

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

A UN CHEVEU PRÈS : LA RELATION ENTRE LES GLUCOCORTICOÏDES CAPILLAIRES ET LES
SYMPTÔMES INTERNALISÉS CHEZ LES ADOLESCENTS

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

YASMINE ZERROUG

DÉCEMBRE 2025

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Catherine et Marie-France, je tiens à vous remercier profondément de m'avoir donné une chance au doctorat. Je vous remercie aussi pour votre soutien constant tout au long de ce parcours. Catherine, merci de m'avoir donné l'opportunité de porter ce beau projet à terme et de m'avoir fait confiance dès le départ. J'ai grandement apprécié ta rigueur scientifique, tes idées et ta disponibilité. Ta passion pour la recherche transparait et a été un moteur de motivation dans l'avancement de ma thèse. Marie-France, merci d'avoir cru en moi dès mes premiers moments au labo quand j'étais encore au baccalauréat. Merci aussi pour toutes les opportunités que tu m'as offertes, pour tout le temps donné sans compter et pour ton encadrement exceptionnel. Nous nous connaissons depuis bien avant mon début au doctorat et nous avons traversé ensemble les hauts et les bas de ce parcours exigeant. Je me sens très chanceuse et reconnaissante d'avoir pu faire partie du SteamLab, un laboratoire à ton image : solide, chaleureux et capable de célébrer chaque victoire (et embûche) avec cœur. Vous avez toutes les deux marqué mon parcours à votre façon, et je ne l'oublierai jamais.

Maryse et Alexandra, vous avez rendu mon parcours au doctorat si doux. Merci d'avoir été là, du début à la fin, dans les hauts, mais surtout dans les bas, de ce parcours parfois sans pitié. Vous avez su m'encourager, trouver les mots qui réconfortent et m'inspirer par vos réussites, votre force tranquille et votre humanité. Je me sens profondément chanceuse de vous avoir côtoyées comme collègues, mais encore plus heureuse d'avoir construit avec vous une véritable amitié. Merci pour tous les fous rires (et il y en a eu beaucoup) et pour votre présence lumineuse. Je n'aurais pas voulu vivre cette aventure sans vous à mes côtés. Je tiens aussi à remercier Marie, Alexe, Clémence, Lisa-Marie, Catherine, Jessie, Myriam, Justine, Reb, Raph, Félix, Val, Cam, Juliette, Émilie, Rox, Christine, Simon, Sandrine, Marie-Pier, Katherine, Sophie et Raphaëlle. Je me sens choyée d'avoir eu des collègues et amie.s comme vous. Nous nous sommes soutenus et confiés les un.es aux autres, nous avons ri et nous avons pleuré. On a pu partager de magnifiques moments en congrès, de belles soirées à danser et surtout des discussions et des idées à n'en plus finir. Merci pour vos rétroactions toujours justes et bienveillantes. Vous êtes tous et toutes formidables et vous avez rendu mon parcours inoubliable.

Marie-Jeanne, Stephanie et Alexa, merci pour votre soutien, pour votre écoute et de m'avoir accompagnée à travers tous ces cours et ces stages. Vous avez été un pilier important de mon parcours, et je vous remercie du plus profond de mon cœur. Nous avons su nous soutenir à travers les années, et c'est précieux.

À mes merveilleuses et incroyables amies, Mariam, Béatrice, Carine, Sandrine, Laura, Anmyn, Andréa, Juliette, Emma et Audrey, merci pour votre soutien infini à travers les années. Vous êtes toutes des femmes inspirantes, qui m'ont motivée à me dépasser à travers ce parcours.

Je voudrais aussi profondément remercier mes parents, Nora et Yacine, et mon frère, Malik. Maman et Papa, merci d'avoir choisi de quitter votre pays pour m'offrir un meilleur futur, aussi déchirante que cette décision a dû être. Je vous en serai éternellement reconnaissante. Merci pour votre soutien, autant émotionnel que financier. Merci de m'avoir appris à être persévérante et à ne pas baisser les bras. Vous êtes ma plus grande source d'inspiration. Cette thèse est pour vous. Merci à mon frère, d'avoir été là dans les moments qui comptent et de toujours savoir quoi dire pour me faire rire. Merci à ma belle-famille, Cathy, Hani, Karl et Romane, pour leur soutien et leurs encouragements à travers les années. Merci à Bellou pour tout l'amour et le réconfort.

Enfin, je voudrais remercier mon mari, Yann, sans qui l'aboutissement de ce parcours et de cette thèse n'aurait jamais pu être possible. Merci pour ton amour, ton temps, ton écoute et surtout ta patience infinie. Merci d'avoir pris le temps de lire et de relire ma thèse, sans jamais montrer un seul signe d'agacement. Merci de m'avoir encouragée et d'avoir toujours cru en moi, même dans les moments où je n'y croyais plus. Ton soutien est inestimable et je t'en serai éternellement reconnaissante.

DÉDICACE

À celles et ceux qui portent la mémoire d'un lieu où la terre
saigne, mais ne cède jamais.

AVANT-PROPOS

Cette thèse représente bien plus qu'un projet de recherche : elle est le reflet d'un parcours personnel marqué par la persévérance et la résilience. Mon parcours doctoral a été précédé de deux refus au programme de doctorat en psychologie. Ce chemin non linéaire, parfois parsemé de doutes, a toutefois renforcé ma motivation à poursuivre une formation rigoureuse en recherche et en clinique. Cette thèse est donc à la fois l'aboutissement d'un chemin académique exigeant et le reflet d'un engagement sincère envers une meilleure compréhension de la santé mentale des filles et des femmes. Bonne lecture.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
DÉDICACE	iv
AVANT-PROPOS.....	v
LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	x
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xii
RÉSUMÉ.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 RECENSION DES ÉCRITS.....	4
1.1 L'adolescence : les symptômes et les troubles internalisés.....	4
1.1.1 Autres variables psychologiques liées aux troubles internalisés à l'adolescence.....	7
1.2 Les troubles internalisés et les différences sexuelles à l'adolescence	7
1.3 La réponse physiologique de stress en population clinique et communautaire	10
1.3.1 L'axe HPS et les glucocorticoïdes.....	10
1.3.2 Enjeux méthodologiques en lien avec les échantillons de cheveux et les concentrations de glucocorticoïdes	12
1.3.3 Les concentrations de glucocorticoïdes et les symptômes internalisés : populations cliniques et communautaires	13
1.4 Les symptômes internalisés, les concentrations de glucocorticoïdes capillaires et les différences sexuelles	18
1.4.1 L'interaction entre les hormones de stress et les hormones sexuelles à l'adolescence	18
1.5 Objectifs et hypothèses de recherche	19
1.5.1 Article 1.....	20
1.5.2 Article 2.....	21
CHAPITRE 2 Differences in hair cortisol to cortisone ratio between depressed and non-depressed adolescent women – Article 1.....	22
2.1 Résumé	22
2.2 Contribution des auteurs	22

CHAPITRE 3 Sex differences in associations between hair glucocorticoids and internalizing symptoms in adolescents – Article 2	43
3.1 Résumé	43
3.2 Contribution des auteurs	43
CHAPITRE 4 DISCUSSION GÉNÉRALE	65
4.1 Retour sur les objectifs et résumé des résultats de la thèse	65
4.2 Glucocorticoïdes et symptômes internalisés : différence selon le type de population étudiée	66
4.2.1 Différence dans les concentrations capillaires des glucocorticoïdes entre les adolescentes avec un diagnostic de dépression et les adolescentes sans diagnostic	66
4.2.2 Les associations entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés dans une population communautaire d'adolescent.es : résultats différents en fonction du sexe	74
4.3 Vers une meilleure compréhension des indicateurs biologiques du stress accumulé	78
4.4 Forces, limites et pistes futures	80
4.5 Implications cliniques	81
CONCLUSION	84
APPENDICE A AUTRE ARTICLE PUBLIÉ LORS DU PARCOURS DOCTORAL	85
APPENDICE B CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE POUR L'ARTICLE 1 ET AVIS DE CONFORMITÉ - UQAM	107
APPENDICE C CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE POUR L'ARTICLE 2 ET AVIS DE CONFORMITÉ - UQAM	109
RÉFÉRENCES	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Les différentes phases développementales à travers le temps.....	6
Figure 2.1 Différence entre le groupe clinique et le groupe de comparaison.....	36
Figure 3.1 Différence sexuelle dans l'association entre les symptômes dépressifs et les concentrations de cortisol.....	58
Figure 4.1 Schéma sur l'activité enzymatique (enzymes 11 β -HSD type 1 et 2)	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Sommaire des résultats de la rescension des écrits scientifiques	17
Tableau 2.1 Caractéristiques de l'échantillon – Article 1	33
Tableau 2.2 Concentrations des glucocorticoïdes dans la comparaison de groupe – Article 1	35
Tableau 2.3 Associations avec les variables psychologiques dans le groupe clinique – Article 1	37
Tableau 3.1 Caractéristiques de l'échantillon – Article 2	54
Tableau 3.2 Covariables potentiels pour les concentrations de glucocorticoïdes – Article 2	55
Tableau 3.3 Associations entre les concentrations de glucocorticoïdes et les symptômes internalisés – Article 2.....	57

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Liste des abréviations, des signes et des acronymes en français :

ACTH : Hormone adrénocorticotrope (*adrenocorticotropic hormone*)

CRH : Hormone de libération de la corticotrophine (*corticotropin-releasing-hormone*)

HPG : Hypothalamo-pituito-gonadique

HPS : Hypothalamo-pituito-surrénalien

11 β -HSD : 11-bêta-hydroxystéroïde-déshydrogénase

Liste des abréviations, des signes et des acronymes en anglais :

ANCOVA : Analysis of Covariance

BMI : Body mass index

BPFSC : Borderline Personality Features Scale for Children

BYI-II : Beck Youth Inventory – Second Edition

CDI-SV : Child Depression Inventory Short Version

CTQ-SF : Childhood Trauma Questionnaire – Short Form

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

HPA : Hypothalamic-pituitary-adrenal

HPG: Hypothalamic-pituitary-gonadal

K-SADS-PL : Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime version for DSM-IV

LC-MS : Liquid chromatography-tandem mass spectrometry

MANCOVA: Multivariate analysis of covariance

PDS : Pubertal Development Scale

RCMAS-2 : Revised Children's Manifest Anxiety Scale – Second Edition Short Form

scD : Subclinical depression

SD : Standard deviation

11 β -HSD : 11-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

B: Beta non-standardisé

β : Beta standardisé

cm : Centimètres

F : Statistique F pour comparer des différences de moyennes

LOG10 : Logarithme en base 10

M: Moyenne ou Mean

n: Taille de l'échantillon

p: Seuil de signification

Partial η^2 : Eta carré partiel (taille d'effet)

pg/mg : picogramme par milligramme

r: Coefficient de corrélation

t: valeur du test-t de Student

RÉSUMÉ

Les troubles internalisés, tels que le trouble dépressif majeur et les troubles anxieux, apparaissent à l'adolescence, une période particulièrement stressante et empreinte de changements biologiques, psychologiques et sociaux. Ces troubles sont deux fois plus fréquents chez les filles que chez les garçons et sont associés à une dérégulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS), qui contrôle la production des glucocorticoïdes, dont le cortisol et la cortisone. La production de ces hormones reflète une réponse physiologique du stress. Ces hormones peuvent être mesurées dans les cheveux, fournissant un indice des concentrations de glucocorticoïdes accumulées au fil des mois. Cependant, la littérature scientifique demeure mitigée quant aux liens entre les concentrations de glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés à l'adolescence. Cette thèse vise à approfondir ces liens à travers deux études scientifiques. La première étude, menée auprès de 74 adolescentes (12 à 19 ans), compare les concentrations de cortisol et de cortisone capillaires, ainsi que leur ratio, entre un groupe d'adolescentes ayant un diagnostic de dépression (41 adolescentes) et un groupe de comparaison sans diagnostic (33 adolescentes). Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les groupes sur les concentrations de cortisol ou de cortisone capillaire. Toutefois, le ratio cortisol/cortisone, indicateur potentiel de l'activité de l'enzyme 11- β -hydroxystéroïde-déshydrogénase (11 β -HSD), s'est révélé significativement plus élevé dans le groupe clinique. De plus, dans le groupe clinique, aucun lien n'a été trouvé entre la sévérité des symptômes dépressifs, la présence de traumatismes à l'enfance ou les traits de personnalité limite et les concentrations de glucocorticoïdes capillaires. La deuxième étude, réalisée auprès d'un échantillon communautaire de 123 adolescents (64 filles et 59 garçons âgés de 14 à 15 ans), explore les associations entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes dépressifs et anxieux ainsi que l'effet modérateur du sexe sur ces relations. Les résultats indiquent l'absence d'association chez les garçons, mais révèlent une association positive entre les concentrations de cortisone et les symptômes dépressifs chez les filles. Ces résultats mettent en lumière d'importantes différences selon le sexe dans les mécanismes de régulation du stress et leurs liens avec les symptômes internalisés. Dans l'ensemble, cette thèse souligne la complexité des liens entre le stress chronique et les troubles internalisés à l'adolescence. Elle met en évidence la pertinence d'examiner conjointement le cortisol, la cortisone et leur ratio, tout en tenant compte du sexe et du contexte à l'étude (échantillon clinique ou communautaire). Ces travaux ouvrent la voie à des études longitudinales permettant de mieux comprendre le rôle du système de stress dans le développement des troubles internalisés, et, éventuellement, de guider des stratégies d'intervention plus ciblées.

Mots clés : adolescence, axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien, glucocorticoïdes capillaires, cortisol capillaire, cortisone capillaire, ratio cortisol/cortisone, symptômes internalisés, dépression, anxiété, différences sexuelles.

ABSTRACT

Internalizing disorders, such as major depressive disorder and anxiety disorders, appear during adolescence, a particularly stressful period marked by biological, psychological, and social changes. These disorders are twice as common in girls as in boys and are associated with dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which controls the production of glucocorticoids, including cortisol and cortisone. These hormones can be measured in hair, providing an indication of glucocorticoid concentrations accumulated over months. However, the scientific literature remains mixed on the links between hair glucocorticoid concentrations and internalizing symptoms in adolescence. This thesis aims to explore these links in greater depth through two scientific studies. The first study, conducted among 74 adolescent girls (aged 12 to 19), compares hair cortisol and cortisone concentrations, as well as their ratio, between a group of adolescent girls diagnosed with depression (41 girls) and a comparison group without a diagnosis (33 girls). The results show no significant difference between the groups in terms of hair cortisol or cortisone concentrations. However, the cortisol/cortisone ratio, a potential indicator of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) enzyme activity, was significantly higher in the clinical group. Furthermore, in the clinical group, no link was found between the severity of depressive symptoms, the presence of childhood trauma, or borderline personality traits and hair glucocorticoid concentrations. The second study, conducted on a community sample of 123 adolescents (64 girls and 59 boys aged 14 to 15), explores the associations between capillary glucocorticoids and depressive and anxiety symptoms, as well as the moderating effect of sex on these relationships. The results indicate no association in boys, but reveal a positive association between cortisol concentrations and depressive symptoms in girls. These findings highlight important sex differences in stress regulation mechanisms and their links to internalizing symptoms. Overall, this thesis highlights the complexity of the links between chronic stress and internalizing disorders in adolescence. It highlights the relevance of examining cortisol, cortisone, and their ratio together, while taking into account sex and the context under study (clinical or community sample). This work paves the way for longitudinal studies to better understand the role of the stress system in the development of internalizing disorders and, eventually, to guide more targeted intervention strategies.

Keywords : adolescence, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hair glucocorticoids, hair cortisol, hair cortisone, cortisol/cortisone ratio, internalizing symptoms, depression, anxiety, sex differences.

INTRODUCTION

Les troubles de santé mentale représentent 13 % du fardeau des maladies dans le monde (Kieling *et al.*, 2024 ; Vigo *et al.*, 2016 ; Vos *et al.*, 2015). Parmi les 20 principales causes de ce fardeau mondial se trouvent le trouble dépressif majeur en 2^e position et les troubles anxieux en 7^e position (Lu *et al.*, 2024; Vos *et al.*, 2015). L'adolescence est un moment clé quant au développement de ces problèmes de santé mentale liés au stress, étant donné les nombreux changements physiques et psychosociaux vécus lors de la puberté (Keyes et Platt, 2024 ; Rao et Chen, 2022 ; Shorey *et al.*, 2022). Mondialement, le taux de prévalence des troubles de santé mentale dans la population adolescente est de 13 %, dont 2,6 % pour la dépression et 6,5 % pour les troubles anxieux (Keyes et Platt, 2024 ; Kieling *et al.*, 2024). De plus, une augmentation des symptômes de type dépressifs et anxieux, aussi appelés symptômes internalisés, a été recensée au cours des trois dernières décennies chez les jeunes (Blomqvist *et al.*, 2019 ; Fitzgerald *et al.*, 2025 ; Kieling *et al.*, 2024 ; Polanczyk *et al.*, 2015). On rapporte d'ailleurs qu'un.e adolescent.e sur cinq souffrirait d'un problème de santé mentale qui persistera à l'âge adulte, ce qui peut être associé à des difficultés émotionnelles et sociales (Keyes et Platt, 2024 ; Lee *et al.*, 2014). L'adolescence marque aussi le commencement de différences sexuelles quant à la prévalence des problèmes internalisés, tels que la dépression et l'anxiété, qui se voit deux fois plus élevée chez les filles que chez les garçons (Alloy *et al.*, 2016 ; Fitzgerald *et al.*, 2025). D'ailleurs, une récente revue de la littérature rapporte que l'augmentation des symptômes internalisés observés chez les jeunes serait plus importante chez les adolescentes que chez les adolescents (Keyes et Platt, 2024).

L'émergence et le maintien des symptômes liés aux troubles internalisés ont été associés au stress chronique (Vives *et al.*, 2015). Lors de situations stressantes, l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS) déclenche une cascade hormonale qui initie la production et la régulation des glucocorticoïdes (cortisol et cortisone). Le cortisol, qui est le produit final de cette cascade hormonale, a principalement été étudié et est reconnu comme étant un biomarqueur du stress (Brown et Brown, 1994 ; Koss et Gunnar, 2018). La cortisone, qui est un métabolite du cortisol, pourrait également être utile dans l'étude du système de stress, car elle permet d'obtenir une mesure plus juste de l'impact de la présence à long terme des glucocorticoïdes dans le corps. En effet, la mesure de cortisone fournit un indicateur de la quantité de cortisol inactif, ce qui donne un meilleur portrait du niveau de cortisol systémique (Rippe *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2013 ; Staufienbiel *et al.*, 2015). Bien qu'il existe plusieurs façons de mesurer le niveau de glucocorticoïdes d'une personne, la plus étudiée est celle utilisant des échantillons de salive (Herbert,

2013). Par contre, au cours des vingt dernières années, un nombre grandissant d'études se penchent sur l'utilisation d'échantillons de cheveux, car le niveau de glucocorticoïdes s'y retrouvant permet d'avoir un index de sécrétion à long terme de ces hormones, contrairement à la salive, qui elle indique une concentration aiguë (Kirschbaum, 2024 ; Koss et Gunnar, 2018 ; Meyer et Novak, 2021 ; Short *et al.*, 2016 ; Vives *et al.*, 2015). En effet, puisque les cheveux poussent à un rythme d'environ un centimètre par mois, l'échantillon de cheveux collecté nous permet d'avoir une mesure de stress biologique rétrospective et cumulative (Kirschbaum, 2024 ; Stalder *et al.*, 2017). Cela revêt un avantage important puisqu'il permet d'étudier le lien entre la sécrétion à long terme des glucocorticoïdes et les symptômes liés aux psychopathologies, comme le trouble dépressif majeur et les troubles anxieux, où le stress chronique est un enjeu central (Meyer et Novak, 2021 ; Vives *et al.*, 2015).

Plusieurs études montrent que la dérégulation de l'axe HPS serait liée à certaines problématiques de santé mentale, comme la dépression et les troubles anxieux chez les enfants et les adultes (Greff *et al.*, 2019 ; Staufenbiel *et al.*, 2013 ; Vives *et al.*, 2015). Par contre, la littérature scientifique n'indique pas de consensus clair quant à la relation entre les concentrations de cortisol et de cortisone ainsi que les symptômes internalisés dans la population adolescente. Par ailleurs, malgré la grande comorbidité existante entre la dépression et l'anxiété (Hankin *et al.*, 2016 ; Lamers *et al.*, 2011 ; Melton *et al.*, 2016), il semblerait que la direction du lien avec la concentration de cortisol diffère (Vives *et al.*, 2015). En ce qui concerne la concentration de cortisone comme un indicateur de santé mentale, très peu d'études se seraient penchées sur le sujet, et encore moins chez les jeunes. Pourtant, une récente étude aurait trouvé une association entre les niveaux de cortisone et l'exposition au stress chez des enfants (Molenaar *et al.*, 2019). Ce lien n'aurait pas été trouvé pour les niveaux de cortisol, d'où l'importance d'étudier les deux hormones. Par ailleurs, certaines études ont trouvé un effet modérateur du sexe sur la relation entre la concentration de glucocorticoïdes dans les cheveux et les troubles internalisés. La direction du lien n'est pas encore claire, alors que certaines études trouvent ce lien uniquement chez les filles et que d'autres le rapportent autant chez les filles que chez les garçons (Gray *et al.*, 2018 ; Keyes et Platt, 2024 ; Koss et Gunnar, 2018 ; Masselink *et al.*, 2018). Ainsi, il est non seulement important d'étudier l'effet principal du sexe, mais aussi son rôle modérateur dans l'association entre les glucocorticoïdes et les troubles internalisés, afin de mieux comprendre les différences sexuelles existantes dans la prévalence de ces troubles.

