloppementaux puissent contribuer à cette vulnérabilité. Bien que plusieurs études épidémiologiques suggèrent une prévalence plus élevée de troubles dépressifs durant la puberté chez les filles, les chercheurs ne font que commencer à se pencher sur la question de l'influence spécifique de la puberté sur le développement des circuits fronto-striato-limbiques sous-tendant la régulation des émotions. Cet article inclut a) la présentation d'études en imagerie par résonance magnétique axées sur l'étude du développement cérébral sous-tendant les émotions pendant la puberté ; b) le traitement de l'importance de l'étude du développement cérébral pendant la puberté afin d'élucider les facteurs prédisposant aux troubles affectifs ; c) une intégration des recherches scientifiques en neuroscience affective du développement en vue de développer des stratégies d'intervention pour les troubles affectifs chez l'adolescent.

L'influence de la puberté sur les circuits neuronaux sous-tendant la régulation des émotions : implications pour la compréhension des risques de troubles affectifs

Cecile D. Ladouceur^a

RÉSUMÉ L'adolescence, avec le début de la puberté, représente une période développementale durant laquelle il existe une plus grande vulnérabilité pour l'émergence de psychopathologies telle que les troubles affectifs. C'est également une importante période de maturation des circuits neuronaux sous-tendant la régulation des émotions, suggérant ainsi la possibilité que certains mécanismes neurodéveloppementaux puissent contribuer à cette vulnérabilité. Bien que plusieurs études épidémiologiques suggèrent une prévalence plus élevée de troubles dépressifs durant la puberté chez les filles, les chercheurs ne font que commencer à se pencher sur la question de l'influence spécifique de la puberté sur le développement des circuits fronto-striato-limbiques sous-tendant la régulation des émotions. Cet article inclut a) la présentation d'études en imagerie par résonance magnétique axées sur l'étude du développement cérébral sous-tendant les émotions pendant la puberté; b) le traitement de l'importance de l'étude du développement cérébral pendant la puberté afin d'élucider les facteurs prédisposant aux troubles affectifs; c) une intégration des recherches scientifiques en neuroscience affective du développement en vue de développer des stratégies d'intervention pour les troubles affectifs chez l'adolescent.

MOTS CLÉS puberté, cerveau, émotion, cognition, imagerie en résonance magnétique, imagerie en résonance magnétique fonctionnelle, anxiété, dépression

a. Cecile D. Ladouceur, Ph. D., Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine.

The Influence of Puberty on Neural Systems Subservicing Emotion Regulation: Implications for Understanding Risk for Affective Disorders

ABSTRACT Adolescence, with the onset of puberty, represents a developmental period that, in the context of adverse events, renders youth vulnerable to the onset of psychopathology such as affective disorders. It is also a time when fronto-striatal-limbic systems supporting the processing and regulation of emotion and reward undergo important neuromaturational changes. Despite evidence from epidemiological research suggesting that, particularly in girls, the increase in the rate of depression is more strongly associated with pubertal development than maturational age, researchers are just beginning to scratch the surface regarding the specific influence of puberty on the development of fronto-striatal-limbic systems implicated in the pathophysiology of affective disorders. The goal of this review is to a) summarize findings from human neuroimaging studies focusing on the specific influence of puberty or sex hormones on the neurodevelopment of emotional processes, b) highlight the need for a better understanding of neurodevelopmental changes during puberty and how such changes could contribute to developmental trajectories toward the onset of an affective disorder and, c) discuss the potential value of investigating how these changes may contribute to unique opportunities for developing intervention strategies for affective disorders in adolescence.

KEYWORDS puberty, brain, emotion, cognition, magnetic resonance imaging, fMRI, anxiety, depression

Introduction

L'adolescence est une période développementale pendant laquelle l'enfant se transforme tant au plan physique, social, cognitif qu'émotionnel (Casey, Duhoux & Cohen, 2010; Crone & Dahl, 2012; Dahl, 2004). Malgré plusieurs changements positifs tels que l'accès au raisonnement abstrait, cette période de transition est aussi marquée par une augmentation du taux de suicide, de mortalité liée aux comportements à risque, de dépression, de troubles anxieux et d'abus de substances (Costello, Copeland & Angold, 2011; Galvan, 2011; Steinberg, 2008, 2010). Plusieurs études montrent que les taux de dépression (Angold, Costello & Worthman, 1998) et d'abus d'alcool (Costello, Sung, Worthman & Angold, 2007) sont plus fortement reliés au développement pubertaire que l'âge chronologique et que le développement pubertaire est associé à un taux plus élevé de symptômes de

troubles affectifs chez les filles que chez les garçons (Crockett, Carlo, Wolff & Hope, 2013; Rudolph, Troop-Gordon, Lambert & Natsuaki, 2014), suggérant que les différences sexuelles représentent un facteur important dans la compréhension des trajectoires vers la psychopathologie (Rudolph *et al.*, 2014). En effet, au milieu de la puberté, le taux de dépression augmente considérablement chez les adolescentes (Angold *et al.*, 1998; Cyranowski, Frank, Young & Shear, 2000; Galvao *et al.*, 2014; Rudolph *et al.*, 2014).

Plusieurs approches théoriques ont été proposées pour expliquer cette augmentation des troubles de santé mentale chez l'adolescent. Certaines théories conceptualisent ce phénomène comme étant le résultat d'altérations du développement des circuits fronto-striato-limbiques sous-tendant la régulation des émotions (Ernst, Pine & Hardin, 2006; Nelson, Leibenluft, McClure & Pine, 2005; Steinberg, 2005). Nous proposons que ces altérations puissent découler de l'influence spécifique de la puberté sur le développement de ces circuits (Ladouceur, 2012; Ladouceur, Peper, Crone & Dahl, 2012). Les résultats d'une étude longitudinale récente ayant un grand échantillon d'adolescentes semblent indirectement appuyer cette hypothèse. Ces résultats démontrent que les adolescentes dont les seins sont plus développés à l'âge de 10 ans manifestent un nombre plus élevé de symptômes de dépression à l'âge de 14 ans (Joinson *et al.*, 2012). L'émergence du domaine de recherche en neurosciences affectives du développement a permis l'avancement des connaissances concernant le développement des circuits fronto-striato-limbiques et comment ce développement pourrait être relié à la régulation des émotions. Des données récentes provenant d'études animales et d'études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) chez l'humain suggèrent qu'il y aurait une réorganisation et une restructuration de ces circuits neuronaux pendant la puberté (Giedd, 2008; Spear, 2010). Ces études suggèrent également que l'augmentation du niveau d'hormones sexuelles semble jouer un rôle important dans ce processus (Peper & Dahl, 2013). Cependant, peu d'études ont examiné l'influence spécifique de la puberté sur le développement cérébral et la réactivité émotionnelle chez l'adolescent. Le premier objectif de ce relevé de la documentation est de résumer brièvement les résultats d'études en IRM axées sur l'étude du développement cérébral sous-tendant les émotions pendant la puberté, incluant les circuits de récompense, ceux-ci étant aussi impliqués non seulement dans la pathophysiologie des troubles affectifs, mais aussi au niveau de la toxicomanie (Volkow & Morales, 2015).

Un deuxième objectif est de faire valoir l'importance de recherches scientifiques ayant pour objectif d'élucider les facteurs neurodéveloppementaux prédisposant aux troubles affectifs. Finalement, le dernier objectif de ce relevé est de présenter une intégration des recherches scientifiques en neurosciences affectives du développement, en vue de développer des stratégies d'intervention pour les troubles affectifs chez l'adolescent.

Recherches en imagerie par résonance magnétique axées sur l'étude du développement cérébral sous-tendant les émotions pendant la puberté

Qu'est-ce la puberté

La puberté est une période de transition de l'enfance à l'adolescence (vers l'âge de 9-10 ans chez la fille et 11-12 ans chez le garçon) comportant d'importants changements tant au plan physique, psychologique que social (Schulz, Molenda-Figueira & Sisk, 2009; Spear, 2010). La puberté débute par d'importants changements au système neuroendocrinien (Dorn, Dahl, Woodward, & Biro 2006; Natsuaki *et al.*, 2009). Les premiers changements incluent la sécrétion de l'hormone lutéinisante et l'hormone de stimulation folliculaire par l'hypophyse antérieure. Ces hormones agissent sur les cellules somatiques des gonades et contrôlent la production d'hormones stéroïdiennes (la testostérone et l'estradiol) qui sont régulées par l'axe hypothalamo-hypophysogonadique (Delemarre-van de Waal, 2002; Demir *et al.*, 1996). Ce processus de maturation pubertaire inclut la gamétogénèse chez les garçons (spermatogénèse) et les filles (folliculogénèse). Il inclut également une croissance rapide due aux hormones de croissance et le développement des caractères sexuels primaires et secondaires (par exemple, le développement des organes génitaux; le développement de la pilosité corporelle, notamment les poils pubiens et ceux des aisselles; le début des menstruations chez les filles) dû aux hormones sexuelles. Ces changements physiques peuvent aussi être accompagnés par des changements sur le plan comportemental (par exemple, une augmentation de la prise de risques), émotionnel (par exemple, une plus grande réaction physiologique) et social (par exemple, une plus grande importance est accordée aux pairs) (Crone & Dahl, 2012). Certains chercheurs proposent que ces changements psychologiques et comportementaux puissent être le résultat de l'influence des hormones stéroïdiennes sur

le développement des structures cérébrales engendrant une réorganisation des circuits neuronaux (Peper & Koolschijn, 2012).