À ce jour, il est de plus en plus reconnu que le cortisol joue un rôle important dans les troubles internalisés et dans le maintien de leur symptomatologie en population clinique. Par contre, le consensus n'est pas clair quant à son lien avec les symptômes internalisés dans la population générale, information importante étant donné l'augmentation des symptômes internalisés chez les jeunes et l'impact néfaste de la sécrétion chronique d'hormones de stress (Blomqvist *et al.*, 2019 ; Keyes et Platt, 2024 ; Rao et Chen, 2022 ; Sisk et Gee, 2022). Quant à la cortisone, très peu d'études se sont penchées sur son lien avec les symptômes internalisés, autant en population clinique qu'en population générale. Pourtant, étudiée conjointement avec le cortisol, la concentration de cortisone permet d'obtenir une mesure plus spécifique de l'impact de la présence chronique des glucocorticoïdes dans le corps (Keyes et Platt, 2024 ; Koss et Gunnar, 2018 ; Meyer et Novak, 2021). Par le biais de deux articles scientifiques, la présente thèse s'intéressera à ces questions pour lesquelles la littérature scientifique actuelle n'a pas de réponse.

CHAPITRE 1

RECENSION DES ÉCRITS

1.1 L'adolescence : les symptômes et les troubles internalisés

L'adolescence est la phase développementale entre l'enfance et l'âge adulte. Sa définition fait continuellement l'objet de débat dans la littérature scientifique, étant donné qu'elle doit prendre en compte des éléments biologiques, sociaux et culturels. Les chercheurs dans le domaine se sont longtemps entendus pour dire que le début de l'adolescence concordait avec le déclenchement de la puberté et de la cascade hormonale associée, provoquant de nombreux changements physiques, psychologiques et sociaux (Keyes et Platt, 2024 ; Rao et Chen, 2022 ; Sawyer *et al.*, 2018 ; Shorey *et al.*, 2022). L'adolescence marque le début d'une réorganisation cérébrale, le cerveau étant exposé à de nouvelles situations sociales qui façonnent l'identité et les capacités de mentalisation (ex., cognition sociale) des adolescent.es (Blakemore, 2012). Cependant, avec la puberté qui se déclenche de plus en plus tôt, et ce, surtout chez les filles, les chercheurs remettent en question l'étendue de cette période développementale charnière pour le développement cérébral et la régulation hormonale (Kuehner, 2017 ; Sawyer *et al.*, 2018). Une récente définition a émergé, rapportant que l'adolescence est une période qui s'étend de l'âge de 10 à 24 ans, s'alignant davantage avec la réalité contemporaine (voir figure 1.1, Sawyer *et al.*, 2018). Cette tranche d'âge représente davantage les nouveaux rôles sociaux des adolescent.es et jeunes adultes ainsi qu'une transition plus tardive à l'âge adulte (ex., l'âge des unions plus tardives, le nombre d'années d'études qui augmente). Aussi, cette nouvelle définition de l'adolescence correspond davantage aux phases de maturation neurocognitive, comme l'élagage synaptique et la myélinisation (Sawyer *et al.*, 2018). La transition entre l'enfance et l'âge adulte engendre son lot de facteurs de stress (ex., performance scolaire, développement social et identitaire) et peut avoir une influence significative sur le développement de psychopathologies (McGorry *et al.*, 2024).

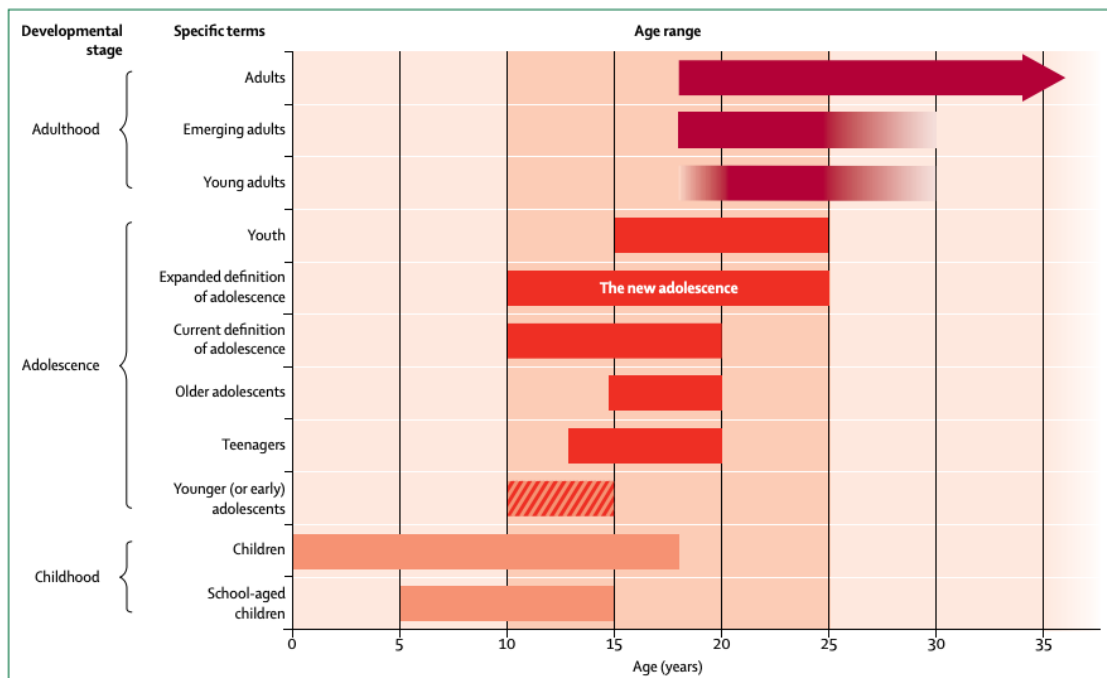
À travers le monde, les troubles dépressifs et anxieux, aussi appelés troubles internalisés, sont les plus prévalents dans la population adolescente, avec un taux de 2,6 % pour les troubles dépressifs et de 6,5 % pour les troubles anxieux (Keyes et Platt, 2024 ; Kieling *et al.*, 2024 ; Polanczyk *et al.*, 2015). Le trouble dépressif majeur fait partie des troubles dépressifs. Il se caractérise par un épisode dépressif d'une durée d'au moins deux semaines qui affecte significativement le fonctionnement et qui inclut une humeur dépressive (être déprimé, triste, découragé) et/ou une perte d'intérêt ou de plaisir. Chez les adolescent.es, une irritabilité peut également s'ajouter au portrait clinique. Afin de poser le diagnostic, au moins quatre

symptômes additionnels doivent être présents : changement significatif du niveau d'appétit ou du poids, changement du niveau d'hygiène de sommeil et de l'activité psychomotrice, diminution de l'énergie, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, difficulté à penser, difficulté à se concentrer et à prendre une décision, pensées de mort, idées suicidaires, tentative de suicide ou plan de passage à l'acte (Guelfi *et al.*, 2023). Quant aux troubles anxieux, ils partagent des peurs et anxiétés excessives qui entraînent des comportements engendrant une détresse marquée et une altération du fonctionnement. Les troubles suivants s'inscrivent dans cette catégorie : les phobies spécifiques (ex., animaux, environnement naturel, sang-injection-blessure ou autres situations); l'anxiété sociale (ex., peur du regard de l'autre); le trouble panique (ex., peur de faire une attaque de panique et de ses symptômes); l'agoraphobie (ex., peur de ne pas pouvoir s'échapper en cas d'attaque de panique); le trouble d'anxiété généralisée (ex., inquiétudes excessives à propos de plusieurs aspects de la vie; American Psychiatric Association, 2013; Guelfi *et al.*, 2023). Bien que la symptomatologie de ces deux troubles soit différente, les deux peuvent se regrouper sous la catégorie des troubles internalisés, étant donné qu'ils se caractérisent par une détresse psychologique tournée vers le soi (Melton *et al.*, 2016). En population clinique, la sévérité des symptômes internalisés semble être liée à un moins bon fonctionnement global, à plus de détresse et à une plus grande chronicité des symptômes (Melton *et al.*, 2016). Il importe d'étudier conjointement le trouble dépressif majeur et les troubles anxieux, étant donné la grande comorbidité des troubles internalisés, et ce, indépendamment de l'âge (Hankin *et al.*, 2016 ; Lamers *et al.*, 2011 ; Melton *et al.*, 2016). Chez les adultes, une étude de cohorte rapporte que deux personnes sur trois qui avaient un diagnostic de dépression recevaient également un diagnostic de troubles anxieux. Pareillement, parmi les individus ayant un diagnostic de trouble anxieux, les deux tiers recevaient un diagnostic de dépression subséquemment (Lamers *et al.*, 2011). Dans cette étude sur la comorbidité, utilisant une cohorte de 2981 adultes (Netherlands Study of Depression and Anxiety), 57% des cas avaient reçu un diagnostic de trouble anxieux avant le diagnostic de trouble dépressif majeur (Lamers *et al.*, 2011). Chez les enfants et les adolescent.es, une recension systématique de la littérature, composée de 115 études, souligne que 95 % des jeunes ayant un diagnostic dépression auraient un diagnostic psychiatrique comorbide, les troubles anxieux étant en tête de liste à 17,2 % (Melton *et al.*, 2016). Il existe aussi d'autres comorbidités fréquentes avec les troubles internalisés, comme les troubles alimentaires, le trouble de stress post-traumatique et les troubles de personnalité (Guelfi *et al.*, 2023 ; Keyes et Platt, 2024 ; Melton *et al.*, 2016 ; Sharp et Fonagy, 2015). Ainsi, un diagnostic de troubles internalisés tôt dans la vie peut avoir des répercussions importantes sur la trajectoire développementale des adolescent.es. D'ailleurs, la présence et la sévérité des symptômes internalisés (soit les symptômes dépressifs et anxieux) se voient en hausse chez les jeunes avec et sans

diagnostic de troubles internalisés (Blomqvist *et al.*, 2019 ; Fitzgerald *et al.*, 2025 ; Keyes et Platt, 2024 ; Kieling *et al.*, 2024). Au-delà du cadre diagnostique, il existe la présence de ces symptômes dans la population générale adolescente, qui se manifestent sur un continuum. En effet, les symptômes dépressifs et anxieux sont similaires à ceux présents dans les troubles internalisés, mais à un degré d'intensité moindre et surtout avec l'absence d'une altération significative du fonctionnement global du jeune (American Psychiatric Association, 2013). En population communautaire, la sévérité des symptômes internalisés serait associée à une augmentation du risque de développer une psychopathologie à l'âge adulte, entre autres par des difficultés marquées de régulation émotionnelle et un impact sur les relations sociales (Keyes et Platt, 2024 ; Lee *et al.*, 2014 ; Melton *et al.*, 2016). Ainsi, considérant la chronicité importante des symptômes internalisés, il apparaît essentiel d'identifier davantage les facteurs qui sont liés à leur apparition et leur maintien, afin de limiter leurs impacts sur le développement et le fonctionnement psychosocial.

Figure 1.1 Les différentes phases développementales à travers le temps

Définitions des différentes phases développementales à travers le temps (tirée de Sawyer *et al.*, 2018). Figure reproduite avec permission.



1.1.1 Autres variables psychologiques liées aux troubles internalisés à l'adolescence

Afin de mieux comprendre la complexité et l'hétérogénéité des portraits cliniques des troubles internalisés à l'adolescence, il est important d'explorer certaines variables psychologiques qui pourraient aider à expliquer davantage les différences individuelles retrouvées. Parmi celles-ci se trouve la présence de trauma à l'enfance. L'exposition à un trauma tôt dans l'enfance, comme des abus physiques, psychologiques ou sexuels, est un des plus grands facteurs de risque pour le développement des troubles dépressifs et anxieux à l'âge adulte (Chu *et al.*, 2013). Les traumatismes à l'enfance peuvent avoir des répercussions sur le développement des parties du cerveau liées à la régulation émotionnelle, ce qui peut augmenter le risque de développer des psychopathologies, comme la dépression ou l'anxiété (Marusak *et al.*, 2015). De plus, l'exposition traumatique à l'enfance peut entraîner des anomalies quant à la régulation du stress et des hormones qui en découlent (Kuhlman *et al.*, 2015).

La personnalité, plus précisément les traits de personnalité limite, est une autre variable psychologique pertinente à prendre en compte lorsqu'il est question de l'étude des troubles internalisés, car l'adolescence est aussi une période sensible à l'apparition de traits de personnalité limite, qui sont également associés à une altération de l'axe HPS (Le Bøeuf *et al.*, 2021 ; Sharp et Wall, 2018). La symptomatologie d'un trouble de la personnalité limite peut se présenter sous forme de peur de l'abandon, de relations interpersonnelles intenses et instables ainsi que d'impulsivité et de difficultés de régulation émotionnelle (American Psychiatric Association, 2013). Ces symptômes se distinguent de ceux d'un.e adolescent.e typique par leur intensité (Sharp et Fonagy, 2015). D'ailleurs, il a été rapporté que la présence de troubles internalisés, dont le trouble dépressif majeur et l'anxiété, est associée à une augmentation des traits de personnalité limite pendant l'adolescence et que ce lien est maintenu à l'âge adulte (Le Bøeuf *et al.*, 2021 ; Sharp et Fonagy, 2015 ; Sharp et Wall, 2018).

1.2 Les troubles internalisés et les différences sexuelles à l'adolescence

De façon générale, les femmes ont deux fois plus de risque de développer un trouble internalisé au cours de leur vie que les hommes (Keyes et Platt, 2024 ; Kuehner, 2017 ; Morken *et al.*, 2023 ; Salk *et al.*, 2017). Cette différence de prévalence des troubles internalisés débute à la puberté, vers l'âge de 13 ans (Alloy *et al.*, 2016). La grande majorité des écrits montre que la prévalence d'un trouble internalisé se voit augmentée chez les adolescentes, avec un ratio de 2 : 1 (filles : garçons), différence qui persistera à l'âge adulte (Alloy *et al.*, 2016 ; Kuehner, 2017). Plusieurs cherchent à expliquer ce phénomène, puisqu'avant la puberté, aucune différence importante entre les filles et les garçons n'est relevée selon une récente revue

systématique de la littérature (Keyes et Platt, 2024). Il existe plusieurs hypothèses, incluant des facteurs intra et inter-individuels (ex., facteurs génétiques, hormonaux, psychologiques, sociaux et environnementaux). Il est important de souligner que les différences observées peuvent probablement être attribuées non seulement à des facteurs liés au sexe (caractéristique davantage biologique), mais également au genre (caractéristique davantage sociale liée à l'identité et aux rôles de genre). En effet, bien que les influences biologiques puissent contribuer à la vulnérabilité aux troubles internalisés, les facteurs liés au genre, comme la socialisation et les normes culturelles, peuvent grandement influencer la régulation émotionnelle et la perception des situations stressantes (Christiansen *et al.*, 2022 ; Simonson *et al.*, 2011 ; Singh et Wendt, 2024). Toutefois, la majorité des études emploient ces deux construits de façon interchangeable, ce qui rend difficile de bien isoler l'apport individuel et interactif de ces variables. Dans le cadre de la présente thèse, le terme "différence sexuelle" est utilisé, puisque les deux études qui en découlent ont considéré le sexe assigné à la naissance.

La puberté semble jouer un rôle clé pour expliquer la différence de prévalence des troubles internalisés entre les filles et les garçons (Keyes et Platt, 2024). Bien que ce ne soit pas une cause directe, le statut pubertaire semble avoir un lien avec l'apparition des symptômes internalisés à l'adolescence, et ce, particulièrement chez les adolescentes (Keyes et Platt, 2024 ; Kuehner, 2017 ; Marceau *et al.*, 2015). D'une part, les adolescentes tendent à amorcer leur puberté plus tôt que les adolescents. Cela les expose plus précocement aux changements morphologiques (ex., acné, prise de poids, poitrine plus prononcée) associés à cette période, qui découlent de l'augmentation drastique de la sécrétion d'hormones sexuelles (ex., progestérone, estradiol, testostérone) et qui peuvent être des stressors importants (Keyes et Platt, 2024). D'autre part, les adolescentes qui vivent ces transformations physiques plus tôt comparativement à leurs pairs féminins sont aussi davantage à risque de développer des symptômes internalisés, influençant négativement l'image corporelle, les interactions sociales et la régulation émotionnelle (Kuehner, 2017). Par contre, davantage d'études sont nécessaires afin d'expliquer les liens qui existent entre les différences sexuelles, les symptômes internalisés et le stress chez les jeunes, autant en population clinique que communautaire.

D'autres facteurs peuvent contribuer à la vulnérabilité accrue aux troubles internalisés chez les filles à l'adolescence. L'une des hypothèses avancées est celle de la sensibilité aux événements stressants (Kuehner, 2017). Durant l'adolescence, les régions cérébrales et les mécanismes sous-jacents à la régulation du stress se réorganisent en raison des changements hormonaux et biologiques (Keyes et Platt,

2024 ; Lee *et al.*, 2014). Cette hypothèse suggère que les filles et les garçons ont des réponses physiologiques et émotionnelles (régulation émotionnelle) différentes face à un stresser et que ces différences émergent à l'adolescence, où les parties du cerveau en lien avec la régulation des émotions et du stress se réorganisent en fonction des interactions sociales plus nombreuses vécues à cet âge. Les stratégies de régulation émotionnelle utilisées en réponse à une situation stressante pourraient aussi contribuer aux différences sexuelles observées quant à la prévalence des troubles internalisés, particulièrement en ce qui concerne le trouble dépressif majeur (Kuehner, 2017 ; Watkins et Roberts, 2020). Par exemple, la rumination est une stratégie de régulation émotionnelle qui a été fréquemment étudiée. La rumination est une tendance à répéter, de façon prolongée et récurrente, des pensées négatives par rapport à soi, aux autres ou à des situations ayant fait vivre des émotions intenses ou difficiles, et ce, sans prendre action (Watkins et Roberts, 2020). En effet, l'utilisation fréquente de la rumination a été associée à une augmentation des symptômes dépressifs et à un diagnostic de trouble dépressif majeur plus tard (Kököneyi *et al.*, 2024 ; Kuehner, 2017). Il a été montré que les adolescentes ont davantage recours à cette stratégie que les adolescents, et que cela pouvait partiellement contribuer au fait qu'à partir de l'adolescence, et à travers le temps, les filles développeraient davantage de symptômes dépressifs (Johnson et Whisman, 2013 ; Kuehner, 2017 ; Simonson *et al.*, 2011). Le type de situations stressantes auxquelles les jeunes sont exposés et leur réaction différentielle à celles-ci peuvent aussi contribuer aux différences rapportées. Par exemple, les filles seraient plus sensibles aux stressors interpersonnels (ex., en lien avec les pairs ou la famille) que les garçons (Kuehner, 2017 ; Lee *et al.*, 2014 ; Oldehinkel et Bouma, 2011). Certaines études rapportent que les associations positives entre les événements stressants, plus particulièrement les événements interpersonnels, comme les conflits familiaux (ex., divorce des parents), et la dépression sont plus robustes chez les adolescentes que chez les adolescents (Oldehinkel et Bouma, 2011). Plus précisément, l'étude de cohorte TRAILS (TRacking Adolscents' Individual Lives Study), menée aux Pays-Bas, a suivi un échantillon de 2084 adolescent.es et a révélé des associations plus fortes entre la perte de relations sociales et les problèmes internalisés chez les adolescentes que chez les adolescents (Bakker *et al.*, 2010). Bakker et collaborateurs (2010) expliquent ces résultats par le fait que les filles semblent être plus affectées par les changements dyadiques amicales que les garçons.

1.3 La réponse physiologique de stress en population clinique et communautaire

1.3.1 L'axe HPS et les glucocorticoïdes

La dérégulation de l'axe HPS a été proposée comme un des mécanismes physiologiques sous-jacents aux troubles dépressifs et anxieux (Gerritsen *et al.*, 2019 ; Staufienbiel *et al.*, 2013). Tout d'abord, il importe de détailler le fonctionnement de cet axe afin de mieux comprendre son lien avec les troubles internalisés. L'axe HPS a pour fonction de relier le système nerveux et le système endocrinien en produisant et régulant les hormones de stress, dont les glucocorticoïdes, lors de situations perçues comme stressantes. Les glucocorticoïdes, soit le cortisol et la cortisone chez l'humain, sont le produit d'une cascade hormonale (Brown et Brown, 1994 ; Koss et Gunnar, 2018). En effet, lors d'une situation stressante, l'hypothalamus, région du cerveau modulant plusieurs hormones, s'active et sécrète la corticotrophine (CRH, de l'anglais « *corticotropin releasing hormone* »). Une fois sécrétée, la CRH active une autre région du cerveau, la glande pituitaire, qui elle sécrète l'adrénocorticotrophine (ACTH) dans la circulation sanguine. Le cortisol, principal biomarqueur d'une réponse de stress, est libéré lorsque l'ACTH atteint ses récepteurs sur les glandes surrénales. Une fois que les glandes surrénales ont produit le cortisol, une partie de cette hormone est métabolisée en cortisone par l'enzyme 11-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase (11 β -HSD) de type 2, devenant un métabolite inactif. La cortisone peut ensuite se retransformer en cortisol par l'enzyme 11 β -HSD de type 1 (Koss et Gunnar, 2018 ; Meyer et Novak, 2021 ; Rippe *et al.*, 2016). Ce mécanisme de transformation de cortisone en cortisol se produit continuellement dans le corps, mais à un rythme plus lent, ce qui explique la présence d'un niveau plus élevé de cortisone dans la circulation sanguine (Rippe *et al.*, 2016 ; Zhang *et al.*, 2017). Puisque les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiennes, elles ont la capacité de passer la barrière hématoencéphalique afin de remonter de la circulation sanguine périphérique au cerveau. Les glucocorticoïdes se lient aux récepteurs de l'hypothalamus et de la pituitaire, ce qui permet à la boucle de rétroaction négative d'exercer son effet, en diminuant la sécrétion de CRH et d'ACTH pour cesser la réponse de stress (Brown et Brown, 1994 ; Dallman, 2005 ; Koss et Gunnar, 2018). La cortisone semble être de plus en plus reconnue comme un biomarqueur permettant d'avoir une meilleure représentation des niveaux systémiques de glucocorticoïdes (Rippe *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2013). D'ailleurs, certains chercheurs ont avancé l'hypothèse que des niveaux élevés de cortisol pourraient être expliqués par une diminution de la conversion du cortisol en cortisone plutôt qu'une augmentation de la production de cortisol en soi (Zhang *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2017). Lorsqu'elles sont étudiées conjointement, les concentrations de cortisol et de cortisone capillaires offrent des informations sur l'équilibre entre le cortisol actif et inactif, avec leur ratio servant de proxy à l'activité des enzymes 11 β -HSD (types 1 et 2) (Meyer et Novak, 2021 ; Molenaar *et al.*, 2019 ; Rippe *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2013 ;

Staufenbiel *et al.*, 2015). Ainsi, les niveaux de cortisol et de cortisone permettent d'avoir un portrait plus juste et plus spécifique de la régulation des hormones de stress (Molenaar *et al.*, 2019 ; Rippe *et al.*, 2016).

Il existe plusieurs façons de mesurer les niveaux de glucocorticoïdes d'une personne. La méthode la plus utilisée est celle des échantillons de salive, qui quantifie les niveaux aigus de glucocorticoïdes (Herbert, 2013). La sécrétion des glucocorticoïdes suit un rythme circadien, où les niveaux de glucocorticoïdes sont plus élevés vers la fin de la période de sommeil et continuent d'augmenter jusqu'au point le plus élevé, à peu près 30 à 40 minutes après le réveil (Brown & Brown, 1994; Zhang *et al.*, 2017). Cette augmentation marquée suite au réveil se nomme la réponse de cortisol au réveil (Brown et Brown, 1994). Par la suite, les niveaux de glucocorticoïdes diminuent rapidement au courant de la matinée et continuent tranquillement de descendre jusqu'au point le plus faible, soit en soirée. Les échantillons de salive collectés à différents moments de la journée représentent l'activité basale de l'axe HPS. Les niveaux de glucocorticoïdes diffèrent selon le moment de la journée (ex., l'avant-midi ou l'après-midi) où l'échantillon de salive est collecté (Guerry & Hastings, 2011; Koss & Gunnar, 2018; Zhang *et al.*, 2017). Une autre façon de quantifier les niveaux immédiats de glucocorticoïdes est la mesure réactive du stress. Celle-ci est mesurée à l'aide d'échantillons de salive collectés immédiatement avant et après avoir été exposé à un stresser. Les mesures d'activité basale et réactive de l'axe HPS ont permis aux chercheurs d'étudier le lien entre les réponses de stress aiguës et les troubles internalisés (Guerry et Hastings, 2011).

Cependant, la chronicité des symptômes internalisés est un enjeu majeur dans les troubles dépressifs et anxieux, d'où la nécessité d'une mesure de stress qui reflète aussi l'impact des glucocorticoïdes à long terme. Un nombre grandissant d'études se penchent sur l'utilisation d'échantillons de cheveux afin de quantifier les niveaux de glucocorticoïdes (Meyer et Novak, 2021). En effet, étant donné que les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiennes, elles s'accumulent dans les cheveux en raison de leur diffusion depuis la circulation sanguine dans les cellules des follicules pileux (Gerritsen *et al.*, 2019 ; Greff *et al.*, 2019 ; Kirschbaum, 2024 ; Meyer et Novak, 2021 ; Short *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2017 ; Vives *et al.*, 2015). Une mesure validée de trois centimètres reflète l'accumulation de glucocorticoïdes des trois derniers mois (Stalder *et al.*, 2017). Ainsi, l'utilisation des échantillons de cheveux revêt un avantage méthodologique important, puisque, même si la mesure des symptômes internalisés est prise au même moment que l'échantillon de cheveux, ce dernier représente une sécrétion cumulative des hormones de stress, comparativement à la salive qui représente la sécrétion immédiate. Ainsi, cette nuance permet d'observer la relation entre les symptômes internalisés et la sécrétion à long terme d'hormones de stress.

1.3.2 Enjeux méthodologiques en lien avec les échantillons de cheveux et les concentrations de glucocorticoïdes

Depuis plus de vingt ans, l'utilisation d'échantillons de cheveux a gagné en popularité afin de mesurer les concentrations de différentes hormones, dont les glucocorticoïdes (Grafinger *et al.*, 2024 ; Kirschbaum, 2024 ; Meyer et Novak, 2021 ; Stalder *et al.*, 2017). Il existe donc des variabilités méthodologiques à prendre en considération lors de la collecte de tels échantillons (Gerritsen *et al.*, 2019 ; Guerry et Hastings, 2011 ; Lopez-Duran *et al.*, 2009 ; Martins-Silva *et al.*, 2024 ; Meyer et Novak, 2021 ; Staufenbiel *et al.*, 2013 ; Vives *et al.*, 2015).

Tout d'abord, l'avantage méthodologique de l'utilisation des échantillons de cheveux dans l'étude des troubles internalisés est basé sur des études qui postulent que les cheveux poussent à un rythme d'environ un centimètre par mois. Cela signifie que le centimètre le plus proche du cuir chevelu représente l'accumulation des glucocorticoïdes du dernier mois (Koss et Gunnar, 2018 ; Meyer et Novak, 2021 ; Stalder *et al.*, 2017). De façon générale, les études utilisent des échantillons de cheveux de 1 cm ou de 3 cm, bien que certaines études peuvent utiliser des échantillons de six centimètres, qui représenteraient l'accumulation de glucocorticoïdes des six derniers mois (Koss et Gunnar, 2018 ; Stalder *et al.*, 2017). Cependant, une méta-analyse révèle une diminution significative du niveau de cortisol de 29 % entre les trois premiers centimètres de cheveux et les trois prochains centimètres dans un échantillon de six centimètres de cheveux, suggérant ainsi une mesure plus fiable lors de l'utilisation d'un échantillon d'une longueur maximale de trois cm (Stalder *et al.*, 2017). En effet, il existerait un effet de dégradation (*wash-out effect*). Les segments de cheveux les plus éloignés du cuir chevelu, comme les trois derniers centimètres dans un échantillon de six centimètres, seraient exposés plus longtemps à des facteurs environnementaux (ex., soleil, eau, produits capillaires) comparativement aux segments plus proches du cuir chevelu. Ceci entraînerait une diminution progressive des concentrations de glucocorticoïdes (Stalder *et al.*, 2017). Par ailleurs, un débat dans la littérature scientifique actuelle est mis de l'avant concernant la précision de la mesure du rythme de croissance des cheveux. Des variations individuelles, telles que la texture des cheveux, le type de cheveux et les facteurs environnementaux (ex., exposition marquée au soleil ou à l'eau), peuvent influencer le rythme de croissance, ce qui signifie qu'un échantillon de 3 cm ne reflète pas nécessairement l'accumulation des trois derniers mois (LeBeau *et al.*, 2011 ; Schindler-Gmelch *et al.*, 2024). Par contre, des études ont tout de même montré que les concentrations de cortisol dans les échantillons de cheveux sont corrélées avec celles du cortisol basal dans la salive sur une même fenêtre temporelle (D'Anna-Hernandez *et al.*, 2011; Faresjö *et al.*, 2023; Short *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017).

Ainsi, bien que certains facteurs méthodologiques puissent affecter la précision de la mesure, les échantillons de cheveux s'avèrent tout de même une mesure fiable pour évaluer l'accumulation des glucocorticoïdes à plus long terme. Il est néanmoins important de considérer ces nuances dans de futures études (Martins-Silva *et al.*, 2024).

Ensuite, plusieurs études, revues systématiques de la littérature et méta-analyses ont mis en lumière l'importance de considérer certaines covariables lors de l'étude des concentrations de glucocorticoïdes issues des échantillons de cheveux (Gray *et al.*, 2018 ; Rippe *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2017 ; Staufenbiel *et al.*, 2013, 2015 ; Vives *et al.*, 2015). Parmi ces covariables se trouvent : l'âge, le sexe, le groupe ethnique, l'indice de masse corporelle, les traitements capillaires (ex., teinture, décoloration), la fréquence de lavage des cheveux, la saison où l'échantillon a été collecté, la prise de médication (incluant les contraceptifs hormonaux). Étant donné l'hypothèse de la nature cumulative de la mesure de cheveux, il est important de considérer les variables qui peuvent influencer les concentrations de glucocorticoïdes et qui pourraient aussi expliquer la grande hétérogénéité des résultats rapportés dans la littérature actuelle (Stalder *et al.*, 2017).

1.3.3 Les concentrations de glucocorticoïdes et les symptômes internalisés : populations cliniques et communautaires

1.3.3.1 Les concentrations de glucocorticoïdes salivaires

Plusieurs chercheurs ont étudié le lien entre les troubles internalisés et les glucocorticoïdes chez les jeunes et la majorité des études ont utilisé le cortisol salivaire pour quantifier l'activité de l'axe HPS, montrant ainsi que les associations entre les symptômes dépressifs, les symptômes anxieux et les niveaux de glucocorticoïdes ne sont pas les mêmes.

En population clinique, chez des adolescent.es avec un diagnostic de dépression, une réponse élevée de cortisol au réveil était associée à l'apparition de nouveaux épisodes de dépression un an plus tard (Adam *et al.*, 2010 ; Lopez-Duran *et al.*, 2009). De plus, deux revues de la littérature rapportent que les adolescent.es ayant un diagnostic de dépression semblent avoir des niveaux de cortisol basal plus élevés que les adolescent.es sans diagnostic (Dedovic et Ngiam, 2015 ; Koss et Gunnar, 2018). Les liens entre les concentrations de cortisol salivaire et les troubles anxieux ont moins été étudiés chez les jeunes. Cependant, une méta-analyse de 64 études (chez des participant.es âgés de 10 à 40 ans) suggère que les

femmes avec un diagnostic de troubles anxieux ont des niveaux de cortisol basal plus faibles comparativement à un groupe contrôle, et que cette différence n'est pas retrouvée chez les hommes (Zorn *et al.*, 2017).

En population communautaire (sans diagnostic clinique), une étude a montré que plus les niveaux de symptômes dépressifs sont élevés, plus les concentrations de cortisol salivaire en soirée sont élevées, et ce, indépendamment du sexe (Van den Bergh et Van Calster, 2009). Une méta-analyse rapporte que des concentrations de cortisol salivaire plus élevées en matinée chez les adolescent.es étaient associées au développement ultérieur d'un trouble dépressif majeur à l'âge adulte (Zajkowska *et al.*, 2022). Peu d'études en population communautaire ont exploré les liens entre les symptômes anxieux et les concentrations de cortisol salivaire, comparativement aux symptômes dépressifs (Kische *et al.*, 2021). Une étude rapporte que le fait d'avoir plus de symptômes anxieux à l'adolescence est lié à une diminution du cortisol salivaire globale 6 à 7 ans plus tard, et ce, seulement chez les filles (Assari *et al.*, 2015). Par ailleurs, les concentrations de cortisone salivaire ont peu été étudiées chez les adolescent.es avec ou sans diagnostic de troubles internalisés. Une étude a montré, chez des enfants âgés entre 8 et 14 ans, que ceux ayant un diagnostic de troubles internalisés avaient des niveaux de cortisol et de cortisone salivaire significativement plus bas que ceux d'un groupe contrôle à la suite d'un stressor psychosocial en laboratoire (Bae *et al.*, 2015). Il est à noter que la majorité des études ayant exploré ces liens sont transversales, ce qui limite la capacité à inférer l'ordre temporel des associations observées. Ainsi, il demeure difficile de déterminer si les symptômes précèdent les altérations de l'axe HPS, ou s'ils en sont une conséquence.

Pris dans leur ensemble, les études scientifiques suggèrent une hyperactivité de l'axe HPS (des concentrations plus élevées) en lien avec les symptômes de dépression et le cortisol salivaire ainsi qu'une hypoactivité de l'axe HPS (des concentrations moins élevées) en lien avec les symptômes anxieux, et ce, dans les échantillons cliniques et communautaires.

1.3.3.2 Les concentrations de glucocorticoïdes capillaires

1.3.3.2.1 Les concentrations de cortisol capillaire

Peu d'études ont investigué le lien entre les symptômes internalisés et le niveau de cortisol dans les cheveux chez les adolescent.es avec et sans diagnostic de troubles internalisés. Les quelques études sur le sujet semblent trouver des résultats mitigés.

En population clinique, une étude a été conduite chez des individus âgés de 16 ans et plus (Duncko et al., 2019). Les résultats montrent que les participants ayant un diagnostic de dépression ont des niveaux de cortisol capillaire plus élevés que les participants du groupe contrôle ($N = 144$). Une autre étude explorant le lien entre le trouble dépressif majeur et les niveaux de cortisol capillaire chez les adolescent.es (âgés de 14 à 21 ans; $N = 1050$) n'a trouvé aucune différence entre le groupe clinique et contrôle (Kische et al., 2021). Dans la même lignée, une récente revue de la littérature et méta-analyse ne rapporte aucune différence quant au niveau de cortisol capillaire entre les groupes cliniques et contrôles, incluant des participant.es adolescent.es et adultes (Psarraki et al., 2021). En ce qui concerne les troubles anxieux, une revue de la littérature montre que les jeunes avec un diagnostic de troubles anxieux auraient des niveaux de cortisol capillaire plus bas que ceux de groupes contrôles (Vives et al., 2015).

En population communautaire, des études ont trouvé une association positive entre les niveaux de cortisol mesurés dans les cheveux et les symptômes dépressifs chez des jeunes en santé (Rietschel et al., 2016), alors qu'une autre étude a trouvé l'association inverse (Gerber et al., 2013). D'autres auteurs n'ont trouvé aucun lien entre les symptômes dépressifs et les niveaux de cortisol capillaire (Gray et al., 2018 ; Sandstrom et al., 2021 ; Stalder et al., 2017 ; Vives et al., 2015). Par ailleurs, de façon intéressante, Ford et collaborateurs (2019) ont observé une relation curvilinéaire entre les symptômes dépressifs et le niveau de concentration de cortisol capillaire. Chez une population adolescente sans diagnostic psychiatrique, les individus ayant des symptômes élevés de dépression présentaient des niveaux très faibles ou très élevés de cortisol, alors que les individus avec de faibles symptômes de dépression avaient des niveaux modérés de cortisol (Ford et al., 2019). Concernant les symptômes anxieux, des études rapportent des associations négatives avec les niveaux de cortisol dans les cheveux, ce qui semble concorder avec les résultats rapportés pour le cortisol salivaire. Par exemple, chez des jeunes sans diagnostic psychiatrique, plus de symptômes anxieux seraient associés à de plus faibles niveaux de cortisol capillaire (Lu et al., 2018). Comme pour les symptômes dépressifs, certaines études constatent l'absence de liens entre le cortisol capillaire et les symptômes anxieux (Gray et al., 2018).

En somme, le lien entre les symptômes internalisés et le cortisol capillaire, autant chez les jeunes issus d'une population communautaire que ceux avec un diagnostic de troubles intériorisés, ne semble pas être bien établi. La population adolescente semble être sous-étudiée dans l'étude des liens entre les niveaux de cortisol capillaire et les troubles et symptômes internalisés.

1.3.3.2.2 Les concentrations de cortisone capillaire

À ce jour, très peu d'études ont examiné le lien entre la cortisone capillaire et les symptômes internalisés chez les jeunes ayant un diagnostic de troubles internalisés ou non. Pourtant, cette hormone permet d'avoir une mesure cumulative de stress, aspect important lorsqu'il est question d'étudier les troubles internalisés. En effet, la boucle de rétroaction négative qui se déclenche lors de la production de cortisol semble être altérée chez les personnes souffrant de troubles internalisés, engendrant une plus haute concentration de cortisol libre chez certains (Gerritsen *et al.*, 2019 ; Staufenbiel *et al.*, 2013). Par contre, le mécanisme expliquant cette augmentation n'est pas encore compris. Certains chercheurs pensent que la cortisone pourrait avoir un rôle à jouer, étant donné l'hypothèse que le faible niveau de conversion de cortisol en cortisone pourrait expliquer l'augmentation des concentrations de cortisol libre (Zhang *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2017). En effet, un mécanisme potentiel lié à la dérégulation de l'axe HPS dans le trouble dépressif majeur a été suggéré, stipulant qu'une conversion problématique du cortisol en cortisone, médiée par l'enzyme 11 β -HSD de type 2, contribuerait aux altérations des concentrations de cortisol (Römer *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2017). Cette théorie explique qu'une activité réduite de l'enzyme 11 β -HSD de type 2 chez les individus ayant un diagnostic de dépression pourrait conduire à des concentrations plus élevées de cortisol actif, entraînant une activation prolongée des récepteurs des glucocorticoïdes (Römer *et al.*, 2009). En population clinique, et seulement chez les adultes, certaines études ont exploré les liens entre les troubles internalisés et les concentrations de cortisone. Une étude a montré que les femmes qui ont une dépression post-partum ont des concentrations de cortisone capillaire (et cortisol) plus bas comparativement aux femmes sans dépression (Jahangard *et al.*, 2019). D'un autre côté, une étude longitudinale (Netherlands Study of Depression and Anxiety) menée chez 1166 participants âgés de 18 à 35 ans n'a pas trouvé de différence significative entre les concentrations de cortisone chez les personnes avec un diagnostic de dépression comparativement à celles sans diagnostic (Gerritsen *et al.*, 2019). Finalement, cette même étude, comparant les concentrations de cortisone chez des personnes avec un diagnostic de troubles anxieux et des personnes sans diagnostic, n'a trouvé aucune différence significative (Gerritsen *et al.*, 2019). En population communautaire, encore moins d'études se sont intéressées aux concentrations de cortisone capillaire. Chez les enfants de 6 ans, une étude (n = 2546) a trouvé une association entre les concentrations de cortisone et l'exposition au stress, lien qui n'a cependant pas été trouvé pour les concentrations de cortisol, d'où l'importance d'étudier les deux hormones (Molenaar *et al.*, 2019).

1.3.3.2.3 Le ratio cortisol/cortisone

Jusqu'à présent, aucune étude ne s'est intéressée au ratio cortisol/cortisone dans la population adolescente, avec ou sans diagnostic de troubles internalisés.

En population clinique, une étude chez les adultes montre un ratio cortisol/cortisone plus élevé chez les participants ayant un diagnostic de dépression comparativement à un groupe contrôle (Römer *et al.*, 2009). Cependant, une autre étude ne montre aucune différence de groupe au niveau du ratio cortisol/cortisone (Gerritsen *et al.*, 2019). En population communautaire, une étude longitudinale montre une association positive entre le ratio cortisol/cortisone chez l'enfant (entre la naissance et l'âge de 5 ans) et les symptômes dépressifs et anxieux de la mère (Downes *et al.*, 2024).

À la lumière des écrits scientifiques récents, il est essentiel d'étudier conjointement le cortisol et la cortisone capillaire ainsi que leurs associations avec les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux. Cela est autant pertinent chez des populations cliniques que communautaires, afin de pouvoir observer la contribution complémentaire de chacune des deux hormones. Étant donné la grande hétérogénéité des résultats (tableau 1.1), il importe d'explorer davantage les variables individuelles qui pourraient contribuer à l'explication de cette relation, afin de dresser un portrait plus représentatif des facteurs contribuant aux problématiques internalisées.

Tableau 1.1 Sommaire des résultats de la rescension des écrits scientifiques

Sommaire des résultats : associations entre les concentrations de glucocorticoïdes et les symptômes/troubles internalisés selon la population.