Afin de mieux comprendre le rôle spécifique de la puberté sur le développement cérébral, il est important de considérer certains facteurs méthodologiques. La forte corrélation positive entre le stade pubertaire et l'âge chronologique fait en sorte qu'on doit utiliser une approche méthodologique qui permet de départager les effets reliés à la puberté de ceux reliés à l'âge chronologique (Shirtcliff, Dahl & Pollak, 2009; Spear, 2010). Par exemple, puisque les filles atteignent la puberté généralement un an avant les garçons, il serait donc recommandé de recruter un échantillon d'adolescents selon une tranche d'âge restreinte (Dorn *et al.*, 2006; Shirtcliff *et al.*, 2009). Quoique peu nombreuses, certaines études neurodéveloppementales ont déjà commencé à utiliser cette approche méthodologique (p. ex., Bramen *et al.*, 2012; Bramen *et al.*, 2011; Forbes, Phillips, Ryan & Dahl, 2011; Spielberg *et al.*, 2015). Un autre facteur méthodologique à considérer est l'évaluation du développement pubertaire. L'évaluation du développement pubertaire comprend : a) un examen physique des caractères sexuels primaires et secondaires par un clinicien ayant une formation médicale ou un membre de l'équipe de recherche ayant reçu une formation ; b) l'utilisation du questionnaire *Peterson Developmental Scale* (PDS) (Petersen, Crockett, Richards & Boxer, 1988) ; c) un prélèvement d'un échantillon de salive ou de sang pour l'analyse du taux d'hormones androgènes (la déhydroépiandrostérone [DHA ou DHEA]) et stéroïdiennes (la testostérone et l'estradiol). L'analyse du taux d'hormones sexuelles provient de résultats d'études animales démontrant que certaines régions du cerveau (p. ex., l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal) contiennent de nombreux récepteurs neuronaux sensibles à l'action de ces hormones (Sarkey, Azcoitia, Garcia-Segura, Garcia-Ovejero & DonCarlos, 2008; Simerly, Chang, Muramatsu & Swanson, 1990). Certaines études suggèrent que ces hormones pourraient également agir en tant que facteurs trophiques facilitant la plasticité cérébrale (Garcia-Segura & Melcangi, 2006).

L'influence de la puberté sur le développement des structures cérébrales

Ce n'est que depuis quelques années que les chercheurs ont commencé à se pencher sur la question du rôle spécifique de la puberté et des hormones sexuelles dans le développement cérébral chez l'adolescent. Une série d'études a examiné la relation entre le taux d'hormones

sexuelles et le volume de substance grise. Parmi celles-ci, certaines ont démontré que cette relation pourrait dépendre du fonctionnement du gène des récepteurs androgéniques. Elles ont aussi montré des différences sexuelles dans la relation entre le taux d'hormones sexuelles et la structure cérébrale. Par exemple, Peper *et al.* ont démontré, chez un groupe d'adolescents ($n = 78$; 10-15 ans), une corrélation positive entre la densité totale de la substance grise et le taux de testostérone et d'estradiol (Peper, Brouwer *et al.*, 2009). Chez les filles, il y aurait une corrélation négative entre le taux d'estradiol mesuré dans l'urine et la densité de la substance grise cérébrale dans les régions du cortex orbitofrontal, du lobe pariétal (gyrus angulaire et supramarginal) et du lobe temporal moyen (Peper, Brouwer *et al.*, 2009). Ces effets se maintiennent après avoir tenu compte de la réduction du volume total de la substance grise en fonction de l'âge. Aucune corrélation entre la densité de la substance grise et le taux d'estradiol ou de testostérone n'a été observée chez les garçons ni entre la densité de la substance grise et le taux de testostérone chez les filles. Cependant, une étude chez des enfants et des adolescents (8-15 ans) révèle une corrélation positive entre le taux de testostérone dans le sérum sanguin et le volume de la substance grise dans les régions de l'amygdale et de l'hippocampe (Neufang *et al.*, 2009). Les résultats de cette étude indiquent également des différences sexuelles dans la relation entre les hormones stéroïdiennes et la substance grise. Par exemple, ils montrent une corrélation positive entre le taux d'estradiol dans le sérum sanguin et le volume de la substance grise dans les régions du parahippocampe chez les filles et entre le taux de testostérone et le volume de la substance grise dans les régions de l'hypothalamus et du corps mamillaire chez les garçons et les filles (Neufang *et al.*, 2009). En utilisant des mesures de caractères sexuels secondaires, plutôt que le taux d'hormones stéroïdiennes, Peper *et al.* (2009) ont démontré que le développement pubertaire chez des filles de 9 ans est relié à la croissance de la densité de substance grise. En tenant compte des effets reliés à l'âge chronologique, ceci permet donc de tirer des conclusions concernant le rôle du développement pubertaire. En particulier, ils ont démontré que la densité de la substance grise dans les régions du cortex préfrontal et pariétal était réduite chez les filles dont le développement pubertaire était plus avancé (Peper, Schnack *et al.*, 2009). Les chercheurs ont interprété ces résultats comme reflétant un processus d'élagage synaptique dans ces régions du cerveau qui aurait été initié par le début de la puberté (Paus, 2005). Les résultats d'une étude récente confirment cette hypothèse

(Bramen *et al.*, 2011). Dans le cadre de cette étude, des garçons âgés de 12 à 13 ans et des filles âgées de 11 à 12 ans ont été jumelés selon leur stade de développement pubertaire. Les chercheurs ont observé, chez les garçons, une corrélation positive entre le stade de développement pubertaire et le volume de substance grise de l'amygdale ainsi qu'une corrélation négative entre le taux de testostérone et le volume de substance grise dans l'amygdale, et ce, après avoir tenu compte des effets reliés à l'âge (Bramen *et al.*, 2011).

Certains chercheurs ont mis de l'avant l'hypothèse que les effets spécifiques du développement pubertaire sur les caractéristiques de la substance grise seraient possiblement reliés au fonctionnement du gène des récepteurs androgéniques (Raznahan *et al.*, 2010). Le gène des récepteurs androgéniques est composé d'un polymorphe trinucleotidique (séquence CAG répétée) dont la longueur détermine l'action des récepteurs androgéniques. C'est-à-dire qu'une séquence génétique CAG (cytosine, adénine, guanine, codant pour l'acide aminé glutamine) plus courte serait associée à un taux sanguin de testostérone plus élevé (Brum *et al.*, 2005). Ainsi, en utilisant un modèle longitudinal, Raznahan *et al.* (2010) ont examiné si les différences individuelles dans le fonctionnement des récepteurs androgéniques étant déterminés génétiquement pourraient influencer l'épaisseur de cortex chez les adolescents (Raznahan *et al.*, 2010). Selon les résultats de cette étude, plus les récepteurs androgéniques sont efficaces (c.-à-d. séquence CAG plus courte), plus le cortex cérébral se développerait selon un profil « masculin ». Ainsi, chez les garçons, l'efficacité des récepteurs serait associée à un profil de développement masculin pour les régions du lobe pariétal (lobules inférieurs) sous-tendant les processus visuospatiaux. Chez les filles, l'efficacité des récepteurs serait associée à un profil de développement masculin dans la région inférieure du lobe préfrontal gauche sous-tendant le langage et les processus d'inhibition (Raznahan *et al.*, 2010). De telles études longitudinales sont nécessaires afin de pouvoir élucider le rôle complexe de la puberté et du taux d'hormones stéroïdiennes dans le développement cérébral chez l'adolescent. Une seconde étude effectuée auprès de 190 jumeaux évalués à l'âge de 9 ans (91 garçons et 99 filles) et à l'âge de 12 ans a examiné comment les facteurs génétiques et ceux reliés au contexte familial pourraient expliquer la relation entre le taux d'hormones sexuelles et le niveau de densité de substance grise (Brouwer *et al.*, 2015). Les résultats suggèrent, chez les filles, qu'une augmentation du taux de gonadotrophines hypophysaires, soit de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), serait

reliée à la croissance de l'hippocampe, et ce, surtout au début de la puberté. De plus, les résultats suggèrent une corrélation négative entre le taux d'estradiol et la densité de la substance grise surtout dans les régions du lobe préfrontal et pariétal (Peper, Brouwer *et al.*, 2009). Il est important de noter cependant que le contexte familial dans lequel l'adolescent se développe pourrait aussi engendrer des différences individuelles dans le taux d'hormones sexuelles (Brouwer *et al.*, 2015).

Les chercheurs ont aussi examiné les effets du développement pubertaire sur le volume et la microstructure de la substance blanche. L'imagerie cérébrale en tenseur de diffusion (ITD) est une technique qui permet d'obtenir une mesure indirecte de la position, de l'orientation et de l'anisotropie des structures fibreuses, notamment les faisceaux de substance blanche du cerveau. Ainsi, il est possible de déterminer pour chaque voxel du cerveau l'intégrité des faisceaux de la substance blanche cérébrale par le calcul de la fraction d'anisotropie (FA). La valeur de FA augmente lorsque la diffusion devient anisotrope. Ainsi, cette valeur augmente avec l'âge, mais est plutôt non linéaire surtout dans certaines régions du cerveau (Lebel *et al.*, 2012; Lebel, Walker, Leemans, Phillips & Beaulieu, 2008). La valeur du FA est sensible au degré de myélinisation, au diamètre moyen des fibres et à l'organisation axonale (Paus, 2010). D'autres mesures en ITD incluent la diffusion moyenne (DM) qui caractérise le déplacement moyen des molécules indépendamment de la direction des fibres, et l'anisotropie relative (AR), qui caractérise les vecteurs perpendiculaires à l'axe principal (Hasan, 2006).