	Population clinique		Population communautaire	
	<i>Trouble dépressif majeur</i>	<i>Troubles anxieux</i>	<i>Symptômes dépressifs</i>	<i>Symptômes anxieux</i>
<i>Cortisol salivaire</i>	↑	↓	↑	↓
<i>Cortisone salivaire</i>	—	—	—	—
<i>Cortisol capillaire</i>	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
<i>Cortisone capillaire</i>	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓

Note. ↑ = majorité des études montrent une hyperactivité de l'axe HPS ; ↓ = majorité des études montrent une hypoactivité de l'axe HPS; ↑↓ = résultats mitigés ; __= résultats insuffisants pour statuer

1.4 Les symptômes internalisés, les concentrations de glucocorticoïdes capillaires et les différences sexuelles

1.4.1 L'interaction entre les hormones de stress et les hormones sexuelles à l'adolescence

À l'adolescence, le déclenchement de la puberté initie la production des hormones sexuelles par l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique (HPG). Comme pour l'axe HPS, une cascade d'hormone est déclenchée. L'hypothalamus sécrète la gonadolibérine, stimulant la glande pituitaire à libérer l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculaire stimulante (FSH). Ces hormones agissent sur les ovaires et les testicules, régulant la synthèse de l'œstrogène, la progestérone et la testostérone ainsi que la production des ovules et des spermatozoïdes. Étant des hormones stéroïdiennes, l'œstrogène, la progestérone et la testostérone remontent au cerveau et ont un effet inhibiteur sur l'hypothalamus et la glande pituitaire, permettant ainsi de réguler l'axe HPG (bien que cette rétroaction puisse varier à certains moments du cycle menstruel chez les filles) (Kieling *et al.*, 2024). Les hormones sexuelles ont des récepteurs dans les mêmes régions cérébrales que les hormones de stress, créant ainsi une interaction entre l'axe HPG et HPS à partir de l'adolescence (Andersen *et al.*, 2024 ; Oyola et Handa, 2017). Cette interaction pourrait en partie expliquer les différences sexuelles observées dans la littérature concernant les concentrations de cortisol entre les sexes. Une récente revue systématique de la littérature chez des adultes ayant un diagnostic de dépression montre que les femmes déprimées présentaient des concentrations de cortisol capillaire plus élevées, une réponse de cortisol au réveil plus élevée et une réactivité cortisolaire plus basse comparativement aux hommes déprimés (Wang *et al.*, 2024). Il est ainsi important de considérer le sexe dans l'étude des psychopathologies liées au stress.

Étant donné que la prévalence des troubles internalisés est plus élevée pour les filles à partir de l'adolescence et que cette augmentation est toujours inexplicée, il est important d'explorer davantage les liens entre le sexe et le fonctionnement de l'axe HPS, qui semblent différents entre les garçons et les filles. Précisément, le lien entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés pourrait apparaître de façon plus claire si les différences sexuelles étaient considérées dans les modèles, étant donné que la grande majorité des études rapportées précédemment n'ont pas intégré cette variable dans leurs analyses. En effet, certaines études ont été menées uniquement auprès de filles, d'autres ont

seulement contrôlé le sexe dans les analyses statistiques, tandis que plusieurs ne l'ont tout simplement pas considéré. Cependant, un faible nombre d'études ont exploré ce lien, autant en population clinique que communautaire, et celles qui l'ont fait se sont seulement concentrées sur le cortisol capillaire, sans considérer le rôle de la cortisone capillaire.

Une revue systématique a rapporté que le sexe ne serait pas un déterminant des concentrations de cortisol capillaire et qu'il n'est pas lié aux troubles mentaux, incluant les troubles internalisés (Gray *et al.*, 2018). Par contre, quelques études ont trouvé un effet modérateur du sexe entre les concentrations de cortisol dans les cheveux et les symptômes internalisés. Une étude (n = 85) a mis en évidence une association positive et modérée entre les concentrations de cortisol capillaire et les symptômes dépressifs chez les adolescents, mais pas chez les adolescentes (Lu *et al.*, 2018). Cette même étude a révélé une association négative et modérée entre les concentrations de cortisol capillaire et les symptômes internalisés uniquement chez les adolescentes (Lu *et al.*, 2018).

Davantage d'études s'intéressant au rôle du sexe dans les associations entre les glucocorticoïdes capillaires et les troubles et symptômes internalisés sont nécessaires afin de comprendre davantage les différences individuelles pouvant contribuer à la différence de prévalence des troubles internalisés observée à partir de l'adolescence.

1.5 Objectifs et hypothèses de recherche

La littérature actuelle présente plusieurs limites importantes concernant le fonctionnement de l'axe HPS en lien avec les troubles et symptômes internalisés. La population adolescente demeure largement sous-étudiée, alors que cette période développementale est marquée par une vulnérabilité accrue aux troubles internalisés. De plus, malgré le fait que la mesure de glucocorticoïdes capillaires offre une alternative prometteuse aux indices de stress à plus long terme, peu d'études ont recours à cette méthode chez les adolescent.es. Aussi, parmi les quelques travaux existants, peu s'intéressent au sexe comme variable modératrice, limitant la compréhension des différences existantes dans la prévalence des troubles internalisés. Enfin, l'attention portée presque exclusivement aux concentrations de cortisol capillaire, au détriment des concentrations de cortisone capillaire et du ratio cortisol/cortisone, constitue une lacune. Ces indicateurs pourraient refléter des dérèglements plus subtils de l'axe HPS. Ainsi, la présente thèse vise à clarifier ses relations d'un point de vue psychologique et endocrinien.

Plus précisément, cette thèse doctorale inclura deux articles scientifiques. L'étude 1 permettra (1) de comparer les concentrations de glucocorticoïdes capillaires entre un groupe d'adolescentes ayant un diagnostic clinique de trouble dépressif majeur (ou sous-clinique) et un groupe d'adolescentes sans diagnostic psychiatrique et (2) d'étudier la contribution de certaines variables psychologiques associées aux troubles internalisés (sévérité des symptômes internalisés, personnalité limite et trauma à l'enfance) sur les concentrations de glucocorticoïdes capillaires (cortisol, cortisone) uniquement chez les adolescentes du groupe clinique. Bien que cette thèse mette de l'avant l'importance de considérer les différences liées au sexe dans l'étude des troubles internalisés, le premier article se concentre exclusivement sur un échantillon de filles. Ce choix méthodologique repose sur des considérations empiriques et cliniques, notamment le fait que les adolescentes présentent une prévalence deux fois plus élevée des troubles internalisés que les garçons du même âge. En ciblant spécifiquement ce groupe plus à risque, cette approche permet d'approfondir l'exploration des mécanismes psychobiologiques impliqués. Par ailleurs, la majorité des études existantes qui examinent ces mécanismes ne font pas de distinction entre les sexes, ce qui limite la compréhension des processus différenciés selon le sexe. Cet article s'inscrit donc comme une étape nécessaire vers une compréhension plus nuancée, qui pourra être enrichie par des études futures incluant les garçons. Ce choix a également été influencé par une question de faisabilité, où l'accès à un échantillon composé uniquement d'adolescentes était plus réaliste. L'étude 2 permettra d'examiner les associations entre les concentrations de glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés dans une population communautaire, en plus d'explorer les différences sexuelles. Les deux études proposées sont complémentaires. La première étude examine ces associations dans une population clinique, où la sévérité des symptômes est plus marquée, alors que la seconde étude a pour but de tester ces mêmes associations dans une population communautaire, où la sévérité des symptômes est moindre. Cette approche permet non seulement d'examiner ces liens en contexte clinique, mais aussi d'identifier des indices précoces dans la population générale, ce qui est crucial puisque les symptômes internalisés présents en population communautaire peuvent, avec le temps, se chroniciser et évoluer vers des troubles internalisés.

1.5.1 Article 1

Le premier objectif de l'étude 1 est d'investiguer s'il existe des différences dans les concentrations de cortisol et de cortisone des trois derniers mois dans les cheveux chez les adolescentes ayant un diagnostic de dépression clinique ou sous-clinique comparativement à des adolescentes n'ayant pas de diagnostic de dépression. Le second objectif de cette étude est d'explorer, uniquement chez les adolescentes ayant un

diagnostic de dépression clinique ou sous-clinique, la contribution de variables psychologiques liées aux troubles internalisés, comme la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux, les traits de personnalité limite et les traumatismes vécus à l'enfance, sur les concentrations de cortisol et de cortisone des trois derniers mois dans les cheveux.

Hypothèse A : Il est attendu que les concentrations de cortisol capillaire soient significativement plus élevées chez les adolescentes ayant un diagnostic de dépression (ou sous-clinique) que chez les adolescentes sans diagnostic. Il est aussi attendu que les concentrations de cortisone capillaire, ainsi que le ratio cortisol/cortisone, diffèrent significativement entre les adolescentes ayant un diagnostic de dépression (ou sous-clinique) et chez les adolescentes sans diagnostic. Cependant, la direction de l'effet reste exploratoire.

Hypothèse B : Le second objectif qui porte sur les liens entre les variables psychologiques associées aux troubles internalisés et les concentrations de glucocorticoïdes est de nature exploratoire.

1.5.2 Article 2

Le premier objectif de l'étude 2 est de tester les liens entre les concentrations de glucocorticoïdes (cortisol, cortisone et ratio cortisol/cortisone) dans les cheveux et les symptômes internalisés (symptômes dépressifs et anxieux) chez des jeunes âgés de 14 et 15 ans provenant d'un échantillon communautaire. Le second objectif de cette étude est d'examiner si le sexe modère ce lien.

Hypothèse A : Il est attendu que les concentrations de cortisol et de cortisone capillaires soient associées positivement aux symptômes dépressifs et négativement aux symptômes anxieux. Les associations entre le ratio cortisol/cortisone et les symptômes dépressifs et anxieux sont exploratoires.

Hypothèse B : Il est attendu que le sexe modère les associations entre les concentrations de cortisol et cortisone capillaire, ainsi que le ratio chez les adolescentes. Chez les adolescents, l'effet modérateur du sexe sur les associations entre les concentrations de cortisol et de cortisone capillaires, ainsi que du ratio cortisol/cortisone, restent exploratoires.

CHAPITRE 2

Differences in hair cortisol to cortisone ratio between depressed and non-depressed adolescent women – Article 1

Zerroug, Y., Marin, M. F., Porter-Vignola, E., Garel, P., & Herba, C. M. (2025). Differences in hair cortisol to cortisone ratio between depressed and non-depressed adolescent women. *Stress*, 28(1), 2459726.

2.1 Résumé

La recherche sur le stress a démontré que l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS) contribue au trouble dépressif majeur chez les jeunes. Les concentrations de cortisol et de cortisone dans les cheveux, ainsi que leur ratio, constituent des marqueurs biologiques clés du stress chronique. Nous avons examiné les différences entre groupes quant aux concentrations de cortisol et de cortisone capillaires, ainsi qu'au ratio cortisol/cortisone, chez des adolescentes déprimées comparées à un groupe de comparaison sans diagnostic. De plus, au sein du groupe dépressif, nous avons exploré la contribution de la sévérité des symptômes et des corrélats cliniques de la dépression en lien avec les concentrations de glucocorticoïdes. Des échantillons de cheveux de trois centimètres provenant de 74 adolescentes (41 dans le groupe dépressif et 33 dans le groupe de comparaison), âgées de 12 à 19 ans, ont été analysés. Les symptômes dépressifs et anxieux ont été mesurés à l'aide du Beck Youth Inventory II, et les corrélats cliniques de la dépression ont été évalués au moyen du Childhood Trauma Questionnaire – Short Form et du Borderline Personality Features Scale for Children. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes quant aux concentrations de cortisol ou de cortisone capillaires. Toutefois, les groupes différaient significativement sur le ratio cortisol/cortisone, proposé comme un indice de l'activité de l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, avec un ratio plus élevé dans le groupe dépressif. Au sein du groupe dépressif, ni la sévérité des symptômes ni les corrélats cliniques n'étaient associés aux concentrations de glucocorticoïdes. Cet article a été publié dans la revue *Stress*.

2.2 Contribution des auteurs

Cette étude s'inscrivait dans un projet plus vaste qui investiguait le lien entre les symptômes internalisés et la cognition sociale chez les adolescentes. J'ai participé à la conception de l'étude, à la revue de la littérature, aux analyses statistiques, à l'interprétation des résultats et à la rédaction de l'article. Élyse Porter-Vignola a participé à la conception de l'étude et à la collecte de données. Patricia Garel a contribué

à la collecte de données. Marie-France Marin et Catherine Herba ont été responsables de la supervision, de l'interprétation des analyses et de la révision du manuscrit. De plus, Catherine Herba a aussi participé à la conception de l'étude et au financement du projet. Tous les auteurs ont contribué de façon significative au manuscrit et ont approuvé sa publication.

**DIFFERENCES IN HAIR CORTISOL TO CORTISONE RATIO BETWEEN DEPRESSED AND NON-DEPRESSED
ADOLESCENT WOMEN**

Yasmine Zerroug^{a,b,c}, Marie-France Marin^{a,c,d}, Elyse Porter-Vignola^{a,b}, Patricia Garel^{b,d}, Catherine M. Herba^{a,b,d,*}

^a *Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada.*

^b *Azrieli Research Center of the CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada.*

^c *Research Center of the Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal, Montreal, QC, Canada.*

^d *Department of Psychiatry and Addictology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada.*

*Corresponding author: Catherine M. Herba at Department of psychology, 100 Sherbrooke West, H2X 3P2, Montreal, Canada. Email address: herba.catherine@uqam.ca.

ABSTRACT

Research on stress has demonstrated that the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis contributes to major depressive disorder in youth. Hair cortisol and cortisone concentrations, and their ratio, are key biological markers of chronic stress. We assessed group differences in hair cortisol and cortisone concentrations, and the cortisol/cortisone ratio between depressed adolescent women and a non-depressed comparison group. Further, within the depression group, we explored the contribution of symptom severity and clinical correlates of depression in relation to glucocorticoid concentrations. Hair samples of three centimeters for 74 adolescent women (41 in the depression group and 33 in the comparison group), aged between 12 and 19 years old, were analysed. Depressive and anxiety symptoms were measured using the Beck Youth Inventory II and clinical correlates of depression were measured using the Childhood Trauma Questionnaire – Short Form and the Borderline Personality Features Scale for Children. No significant differences emerged between the depression group and the comparison group on hair cortisol or hair cortisone concentrations. However, groups differed significantly on the cortisol/cortisone ratio, which has been proposed to be a proxy of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity, with a higher ratio for the depression group. Within the depression group, neither symptom severity nor clinical correlates were associated with glucocorticoid concentrations. Although cross-sectional, our findings highlight the importance for future studies to test whether the group difference found on cortisol/cortisone ratio is the result of alterations in 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzymes (type 1 or 2) activity. Further research is thus needed to clarify the role of these enzymes in major depressive disorder in youth and to develop more targeted intervention strategies.

Keywords: Depression, hair cortisol, hair cortisone, cortisol to cortisone ratio, adolescence, symptom severity.

1. INTRODUCTION

Adolescence represents one key period for the development of stress-related psychopathologies like major depressive disorder (Blomqvist *et al.*, 2019 ; Polanczyk *et al.*, 2015 ; Shorey *et al.*, 2022). From adolescence onwards, women are twice as likely as men to develop major depressive disorder (Alloy *et al.*, 2016 ; Kuehner, 2017). Depression and anxiety are comorbid, and their combined severity serves as a significant risk factor for the development of major depressive disorder. This highlights the importance of studying these symptoms jointly during this critical developmental period (Rao et Chen, 2022 ; Shorey *et al.*, 2022).

Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysregulation has been linked to major depressive disorder in adults and youth (Guerry et Hastings, 2011 ; Karabatsiakakis *et al.*, 2022 ; Staufenbiel *et al.*, 2015). In response to stressful situations, a hormonal cascade is activated, resulting in the secretion of cortisol, which is subsequently metabolized into cortisone by the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) type 2 (Koss et Gunnar, 2018 ; Rippe *et al.*, 2016). Cortisone can be reconverted to cortisol via the action of 11 β -HSD type 1. Upon binding to neuroreceptors in the brain, cortisol initiates a negative feedback mechanism that reduces hormone secretion, thereby attenuating the stress response and reestablishing hormonal homeostasis (Koss et Gunnar, 2018). Glucocorticoids (cortisol and cortisone) can be quantified in hair, due to their diffusion from the bloodstream into hair follicle cells (Gerritsen *et al.*, 2019 ; Greff *et al.*, 2019 ; Meyer et Novak, 2021 ; Short *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2017 ; Vives *et al.*, 2015). It has been hypothesised that hair samples provide a cumulative measure of the stress response and that cortisone concentrations reflect how cortisol is metabolised by the system, with the conversion from cortisol to cortisone and vice versa serving as an important marker of glucocorticoid regulation and activity in the body (Meyer et Novak, 2021). Studies have postulated that hair grows at an approximate average rate of 1 cm per month, meaning that a 3 cm sample could represent the accumulation of the last 3 months of growth (Meyer et Novak, 2021). However, there is ongoing debate regarding the accuracy of hair growth measurement and its rate. Individual variations, such as hair texture, hair type, and environmental factors, can influence growth rates, meaning that a 3 cm sample may not precisely reflect the accumulation over the past three months (LeBeau *et al.*, 2011 ; Schindler-Gmelch *et al.*, 2024). Studies have shown that cortisol concentrations in hair samples correlate with cortisol concentrations in saliva (D'Anna-Hernandez *et al.*, 2011; Faresjö *et al.*, 2023; Short *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017). While cortisol has been extensively studied in relation to depressive symptoms in adults (Greff *et al.*, 2019 ; Staufenbiel *et al.*, 2015), cortisone

has only gained attention over the last decade (Gerritsen *et al.*, 2019; Meyer & Novak, 2021; Molenaar *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2017). When studied jointly, cortisol and cortisone concentrations provide insights into the balance of active versus inactive cortisol, with their ratio serving as a proxy of 11 β -HSD (types 1 and 2) activity (Molenaar *et al.*, 2019 ; Rippe *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2013 ; Staufenbiel *et al.*, 2015). Indeed, a potential mechanism linked to HPA axis dysregulation in major depressive disorder has been suggested whereby a problematic conversion of cortisol to cortisone, mediated by 11 β -HSD type 2, would contribute to alterations in cortisol concentrations (Römer *et al.*, 2009 ; Zhang *et al.*, 2013, 2017). This theory stipulates that a potential downregulation (or decreased activity) of 11 β -HSD type 2 in individuals with depression could lead to higher concentrations of active cortisol, causing prolonged activation of the glucocorticoid receptors (Römer *et al.*, 2009).

Studies have reported HPA axis hyperactivity in adolescents with depressive symptoms or disorders when using saliva samples (Dedovic *et al.*, 2009 ; Koss et Gunnar, 2018). However, hair cortisol findings have been mixed, reporting positive (Dettenborn *et al.*, 2012; Lu *et al.*, 2018; Pochigaeva *et al.*, 2017; Rietschel *et al.*, 2016; Wei *et al.*, 2015), negative (Gerber *et al.*, 2013) and null associations with depressive symptoms or disorders (Gerritsen *et al.*, 2019 ; Gray *et al.*, 2018 ; Sandstrom *et al.*, 2021 ; Stalder *et al.*, 2017 ; Vives *et al.*, 2015). Few studies have investigated hair cortisone concentrations in relation to depressive symptoms and disorders in adults, with even fewer studies in youth. No group difference in the hair cortisol/cortisone ratio was found in clinically depressed and anxious adults compared to controls (Gerritsen *et al.*, 2019). Yet, a large-sample study (n = 2546) with children reported an association between prenatal maternal psychopathology and stress with children's hair cortisone concentrations later, while this link was not found with hair cortisol concentrations (Molenaar *et al.*, 2019). Investigating both cortisol and cortisone concentrations is crucial to understand their distinct and combined effects on depression. Importantly, other clinical correlates have been associated with depressive symptom severity, like borderline personality traits (Le Bøeuf *et al.*, 2021 ; Sharp et Wall, 2018) and childhood trauma (Chu *et al.*, 2013 ; Kuhlman *et al.*, 2015 ; Marusak *et al.*, 2015). Their consideration could shed light on inconsistencies in the literature given the heterogeneity of results among adolescents with major depressive disorder.

This study aimed to compare hair concentrations for cortisol, cortisone, and the cortisol/cortisone ratio between adolescent women with depression versus those with no psychiatric diagnosis. It was expected that hair cortisol concentrations would be higher in the depression group compared to the comparison group. We also expected that hair cortisone concentrations and the cortisol/cortisone ratio would differ

between both groups, but the direction remained exploratory. The second aim was to explore, among those adolescents with depression, the contribution of severity of depressive and anxiety symptoms, borderline personality traits and childhood trauma on hair glucocorticoids, and their ratio, to better understand the nature of the clinical heterogeneity observed in major depressive disorder.