Une des premières études volumétriques a démontré que le taux d'hormone lutéinisante était relié au volume de substance blanche chez un groupe de jumeaux âgé de 9 ans ($n = 104$). Cette corrélation positive fut observée dans les régions du cingulum gauche, du gyrus temporal moyen, du gyrus frontal supérieur et du splénium du corps calleux (Peper *et al.*, 2008). Lors d'une deuxième étude, Peper *et al.* n'ont observé aucune corrélation entre le volume de la substance blanche et le taux de testostérone ou d'estradiol chez des adolescents ($n = 78$) âgés de 10 à 15 ans (37 garçons et 41 filles) (Peper, Brouwer *et al.*, 2009). Chez des adolescents un peu plus vieux (12 à 18 ans), Perrin *et al.* ont examiné la relation entre les caractères sexuels secondaires (en utilisant le PDS [Petersen *et al.*, 1988]), le taux sanguin de testostérone ainsi que des caractéristiques de la substance blanche, soit le volume et le rapport de transfert d'aimantation (MTR) qui représente une mesure indirecte du taux de myéline (Perrin *et al.*, 2009). Ils ont aussi obtenu une mesure

de la séquence CAG répétée du gène AR. Les résultats de cette étude suggèrent une corrélation positive, chez les garçons, entre la croissance de la substance blanche et le taux de testostérone. Toutefois, la présence du gène AR semblerait agir en tant que modérateur de sorte que l'augmentation du volume de la substance blanche en fonction du taux de testostérone serait plus importante chez les garçons dont la séquence CAG du gène AR est plus courte. Aucune corrélation entre les mesures du développement pubertaire (c.-à-d. caractères sexuels secondaires) et le volume de la substance blanche ou le MTR n'a été observée. Cette absence de résultat s'explique par le fait que la puberté apparaît légèrement plus tôt chez les filles que chez les garçons et qu'il serait donc difficile de départager les effets reliés à l'âge de ceux reliés à la puberté. Néanmoins, ces résultats sont intéressants, car ils démontrent que l'association entre le taux de testostérone et le volume de la substance blanche semble être spécifique aux garçons ayant un profil génétique particulier, soit une séquence CAG plus courte. De plus, ces résultats suggèrent que l'effet de la testostérone sur le volume de la substance blanche chez les garçons serait dû à une augmentation du diamètre de l'axone et non à une augmentation de l'épaisseur de la gaine de myéline. Cette interprétation est corroborée par les résultats d'une étude animale démontrant le rôle de la testostérone dans la croissance radiale de l'axone (Pesaresi *et al.*, 2015).

À l'aide de l'ITD, Asato *et al.* (2010) ont examiné les effets reliés à l'âge, au sexe et au développement pubertaire sur la croissance de la substance blanche chez 114 enfants, adolescents et adultes (Asato, Terwilliger, Woo & Luna, 2010). Les chercheurs ont subdivisé l'échantillon en trois groupes selon le développement pubertaire (c.-à-d. caractères sexuels secondaires mesurés avec le questionnaire *Tanner Maturation Scale*): un groupe au début de la puberté (scores de 1 ou 2), un groupe au milieu de la puberté (scores de 3 ou 4), et un groupe adulte et/ou à la fin de la puberté (score maximal de 5). Les résultats de cette étude suggèrent que certains tractus de la substance blanche (par exemple, le faisceau unciné, le faisceau longitudinal supérieur, le corps calleux) n'atteignent leur pleine maturité qu'à la fin de la puberté (Asato *et al.*, 2010). Une étude plus récente a aussi examiné les effets de l'âge, du sexe et du développement pubertaire (c.-à-d. caractères sexuels secondaires mesurés avec le PDS) sur les indices FA et DM chez 38 garçons et 39 filles (Herting, Maxwell, Irvine & Nagel, 2012). Cependant, ces chercheurs ont utilisé une mesure continue du développement pubertaire plutôt qu'une comparaison de groupes. Les

résultats suggèrent une corrélation positive entre FA et le développement pubertaire dans la région du cortex insulaire. Ils suggèrent également une interaction entre le sexe et le développement pubertaire indiquant une corrélation positive chez les garçons et une corrélation négative chez les filles entre FA et le développement pubertaire dans la région du lobe frontal supérieur. Pour ce qui est des effets du taux d'hormones stéroïdiennes, les résultats suggèrent une corrélation positive entre le taux de testostérone et la valeur FA dans plusieurs régions (p. ex., capsule interne, gyrus insulaire, corps calleux, gyrus angulaire) chez les garçons et une corrélation négative entre le taux d'estradiol et la valeur FA dans les régions du gyrus angulaire et du faisceau longitudinal supérieur (Herting *et al.*, 2012). En examinant les effets spécifiques des hormones stéroïdiennes sur la substance blanche, Menzies *et al.* (2015) ont montré que le taux de testostérone serait associé au niveau de DM dans les faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs et de l'unciné. Ainsi, les résultats suggèrent que le taux de testostérone chez les garçons semblerait favoriser l'organisation de la substance blanche alors que le taux d'estradiol chez les filles ne semblerait pas avoir d'effet sur l'organisation de la substance blanche. Il serait donc important de déterminer si ces différences sexuelles pourraient contribuer aux facteurs de vulnérabilité à la dépression chez les adolescentes.

Certains chercheurs se sont penchés sur cette question en examinant la relation entre le moment de l'apparition de la puberté (par exemple, un développement pubertaire plus avancé par rapport aux pairs), la structure cérébrale et les symptômes de dépression. Selon certains modèles neurodéveloppementaux, la relation entre l'émergence de la puberté et l'apparition de symptômes dépressifs, particulièrement chez les filles, pourrait être expliquée par des mécanismes neurobiologiques reliés à la puberté. Par exemple, Whittle *et al.* (2012) ont démontré qu'un développement pubertaire plus avancé en fonction de l'âge serait associé à une glande pituitaire plus volumineuse, et que cette association serait associée à un taux plus élevé de symptômes dépressifs. Ces résultats proviennent d'analyses transversales et longitudinales chez des adolescents (n = 155, âge moyen = 12,7 ans, écart type = 0,5 an, 72 filles) évalués à l'âge de 11 ans et 13 ans (Whittle *et al.*, 2012). Ces résultats sont importants, car la glande pituitaire est un organe important au sein de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique impliqué dans la maturation des caractères sexuels durant la puberté. Le volume de la glande pituitaire augmente de façon significative

durant l'adolescence et cette augmentation du volume est positivement corrélée aux taux d'hormones stéroïdiennes (Pui-Yee Wong *et al.*, 2014). Cependant, aucune relation causale ne peut être confirmée puisque la glande pituitaire joue un rôle tant dans le développement de certaines psychopathologies (MacMaster & Kusumakar, 2004) que dans la production de gonadotrophines reliées à la sécrétion d'hormones stéroïdiennes (Pui-Yee Wong *et al.*, 2014). Ainsi, si on tient aussi compte du fait que la glande pituitaire est aussi impliquée au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, il n'est donc pas clair dans quelle mesure le stress quotidien ou les événements négatifs de la vie pourraient modérer la relation entre le moment de l'apparition de la puberté, le volume de la glande pituitaire et la dépression.

L'influence de la puberté sur le fonctionnement des circuits neuronaux et la réactivité émotionnelle

Plusieurs modèles conceptuels en neuroscience du développement ont été proposés pour expliquer les changements au plan émotionnel, social et comportemental chez l'adolescent. Parmi ces modèles, certains accentuent le développement des processus sociocognitifs (Blakemore, 2008; Nelson *et al.*, 2005), motivationnels (Galvan, 2010), et cognitifs-affectifs (p. ex., Casey, Jones & Somerville, 2011; Ernst, Romeo & Andersen, 2009; Steinberg, 2005). Malgré leurs divergences, tous ces modèles proposent une plus grande réactivité aux stimuli émotionnels ou motivationnels pendant la puberté. Cette plus grande réactivité serait attribuée à l'immaturité du cortex préfrontal impliqué dans la régulation des émotions. Ainsi, comme la puberté tend à apparaître plus tôt surtout dans les pays industrialisés (Steingraber, 2007), il y aurait donc une tendance vers une plus grande réactivité émotionnelle au début de l'adolescence lorsque le cortex préfrontal sous-tendant l'autorégulation n'a pas encore atteint sa pleine maturité. Cet écart entre le développement des structures striato-limbiques et le développement du cortex préfrontal pourrait ainsi créer une vulnérabilité dans le fonctionnement des circuits fronto-striato-limbiques et augmenter le risque de déséquilibre affectif pouvant engendrer le développement de troubles affectifs, et ce, surtout chez les adolescents à risque (par exemple, ceux ayant un trouble anxieux ou ceux ayant un parent présentant un trouble affectif).

Avant de procéder aux résultats de ces études sur la puberté, il est important de brièvement décrire quelles sont les régions cérébrales comprises dans les circuits fronto-striato-limbiques et comment ces

circuits se développent pendant l'adolescence. Les circuits fronto-striato-limbiques comprennent les régions suivantes: l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur, le cortex insulaire antérieur, le striatum ventral, cortex préfrontal médian (aires de Brodmann 10/11/32), le cortex préfrontal ventrolatéral (aires de Brodmann 45/47), le cortex préfrontal dorsolatéral (aires de Brodmann 9/46) ainsi que le cortex cingulaire moyen et rétrosplénial (aires de Brodmann 24/32 et CRS, aire de Brodmann 25) (voir figure 1) (Ladouceur, Versace & Phillips, 2015).

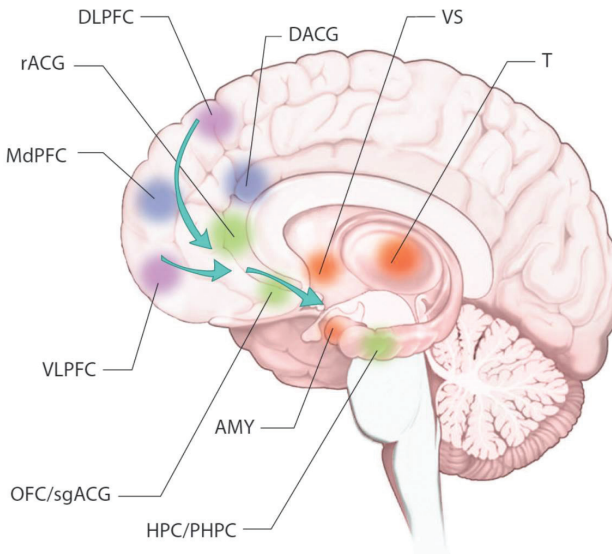


Figure 1. Modèle neuronal pour la régulation des émotions. Les flèches bleues représentent une voie de rétroaction: le système du cortex préfrontal latéral qui inclut la région dorsolatérale et ventrolatérale. DLPFC: région dorsolatérale du cortex préfrontal; DACG: cortex cingulaire antérieur; rACG: cortex angulaire rostral; VLPFC: cortex préfrontal ventrolatéral; MdPFC: région médiodorsale du cortex préfrontal; OFC: cortex préfrontal orbitofrontal; sgACG: cortex cingulaire antérieur rostro-ventral; HPC/PHPC: hippocampe-parahippocampe; AMY: amygdale; T: thalamus; VS: striatum ventral. Les régions colorées représentent les régions neuronales impliquées dans la régulation volontaire ou la régulation automatique des émotions. Orientation/identification des émotions (orange); régulation automatique des émotions (vert); régulation volontaire des émotions (violet); régions neuronales impliquées dans la régulation volontaire et la régulation automatique des émotions (bleu). Cette figure apparaît dans le chapitre Ladouceur *et al.* (2015).

L'amygdale est impliquée dans la reconnaissance et l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli sensoriels, la détection du plaisir ainsi que l'apprentissage associatif et réponses comportementales reliées à la peur et l'anxiété (Budygin *et al.*, 2012; Cardinal, Parkinson, Hall & Everitt, 2002; Cole, Powell & Petrovich, 2013; LeDoux, 2000). Le striatum ventral, incluant les noyaux accumbens et le putamen ventral, est la cible principale des projections dopaminergiques provenant de populations de neurones très restreintes situées dans la substance noire et dans l'aire tegmentale ventrale. Le striatum ventral a des projections ciblant la région médiane du lobe préfrontal (incluant le cortex orbitofrontal [aire de Brodmann 10] and rétrosplénial du cortex cingulaire). Le striatum ventral est impliqué dans le comportement appétitif (récompense et désir), mais aussi dans le traitement de stimuli signalant une menace ainsi que l'apprentissage (Budygin *et al.*, 2012). Les régions telles que l'amygdale, le thalamus, et l'hippocampe sont aussi impliquées dans la régulation du plaisir et de la motivation (Haber & Knuston, 2010).

Les circuits fronto-striato-limbiques continuent à se développer de l'enfance jusqu'à l'âge adulte. Ainsi, l'adolescence représente une période développementale importante pour la maturation de ces circuits. Par exemple, pendant l'adolescence, les circuits fronto-striataux deviennent plus organisés, surtout les projections du cortex préfrontal médian au striatum ventral (Brenhouse, Sonntag & Andersen, 2008), les projections dopaminergiques de la voie mésocorticale (Benes, Taylor & Cunningham, 2000) et le contrôle inhibiteur du cortex préfrontal grâce aux projections dopaminergiques (Tseng & O'Donnell, 2007). Bien que la majorité des études en IRMf suggèrent que les adolescents, en comparaison aux enfants et aux adultes, montrent un plus grand niveau d'activation dans le striatum ventral associé à l'anticipation, à la perception et à la réception d'une récompense (Ernst *et al.*, 2005; Galvan, 2011; Op de Macks *et al.*, 2011; Spear, 2011), certaines études ont démontré un effet inverse (Bjork *et al.*, 2004; Bjork, Smith, Chen & Hommer, 2010). Les régions du cortex préfrontal jouent un rôle important dans la régulation des processus cognitifs et comportementaux reliés aux émotions et à la motivation (Dolcos, Iordan & Dolcos, 2011; Phillips, Ladouceur & Drevets, 2008). Plusieurs études transversales et longitudinales indiquent que ces régions se développent vers la fin de l'adolescence (Giedd, 2008; Luna, Padmanabhan & O'Hearn, 2010), ce qui pourrait expliquer pourquoi certains adolescents éprouvent des difficultés au niveau de la régulation des émotions (Phillips *et al.*, 2008).

En départageant les effets reliés à l'âge chronologique de ceux reliés à la puberté à l'aide de procédures méthodologiques, certains chercheurs ont réussi à élucider les effets de la puberté sur le fonctionnement des circuits fronto-striato-limbiques. Par exemple, Forbes *et al.* (2011) ont utilisé un plan transversal afin de comparer le niveau d'activité cérébrale associé au traitement des expressions faciales des émotions chez des adolescents (n = 76, filles : 11-12 ans ; garçons : 12-13 ans) au début du développement pubertaire en comparaison à ceux qui ont atteint la puberté. Le niveau de maturation pubertaire fut évalué selon une observation clinique des caractères sexuels secondaires et du questionnaire PDS. Les résultats de cette étude suggèrent que les adolescents au début de la puberté avaient un plus grand niveau d'activation dans les régions de l'amygdale et du cortex ventrolatéral associé à la présentation d'expressions faciales émotionnelles en comparaison à ceux qui étaient à un stade de développement pubertaire plus avancé. De plus, indépendamment du stade de développement pubertaire, une plus grande activation de l'amygdale associée à la présentation d'expression de colère était associée à un niveau plus élevé de symptômes dépressifs. Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude longitudinale qui avait pour but d'examiner chez des adolescents (10-13 ans) les substrats neuronaux associés à la présentation d'expressions faciales émotionnelles (colère, peur, joie, tristesse, neutre) (Moore *et al.*, 2012). Le protocole d'IRMf incluait deux évaluations à deux ans d'intervalle et avait pour but de déterminer si le niveau d'activation dans les régions limbiques était plus grand en fonction du stade de développement pubertaire. Les résultats ont démontré une augmentation du niveau d'activation dans les régions de l'amygdale, de l'hippocampe et du pôle temporal associée à la présentation d'expressions faciales émotionnelles au cours des deux ans et de la maturation pubertaire.

D'autres études ont examiné l'effet de la puberté sur le fonctionnement des circuits fronto-limbiques en mesurant la corrélation entre le taux d'hormones sexuelles et le niveau d'activation dans certaines régions cérébrales. Par exemple, lors d'une étude longitudinale chez des adolescents (filles : 11-12 ans ; garçons : 12-13 ans), nous avons démontré que les adolescents dont le taux sanguin de testostérone avait augmenté au cours d'une période de deux ans avaient aussi une réduction du niveau de connexions entre l'amygdale et le lobe orbitofrontal associé au traitement d'information émotionnelle négative (Spielberg *et al.*, 2015). Ces résultats sont cohérents avec ceux d'études qui ont manipulé

le taux de testostérone sanguin en utilisant un gel de testostérone pris par voie nasale. Van Wingen *et al.* (2010) ont démontré que des femmes (en préménopause) ayant pris ce gel de testostérone et visionnant des expressions faciales négatives lors d'une séance d'IRMf avaient une connexion plus faible entre l'amygdale et la région lobe ventrolatéral (BA 47) en comparaison aux femmes ayant pris un placebo. Une telle réduction des connexions fut interprétée comme reflétant un déficit de la régulation émotionnelle automatique engendré par un manque de contrôle du lobe préfrontal sur l'activité de l'amygdale (Van Wingen *et al.*, 2010). La DHEA semblerait aussi jouer un rôle dans le fonctionnement des circuits neuronaux sous-tendant les émotions. Whittle *et al.* (2015) ont démontré, chez des garçons et des filles, une corrélation négative entre le niveau de DHEA pour l'âge chronologique et le niveau d'activation du cortex cingulaire associé au traitement d'expressions faciales émotionnelles (colère, peur, joie) pendant une tâche d'IRMf (Whittle *et al.*, 2015). La réactivité émotionnelle et l'affect négatif sont des facteurs qui ont été associés au taux élevé du niveau de base de DHEA (Shirtcliff, Zahn-Waxler, Klimes-Dougan & Slattery, 2007; Susman, Dorn & Chrousos, 1991; Susman, Inoff-Germain, Nottelmann, Loriaux *et al.*, 1987). Ainsi, étant donné le rôle du cortex cingulaire dans la régulation de l'amygdale lors du traitement de stimuli émotionnels, les résultats de Whittle *et al.* (2015) sembleraient suggérer que le taux de la DHEA serait relié aux processus de régulation des émotions. Cependant, de plus amples études longitudinales sont requises pour déterminer la séquence temporelle des effets du développement pubertaire sur la réactivité émotionnelle.

L'influence de la puberté sur le fonctionnement des régions cérébrales sous-tendant la motivation

L'adolescence est caractérisée par une augmentation normative de la motivation d'approche, incluant une tendance plus élevée vers la prise de risques et le désir de nouveauté (Ernst *et al.*, 2006; Steinberg, 2008). Cette augmentation de la motivation d'approche a aussi été conceptualisée comme reflétant une hypersensibilité aux stimuli signalant la récompense (Friemel, Spanagel & Schneider, 2010) et une augmentation de la probabilité de réactions comportementales à la présentation de ces stimuli (Depue & Collins, 1999). Il n'est toujours pas clair cependant comment cette hypersensibilité à la récompense serait-elle reliée aux changements neurodéveloppementaux du système de récompense pendant la puberté.