2. METHODS

2.1 Participants

Participants from the depression group were recruited via health care professional referrals from hospitals and community health centers in Montreal, Canada, whereas participants in the comparison group were recruited from secondary schools. Overall, 46 participants were recruited for the depression group and 48 for the comparison group (94 participants in total; Porter-Vignola et al., 2021). For the depression group, participants had to meet criteria for major depressive disorder or subclinical depression based on the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version for DSM-IV (K-SADS-PL; Kaufman et al., 1997). Subclinical depression (scD) refers to individuals with an episode of marked depressive mood, irritability or loss of interest or pleasure for a minimum of two weeks, along with at least two additional symptoms usually linked to major depressive disorder, yet not reaching the clinical threshold for a diagnosis. Research has highlighted that adolescents with scD experience significant impairment in functioning and are more susceptible to developing a major depressive episode later in life (Bertha et Balázs, 2013 ; Rohde *et al.*, 2009). Since scD can still require treatment and clinical monitoring, individuals diagnosed with either major depressive disorder or scD who were referred by a healthcare provider were combined to form the depression group. Major depressive disorder (or scD) had to be the primary diagnosis. For this group, inclusion criteria were to 1) be a girl between the ages of 12 and 19 years old (attending high school or higher-level), 2) be referred by a psychiatrist for scD or depression, 3) meet K-SADS-PL criteria for major depressive disorder or scD, 4) be able to understand, read and write in French or English. Participants with a neurodevelopmental disorder (e.g., autism spectrum disorder) were excluded. For the comparison group, inclusion criteria were to 1) be a girl between the ages of 12 and 19 years old (attending high school or higher-level), 2) to not meet K-SADS-PL criteria for a current or past psychiatric disorder, a subclinical psychiatric disorder, or a neurodevelopmental disorder, 3) be able to understand, read and write in French or English. Of the 94 participants recruited, 11 were excluded: three from the depression group for not reaching the threshold for major depressive disorder

or scD (they were not included in the comparison group due to other psychiatric symptoms) or because of a neurodevelopmental disorder and eight from the comparison group for reaching the threshold or subthreshold of a psychiatric disorder other than major depressive disorder. Further, samples from nine participants were excluded (see *Statistical Analysis*): two from the depression group and seven from the comparison group. The sample used for analyses pertaining to group differences comprised 74 participants (see tableau 2.1). Data for 40 participants from the depression group were used to study associations between clinical correlates and hair glucocorticoid concentrations (aim 2, see tableau 2.1). This study was approved by the Research ethics board of the CHU Sainte-Justine Azrieli Research Center and was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the primary caregiver for participants under 18 years old, as well as the adolescent's assent, whereas participants over 18 years old provided written informed consent.

2.2 Measures

2.2.1 Descriptive information. Participants reported on sex assigned at birth, age, racial/ethnic group, medication use, current hospitalization for major depressive disorder, history of suicide attempts, the use of oral contraception and body mass index via a self-reported questionnaire and a semi-structured interview presented below. Participants also reported on hair treatments (e.g., dye, bleach, frequency of wash) in a laboratory-designed questionnaire based on current literature (see tableau 2.1). Indeed, studies have shown that the variables listed above could be associated with glucocorticoid concentrations and should therefore be considered as potential covariates (Stalder *et al.*, 2017 ; Staufenbiel *et al.*, 2015).

2.2.2 Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime version for DSM-IV (K-SADS-PL). The K-SADS-PL for DSM-IV (Kaufman *et al.*, 1997), a semi-structured diagnostic interview, was administered to adolescents by a graduate student (EPV) to confirm group assignment. The interview was conducted in French or English. Symptom screening of 20 different psychiatric diagnoses were assessed for severity: absence of symptoms (0), present within a normal range (1), subclinical (2) and clinical (3). This instrument has an excellent test-retest reliability for affective disorders with a kappa coefficient of 1.00 for lifetime diagnosis and 0.90 for current diagnosis. A child psychiatrist (PG) reviewed ambiguities in diagnosis on a case-by-case basis.

2.2.3 Beck Youth Inventory II (BYI-II). The BYI-II (Beck, 2005) is a self-report questionnaire measuring five subscales: depression, anxiety, anger, disruptive behaviors and self-concept. Solely

the depression and anxiety subscales were used in the present study. Each subscale includes 20 items answered on a 4-point Likert scale. Totals of each subscale were transformed into normative T scores. Higher total scores indicate the presence of more severe symptoms. The internal consistency for the depression and the anxiety subscales within this sample was good (Cronbach's α of 0.87 and 0.84 respectively).

2.2.4 Borderline Personality Features Scale for Children (BPFSC). The BPFSC (Crick *et al.*, 2005) is a self-report questionnaire measuring borderline personality traits. It comprises 24 items grouped into four subscales (affective instability, identity problems, negative interpersonal relationships, and self-destructive behavior) and answered on a 5-point Likert scale. The total score was used, with higher scores indicating higher borderline personality traits. The internal consistency within this sample was acceptable (Cronbach's α of 0.79).

2.2.5 Childhood Trauma Questionnaire – Short form (CTQ-SF). The CTQ-SF (Bernstein *et al.*, 2003) was used to retrospectively identify the presence of abuse or negligence before adolescence. It is a self-reported questionnaire comprising 25 items answered on a 5-point Likert scale. This questionnaire comprises five subscales of five items each: physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, physical negligence, and emotional negligence. The total score was used for analyses, with higher scores indicating higher exposure to childhood trauma. The internal consistency within this sample was acceptable (Cronbach's α of 0.73).

2.2.6 Hair samples. Hair samples were cut as close as possible to the scalp from a posterior vertex position with surgical scissors by a graduate student (EPV) at the end of the participant visit. Analyses were conducted on the first 3 centimetres of the hair, a measure often cited in the literature to reflect glucocorticoids accumulation (Meyer et Novak, 2021). Hair samples were stored (for a maximum of 2 years) in the site of assessment in a dark and dry environment, at ambient temperature and wrapped in aluminium foil, before being sent to Technische Universität Dresden in Germany to be analysed, as suggested by the laboratory (<https://www.dresden-labservice.de>). The liquid chromatography-tandem mass spectrometry technique (LC-MS) was used to extract and analyse glucocorticoid concentrations (Gao *et al.*, 2013). Hair strands were washed in 2.5 mL of isopropanol for 3 minutes at room temperature. A laboratory-developed technique was employed using a Shimadzu HPLC system (Shimadzu, Canby, OR, USA) coupled with an AB Sciex triple quadrupole mass spectrometer (AB Sciex, Foster City, CA, USA). The chromatography was carried out with a gradient mobile phase consisting of methanol and water,

incorporating ammonium acetate, and the analysis was performed using positive ionization mass spectrometry. The column temperature was maintained at 40°C, and the injection volume was 200 µL. The detailed procedure is explained by Gao and colleagues (2013).

2.3 Procedure. Data were collected over the course of two years (2016-2018) in the context of a larger project (Porter-Vignola *et al.*, 2021). Participants had a one-time visit to the laboratory that lasted approximately 1 hour and 45 minutes. The visit started with the K-SADS-PL interview, followed by the completion of questionnaires: sociodemographic, symptom severity (BYI-II), borderline personality traits (BPFSC) and childhood trauma (CTQ-SF). Participants also completed computerized tasks (not included in this study). Hair samples were then collected. Participants received a gift card as compensation for their time.

2.4 Statistical analysis. Analyses were conducted using IBM SPSS Statistics, version 27. To adjust for positive skewness, cortisol and cortisone concentration values were transformed using a logarithmic transformation (LOG10). This transformation is often used with endocrine data to account for skewness abnormalities (Stalder *et al.*, 2017). Samples from nine participants were excluded based on highly improbable cortisol concentrations (values up to 13 standard deviations from the mean); two from the depression group and seven from the comparison group. These 9 participants did not have their assays run in duplicate, preventing from confirming high cortisol levels, hence their exclusion. These participants' data were excluded prior to applying the LOG10 transformation to ensure they did not affect the outcome of the transformation. The cortisol/cortisone ratio was computed using the log-transformed values. Glucocorticoid concentrations are reported in pg/mg. The mass of each sample was standardized in the calculations of glucocorticoid concentration extraction.

For the first set of analyses (aim 1), three ANCOVAs were conducted with separate outcome variables: 1) cortisol concentration, 2) cortisone concentration and 3) cortisol/cortisone ratio. The group was used as the independent variable. Partial eta squared (partial η^2) values were used to indicate effect size with the following benchmarks (Cohen, 1988, pp. 278-280; Richardson, 2011): small (0.01), medium (0.06), large (0.14). To test whether glucocorticoid concentrations differed between adolescent women with scD ($n = 10$) and adolescent women with a diagnosis of major depressive disorder ($n = 31$), t-tests were first conducted on glucocorticoid concentrations between those two groups. Considering known associations with glucocorticoid concentrations, we tested differences between groups (depression vs. controls) on

variables such as age, racial/ethnic group (coded as White vs. non-White (African, Latin American, East Asian, South Asian, Arab/Western Asian)), body mass index, hair treatment, wash frequency, hair collection season, medication, and oral contraception use. We also measured hair sample storage time until analysis (in days). To be conservative, we used a p -value of 0.1 to determine which variables should be included as covariates. Only age, racial/ethnic group, use of oral contraception and hair sample storage time were correlated with glucocorticoid concentrations and thus included as covariates.

For the second set of analyses (aim 2), three multiple linear regressions were conducted only within the depression group with the same outcome variables as the first set of analyses. Depression and anxiety scores, borderline personality trait scores and childhood trauma scores were used as predictors for the three regressions. Since the set of analyses for the second aim was only conducted within the depression group, confounding variables differed from the set of analyses for the first aim. To maximize statistical power by reducing the number of variables in the models, we first conducted regressions between the covariates (racial/ethnic group and hair sample storage time) and each outcome variable (cortisol concentrations, cortisone concentration and cortisol/cortisone ratio). We then saved the standardized residual outcomes of these regressions. Our main regression analyses reflected these adjustments whereby standardized residuals were used as our outcome variables.

Tableau 2.1 Caractéristiques de l'échantillon – Article 1

Descriptive characteristics of sample.

Characteristics	Depression group (<i>n</i> = 41)	Comparison group (<i>n</i> = 33)
Mean age in years (<i>SD</i>)	16.07 (1.13)	15.29 (1.19)
Racial/ethnic group		
White	87.8 % (<i>n</i> = 36)	72.7 % (<i>n</i> = 24)
Non-White (African, Latin American, East Asian, South Asian, Arab/Western Asian)	12.2 % (<i>n</i> = 5)	27.3 % (<i>n</i> = 9)
Body Mass Index (<i>SD</i>)	21.19 (3.29)	20.44 (2.75)
BYI-II internalizing symptom severity		
Mean depressive symptoms (<i>SD</i>)	74.15 (9.40)	44.85 (4.98)
Mean anxiety symptoms (<i>SD</i>)	69.10 (10.11)	46.42 (8.12)
Mean CTQ-SF Total Score (<i>SD</i>)	7.75 (2.16)	6.30 (1.15)
Psychological abuse	5.83 (2.45)	5.06 (0.35)
Emotional abuse	9.66 (4.97)	6.56 (1.97)
Sexual abuse	6.02 (2.90)	5.00 (.00)
Physical negligence	6.43 (1.69)	6.09 (1.69)
Emotional negligence	11.93 (4.48)	8.67 (3.07)
Mean BPFSC (<i>SD</i>)	68.60 (10.12)	49.17 (10.89)
Depression diagnosis		
Clinical	75.61 % (<i>n</i> = 31)	N/A
Subclinical	24.39 % (<i>n</i> = 10)	
Comorbidities		
Anxiety disorders	78% (<i>n</i> = 32)	N/A
Use of antidepressant medication	80.5 % (<i>n</i> = 33)	N/A
Current hospitalization for major depressive disorder	90.24 % (<i>n</i> = 37)	N/A
History of suicide attempt	73.17 % (<i>n</i> = 30)	0 % (<i>n</i> = 0)
Use of oral contraception	24.4 % (<i>n</i> = 10)	3 % (<i>n</i> = 1)
Mean logcortisol concentration (<i>SD</i>)	0.64 (0.26)	0.51 (0.42)
Mean logcortisone concentration (<i>SD</i>)	1.02 (0.23)	0.96 (0.21)
Mean logcortisol/logcortisone ratio (<i>SD</i>)	0.63 (0.21)	0.50 (0.27)

Results that differed significantly between groups are in bold ($p < .05$). BYI-II = Beck Youth Inventory II; BPFSC = Borderline Personality Features Scale for Children; CTQ-SF = Childhood Trauma Questionnaire – Short Form.

3. RESULTS

3.1 Preliminary results

Groups differed on the following variables: age, racial/ethnic group, oral contraception use, symptoms of depression, anxiety, borderline personality traits and childhood trauma. Adolescent women from the depression group were older, had more participants in the White racial/ethnic group and fewer participants in the non-White racial/ethnic group, had a higher proportion of oral contraception use and had higher scores of depressive and anxiety symptoms, borderline personality traits and presence of childhood trauma (see tableau 2.1). Hair sample storage time was marginally associated with cortisol concentrations ($r = -.230, p = .053$) and significantly associated with cortisone concentration ($r = -.310, p = .008$), showing that longer sample storage time is associated with lower cortisol and cortisone concentrations. Also, there was a significant difference in sample storage time between groups, such that samples from the comparison group were stored longer than the ones from the depression group ($t(69) = 3.94, p < .001$). There were no significant differences in hair cortisol concentration ($t(38) = .523, p = .604$), hair cortisone concentration ($t(38) = .520, p = .606$) and their ratio ($t(38) = .477, p = .636$) in the depression group between clinically depressed and scD adolescent women, indicating that their inclusion in the clinical group should not impact results. There was a strong significant positive correlation between hair cortisol and hair cortisone concentrations, $r = .64, p < .001$ (see figure 2.1A). Before adding covariates to the models, independent samples t -tests were performed to assess between-group differences. No significant between-group differences were observed for hair cortisol and hair cortisone concentrations. A significant between-group difference was observed for cortisol/cortisone ratio ($t(69) = -2.33, p = 0.023$), with the depression group ($M = 0.631, SD = 0.033$) showing a higher ratio than the non-depressed comparison group ($M = 0.498, SD = 0.048$).

3.2 Group differences in glucocorticoid concentrations in hair

Hair cortisol concentrations, hair cortisone concentrations and the ratio for group differences in the adjusted models are presented in figure 2.1. No significant between-group differences were observed for log-transformed hair cortisol concentrations ($F_{(1, 71)} = 1.02, p = .315$, partial $\eta^2 = .016$), figure 2.1B), nor for log-transformed hair cortisone concentrations ($F_{(1, 71)} = 0.01, p = .975$, partial $\eta^2 = .000$), figure 2.1C). Regarding the log transformed cortisol/cortisone ratio, a significant group difference emerged ($F_{(1, 71)} = 5.11, p = .027$, partial $\eta^2 = .073$, figure 2.1D). The adjusted mean for the ratio in the non-depressed

comparison group is 0.488 (95% *CI* [0.394, 0.582]), while the adjusted mean for the depression group is 0.639 (95% *CI* [0.558, 0.720]). Adolescent women from the depression group had a significantly higher ratio of hair cortisol to cortisone concentrations compared to adolescent women in the comparison group. Results for group differences are presented in tableau 2.2.

To control for family-wise error, the Benjamini-Hochberg correction was applied, which led the previous significant result (figure 2.1D) to become a trend ($p = 0.08$).

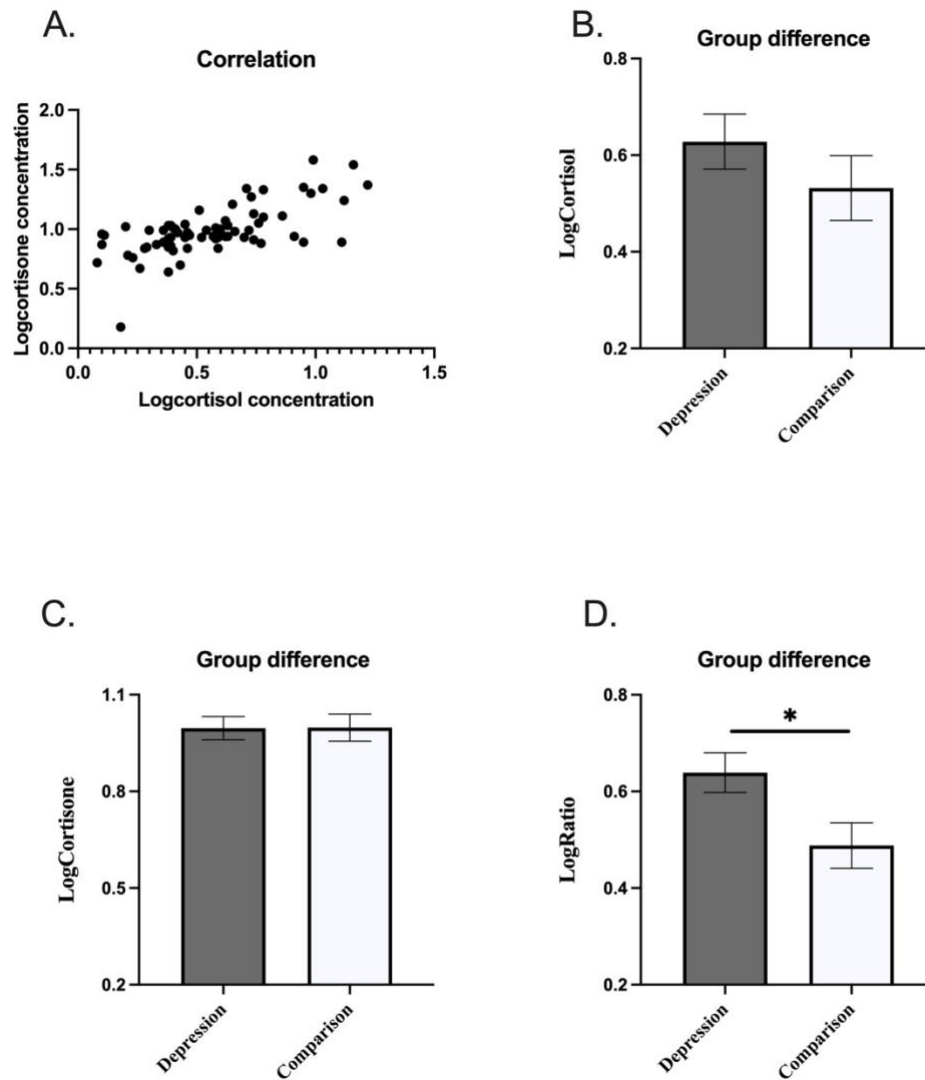
Tableau 2.2 Concentrations des glucocorticoïdes dans la comparaison de groupe – Article 1

Glucocorticoid concentrations in group comparisons with covariates

A. Cortisol concentration	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i> -value	Partial η^2
Group	1	1.025	.315	.016
Age	1	0.004	.952	.000
Use of oral contraceptive	1	0.025	.874	.000
Racial/ethnic group	1	3.647	.061	.053
Sample storage time	1	2.483	.120	.037
Error	65			
Total	71			
B. Cortisone concentration	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i> -value	Partial η^2
Group	1	0.001	.975	.000
Age	1	0.093	.761	.001
Use of oral contraceptive	1	2.789	.100	.041
Racial/ethnic group	1	5.820*	.019	0.82
Sample storage time	1	7.146*	.009	0.99
Error	65			
Total	71			
C. Cortisol/cortisone ratio	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i> -value	Partial η^2
Group	1	5.106*	.027	.073
Age	1	0.301	.585	.005
Use of oral contraceptive	1	1.712	.195	.026
Racial/ethnic group	1	2.527	.117	.037
Sample storage time	1	0.016	.900	.000
Error	65			
Total	71			

Figure 2.1 Différence entre le groupe clinique et le groupe de comparaison

Overall correlation between hair cortisol and hair cortisone (A) and group differences for cortisol concentrations (B), cortisone concentrations (C) and cortisol/cortisone ratio (C). Means for group differences are adjusted for age, racial/ethnic group, use of oral contraception and sample storage time. Error bars for group differences represent the standard error of the mean. * indicates statistical significance set at $p < .05$.



3.3 Associations between clinical correlates and hair glucocorticoid concentrations within the depression group

Amongst those in the depression group, depressive and anxiety symptoms, borderline personality traits and childhood trauma were not significantly associated with concentrations of hair cortisol (adjusted $R^2 = .01$, $F(4,32) = 1.07$, $p = .387$), hair cortisone (adjusted $R^2 = .04$, $F(4,32) = 1.35$, $p = .273$) nor their ratio (adjusted $R^2 = -.02$, $F(4,32) = .809$, $p = .529$). See tableau 2.3 for results.

Tableau 2.3 Associations avec les variables psychologiques dans le groupe clinique – Article 1

Associations between glucocorticoid concentrations and clinical correlates amongst those in the depression group.

A. Cortisol concentration	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>p</i> -value
Intercept	-1.035	1.581		.517
Depressive symptoms (BYI-II)	0.017	0.020	.162	.417
Anxiety symptoms (BYI-II)	- 0.021	0.018	-.221	.249
Borderline personality traits (BPFSC)	0.025	0.017	.276	.142
Presence of childhood trauma (CTQ-SF)	-0.065	0.078	-.150	.408
B. Cortisone concentration	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>p</i> -value
Intercept	2.026	1.607		.216
Depressive symptoms (BYI-II)	0.008	0.021	.073	.708
Anxiety symptoms (BYI-II)	-0.039	0.018	-.395	.042*
Borderline personality traits (BPFSC)	0.012	0.017	.124	.499
Presence of childhood trauma (CTQ-FS)	-0.100	0.079	-.223	.215
C. Cortisol/cortisone ratio	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>p</i> -value
Intercept	-2.782	1.652		.102
Depressive symptoms (BYI-II)	0.017	0.021	.165	.416
Anxiety symptoms (BYI-II)	0.004	0.019	.043	.825
Borderline personality traits (BPFSC)	0.015	0.017	.164	.386
Presence of childhood trauma (CTQ-SF)	0.019	0.081	.043	.815

Dependent variables (cortisol concentrations (A), cortisone concentrations (B) and cortisol/cortisone ratio (C)) have been adjusted for covariates (racial/ethnic group and sample storage time). BYI-II = Beck Youth Inventory II; BPFSC = Borderline Personality Features Scale for Children; CTQ-SF = Childhood Trauma Questionnaire – Short Form.