Une des premières études d'IRMf visant à traiter cette question a été effectuée chez 77 adolescents (filles âgées de 11 à 12 ans; garçons âgés de 12 à 13 ans). Les résultats suggèrent que les adolescents au début de la puberté avaient un plus grand niveau d'activation dans les régions du striatum ventral et du cortex préfrontal après avoir reçu une récompense lors de la performance d'une tâche à deviner que les adolescents au milieu ou à la fin de la puberté. De plus, le niveau d'activation dans le striatum ventral associé à l'anticipation de la récompense était corrélé positivement au taux sanguin de testostérone chez les garçons (Forbes *et al.*, 2010). Ces résultats suggèrent que le taux de testostérone peut ainsi influencer les processus d'anticipation de la récompense et possiblement expliquer certaines différences sexuelles du comportement (par exemple, les garçons tendent à prendre plus de risques que les filles). De plus, ces résultats suggèrent que le développement pubertaire pourrait avoir un effet sur le fonctionnement du système de motivation, et ce, dès le début de la puberté. Cependant, d'autres études en IRMf plus récentes suggèrent plutôt une corrélation positive entre le niveau d'activation dans le striatum et le développement pubertaire. Cette augmentation du niveau d'activation du striatum semble être associée à la présence de comportements de prise de risques. Ces résultats corroborent ceux d'une étude longitudinale récente. En utilisant un grand échantillon d'enfants, adolescents, et adultes ($n = 299$; 8 à 27 ans), Braams *et al.* ont démontré une relation linéaire entre le taux maximal d'activation du noyau accumbens à la récompense chez des adolescents au milieu de la puberté et l'augmentation de prises de risques (Braams, Van Leijenhorst & Crone, 2014). Ils sont aussi concordants avec ceux d'une étude transversale démontrant une corrélation positive entre le niveau d'activation dans le striatum suite à la réception d'une récompense dans le cadre d'une tâche de jeux de hasard et le taux de testostérone dans la salive chez garçons et des filles (âgés de 10 à 16 ans) (Op de Macks *et al.*, 2011). La divergence des résultats suite à ces études transversales et longitudinales examinant l'influence des hormones stéroïdiennes sur le système de récompense indique que plusieurs questions scientifiques demeurent non-résolues. Une explication pourrait être la différence dans l'écart d'âge des échantillons ou le type de tâche utilisé avec l'IRMf. Tel que recommandé, certaines études ont recruté des adolescents selon un critère d'âge restreint (par exemple, des filles âgées de 10 à 11 ans et des garçons âgés de 11 à 12 ans). Ce contrôle de l'âge chronologique permet alors de tirer des conclusions plus justes concernant l'influence de la puberté sur

le développement des circuits fronto-striataux. Malgré la divergence des approches méthodologiques, les hormones stéroïdiennes semblent jouer un rôle important dans le développement du système de récompense et cette influence pourrait avoir un effet médiateur quant aux changements dans les comportements d'évitement et d'approche qui émergent durant l'adolescence.

L'importance de l'étude du développement cérébral pendant la puberté afin d'élucider les facteurs prédisposant aux troubles affectifs

Le taux de prévalence des troubles dépressifs et des troubles anxieux augmente considérablement durant l'adolescence. La comorbidité des troubles dépressifs et des troubles anxieux est plus fréquente chez les femmes et les jeunes (Brady & Kendall, 1992; Kovacs, Gatsonis, Paulauskas & Richards, 1989; Pine, Cohen, Gurley, Brook & Ma, 1998). Plus de 75 % des jeunes présentant un trouble dépressif souffrent également ou ont souffert d'un trouble anxieux (Kessler, Avenevoli & Merikangas, 2001). L'augmentation de la prévalence des troubles dépressifs se produit vers le milieu ou la fin de la puberté et certaines études suggèrent que cette augmentation serait plus prononcée chez les filles que les garçons et qu'elle serait reliée aux changements du taux de testostérone et d'estradiol qui ont lieu pendant cette période (Angold *et al.*, 1998; Angold, Costello, Erkanli & Worthman, 1999). Ces différences sexuelles du taux de prévalence des troubles dépressifs émergeant pendant la puberté se maintiennent jusqu'à l'âge adulte (Angold *et al.*, 1998; Kessler *et al.*, 2001).

Les études en IRMf chez les enfants et les adolescents atteints d'un trouble dépressif, en comparaison aux adolescents en santé, suggèrent des altérations dans le fonctionnement et les connexions des circuits fronto-striato-limbiques (Kerestes, Davey, Stephanou, Whittle & Harrison, 2013). Ces altérations ont été observées chez des adolescents dépressifs (avec ou sans médication) performant des tâches d'IRMf reliées au traitement de l'information émotionnelle ou de récompense, aux fonctions exécutives et aux processus cognitifs affectifs. Par exemple, certains chercheurs ont montré que les adolescents dépressifs ont un niveau d'activation plus faible dans le striatum ventral après avoir reçu une récompense monétaire lors d'une tâche à deviner en comparaison à des adolescents non dépressifs (Forbes & Dahl, 2005; Forbes *et al.*, 2006). Des résultats similaires (niveau

d'activation plus faible dans le striatum ventral suite à la réception d'une récompense) ont été observés chez des adolescents ayant un nombre élevé de symptômes dépressifs et chez ceux dont le degré d'héritabilité familiale était élevé (Gotlib *et al.*, 2010; Monk *et al.*, 2008). Ces effets semblent persister malgré le fait d'avoir reçu une récompense (c'est-à-dire avoir gagné un montant d'argent durant la tâche précédente) (Olinio *et al.*, 2011) et sont associés à la prévalence moyenne d'émotions positives au quotidien (Forbes *et al.*, 2009). Ces effets sont aussi présents chez les adultes atteints d'un trouble dépressif (Dichter *et al.*, 2009; Pizzagalli *et al.*, 2009; Smoski *et al.*, 2011; Stoy *et al.*, 2012). Les adolescents dépressifs, en comparaison aux adolescents non dépressifs, ont aussi un niveau d'activation plus élevé dans l'amygdale reliée au traitement d'expressions faciales émotionnelles (Tao *et al.*, 2012; Thomas *et al.*, 2001; Yang *et al.*, 2010) ainsi que des altérations dans le fonctionnement des circuits fronto-lobiques lors de tâches affectives et au repos (Davey, Yucel, Allen & Harrison, 2012; Jiao *et al.*, 2011; Perlman *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2012). Les adolescents présentant un trouble anxieux, en comparaison aux adolescents sans trouble anxieux, ont aussi un niveau d'activation plus élevé de l'amygdale, relié au traitement d'expressions faciales de peur ou de colère pendant des tâches d'apprentissage (Britton *et al.*, 2013; Britton, Lissek, Grillon, Norcross & Pine, 2010; McClure *et al.*, 2007; Monk *et al.*, 2008). D'autres études visant à examiner les processus cognitifs affectifs en utilisant des tâches d'IRMf telles que le Stroop émotionnel, le Go/NoGo émotionnel, ou la tâche de mémoire de travail émotionnelle ont aussi montré un niveau d'activation plus élevé de l'amygdale, relié à la dépression et à l'anxiété (Elliott, Rubinsztein, Sahakian & Dolan, 2002; Fales *et al.*, 2008; Halari *et al.*, 2009; Monk *et al.*, 2006; Wang, Huetzel & De Bellis, 2008).

Cette brève revue suggère que : a) le taux de prévalence des troubles dépressifs augmente de façon significative chez les adolescentes pendant la puberté ; b) le développement pubertaire et le taux d'hormones sexuelles semblent avoir un effet spécifique sur la structure et le fonctionnement de régions cérébrales incluant les circuits fronto-striato-lobiques ; c) la présence d'un trouble affectif ou de risque familial semble engendrer des altérations au fonctionnement des circuits fronto-striato-lobiques. Ainsi, il est donc possible que la puberté puisse influencer les processus neurodéveloppementaux des circuits fronto-striato-lobiques et que cette influence serait possiblement différente chez les adolescents à risque de psychopathologies de sorte

à augmenter considérablement le risque de déséquilibre affectif et le développement d'un trouble affectif. Par exemple, le niveau d'activation de l'amygdale dans un contexte de stress (c.-à-d. conflits avec les pairs) pourrait être plus élevé chez une adolescente au milieu de la puberté dont la mère est atteinte de dépression. L'autorégulation serait alors plus difficile étant donné l'immaturité du cortex préfrontal.

Intégration des recherches scientifiques en neurosciences affectives du développement en vue de développer des stratégies d'intervention dans le traitement des troubles affectifs chez l'adolescent

Les résultats d'études cliniques ou épidémiologiques suggèrent fortement que certains mécanismes neurodéveloppementaux reliés au développement pubertaire pourraient contribuer au développement de troubles affectifs pendant l'adolescence (Joinson *et al.*, 2012). Le développement cérébral en fonction du développement pubertaire est graduel et aucune étude jusqu'à présent n'a pu identifier quels sont ces mécanismes neurodéveloppementaux et comment peuvent-ils contribuer au développement de troubles affectifs. Ces questions ne peuvent être abordées que par des études longitudinales chez des adolescents à risque. Ces études longitudinales pourraient inclure une approche multimodale à l'évaluation du développement cérébral et ainsi déterminer la séquence temporelle des effets du développement pubertaire sur le développement cérébral sous-tendant la réactivité émotionnelle et l'émergence des symptômes de troubles affectifs.

Malgré le besoin d'études longitudinales pour mieux comprendre le risque de troubles affectifs, il est aussi important de nous interroger sur l'intégration des connaissances concernant l'influence de la puberté sur le fonctionnement des réseaux de récompense et comment ces connaissances pourraient mener à la découverte de nouvelles stratégies d'intervention. Pendant l'adolescence, d'importants changements développementaux ont lieu dans les connexions entre l'amygdale, le striatum ventral et le cortex préfrontal médian (Sturman & Moghaddam, 2011, 2012). Les études animales et en IRMf chez l'humain suggèrent une plus grande réactivité du striatum ventral aux stimuli de récompense et plus grande tendance vers des comportements d'approche. Ainsi, il serait sans doute possible d'exploiter ces changements développementaux afin de développer des stratégies d'intervention des comportements d'évitement chez les adolescents

anxieux. Une façon de procéder serait d'utiliser de façon systématique et stratégique le renforcement positif (c.-à-d. la réception d'une récompense monétaire pour une bonne réponse) et les stimuli signalant un renforcement positif afin de promouvoir la réorientation de l'attention et les comportements d'approche. Par exemple, les modèles cognitifs des troubles anxieux proposent que le taux de vigilance soit élevé chez les individus anxieux ce qui engendre un biais de l'attention vers les stimuli signalant une menace (p. ex., les expressions faciales de peur ou de colère). Les programmes de modification de l'attention aux stimuli de menace impliquent un entraînement à la réorientation de l'attention vers des stimuli neutres ou positifs (Eldar *et al.*, 2014; Shechner *et al.*, 2014) et certaines études montrent que ces programmes ont pour effet de réduire le nombre de symptômes d'anxiété (Eldar *et al.*, 2014; Shechner *et al.*, 2014). Plusieurs études en neurosciences cognitives du développement ont démontré que l'utilisation de renforcements positifs avait pour effet d'augmenter la performance de tâches cognitives et que cet effet était plus grand chez les adolescents que chez les adultes et les enfants (Geier & Luna, 2012; Smith, Halari, Giampetro, Brammer & Rubia, 2011). Il serait donc intéressant d'examiner jusqu'à quel point l'utilisation de renforcements positifs dans le cadre de programmes de modification de l'attention aux stimuli de menace pourrait améliorer la réorientation de l'attention vers les stimuli positifs ou neutres chez des adolescents anxieux en fonction de leur stade de développement pubertaire. Une autre façon d'exploiter la plus grande réactivité du système de récompense pendant l'adolescence serait de promouvoir les comportements d'approche dans les contextes sociaux chez des adolescents atteints d'un trouble de phobie sociale. Ces adolescents anxieux ont une plus grande tendance vers l'évitement des interactions sociales telles que les fêtes d'amis, les sorties en groupes ou les présentations orales. À l'adolescence, recevoir une réaction positive ou négative de ses ami(e)s ou de ses pairs est très importants (Albert, Chein & Steinberg, 2013). Ainsi, la création d'un contexte social virtuel tel que celui créé par certains chercheurs (Baus & Bouchard 2014; Parrish, Oxhandler, Duron, Swank & Bordnick, *in press*; Valmaggia, Latif, Kempton & Rus-Calafell, 2016) lors de séances de thérapie cognitivo-comportementale pourraient avoir un effet bénéfique sur l'augmentation des comportements d'approche chez les adolescents anxieux. Ceci ne représente que quelques exemples de stratégies d'intervention basées sur des connaissances en neurosciences affectives du développement. Des études cliniques sont certes nécessaires afin d'évaluer ces hypothèses.

Conclusion

La puberté représente une période développementale pendant laquelle ont lieu d'importants changements au niveau de la réactivité émotionnelle, la motivation, l'apparence physique, les processus psychologiques et les interactions sociales. De plus en plus de chercheurs se penchent sur la question de l'influence spécifique de la puberté sur le développement cérébral et la réactivité émotionnelle. Néanmoins, de plus amples recherches sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes neurodéveloppementaux et comment cette influence pourrait être différente chez les adolescents à risque et ainsi contribuer à l'émergence de troubles affectifs. Ces études devront être longitudinales avec une approche multimodale et une conception méthodologique qui permettraient de départager les effets reliés à la puberté de ceux reliés à l'âge chronologique. En parallèle, de plus amples recherches sont nécessaires afin de déterminer la possibilité d'exploiter davantage les changements neurodéveloppementaux qui ont lieu pendant la puberté de sorte à amplifier ou améliorer les stratégies d'intervention actuelles comme celles utilisées dans le cadre de la thérapie cognitivo-comportementale ou de développer de nouvelles approches ciblant certains mécanismes neurobiologiques.

Financements

Dre Ladouceur est subventionnée par le National Institute of Mental Health (NIMH) (R01MH099007, R01MH101096, et R01MH103241).

RÉFÉRENCES

- Albert, D., Chein, J. & Steinberg, L. (2013). The teenage brain: peer influences on adolescent decision making. *Current directions in Psychological Science*, 22, 114-120.
- Angold, A., Costello, E. & Worthman, C. (1998). Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychological Medicine*, 28(1), 51-61.
- Angold, A., Costello, E. J., Erkanli, A. & Worthman, C. M. (1999). Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychological Medicine*, 29(5), 1043-1053.
- Asato, M. R., Terwilliger, R., Woo, J. & Luna, B. (2010). White matter development in adolescence: a DTI study. *Cerebral Cortex*, 20, 2122-2131.

- Baus, O. & Bouchard, S. (2014). Moving from virtual reality exposure-based therapy to augmented reality exposure-based therapy: A review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(112). doi: 10.3389/fnhum.2014.00112
- Benes, F. M., Taylor, J. B. & Cunningham, M. C. (2000). Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefrontal cortex during the postnatal period: implications for the development of psychopathology. *Cerebral Cortex*, 10(10), 1014-1027.
- Bjork, J. M., Knutson, B., Fong, G. W., Caggiano, D. M., Bennett, S. M. & Hommer, D. W. (2004). Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. *Journal of Neuroscience*, 24(8), 1793-1802.
- Bjork, J. M., Smith, A. R., Chen, G. & Hommer, D. W. (2010). Adolescents, adults and rewards: comparing motivational neurocircuitry recruitment using fMRI. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 5(7), e11440.
- Blakemore, S. J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews, Neuroscience*, 9, 267-277.
- Braams, B. R., Van Leijenhorst, L. & Crone, E. A. (2014). Risks, rewards, and the developing brain in childhood and adolescence. In V. F. Reyna & V. Zayas (Eds.), *The Neuroscience of Risky Decision Making. Bronfenbrenner Series on the Ecology of Human Development*. (pp. 73-91). Washington, DC: American Psychological Association.
- Brady, E. U. & Kendall, P. C. (1992). Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychological Bulletin*, 111(2), 244-255.
- Bramen, J. E., Hranilovich, J. A., Dahl, R. E., Chen, J., Rosso, C., Forbes, E. E., ... Sowell, E. R. (2012). Sex matters during adolescence: Testosterone-related cortical thickness maturation differences between boys and girls. *PLoS One*, 7(3), e33850.
- Bramen, J. E., Hranilovich, J. A., Dahl, R. E., Forbes, E. E., Chen, J., Toga, A. W., ... Sowell, E. R. (2011). Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity. *Cerebral Cortex*, 21(3), 636-646.
- Brenhouse, H. C., Sonntag, K. C. & Andersen, S. L. (2008). Transient D1 dopamine receptor expression on prefrontal cortex projection neurons: relationship to enhanced motivational salience of drug cues in adolescence. *Journal of Neuroscience*, 28, 2375-2382.
- Britton, J. C., Grillon, C., Lissek, S., Norcross, M. A., Szuhany, K. L., Chen, G., ... Pine, D. S. (2013). Response to learned threat: An fMRI study in adolescent and adult anxiety. *American Journal of Psychiatry*, 170, 1195-1204.
- Britton, J. C., Lissek, S., Grillon, C., Norcross, M. A. & Pine, D. S. (2010). Development of anxiety: the role of threat appraisal and fear learning. *Depression and Anxiety*, 28, 5-17.
- Brouwer, R. M., Koenis, M. M. G., Schnack, H. G., Van Baal, G. C., van Soelen, I. L. C., Boomsma, D. I. & Hulshoff Pol, H. E. (2015). Longitudinal development of hormone levels and grey matter density in 9 and 12-year old twins. *Behavior Genetics*, 45, 313-323.

- Brum, I. S., Spritzer, P. M., Paris, F., Maturana, M. A., Audran, F. & Sultan, C. (2005). Association between androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and plasma testosterone levels in postmenopausal women. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 12(2), 135-141.
- Budygin, E. A., Park, J., Bass, C. E., Grinevich, V. P., Bonin, K. D. & Wightman, R. M. (2012). Aversive stimulus differentially triggers subsecond dopamine release in reward regions. *Neuroscience*, 201, 331-337.
- Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J. & Everitt, B. J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 321-352.
- Casey, B. J., Duhoux, S. & Cohen, M. M. (2010). Adolescence: What do transmission, transition, and translation have to do with it? *Neuron*, 67, 749-760.
- Casey, B. J., Jones, R. M. & Somerville, L. H. (2011). Braking and accelerating of the adolescent brain. *Journal of Research on Adolescence*, 21, 21-33.
- Cole, S., Powell, D. J. & Petrovich, G. D. (2013). Differential recruitment of distinct amygdalar nuclei across appetitive associative learning. *Learning and Memory*, 15(6), 295-299.
- Costello, E. J., Copeland, W. & Angold, A. (2011). Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults? *J Child Psychol Psychiatry*, 52(10), 1015-1025.
doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02446.x
- Costello, E. J., Sung, M., Worthman, C. & Angold, A. (2007). Pubertal maturation and the development of alcohol use and abuse. *Drug Alcohol Depend*, 88 Suppl 1, S50-59.
doi: S0376-8716(06)00480-7 [pii]10.1016/j.drugalcdep.2006.12.009
- Crockett, L. J., Carlo, G., Wolff, J. M. & Hope, M. (2013). The role of pubertal timing and temperamental vulnerability in adolescents' internalizing symptoms. *Development and Psychopathology*, 25, 377-389.
- Crone, E. A. & Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 636-650.
- Cyranowski, J., Frank, E., Young, E. & Shear M. K. (2000). Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 21-27.
- Dahl, R. E. (2004). Adolescent brain development: A period of vulnerabilities and opportunities. *New York Academy of Sciences*, 1021, 1-22.
- Davey, C. G., Yucel, M., Allen, N. B. & Harrison, B. J. (2012). Task-related deactivation and functional connectivity of the subgenual cingulate cortex in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 3(14). doi: 10.3389/fpsy.2012.00014
- Delemarre-van de Waal, H. A. (2002). Regulation of puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 16, 1-12.