*Since the regression model (B) is not significant, this significant ($p > .05$) predictor cannot be interpreted.

4. DISCUSSION

In this study, we investigated differences in glucocorticoid concentrations (cortisol and cortisone), and their ratio, between adolescent women with major depressive disorder or scD and those in a non-depressed comparison group. Additionally, within the depression group, we explored associations

between clinical features (severity of depressive and anxiety symptoms, borderline personality traits, and childhood trauma) and glucocorticoid concentrations.

We hypothesized significant differences in cortisol concentrations, cortisone concentrations, and the cortisol/cortisone ratio between the depressed group and the comparison group. This hypothesis was partially supported. We found no significant group differences for cortisol and cortisone concentrations. The literature to date has yielded mixed findings with several studies showing no group differences (clinical/subclinical depression versus control) on hair cortisol or cortisone concentrations in adolescents (girls and boys) and adults (women and men) (Gerritsen *et al.*, 2019 ; Gray *et al.*, 2018 ; Vives *et al.*, 2015). However, we found that the cortisol/cortisone ratio was significantly higher in the depression group compared to the comparison group, with a medium effect size. Few studies have explored the cortisol/cortisone ratio in depressive disorders in adults and found mixed results. Indeed, a study exploring cortisol metabolism in adults found that the cortisol/cortisone ratio was higher in depressed patients, while cortisol and cortisone concentration did not differ when analysed individually (Römer *et al.*, 2009), which is consistent with our results in adolescents. On the other hand, a more recent study found no differences between depressed patients and non-depressed controls on the cortisol/cortisone ratio in hair samples of adults (Gerritsen *et al.*, 2019). Our finding highlights the importance of studying these two hormones together rather than individually. Indeed, the activity of the 11 β -HSD types 1 and 2 enzymes can be indirectly assessed by the cortisol/cortisone ratio (Zhang *et al.*, 2013). A higher cortisol/cortisone ratio in the depression group compared to the comparison group could indicate a problem in the conversion rate of cortisol to cortisone, potentially reflecting downregulation of 11 β -HSD type 2 activity, where less cortisol is converted into cortisone. It could also reflect an increased activity of 11 β -HSD type 1, where more cortisone is converted back into cortisol. These results help to further document the functioning of glucocorticoids in adolescents with major depressive disorder.

Our second hypothesis, whereby higher levels of depressive and anxiety symptoms and higher levels of borderline personality traits and childhood trauma were expected to be positively associated with higher concentrations of hair glucocorticoids and their ratio, was not supported. Within the depression group, we found no significant associations between depressive and anxiety symptoms severity, borderline personality traits and childhood trauma in relation to cortisol concentration, cortisone concentration or their ratio, with small effect sizes. Regarding depressive and anxiety symptom severity, mixed results have been reported, with some studies reporting a positive association in adults (Gerritsen *et al.*, 2019) and

some finding no associations (Dettenborn *et al.*, 2012). One possible explanation for our null results could be that most of the participants in the depression group were already taking depression-related medication. In the current literature, most participants in clinical samples examining the link between glucocorticoid concentrations and depression were taking medication and the impact of antidepressant medication on the HPA axis is not clear, even less so for hair samples (Dettenborn *et al.*, 2012 ; Stalder et Kirschbaum, 2012 ; Vives *et al.*, 2015). Although we found no associations between antidepressant use and glucocorticoid concentrations (see tableau 2.1), the severity of depressive and anxiety symptoms may have been buffered by medication, potentially explaining the low variability observed. Some studies also suggested that medication has a blunting effect on the HPA axis, although findings have been inconsistent (Dettenborn *et al.*, 2012). Further studies are needed to clarify the roles of symptom severity, as well as other clinical characteristics, on glucocorticoid concentrations in hair. It would be valuable to explore, using a longitudinal design within a larger sample, the links between certain behaviours related to the severity of psychopathology—such as suicide attempts or suicidal risk—and glucocorticoid concentrations. In our study, 73% of the depression group reported a history of suicide attempts, highlighting the relevance of further exploration. Although no significant relationship between suicide attempts and glucocorticoid concentrations was found in our data, these findings still underscore the need for continued research, which could potentially serve as a basis for early intervention and prevention strategies in this high-suicide-risk population (Karabatsiakakis *et al.*, 2022). Regarding borderline personality traits, the lack of variability in symptoms scores may explain our results. While the depression group had significantly higher borderline personality traits scores than the comparison group, there was limited variability in scores within the depression group. Multiple studies have reported associations between borderline personality disorder and cortisol concentrations, showing lower cortisol concentration for those with a diagnosis (Thomas *et al.*, 2019). Indeed, it has been hypothesized that borderline personality traits start to emerge in adolescence (Le Bøeuf *et al.*, 2021 ; Sharp et Wall, 2018). The presence of major depressive disorder has been associated with an increase in borderline personality traits (i.e., fear of abandonment, intense and unstable interpersonal relationships, impulsiveness) during adolescence, highlighting the importance of studying in more depth the role of stress in this relation in future studies (Le Bøeuf *et al.*, 2021 ; Sharp et Fonagy, 2015). Lastly, the lack of associations between childhood trauma and glucocorticoid concentrations in the present study may also be due to limited variability. A study in adolescents demonstrated a link between adversity and childhood trauma in relation to hyperactivity of the HPA axis (Khoury *et al.*, 2019). Exposure to early childhood trauma such as physical, psychological, or sexual abuse is one of the biggest risk factors for the development of depressive and anxiety disorders in adulthood

(Chu *et al.*, 2013). Childhood trauma can have repercussions on the development of brain regions related to emotional regulation, which can increase the risk of developing psychopathologies such as depression or anxiety (Marusak *et al.*, 2015). Moreover, traumatic experiences in childhood can lead to anomalies in stress regulation and related hormones, which is also seen in major depressive disorder (Kuhlman *et al.*, 2015). Our findings are not consistent with such results. Similar to the distribution for borderline personality traits, the level of reported childhood trauma in the depression group is rather low and closely clustered, even though it is significantly higher than the comparison group, which reported no or minimal exposure to childhood trauma. It is possible that participants were not comfortable enough to report such experiences. Using a self-reported questionnaire regarding childhood trauma is a limitation. Future studies should consider using structured or semi-structured interviews. More studies with larger and more diverse samples are needed to further understand the role of childhood trauma in the development of major depressive disorders. This would help to better study the impact of each trauma subtypes (physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, physical negligence, and emotional negligence) and their joint effect (traumatic load).

The present study has several strengths. The use of hair samples provided the opportunity to study glucocorticoid concentrations over the course of months, as hypothesized by the current literature (D'Anna-Hernandez *et al.*, 2011 ; Faresjö *et al.*, 2023 ; Meyer et Novak, 2021 ; Short *et al.*, 2016 ; Zhang *et al.*, 2017), thus less affected by daily fluctuations. Although this measure is widely used in the research field, further empirical studies are needed to validate this methodological approach, since studies have raised discrepancies in the assumption that hair samples of 3 cm represent the cumulative glucocorticoids concentrations over the last 3 months (LeBeau *et al.*, 2011 ; Schindler-Gmelch *et al.*, 2024). We also documented the role of hair cortisone and the cortisol/cortisone ratio in depression, often neglected to date. However, the study included the following limitations. First, since interpretations are based on a rather small sample size ($n = 74$ for group differences and $n = 40$ for multiple regressions) and focused on adolescent women, external validity was restricted. The regression analyses studying associations between clinical correlates in relation to hair cortisol and cortisone concentration within the depression group were based on a small sample which could partially explain the lack of significant results. A larger sample size would have allowed for better statistical power to specifically study these associations as well as to investigate the impact of other variables, such as comorbidity with other disorders, given the heterogeneity in depressive disorders. Additionally, adolescent boys were not included in the present study. Hence, it is not clear if the physiological mechanism is similar. On the other hand, literature on

stress-related psychopathologies suggests that adolescent women and adult women are twice as likely to develop depression than adolescent men and adult men, indicating the importance of focusing on adolescent women (Kuehner, 2017). Furthermore, we did not consider gender identity, so we cannot confirm whether all the adolescents in our study are cisgender. Participants were recruited based on information in medical files for the depression group and by participants themselves in the comparison group. Considering the significant impact of gender on stress regulation and depressive symptoms (Dedovic *et al.*, 2009 ; Vlassoff, 2007), future studies should explore the role of gender (and not just sex assigned at birth). One more limitation regarding our sociodemographic questionnaire is that the question about cultural group was not well formulated to allow us to correctly capture the ethnicity variable. Another limitation is that the DSM-IV version of the K-SADS-PL was used, since this version was more readily available in French when the study began. While the core criteria for diagnosis remained unchanged between the two versions, it is important to consider the distinction when comparing data and conducting replication studies. Lastly, given the cross-sectional nature of this study, we cannot study directional associations between glucocorticoid concentrations and depression. Along the same lines, we did not explore other mechanisms that could interact with the HPA axis, such as inflammatory responses, in which cortisol is also involved.

In conclusion, the results of this study indicate that the cortisol/cortisone ratio is significantly higher in adolescent women with a major depressive disorder or scD than adolescent women with no reported psychiatric disorder. Since significant results emerged only for the ratio (and not the individual hormones), our findings highlight the importance of investigating cortisol and cortisone together rather than only individually. A better understanding of the HPA axis activity could help identify youth at higher risk of developing psychopathology related to stress, while also providing a more comprehensive biopsychosocial profile of depression. The findings could also optimize early intervention strategies to reduce the chronicity of this disorder. Further studies are necessary to explore the role of glucocorticoids in stress-related psychopathologies, and to investigate other mechanisms that may mediate the relationships observed in the present study.

Word count: 5215 words

DATA AVAILABILITY STATEMENT (DAS)

Due to the nature of this research, participants of this study did not agree for their data to be shared publicly, so supporting data are not available.

DECLARATION OF INTEREST

None.

AUTHOR CONTRIBUTION

EPV participated in study design and data collection. PG participated in data collection. CMH and MFM were responsible for supervision and interpretation of statistical analyses as well as manuscript review. CMH was also responsible for funding and study design. YZ was involved in study design, literature review, statistical analyses and manuscript redaction. All authors significantly contributed to the manuscript and approved its publication.

FUNDING

This research was supported by internal funds from the CHU Sainte-Justine Azrieli Research Center. YZ held a bursary by the Foundation of the CHU Sainte-Justine and now holds one from the Fonds de recherche de la Santé du Québec (FRQS). MFM and CMH both received salary awards by the FRQS.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the participants for their participation in this study. We also wish to express our gratitude to Charles-Édouard Giguère for his help with statistical analyses.

REFERENCES

Les références de cet article sont incluses dans la liste de références de la présente thèse.

CHAPITRE 3

Sex differences in associations between hair glucocorticoids and internalizing symptoms in adolescents – Article 2

Zerroug, Y., Marin, MF., Brendgen, RM., Beauchamp, M., Séguin, JR., Côté, SM., & Herba, CM. (2025). Sex differences in associations between hair glucocorticoids and internalizing symptoms in adolescents. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*

3.1 Résumé

À partir de l'adolescence, les symptômes internalisés, tels que les symptômes dépressifs et anxieux, sont deux fois plus fréquents chez les adolescentes que chez les adolescents. La dérégulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS), qui contrôle la production et la régulation des glucocorticoïdes (cortisol et cortisone), est liée aux symptômes dépressifs et anxieux. Les résultats concernant le cortisol, la cortisone et le ratio cortisol/cortisone dans les cheveux en lien avec ces symptômes demeurent inconsistants, particulièrement dans les échantillons communautaires d'adolescents. Le ratio fournit une indication de l'équilibre entre les formes actives et inactives du cortisol, en tant que proxy de l'activité des enzymes 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. De plus, peu d'études ont examiné si ces associations sont similaires chez les adolescentes et les adolescents. Des échantillons de cheveux provenant de 64 adolescentes et de 59 adolescents (âgés entre 14 et 15 ans) ont été analysés. Les symptômes internalisés ont été mesurés au moyen de questionnaires auto-rapportés en ligne, validés scientifiquement. Chez les adolescents, aucune association n'a été trouvée entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes dépressifs ou anxieux. Chez les adolescentes, les analyses ont révélé une association positive entre les concentrations de cortisone capillaire et les symptômes dépressifs. Nos résultats mettent en lumière d'importantes différences selon le sexe dans les mécanismes susceptibles de relier les concentrations de glucocorticoïdes aux symptômes internalisés. Cet article a été publié dans la revue *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*.

3.2 Contribution des auteurs

J'ai participé à la conceptualisation, à la revue de la littérature, à l'analyse statistique des données, à l'interprétation et à la rédaction de ce manuscrit. Marie-France Marin était responsable de la supervision et de l'interprétation des analyses statistiques ainsi que de la révision du manuscrit. Mara Brendgen,

Miriam Beauchamp, Jean Séguin et Sylvana Côté ont participé à l'obtention du financement et à la conception de l'étude, ainsi qu'à la révision du manuscrit. Catherine Herba était responsable de l'obtention du financement, de la conception de l'étude, de la supervision, de l'interprétation des analyses statistiques et de la révision du manuscrit. Tous les auteurs ont contribué de manière significative au manuscrit et ont approuvé sa publication.

SEX DIFFERENCES IN ASSOCIATIONS BETWEEN HAIR GLUCOCORTICOIDS AND INTERNALIZING SYMPTOMS IN ADOLESCENTS

Yasmine Zerroug^{a, b, c}, Marie-France Marin^{a, c, d}, R. Mara Brendgen^{a, b}, Miriam Beauchamp^{b, e}, Jean R. Séguin^{b, d}, Sylvana M. Côté^{b, f}, Catherine M. Herba^{a, b, d*}

^a *Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada.*

^b *CHU Sainte-Justine Azrieli Research Center, Montreal, QC, Canada.*

^c *Research Center of the Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal, Montreal, QC, Canada.*

^d *Department of Psychiatry and Addictology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada.*

^e *Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada.*

^f *Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.*

ABSTRACT

From adolescence onwards, internalizing symptoms, such as depressive and anxiety symptoms, are twice as prevalent in adolescent girls than boys. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which controls production and regulation of glucocorticoids (cortisol and cortisone), is linked to depressive and anxiety symptoms. Findings on hair cortisol, cortisone and the cortisol/cortisone ratio in relation to these symptoms have been inconsistent, particularly in adolescent community samples. The ratio provides indication of the active versus inactive balance of cortisol concentrations, as a proxy of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. In addition, few studies have investigated whether these associations are the same for adolescent girls and boys. Hair samples of 64 adolescent girls and 59 adolescent boys (aged between 14 and 15 years old) were analyzed using the liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) extraction method. Internalizing symptoms were measured via validated self-reported online questionnaires. For adolescent boys, no associations between hair glucocorticoids and depressive or anxiety symptoms were found. For adolescent girls, the analyses revealed a positive association between hair cortisone concentrations and depressive symptoms. Our findings highlight significant sex differences in the mechanisms that might operate between glucocorticoid concentrations and internalizing symptoms. Future longitudinal studies could test the predictive, sex-dependent effect of hair glucocorticoids concentrations during adolescence on the development of internalizing disorders in adulthood. Gaining a deeper understanding of HPA axis functioning could help identify youth who are at greater risk of developing stress-related psychopathologies.

Keywords: Adolescence, sex differences, hair cortisol concentrations, hair cortisone concentrations, cortisol/cortisone ratio, internalizing symptoms.

1. INTRODUCTION

The prevalence of internalizing symptoms, such as depressive and anxiety symptoms, has been increasing among adolescents over the past decades (Blomqvist *et al.*, 2019 ; Keyes et Platt, 2024). Experiencing internalizing symptoms during adolescence increases the risk of developing psychopathology in adulthood (Lee *et al.*, 2014 ; Melton *et al.*, 2016 ; Shorey *et al.*, 2022). Additionally, adolescent girls report more internalizing symptoms than adolescent boys, highlighting the onset of sex differences pertaining to mental health problems from adolescence onwards (Alloy *et al.*, 2016 ; Keyes et Platt, 2024 ; Kuehner, 2017 ; Morken *et al.*, 2023 ; Salk *et al.*, 2017). Indeed, beginning in adolescence, women are twice as likely to develop internalizing disorders than men, a difference that is not observed during childhood (Alloy *et al.*, 2016 ; Kuehner, 2017). During adolescence, brain regions and mechanisms underlying stress regulation reorganize due to hormonal and biological changes (Keyes et Platt, 2024 ; Lee *et al.*, 2014). Thus, it has been hypothesized that adolescent girls and boys may have different physiological and emotional responses to stressors (Keyes et Platt, 2024 ; Kuehner, 2017).

The dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, controlling the production and regulation of glucocorticoids (cortisol and cortisone), has received attention as a potential physiological mechanism involved in the emergence and/or maintenance of internalizing disorders (Dallman, 2005 ; Gerritsen *et al.*, 2019 ; Greff *et al.*, 2019 ; Koss et Gunnar, 2018 ; Staufienbiel *et al.*, 2015). During stressful situations, a hormonal cascade is initiated, resulting in the release of cortisol, which plays a key role in the stress response by mobilizing energy to ensure survival. Cortisol is subsequently converted into cortisone, an inactive metabolite, by the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) type 2 (Dallman, 2005 ; Koss et Gunnar, 2018 ; Rippe *et al.*, 2016). Cortisone can then be converted back into cortisol by 11 β -HSD type 1. Once cortisol binds to neuroreceptors in the brain, a negative feedback loop is triggered to reduce hormone secretion and restore hormonal balance (Dallman, 2005 ; Koss et Gunnar, 2018). Cortisol and cortisone are interconvertible glucocorticoids that work together to help maintain physiological homeostasis. This dynamic conversion allows the body to regulate glucocorticoid activity in response to changing demands, particularly during perceived adversity. By modulating this balance, the system ensures an adequate distribution of energy resources to support adaptive responses to stress (Herman, 2022). Adolescence is a period of significant brain plasticity that can be influenced by the maturation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during this stressful developmental phase. High concentrations of glucocorticoid receptors are found in the prefrontal cortex and limbic regions,

where the regulation of cortisol and cortisone may play a crucial role. This regulation can impact the development of these brain areas and, consequently, influence the emergence of psychopathology (Sisk et al., 2022).

While most previous research has quantified glucocorticoids with saliva samples, the use of hair samples is a different methodological approach that provides retrospective insight into cumulative glucocorticoid exposure over extended periods. This makes hair analysis particularly useful for research questions focusing on long-term HPA axis activity, whereas saliva may be more appropriate for capturing short-term or immediate fluctuations (Dettenborn *et al.*, 2012 ; Kirschbaum *et al.*, 2009 ; Meyer et al., 2021). Disruptions in glucocorticoid regulation have been linked to internalizing symptoms and disorders in psychiatric clinical populations, yet findings have been mixed, and most studies have exclusively examined cortisol (Gerritsen *et al.*, 2019 ; Greff *et al.*, 2019 ; Guerry et al., 2011 ; Lopez-Duran *et al.*, 2009 ; Staufenbiel *et al.*, 2015 ; Vives *et al.*, 2015). The findings across studies remain heterogeneous, with some reporting elevated hair cortisol concentrations in depressed and anxious individuals compared to control groups, while others observe reduced concentrations (Greff *et al.*, 2019 ; Steudte-Schmiedgen *et al.*, 2017). A meta-analysis of 16 original studies on hair cortisol concentrations in adults found that most studies did not report consistent or significant overall difference in cortisol concentrations between patients with major depression and control groups (Psarraki *et al.*, 2021). Another recent meta-analysis showed that compared to non-depressed controls, patients with major depression tended to have higher hair cortisol concentrations (Jiang *et al.*, 2025). Despite the established importance of cortisol in stress-related disorders, research on hair cortisone and its relationship with internalizing symptoms is limited. Nonetheless, hair cortisone concentrations can provide valuable information on hormonal (dys)regulation by indicating how cortisol is metabolized (active versus inactive form), with the conversion between cortisol and cortisone, or vice versa, acting as an important biomarker of HPA axis functioning (Meyer et al., 2021 ; Molenaar *et al.*, 2019 ; Rippe *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2013 ; Staufenbiel *et al.*, 2015 ; Zerroug *et al.*, 2025b). Further, evaluating the cortisol/cortisone ratio can deepen understanding of systemic glucocorticoid concentrations and potential issues with hormonal regulation, since the ratio acts as a proxy of enzymes 11 β -HSD (type 1 and 2) activity (Zerroug *et al.*, 2025b; Zhang *et al.*, 2013). Moreover, while examining these associations within a clinical population is valuable, it is equally crucial to investigate them in a community population, where internalizing symptoms are present on a continuum and below clinical threshold but nonetheless place adolescents at risk of developing internalizing disorders later in life (Rao et al., 2022 ; Shorey *et al.*, 2022).