- Demir, A., Voutilainen, R., Juul, A., Dunkel, L., Alfthan, H., Skakkebaek, N. E. & Stenman, U. H. (1996). Increase in the first morning voided urinary luteinizing hormone levels precedes the physical onset of puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 2963-2967.
- Depue, R. A. & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci*, 22(3), 491-517; discussion 518-469.
- Dolcos, F., Jordan, A. D. & Dolcos, S. (2011). Neural correlates of emotion–cognition interactions: A review of evidence from brain imaging investigations. *Journal of Cognitive Psychology*, 23(6), 669-694.
- Dorn, L. D., Dahl, R. E., Woodward, H. R. & Biro, F. (2006). Defining boundaries of early adolescence: A user's guide to assessing pubertal status and pubertal timing in research with adolescents. *Applied Developmental Science*, 10, 30-56.
- Eldar, S., Apter, A., Lotan, D., Edgar, K. P., Naim, R., Fox, N. A., ... Bar-Haim, Y. (2014). Attention bias modification treatment for pediatric anxiety disorders: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*.
- Elliott, R., Rubinsztein, J. S., Sahakian, B. J. & Dolan, R. J. (2002). The Neural Basis of Mood-Congruent Processing Biases in Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 597-604.
- Ernst, M., Jazbec, S., McClure, E. B., Monk, C. S., Blair, J. R., Leibenluft, E. & Pine, D. S. (2005). Amygdala and nucleus accumbens activation in response to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *Neuroimage*, 25, 1279-1291.
- Ernst, M., Pine, D. S. & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychological Medicine*, 36, 299-312.
- Ernst, M., Romeo, R. D. & Andersen, S. L. (2009). Neurobiology of the development of motivated behavior in adolescence: A window into a neural systems model. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 93, 199-211.
- Fales, C. L., Barch, D. M., Burgess, G. C., Schaefer, A., Mennin, D. S., Gray, J. R. & Braver, T. S. (2008). Anxiety and cognitive efficiency: Differential modulation of transient and sustained neural activity during a working memory task. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 8, 239-253.
- Forbes, E. E. & Dahl, R. E. (2005). Neural systems of positive affect: Relevance to understanding child and adolescent depression? *Development and Psychopathology*, 17, 827-850.
- Forbes, E. E., May, J. C., Siegle, G. J., Ladouceur, C. D., Ryan, N. D., Carter, C. S. & Dahl, R. E. (2006). Reward-related decision-making in pediatric major depressive disorder: An fMRI study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47, 1031-1040.
- Forbes, E. E., Phillips, M. L., Ryan, N. D. & Dahl, R. E. (2011). Neural systems of threat processing in adolescents: Role of pubertal maturation and relation to measures of negative affect. *Developmental Neuropsychology*, 36(4), 429-452.

- Forbes, E. E., Ryan, N. D., Phillips, M. L., Manuck, S. B., Worthman, C. M., Moyles, D. L., ... Dahl, R. E. (2010). Healthy adolescents' neural responses to reward: associations with puberty, positive affect, and depressive symptoms. *Journal of the American Academic Child Adolescent Psychiatry, 49*, 162-172.
- Friemel, C. M., Spanagel, R. & Schneider, M. (2010). Reward sensitivity for a palatable food reward peaks during pubertal development in rats. *Behavioral Neuroscience, 4*.
doi: 10.3389/fnbeh.2010.00039
- Galvan, A. (2010). Adolescent development of the reward system. *Frontiers in Human Neuroscience, 4*, 1-9.
- Galvan, A. (2011). Adolescent development of the reward system. *Frontiers in Human Neuroscience, 4*, 1-9.
- Galvao, T. F., Silva, M. T., Zimmermann, I. R., Souza, K. M., Martins, S. S. & Pereira, M. G. (2014). Pubertal timing in girls and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders, 155*, 13-19.
- Garcia-Segura, L. M. & Melcangi, R. C. (2006). Steroids and glial cell function. *Glia, 54*, 485-498.
- Geier, C. F. & Luna, B. (2012). Developmental effects of incentives on response inhibition. *Child Development, 83*, 1262-1274.
- Giedd, J. N. (2008). The teen brain: insights from neuroimaging. *J Adolesc Health, 42*(4), 335-343.
- Gotlib, I. H., Hamilton, J., Cooney, R. E., Singh, M. K., Henry, M. L. & Joormann, J. (2010). Neural processing of reward and loss in girls at risk for major depression. *Archives of General Psychiatry, 67*(4), 380-387.
doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.13 <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.13>
- Haber, S. N. & Knuston, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology, 35*(1), 4-26.
- Halari, R., Simic, M., Pariante, C. M., Papadopoulos, A., Cleare, A., Brammer, M., ... Rubia, K. (2009). Reduced activation in lateral prefrontal cortex and anterior cingulate during attention and cognitive control functions in medication-naïve adolescents with depression compared to controls. *Journal of Child and Adolescent Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 50*, 307-316.
- Hasan, K. M. (2006). Diffusion tensor eigenvalues or both mean diffusivity and fractional anisotropy are required in quantitative clinical diffusion tensor MR reports: fractional anisotropy alone is not sufficient. *Radiology, 239*, 611-612.
- Herting, M. M., Maxwell, E. C., Irvine, C. & Nagel, B. J. (2012). The impact of sex, puberty, and hormones on white matter microstructure in adolescents. *Cerebral Cortex, 22*(9), 1979-1992.
- Jiao, Q., Ding, J., Lu, G., Su, L., Zhang, Z., Wang, Z., ... Liu, Y. (2011). Increased activity imbalance in fronto-subcortical circuits in adolescents with major depression. *PLoS One, 6*(9). doi: 10.1371/journal.pone.0025159

- Joinson, C., Heron, J., Araya, R., Paus, T., Croudace, T., Rubin, M., ... Lewis, G. (2012). Association between pubertal development and depressive symptoms in girls from a UK cohort. *Psychological Medicine*, *12*, 1-11.
- Kerestes, R., Davey, G. C., Stephanou, K., Whittle, S. & Harrison, B. J. (2013). Functional brain imaging studies of youth depression: a systematic review. *NeuroImage: Clinical*, *11*(4), 209-231.
- Kessler, R. C., Avenevoli, S. & Merikangas, K. R. (2001). Mood disorders in children and adolescents: An epidemiologic perspective. *Biological Psychiatry*, *49*(12), 1002-1014.
- Kovacs, M., Gatsonis, C., Paulauskas, S. L. & Richards, C. (1989). Depressive disorders in childhood. IV. A longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *46*(9), 776-782.
- Ladouceur, C. D. (2012). Neural systems supporting cognitive-affective interactions in adolescence: the role of puberty and implications for affective disorders. *Frontiers of Integrative Neuroscience*, *6*, doi: 10.3389/fnint.2012.00065.
- Ladouceur, C. D., Peper, J., Crone, E. & Dahl, R. (2012). White matter development in adolescence: the influence of puberty and implications for affective disorders. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *2*, 36-54.
- Ladouceur, C. D., Versace, A. & Phillips, M. (2015). Understanding the neural circuitry of emotion regulation: White matter tract abnormalities and psychiatric disorder. In L. Kirmayer, R. Lemelson & C. Cummings (Eds.), *Re-visioning Psychiatry: Cultural Phenomenology, Critical Neuroscience, and Global Mental Health* (pp. 236-272). New York, NY: Cambridge University Press.
- Lebel, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W. & Beaulieu, C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage*, *60*(1), 340-352.
- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L. & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*, *40*(3), 1044-1055.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 155-184.
- Luna, B., Padmanabhan, A. & O'Hearn, K. M. (2010). What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain and Cognition*, *72*, 101-113.
- MacMaster, F. P. & Kusumakar, V. (2004). Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Medicine*, *2*, 2.
- McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Parrish, J. M., Adler, A. D., Blair, R. J., ... Pine, D. S. (2007). Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 97-106.
- Monk, C. S., Nelson, E. E., McClure, E. B., Mogg, K., Bradley, B. P., Leibenluft, E., ... Pine, D. S. (2006). Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with Generalized Anxiety Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 1091-1097.