Most community sample studies that have explored these associations between hair cortisol concentrations and depressive symptoms have yielded mixed results, with some observing positive associations (Lu *et al.*, 2018; Rietschel *et al.*, 2016) but others reporting negative (Gerber *et al.*, 2013) or no associations (Gray *et al.*, 2018 ; Stalder *et al.*, 2017 ; Vives *et al.*, 2015). Interestingly, one study observed a curvilinear relationship between hair cortisol concentrations and depressive symptoms, where both low and high cortisol concentrations were observed in adolescents with high depressive symptoms, whereas those with moderate cortisol concentrations had low depressive symptoms (Ford *et al.*, 2019). Regarding anxiety symptoms, studies have reported negative associations with hair cortisol levels, with lower hair cortisol concentrations being associated with higher symptoms (Lu *et al.*, 2018). Another study found no significant links between hair cortisol and anxiety symptoms (Gray *et al.*, 2018). One study explored sex differences, although with a small sample size ($n = 85$), and found a positive and moderate association between hair cortisol concentrations and internalizing symptoms in adolescent boys but not in girls (Lu *et al.*, 2018). The same study also found a negative moderate association between hair cortisol concentrations and anxiety symptoms only in adolescent girls. Moreover, studies in community samples have not examined the role of hair cortisone concentrations and the few that did have focused on stress symptoms rather than internalizing symptoms (Molenaar *et al.*, 2019 ; Vanaelst *et al.*, 2013). Most studies have either overlooked sex differences or inadequately addressed them by simply controlling for sex in analysis. Thus, important information on how sex may moderate HPA axis functioning in relation to internalizing symptoms is lacking.

This study aimed to examine the associations between hair glucocorticoids and internalizing symptoms, and whether these associations were moderated by sex, in a community sample of adolescents. Based on the literature, we hypothesized that glucocorticoid concentrations and their ratio would be associated with depressive and anxiety symptoms and that sex would moderate these associations. For adolescent girls, we hypothesized that hair cortisol and hair cortisone concentrations would be positively related to depressive symptoms and negatively related to anxiety symptoms. For adolescent boys, associations with glucocorticoid concentrations and internalizing symptoms were exploratory. Given the heterogeneity of results in the literature, testing the contribution of the cortisol/cortisone ratio was also exploratory.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1 Participants and Procedures

Participants were recruited from a longitudinal study (Charrois *et al.*, 2017 ; Côté *et al.*, 2013), that followed families with children born between June 2003 and April 2004 ($n = 497$). The original participating families were recontacted via email to invite their study children to participate in a new follow-up study in adolescence (Gingras *et al.*, 2023), conducted in 2017 (T1, aged 13-14 years old) and 2018 (T2, aged 14-15 years old). Following parental consent and adolescent assent, 218 adolescents participated at T2 by completing an online questionnaire addressing various aspects of their social and emotional lives, in French or in English (95% retention of T1, although significantly more adolescent boys dropped out after T1 than adolescent girls). Additionally, hair samples were collected from 126 adolescents (58% of T2 participants) to assess glucocorticoids concentrations. These participants did not significantly differ from those who did not provide hair samples on key demographic or psychological variables. On average, hair samples were collected approximately one month after participants completed the online questionnaire. The present study sample consists of 126 adolescents, 65 girls and 61 boys, (M age = 14.08, $SD = 0.27$) from the T2 data collection. Of the 126 participants, one boy was excluded due to outlying cortisol concentrations values (10 standard deviation above the mean) and two participants (one boy, one girl) because data were missing for depressive and anxiety symptoms. A sample of 123 participants (59 boys, 64 girls) was used for analyses. This study was approved by the Research ethics board of the CHU Sainte-Justine Azrieli Research Center.

2.2 Measures

2.2.1 Sample characteristics. Participants reported on sex (using the question: are you a boy or a girl?), age, anthropometric measures (i.e., weight, height) and substance use. Since no question on gender identity was asked, it was not possible to confirm that all participants were cisgender. Pubertal status was assessed using the Pubertal Development Scale, with a higher score indicating a more advanced pubertal development (PDS; Petersen *et al.*, 1988). An in-house questionnaire was used to obtain information about hair treatment (e.g., dye, bleach, frequency of wash). Previous research has indicated that these variables could influence glucocorticoid concentrations, hence their consideration (Stalder *et al.*, 2017 ; Staufenbiel *et al.*, 2015). Parents reported on their adolescent's medication (i.e., is your adolescent taking any medication and if so, which one?) and the presence of any current diagnoses (i.e., has your adolescent been diagnosed with any physical or mental health condition and if so, which diagnoses?). Sample characteristics are presented in Table 3.1.

2.2.2 Child Depression Inventory Short Version (CDI-SV). The CDI-SV (Geoffroy *et al.*, 2016 ; Kovacs, 2011) is a self-report questionnaire with ten items answered on a 3-point Likert scale, assessing the frequency of depressive symptoms. The mean of the ten items was used as the depressive symptoms score for analysis. The internal consistency within this sample was acceptable (Cronbach's α of .83).

2.2.3 Revised Children's Manifest Anxiety Scale – Second Edition Short Form (RCMAS-2). The RCMAS-2 (Geoffroy *et al.*, 2016 ; Reynolds et Richmond, 1985) is a self-report questionnaire with ten items answered on a 4-point Likert scale, assessing the frequency of anxiety symptoms. The mean of the ten items was also used as the anxiety symptoms score for analysis. The internal consistency within this sample was acceptable (Cronbach's α of .88).

2.2.3 Hair samples. Hair samples were collected by participants at home. Participants were instructed to cut a sample of hair from the back of their head at the level of the ears and as close to the scalp as possible (posterior vertex position). All necessary materials were provided to participants, including detailed instructions and a link to a short video with additional information as well as surgical scissors. A stamped return envelope was provided to participants so they could mail the sample back in a freezer bag, as also done in other studies (Enge *et al.*, 2020 ; Ouellet-Morin *et al.*, 2016). Glucocorticoid concentrations were extracted from the 3-centimeters of hair closest to the root. Studies have suggested that hair grows at an approximate rate of 1-centimeter per month, meaning that a 3-centimeter sample typically represents the accumulation of cortisol and cortisone over the preceding 3 months (Gao *et al.*, 2013 ; Meyer et Novak, 2021 ; Stalder *et al.*, 2017). However, the accuracy of this estimate remains debated, as factors such as hair texture, type, and environmental influences can cause individual variations in hair growth rates, potentially affecting the representativeness of a 3-centimeters sample (Schindler-Gmelch *et al.*, 2024). Hair samples were analyzed at Technische Universität Dresden in Germany, utilizing liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS) for the extraction and measurement of glucocorticoid concentrations (Gao *et al.*, 2013).

2.3 Statistical analyses

Analyses were conducted using IBM SPSS Statistics, version 29. To address positive skewness, cortisol and cortisone concentration values underwent a logarithmic transformation (LOG10). This transformation is commonly applied in endocrine research to correct for skewed data distributions (Stalder *et al.*, 2017). LOG10 values were calculated after excluding one participant with highly improbable cortisol

concentrations (10 standard deviation above the mean). The cortisol/cortisone ratio was calculated using log-transformed values and glucocorticoid concentrations were reported in pg/mg. Since certain variables are known to be associated with glucocorticoid concentrations (Rippe *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2017 ; Staufenbiel *et al.*, 2015), correlations (for continuous variables; age, body mass index (BMI), hair washing frequency, time in days between hair collection and sample analyses, pubertal status)) and t-tests (for binary/nominal variables; use of medication (yes or no), presence of a diagnosis (yes or no), hair treatment practices (hair dye and bleach, coded as yes or no), hair collection season (spring, summer, fall)) were tested on glucocorticoid concentrations. Since fall was the only season where glucocorticoid concentrations significantly differed compared to the other seasons, we decided to merge spring and summer together (other). A significance *p*-value threshold of .10 was used to determine which variables should be included as covariates (conservative criterion utilized within our lab). Subsequently, only BMI, hair collection season (fall versus other) and hair treatment (bleach versus no bleach) demonstrated correlations with glucocorticoid concentrations and were thus included as covariates in analyses for cortisol, cortisone and the cortisol/cortisone ratio (see Table 3.2). To enhance statistical power through the reduction of variables in the models, initial regressions were performed with the covariates and each predictor variable (cortisol concentrations, cortisone concentration, and cortisol/cortisone ratio). The unstandardized residuals outcomes of these regressions were used as the new predictor variables of our main analyses to account for adjustment of these covariates. Since both symptom scores were not on the same scale, depressive scores and anxiety scores were standardized for comparison purposes. A linear model provided the best fit to the data and was therefore retained for all analyses.

To examine associations between glucocorticoid predictors and both depressive and anxiety symptoms, multivariate analysis of covariance (MANCOVAs) models were conducted. All assumptions to conduct MANCOVAs were met. Three MANCOVAs models were conducted: Model 1 with hair cortisol concentrations (unstandardized residuals) as the independent variable, Model 2 with hair cortisone concentration (unstandardized residuals) as the independent variable and Model 3 with cortisol/cortisone ratio (unstandardized residuals) as the independent variable. The same two dependent variables were examined in each model: depressive and anxiety symptoms. Sex (boy, girl) was added as a categorical variable in each model. To test sex differences, an interaction term between sex and glucocorticoid concentrations was also added in each model. MANCOVAs by sex were conducted to decompose the significant interaction and to assess the direction of sex differences. Moreover, pubertal status was added as a covariate in each model as it differed between sexes (Table 3.1) and was correlated to both dependent

variables. Partial eta squared (partial η^2) values (effect size) were used with the following benchmarks (Cohen, 1988): small (.01), medium (.06), large (.14).

Preliminary analyses showed that four participants reported using alcohol and cannabis more than once a week. As a test of sensitivity, we conducted main analyses with and without these participants to assess the impact on results. Since results remained unchanged in both cases, we decided to include these participants in our analyses to preserve statistical power.

3. RESULTS

3.1 Sample characteristics and covariates for hair glucocorticoids

Sample characteristics are presented in Table 3.1. *T*-tests revealed that adolescent girls had higher scores than adolescent boys on the following variables: depressive symptoms, anxiety symptoms and the puberty score. There were small to medium positive correlations between puberty score and depressive ($r = .22, p = .015$) as well as anxiety symptoms ($r = .26, p = .004$). Potential covariates are presented in Table 3.2. There was a strong and positive association between hair cortisol concentrations and hair cortisone concentrations ($r = .76, p < .001$) and a medium positive correlation between depressive symptoms scores and anxiety symptoms scores ($r = .52, p < .001$).

Tableau 3.1 Caractéristiques de l'échantillon – Article 2
Sample characteristics

Characteristics	Total (<i>n</i> = 123)	Girls (<i>n</i> = 64)	Boys (<i>n</i> = 59)
Mean age in years (<i>SD</i>)	14.08 (0.27)	14.09 (2.90)	14.07 (0.25)
Use of prescribed medication			
Yes	17.89% (<i>n</i> = 22)	17.18 % (<i>n</i> = 11)	18.64% (<i>n</i> = 11)
No	82.11% (<i>n</i> = 101)	82.82 % (<i>n</i> = 53)	81.36% (<i>n</i> = 48)
Presence of mental health diagnosis			
Yes	26.83% (<i>n</i> = 33)	28.13% (<i>n</i> = 18)	25.40% (<i>n</i> = 15)
No	73.17% (<i>n</i> = 90)	71.87% (<i>n</i> = 46)	74.60% (<i>n</i> = 44)
Mean Child Depressive Inventory – Short Version (<i>SD</i>) *	1.4 (0.3)	1.5 (0.4)	1.3 (0.3)
Mean Revised Children's Manifest Anxiety Scale – Second Edition (<i>SD</i>) **	2.2 (0.6)	2.4 (0.6)	1.9 (0.2)
Mean Pubertal Development Scale (<i>SD</i>) ***	N/A	3.2 (0.5)	2.3 (0.6)
Mean hair cortisol concentration (<i>SD</i>)****	4.75 (6.16)	4.37 (4.31)	5.16 (7.74)
Mean hair cortisone concentration (<i>SD</i>)****	11.32 (7.72)	10.47 (6.44)	12.26 (8.91)
Mean cortisol/cortisone ratio (<i>SD</i>)****	0.47 (0.80)	0.40 (0.24)	0.55 (1.13)
Mean hair log cortisol (<i>SD</i>)	0.50 (0.36)	0.51 (0.31)	0.48 (0.41)
Mean hair log cortisone (<i>SD</i>)	0.97 (0.26)	0.96 (0.24)	0.99 (0.29)
Mean logcortisol/logcortisone ratio (<i>SD</i>)	0.47 (0.32)	0.50 (0.26)	0.45 (0.32)

Results that differed significantly between sex are in bold ($p < .05$). Glucocorticoid concentrations values are reported in pg/mg.

* Total score can range from 0 to 30. ** Total score can range from 0 to 57. *** Lower scores suggest earlier stages of puberty.

**** Pre-skewed values.

Tableau 3.2 Covariables potentiels pour les concentrations de glucocorticoïdes – Article 2

Potential covariates for hair glucocorticoids

	Log cortisol concentrations (pg/mg)			Log cortisone concentrations (pg/mg)			logCortisol/logCortisone Ratio (pg/mg)		
<i>A. Bivariate correlations</i>	<i>r</i>	<i>p</i>		<i>r</i>	<i>p</i>		<i>r</i>	<i>p</i>	
Age (in years)	.10	.268		.05	.56		.05	.53	
Body mass index (BMI)	.19*	.041		.09	.345		.19*	.032	
Hair washing frequency (per week)	-.02	.853		-.11	.239		.02	.835	
Time between hair collection and analysis (days)	.07	.473		-.04	.644		.08	.36	
Pubertal status	.07	.463		-.08	.392		.10	.265	
<i>B. T-tests</i>	<i>N</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>N</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>N</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Season of hair sample collection (fall vs. other)	12	-2.73*	.007	12	-1.96*	.052	12	-2.42*	.017
Hair treatment (dye, bleach; yes/no)	11	-1.84*	.069	11	-1.48	.143	11	-1.58	.116
Use of medication (yes/no)	22	-1.03	.306	22	-0.35	.728	22	-0.94	.352
Presence of mental health diagnosis	33	-0.99	.325	33	-0.44	.66	33	-0.96	.341

Results in bold were included as covariates (unstandardized residuals) when calculating glucocorticoids concentrations. * *p*-values < 0.1.

3.2 Associations between hair glucocorticoids and internalizing symptoms

The results presented in this section represent the overall multivariate tests of each model, with detailed estimates and test statistics for individual variables reported in Table 3.3. Results for Model 1 revealed no significant main effect of cortisol concentration [$F(2, 113) = 2.08, p = .13, \eta^2 = .04$], no significant main effect of pubertal status [$F(2, 113) = 0.13, p = .881, \eta^2 = .00$] and no significant sex*cortisol concentrations interaction [$F(2, 113) = 2.46, p = .09, \eta^2 = .04$] on depressive and anxiety symptoms. A significant main effect of sex [$F(2, 113) = 7.67, p < .001, \eta^2 = .12$] was found. Adolescent girls had higher levels of depressive and anxiety symptoms than adolescent boys. Model 2 showed no significant main effect of cortisone concentrations, [$F(2, 113) = 1.94, p = .148, \eta^2 = .03$], no significant main effect of pubertal status [$F(2, 113) = 0.20, p = .821, \eta^2 = .00$] and a significant main effect of sex [$F(2, 113) = 7.64, p < .001, \eta^2 = .12$] on depressive and anxiety symptoms. Adolescent girls had higher levels of depressive and anxiety symptoms than adolescent boys. A trend for the interaction between sex and cortisone concentration emerged [$F(2, 113) = 3.02, p = .053, \eta^2 = .05$]. A post-hoc analysis indicated a positive association between cortisone concentration and depressive symptoms in girls ($b = 1.56, p = .006$) but not in boys. ($b = -0.15, p = .734$). No significant association was found for anxiety symptoms for either sex in model 2. Finally, results for Model 3 revealed no significant main effect of the cortisol/cortisone ratio [$F(2, 113) = 1.76, p = .176, \eta^2 = .03$], no main effect of pubertal status [$F(2, 113) = 0.15, p = .860, \eta^2 = .00$] and no significant sex*ratio interaction [$F(2, 113) = 1.42, p = .245, \eta^2 = .03$] on depressive nor anxiety symptoms. A significant main effect of sex was found [$F(2, 113) = 7.03, p = .001, \eta^2 = .11$]. Adolescent girls had higher levels of depressive and anxiety symptoms than adolescent boys. Detailed results are presented in Table 3.3.

Tableau 3.3 Associations entre les concentrations de glucocorticoïdes et les symptômes internalisés – Article 2

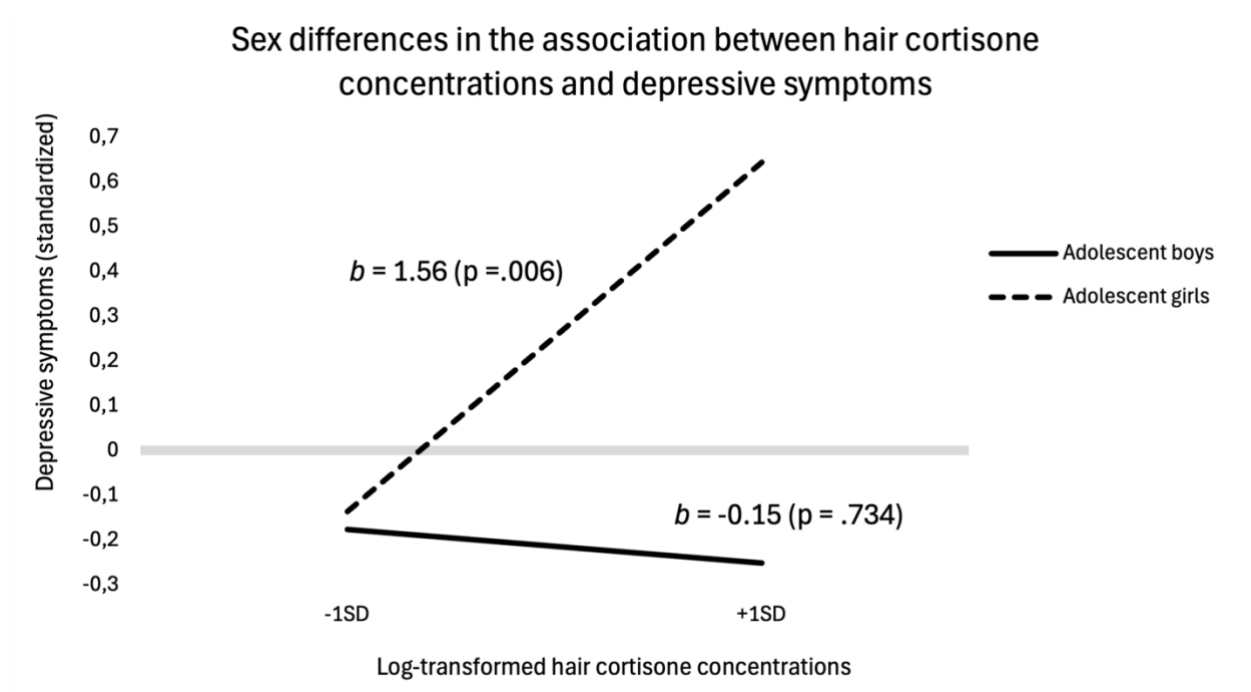
MANCOVAs (3) – glucocorticoids and internalizing symptoms

<i>Independent Variables</i>	<i>Dependent Variables</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p-value</i>	Partial η^2
(1) Cortisol concentration	Depressive symptoms	3.14	1	3.14	3.40	.068	.03
	Anxiety symptoms	2.18	1	2.18	2.67	.105	.02
Sex	Depressive symptoms	3.91	1	3.91	4.25*	.042	.04
	Anxiety symptoms	12.54	1	12.54	15.37*	<.001	.12
Puberty score	Depressive symptoms	0.13	1	0.13	0.14	.71	.01
	Anxiety symptoms	0.02	1	0.02	0.02	.892	.00
Sex*Cortisol concentration	Depression symptoms	4.57	1	4.57	4.96	.028	.04
	Anxiety symptoms	0.98	1	0.98	1.21	.275	.01
(2) Cortisone concentration	Depressive symptoms	3.54	1	3.54	3.90	.051	0.03
	Anxiety symptoms	0.84	1	0.84	1.03	.312	0.01
Sex	Depressive symptoms	3.90	1	3.90	4.29*	.041	0.04
	Anxiety symptoms	12.48	1	12.48	15.29*	<.001	0.12
Puberty score	Depressive symptoms	0.28	1	0.28	0.31	.58	0.00
	Anxiety symptoms	0.00	1	0.00	0.00	.988	0.00
Sex*Cortisone concentration	Depressive symptoms	5.23	1	5.23	5.74*	.018	0.05
	Anxiety symptoms	2.11	1	2.11	2.58	.111	0.02
(3) Cortisol/Cortisone ratio	Depressive symptoms	2.35	1	2.35	2.50	.117	0.02
	Anxiety symptoms	2.21	1	2.21	2.70	.103	0.02

Sex	Depressive symptoms	3.39	1	3.39	3.60	.060	0.03
	Anxiety symptoms	11.58	1	11.58	14.15*	<.001	0.11
Puberty score	Depressive symptoms	0.20	1	0.20	0.21	.644	0.00
	Anxiety symptoms	0.00	1	0.00	0.00	.957	0.00
Sex*Cortisol/Cortisone ratio	Depressive symptoms	2.70	1	2.70	2.87	.093	0.03
	Anxiety symptoms	0.47	1	0.47	0.57	.452	0.01

*Significant results are in bold. Other significant p-values that are not in bold are not considered significant given that the main effect or the interaction term in the main model has not reached the significance threshold (see Results).