- Monk, C. S., Nelson, E. E., McClure, E. B., Mogg, K., Bradley, B. P., Leibenluft, E., ... Pine, D. S. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65, 568-576.
- Moore, W. E., Pfeifer, J. H., Masten, C. L., Mazziotta, J. C., Iacoboni, M. & Dapretto, M. (2012). Facing puberty: associations between pubertal development and neural responses to affective facial displays. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7, 35-43.
- Natsuaki, M. N., Klimes-Dougan, B., Ge, X., Shirtcliff, E. A., Hastings, P. D. & Zahn-Waxler, C. (2009). Early pubertal maturation and internalizing problems in adolescence: sex differences in the role of cortisol reactivity to interpersonal stress. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 38(4), 513-524.
- Nelson, E. E., Leibenluft, E., McClure, E. & Pine, D. S. (2005). The social-orientation of adolescence: A neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychological Medicine*, 35, 163-174.
- Neufang, S., Specht, K., Hausmann, M., Gunturkun, O., Herpertz-Dahlmann, B., Fink, G. R. & Konrad, K. (2009). Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain. *Cerebral Cortex*, 19, 464-473.
- Op de Macks, Z. A., Moor, B. G., Overgaauw, S., Guroglu, B., Dahl, R. E. & Crone, E. A. (2011). Testosterone levels correspond with increased ventral striatum activation in response to monetary rewards in adolescents. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1, 506-516.
- Parrish, D., Oxhandler, H., Duron, J., Swank, P. & Bordnick, P. (in press). Feasibility of virtual reality environments for adolescent social anxiety disorder. *Research on Social Work Practice*. doi: 10.1177/1049731514568897
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 60-68.
- Paus, T. (2010). Growth of white matter in the adolescent brain: myelin or axon? *Brain and Cognition*, 72, 26-35.
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., Schnack, H. G., van Baal, G. C., Van Leeuwen, M., van den Berg, S. M., ... Hulshoff Pol, H. E. (2009). Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 332-332.
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., Schnack, H. G., van Baal, G. C., van Leeuwen, M., Van den Berg, S. M., ... Hulshoff Pol, H. E. (2008). Cerebral white matter in early puberty is associated with luteinizing hormone concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 909-915.
- Peper, J. S. & Dahl, R. E. (2013). The Teenage Brain: Surging Hormones-Brain-Behavior Interactions During Puberty. *Current directions in Psychological Science*, 22, 134-139.
- Peper, J. S. & Koolschijn, P. C. (2012). Sex steroids and the organization of the human brain. *Journal of Neuroscience*, 32, 6745-6746.
- Peper, J. S., Schnack, H. G., Brouwer, R. M., van Baal, G. C., Pjetri, E., Szekely, E., ... Hulshoff Pol, H. E. (2009). Heritability of regional and global brain struc-

- ture at the onset of puberty: a magnetic resonance imaging study in 9-year-old twin pairs. *Human Brain Mapping*, 30, 2184-2196.
- Perlman, G., Simmons, A. N., Wu, J., Hahn, K. S., Tapert, S. F., Max, J. E., ... Yang, T. T. (2012). Amygdala response and functional connectivity during emotion regulation: a study of 14 depressed adolescents. *Journal of Affective Disorder*, 139(1), 75-84.
- Perrin, J. S., Leonard, G., Perron, M., Pike, G. B., Pitiot, A., Richer, L., ... Paus, T. (2009). Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *Neuroimage*, 45, 1055-1066.
- Pesaresi, M., Soon-Shiong, R., French, L., Kaplan, D. R., Miller, F. D. & Paus, T. (2015). Axon diameter and axonal transport: In vivo and in vitro effects of androgens. *Neuroimage*, 115, 191-201.
- Petersen, A., Crockett, L., Richards, M. & Boxer, A. (1988). A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *Journal of Youth and Adolescence*, 17, 117-133.
- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D. & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(9), 833-857.
- Pine, D. S., Cohen, P., Gurley, D., Brook, J. & Ma, Y. (1998). The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55(1), 56-64.
- Pui-Yee Wong, A., Pipitone, J., Park, M. T. M., Dickie, E. W., Leonard, G., Perron, M., ... Paus, T. (2014). Estimating volumes of the pituitary gland from T1-weighted magnetic-resonance images: Effects of age, puberty, testosterone, and estradiol. *Neuroimage*, 94, 216-221.
- Raznahan, A., Lee, Y., Stidd, R., Long, R., Greenstein, D., Clasen, L., ... Giedd, J. N. (2010). Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence. *Proceedings of the National Academic of Sciences USA*, 107, 16988-16993.
- Rudolph, K. D., Troop-Gordon, W., Lambert, S. F. & Natsuaki, M. N. (2014). Long-term consequences of pubertal timing for youth depression: Identifying personal and contextual pathways of risk. *Development and Psychopathology*, 26(4pt2), 1423-1444.
- Sarkey, S., Azcoitia, I., Garcia-Segura, L. M., Garcia-Ovejero, D. & DonCarlos, L. L. (2008). Classical androgen receptors in non-classical sites in the brain. *Hormones and Behavior*, 53, 753-764.
- Schulz, K. M., Molenda-Figueira, H. & Sisk, C. (2009). Back to the future: the organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Hormones and Behavior*, 55, 597-604.
- Shechner, T., Rimón-Chakir, A., Britton, J. C., Lotan, D., Apter, A., Bliese, P. D., ... Bar-Haim, Y. (2014). Attention bias modification treatment augmenting effects on cognitive behavioral therapy in children with anxiety: randomized

- controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(1), 61-71.
- Shirtcliff, E., Zahn-Waxler, C., Klimes-Dougan, B. & Slattery, M. J. (2007). Salivary dehydroepiandrosterone responsiveness to social challenge in adolescents with internalizing problems. *Journal of Child and Adolescent Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 48(6), 580-591.
- Shirtcliff, E. A., Dahl, R. E. & Pollak, S. D. (2009). Pubertal development: correspondence between hormonal and physical development. *Child Abuse and Neglect*, 80(2), 327-337.
- Simerly, R. B., Chang, C., Muramatsu, M. & Swanson, L. W. (1990). Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an *in situ* hybridization study. *Journal of Comparative Neurology*, 294, 76-95.
- Smith, A. B., Halari, R., Giampetro, V., Brammer, M. & Rubia, K. (2011). Developmental effects of reward on sustained attention networks. *Neuroimage*, 56(3), 1693-1704.
- Spear, L. P. (2010). *The Behavioral Neuroscience of Adolescence* (First Ed. ed.). New York, NY: WW Norton & Company Inc.
- Spear, L. P. (2011). Rewards, aversions and affect in adolescence: Emerging convergences across laboratory animal and human data. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1, 390-403.
- Spielberg, J. M., Forbes, E. E., Ladouceur, C. D., Worthman, C. M., Olino, T. M., Ryan, N. D. & Dahl, R. E. (2015). Pubertal testosterone influences threat-related amygdala-orbitofrontal cortex coupling. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(3), 408-415.
- Steinberg, L. (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 69-74.
- Steinberg, L. (2008). A Social Neuroscience Perspective on Adolescent Risk-Taking. *Dev Rev*, 28(1), 78-106. doi: 10.1016/j.dr.2007.08.002
- Steinberg, L. (2010). A behavioral scientist looks at the science of adolescent brain development. *Brain Cogn*, 72(1), 160-164. doi: 10.1016/j.bandc.2009.11.003
- Steingraber, S. (2007). *The Falling Age of Puberty in U.S. Girls: What We Know, What We Need To Know.*: Breast Cancer Fund.
- Sturman, D. A. & Moghaddam, B. (2011). The neurobiology of adolescence: Changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(8), 1704-1712.
- Sturman, D. A. & Moghaddam, B. (2012). Striatum processes reward differently in adolescents versus adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. doi: 10.1073/pnas.1114137109
- Susman, E. J., Dorn, L. G. & Chrousos, G. P. (1991). Negative affect and hormone levels in young adolescents: Concurrent and predictive perspectives. *Journal of Youth and Adolescence*, 20(2), 167-190.
- Susman, E. J., Inoff-Germain, G., Nottelmann, E. D., Loriaux, D. L. *et al.* (1987). Hormones, emotional dispositions, and aggressive attributes in young adolescents. *Child Development*, 58(4), 1114-1134.

- Tao, R., Calley, C. S., Hart, J., Mayes, T. L., Nakonezny, P. A., Lu, H., ... Emslie, G. J. (2012). Brain activity in adolescent major depressive disorder before and after fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 169(4), 381-388.
- Thomas, K. M., Drevets, W. C., Whalen, P. J., Eccard, C. H., Dahl, R. E., Ryan, N. D. & Casey, B. J. (2001). Amygdala response to facial expressions in children and adults. *Biological Psychiatry*, 49, 309-316.
- Tseng, K. Y. & O'Donnell, P. (2007). Dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons changes during adolescence. *Cerebral Cortex*, 17(5), 1235-1240.
- Valmaggia, L., Latif, L., Kempton, M. & Rus-Calafell, M. (2016). Virtual reality in the psychological treatment for mental health problems: An systematic review of recent evidence. *Psychiatry Research*, 236, 189-195.
- Van Wingen, G. A., Zyllicz, S. A., Pieters, S., Mattern, C., Verkes, R. J., Buitelaar, J. K. & Fernandez, G. (2010). Testosterone reduces amygdala-orbitofrontal cortex coupling. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 105-113.
- Volkow, N. D. & Morales, M. (2015). The brain on drugs: From reward to addiction. *Cell*, 162(4), 712-725.
- Wang, L., Huettel, S. & De Bellis, M. D. (2008). Neural substrates for processing task-irrelevant sad images in adolescents. *Developmental Science*, 11, 23-32.
- Whittle, S., Simmons, J. G., Byrne, M. L., Strikwerda-Brown, C., Kerestes, R., Seal, M. L., ... Allen, N. B. (2015). Associations between early adrenarche, affective brain function and mental health in children. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10, 1282-1290.
- Whittle, S., Yucel, M., Lorenzetti, V., Byrne, M. L., Simmons, J. G., Wood, S. J., ... Allen, N. B. (2012). Pituitary volume mediates the relationship between pubertal timing and depressive symptoms during adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 881-891.
- Yang, T. T., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Tapert, S. F., Frank, G. K., Max, J. E., ... Paulus, M. P. (2010). Adolescents with major depression demonstrate increased amygdala activation. *Journal of the American Academic Child Adolescent Psychiatry*, 49(1), 42-51.
- Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Liao, J., Zhong, M., Wang, W. & Yao, S., 2012. 71 (7), 611-617. (2012). Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients. *Biological Psychiatry*, 71(7), 611-617.