Figure 3.1 Différence sexuelle dans l'association entre les symptômes dépressifs et les concentrations de cortisone



4. DISCUSSION

This study aimed to test associations between hair glucocorticoid concentrations (cortisol and cortisone, cortisol/cortisone ratio) and internalizing symptoms (depressive and anxiety) for adolescent girls and boys. A significant positive association between hair cortisone concentrations and depressive symptoms was

found for adolescent girls, but none of the glucocorticoid concentrations nor the cortisol/cortisone ratio were associated with anxiety symptoms. No significant associations were found for adolescent boys.

The hypothesis that hair glucocorticoid (cortisol and cortisone) concentrations and their ratio (cortisol/cortisone ratio) would be positively associated with depressive symptoms in girls was partially supported. While no significant associations were found between hair cortisol concentrations (nor the cortisol/cortisone ratio) and depressive symptoms, hair cortisone was associated with depressive (but not anxiety symptoms) in girls. Most studies exploring these associations in a community sample of adolescents have only considered hair cortisol concentrations and have reported mixed findings. For example, a study found no link between hair cortisol concentrations and depressive symptoms in pre-to-early adolescent girls (10-12 years old, Lu *et al.*, 2018), while another study found a positive association between these two variables in a sample of adolescent boys and girls, although sex differences were not tested (12 to 21 years old, Rietschel *et al.*, 2016). The broad age range used in some studies could explain discrepancies reported in the literature. Indeed, including participants with a wide age range and spanning different pubertal stages can introduce biases or mask results due to the interaction between sex and stress hormones. For instance, some studies have shown a stronger link between cortisol and depressive symptoms in adolescents with advanced to completed pubertal development relative to adolescents who have not started puberty or are at early stages (Marceau *et al.*, 2015; Reynolds *et al.*, 2013). The present sample comprises 14–15-year-old adolescent girls and boys in mid-puberty stage, which can possibly explain the lack of significant associations between hair cortisol and depressive symptoms, a link that could emerge when puberty development is more advanced or completed. Although the moderating effect of puberty was not tested due to lack of statistical power, this variable was controlled for in the analysis. This highlights the need for future studies to investigate how the relationship between glucocorticoids, internalizing symptoms, and sex may be moderated by puberty. Another possible explanation could be that studies in this domain use statistical cut-offs to create “high” and “low” cortisol concentrations groups (Gerber *et al.*, 2013 ; Rietschel *et al.*, 2016). Using continuous scores provides a more nuanced understanding of the relationship than using cut-offs and adds power to the statistical models. Furthermore, no associations were found between hair glucocorticoids and anxiety symptoms in either girls or boys. Very few studies have explored this link in a community sample and those that have, reported mixed results, with studies finding either a negative association between hair cortisol and anxiety symptoms only in girls or no association regardless of sex (Gray *et al.*, 2018; Lu *et al.*, 2018). A possible explanation for our null finding could be the lack of variability in the anxiety symptoms scores, since most

of the scores were clustered around the mean. Although girls reported significantly more anxiety symptoms than boys, both sexes still had relatively low scores.

Our study shows a significant association between hair cortisone concentrations and depressive symptoms, but only in girls. This finding highlights the importance of considering both hormones when exploring internalizing symptoms. To date, there has been a notable lack of research examining hair cortisone concentrations, particularly among adolescents from community samples. Those few studies that explored cortisone concentrations have done so in relation to stress related variables (i.e., physiological symptoms, coping styles, emotions after a stressful event) in children and found significant positive associations, with higher cortisone concentrations linked to higher stress related symptoms (Molenaar *et al.*, 2019 ; Vanaelst *et al.*, 2013). More specifically, Molenaar and colleagues (2019) found a significant positive relationship between hair cortisone concentrations and exposure to prenatal maternal stress in children, and this link was not found with cortisol concentrations. Bearing in mind the current limited literature on hair cortisone concentrations, one possible explanation could be that HPA axis dysregulation may initially manifest through changes in cortisone concentrations (early marker of mental health dysregulations) before having an impact on cortisol concentrations (more indicative of significant hormonal dysregulations) which have been linked more frequently to mental health dysregulation (Jiang *et al.*, 2025 ; Meyer et Novak, 2021). This would be consistent with our finding that cortisol concentration was not associated with depressive symptoms in boys or girls since we investigated those links in a community sample, where symptom severity is relatively low. Indeed, several studies on individuals with depressive disorders have explored the role of 11 β -HSD type 2 to better understand hair cortisol concentration differences among those with depression compared to healthy controls. Findings showed a downregulation of this enzyme, leading to greater cortisol concentrations in depressed individuals (Koss & Gunnar, 2018; Rippe *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2013). While there was no measure of this enzyme in the present study, one hypothesis is that 11 β -HSD type 2 could compensate as a way of regulating hormones, degrading more cortisol into cortisone. Similarly, a few studies with clinical populations have shown significant differences on the cortisol/cortisone ratio (biomarker representing 11 β -HSD type 1 and 2 activity) between depressed and non-depressed individuals (Römer *et al.*, 2009; Zerroug *et al.*, 2025b; Zhang *et al.*, 2013). Hence, the non-significant association between the cortisol/cortisone ratio and depressive symptoms in a community sample is not surprising. More studies on hair cortisone are needed to confirm its role in the development of depressive symptoms. Studies show significant changes and impairments in brain regions where glucocorticoid receptors are predominant, such as the prefrontal cortex and the limbic system, in

adolescents and adults in clinical sample (Trifu *et al.*, 2020). Our results suggest that it may be particularly important to focus on cortisol levels early in development to ensure the maintenance of physiological homeostasis, as an early imbalance could disrupt brain physiology. Nevertheless, the present study highlights that hair cortisone concentrations may yield important and complementary information on HPA axis functioning and its associations to internalized symptoms.

Importantly, results differed between boys and girls. Indeed, no significant associations were found between hair cortisol and cortisone concentrations and their ratio in relation to depression or anxiety symptoms in boys, whereas among girls, higher hair cortisone concentration was positively associated with depressive symptoms. These sex-dependent results add to the literature since studies to date have mainly explored this link only in girls (Sandstrom *et al.*, 2021 ; Vanaelst *et al.*, 2013) or have not disaggregated analyses based on sex (Ford *et al.*, 2019 ; Rietschel *et al.*, 2016). One possible explanation for the differences in results between sexes could be that adolescent girls showed significantly higher internalizing symptoms than adolescent boys, which could indicate a greater level of burden for girls and explain their association with cumulative hair cortisone concentrations. Another explanation might be that adolescent boys in our sample are significantly less advanced (early puberty stage) in their puberty development than adolescent girls (mid puberty stage), even though we controlled for puberty status. We might see similar associations in boys if they were more advanced on the puberty scale. Indeed, research shows a possible interaction between the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and the HPA axis starting at puberty (Marceau *et al.*, 2015). Also, sex hormones (i.e., testosterone, estradiol) seem to play a role in the regulation of internalizing and externalizing symptoms (Chronister *et al.*, 2021). Exploring the role of these hormones in future research could help to clarify links between stress hormones and internalizing symptoms in adolescents. Taking together, results highlight the importance of considering sex differences and pubertal timing in analyses, such that associations between hair glucocorticoids and internalizing symptoms may be different in adolescent girls and boys. More studies are needed to identify if these associations might differ based on pubertal status.

This study has many strengths. First, it is one of few studies that has explored these associations in a community sample of adolescents. We also employed a cumulative measure of glucocorticoids, which is less sensitive to daily fluctuation and represents the functioning of the HPA axis over a longer period of time. Further, we explored not only hair cortisol concentrations, the most studied stress hormone, but also hair cortisone concentrations and their ratio. Hence, by exploring cortisone, we were able to gain

insights that could indicate early signs of hormonal dysregulation, information that could have been missed by exploring cortisol alone. Another important strength is that analyses included a more careful examination of sex differences in associations between glucocorticoids and internalizing symptoms. This is important since internalizing symptoms and disorders affect a larger proportion of girls and women than boys and men. This study is not without limits. The cross-sectional nature of this study makes it impossible to study directionality of associations. The data were drawn from a larger study where certain relevant variables, such as gender identity, was not available. Also, the question about sex at birth (“are you a boy or a girl?”) was not clearly defined and may be interpreted as referring to gender rather than biological sex. To reduce the impact of this limit, we verified that the sex reported by the adolescent in the present study concurred with the sex report by their parents at age 2 and age 8. No discrepancies were found. Given the potential differences in physiological reactivity and emotional expression between genders, future research should more carefully examine sex and gender to better understand their roles in links between glucocorticoids and internalizing symptoms (Juster, 2019). The lack of data on contraceptive use represents another limit as this factor could influence hormonal regulation and stress sensitivity (Staufenbiel *et al.*, 2015). Although we controlled for pubertal status, we did not use the other measures from the LC-MS extraction about sex hormone concentrations (i.e. testosterone, progesterone, estradiol), which could interact with glucocorticoids. Some adolescents in the sample were taking medication, and although no differences were found in hair glucocorticoid levels between medicated and non-medicated participants, we cannot fully rule out potential effects of medication on these measures. Also, given that adolescent diagnoses and medication use were reported by parents, we were unable to validate this information. It is also possible that some adolescents might be taking medication without their parents' knowledge, given that in Québec, the legal age to consult a healthcare professional without parental consent is 14 years old. This could contribute to underreporting of medication use when relying solely on parent-reported data. Future studies could incorporate clinical assessments to confirm these reports. Finally, despite having enough participants for statistical analyses, the relatively small sample size and the homogeneity of sociodemographic characteristics in our sample limits the generalizability of our findings. It would have also been relevant to acquire information on perceived stress and coping mechanisms since this could enable us to explore other mechanisms (such as stress perception and appraisal) that could modulate these associations and to explore how these associations would evolve over time (i.e., changes in symptoms or in hair glucocorticoid concentrations).

In conclusion, this study provides valuable insights into the associations between hair glucocorticoids and internalizing symptoms in adolescents from a community sample, a population that remains underexplored. Our findings also provide a more nuanced understanding of the sex differences observed in the prevalence of internalizing symptoms starting in adolescence. Further research is needed in community samples to address internalizing symptoms more effectively in diverse populations. Knowledge on associations between hair glucocorticoids and internalizing symptoms could help inform about potential hormonal dysregulation as an indicator for early interventions with adolescents at risk of developing internalizing disorders.

DECLARATION OF INTEREST

None.

AUTHOR CONTRIBUTION

Yasmine Zerroug was involved in conceptualization of this particular examination, literature review, data statistical analyses, interpretation and writing of the original draft. Marie-France Marin was responsible for supervision and interpretation of statistical analyses as well as manuscript review. Mara Brendgen, Miriam Beauchamp, Jean Séguin and Sylvana Côté were involved in obtaining funding and study design as well as manuscript review. Catherine M. Herba was responsible for obtaining funding, study design, supervision, interpretation of statistical analyses and manuscript review. All authors significantly contributed to the manuscript and approved its publication.

FUNDING

The Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (MOP- 79420, IHD-107532, and POH-120254), the Canadian Council for Learning and the Social Sciences and Humanities Research Council (SSHRC) (435-2016-1259) supported this study. Zerroug holds a bursary from the Fonds de recherche de la Santé du Québec (FRQS), Marin holds funding from her Canada Research Chair in Hormonal Modulation of Cognitive and Emotional Functions and Herba received a salary award from FRQS and holds a research chair in Perinatal mental health and family well-being from the Université du Québec à Montréal (UQAM).

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the participants who participated in this study. We also wish to express our gratitude to Charles-Édouard Giguère for his guidance with statistical analyses.

REFERENCES

Les références de cet article sont incluses dans la liste de références de la présente thèse.

CHAPITRE 4

DISCUSSION GÉNÉRALE

4.1 Retour sur les objectifs et résumé des résultats de la thèse

La présente thèse avait comme objectif général d'étudier les associations entre les glucocorticoïdes capillaires (cortisol, cortisone et le ratio cortisol/cortisone), les symptômes internalisés (dépressifs et anxieux) et le sexe chez les adolescent.es.

Le premier article avait pour objectif d'investiguer si les concentrations de cortisol, de cortisone et du ratio cortisol/cortisone dans les cheveux différaient entre des adolescentes ayant un diagnostic de dépression clinique (ou sous-clinique) et des adolescentes sans diagnostic de dépression. Il visait également à examiner, au sein du groupe clinique, la contribution de certains corrélats cliniques liés à la dépression – notamment la sévérité des symptômes internalisés, les traits de personnalité limite et la présence de traumatismes vécus durant l'enfance – sur les concentrations de glucocorticoïdes capillaires. Le deuxième article avait pour objectif d'examiner, dans un échantillon communautaire d'adolescent.es, les liens entre les concentrations de cortisol, de cortisone et du ratio cortisol/cortisone et les symptômes dépressifs et anxieux. Il visait également à déterminer si le sexe modérait l'association entre ces hormones et les symptômes internalisés.

Sommairement, les résultats de cette thèse ont montré que les associations entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés ne sont pas les mêmes en fonction de la population étudiée. D'une part, dans un échantillon clinique composé uniquement d'adolescentes, les analyses ont révélé que le ratio cortisol/cortisone dans les cheveux était significativement plus élevé chez les participantes présentant un diagnostic de dépression (clinique ou sous-clinique) comparativement à celles ne présentant pas de diagnostic. Toutefois, aucune différence significative entre les groupes n'a été observée lorsque les concentrations de cortisol et de cortisone étaient analysées séparément, suggérant que leur ratio pourrait apporter une information complémentaire pertinente dans le contexte de la dépression. Par ailleurs, chez les adolescentes du groupe clinique, certaines variables psychologiques associées à la dépression, telles que la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux, les traits de personnalité limite et la présence de traumatismes vécus à l'enfance, ne se sont pas avérées significativement liées aux concentrations de glucocorticoïdes capillaires.

D'autre part, dans un échantillon communautaire comprenant des adolescents et des adolescentes, les résultats ont mis en lumière des différences selon le sexe dans les associations entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés. Plus précisément, une association positive a été observée entre les concentrations de cortisol et les symptômes dépressifs chez les adolescentes, relation qui n'a pas été retrouvée chez les garçons. En revanche, aucune association significative n'a été détectée entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes anxieux, et ce, tant chez les filles que chez les garçons. De plus, chez les garçons, aucune association significative n'a été observée entre les concentrations de glucocorticoïdes capillaires et l'ensemble des symptômes internalisés. Ces résultats soulignent l'importance de considérer le sexe dans l'étude des liens entre les marqueurs de stress chronique et la symptomatologie internalisée à l'adolescence.

Les deux études proposées s'inscrivent dans une démarche complémentaire qui visait à mieux comprendre les liens entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés à l'adolescence. La première étude explore ces associations dans un contexte clinique, où les symptômes sont plus sévères, permettant ainsi d'examiner ces liens dans le cadre de la psychopathologie. En parallèle, la seconde étude s'intéresse à une population communautaire, offrant la possibilité d'observer ces relations sur un autre pan du continuum. Ensemble, ces deux études permettent de dresser un portrait plus nuancé des variations hormonales associées aux troubles internalisés.

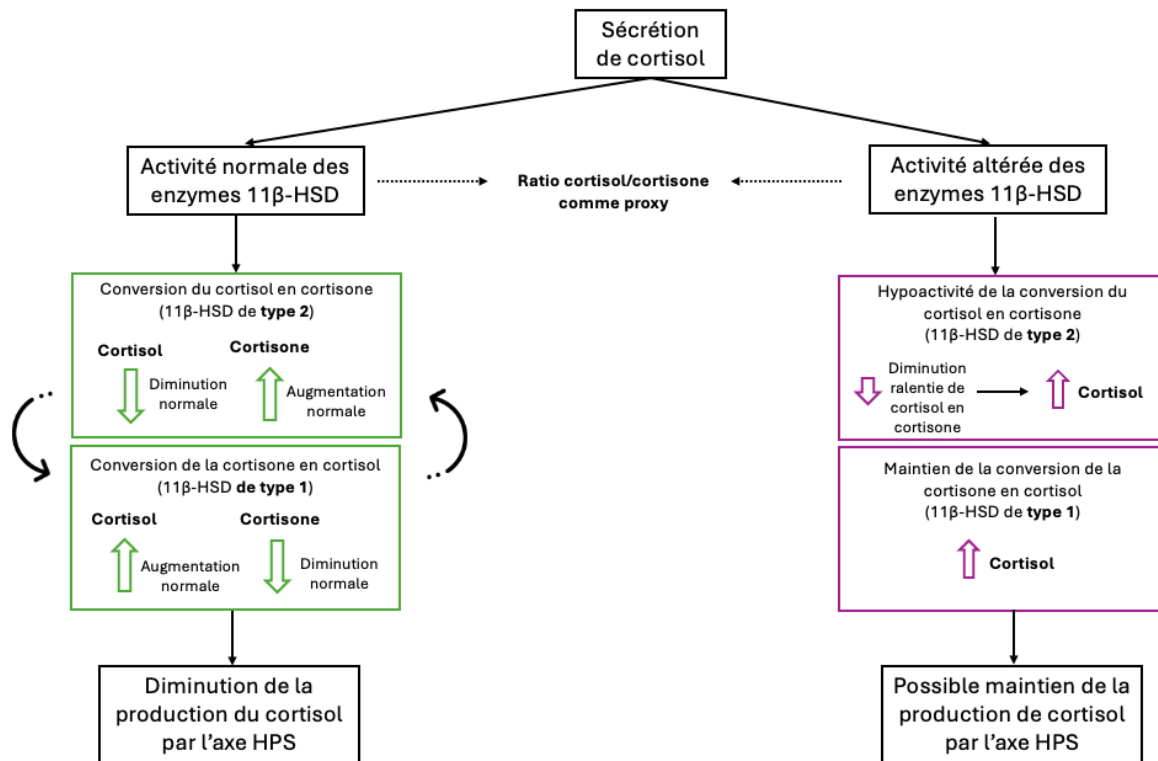
4.2 Glucocorticoïdes et symptômes internalisés : différence selon le type de population étudiée

4.2.1 Différence dans les concentrations capillaires des glucocorticoïdes entre les adolescentes avec un diagnostic de dépression et les adolescentes sans diagnostic

Les résultats de la présente thèse n'ont révélé aucune différence significative entre les adolescentes ayant un diagnostic de dépression (ou sous-clinique) et les adolescentes sans diagnostic en ce qui concerne les concentrations de cortisol et de cortisol capillaire. La littérature actuelle présente des résultats mitigés à ce sujet, avec plusieurs études ne rapportant aucune différence entre les groupes, autant chez les adolescents que chez les adultes (Gerritsen *et al.*, 2019 ; Gray *et al.*, 2018 ; Psarraki *et al.*, 2021 ; Vives *et al.*, 2015). Cependant, une différence significative a été révélée quant au ratio cortisol/cortisol entre les adolescentes du groupe clinique et les adolescentes du groupe de comparaison. En effet, le ratio cortisol/cortisol était significativement plus élevé chez les adolescentes ayant un diagnostic de dépression comparativement aux adolescentes sans diagnostic, et ce, avec une taille d'effet moyenne. En d'autres mots, chez les adolescentes du groupe clinique, les concentrations de cortisol capillaire sont plus

élevées relativement aux concentrations de cortisone capillaire. Peu d'études ont examiné le ratio cortisol/cortisone dans les troubles dépressifs, et les résultats obtenus demeurent mitigés. En effet, une étude ayant exploré le métabolisme du cortisol chez des adultes a rapporté un ratio cortisol/cortisone dans l'urine plus élevé chez les personnes ayant un diagnostic de dépression, alors que les concentrations de cortisol et de cortisone, analysées individuellement, ne différaient pas entre les groupes (Römer *et al.*, 2009), ce qui est cohérent avec nos résultats chez les adolescentes. À l'inverse, une étude plus récente n'a observé aucune différence entre les participants ayant un diagnostic de dépression et les participants contrôles quant au ratio cortisol/cortisone mesuré dans les cheveux (Gerritsen *et al.*, 2019). Les résultats de la thèse soulignent ainsi l'importance d'étudier ces deux hormones conjointement plutôt que séparément. L'activité des enzymes 11 β -HSD pourrait contribuer à expliquer les résultats obtenus, étant donné qu'elles influencent l'équilibre entre le cortisol et la cortisone. En effet, l'activité des enzymes 11 β -HSD de types 1 et 2 peut être évaluée de manière indirecte par le ratio cortisol/cortisone (Zhang *et al.*, 2013). Un ratio plus élevé dans le groupe d'adolescentes ayant un diagnostic de dépression, comparativement au groupe de comparaison, pourrait indiquer une altération du taux de conversion du cortisol en cortisone, possiblement en lien avec une diminution (inhibition) de l'activité de l'enzyme 11 β -HSD de type 2 (responsable de cette conversion). Cela pourrait aussi refléter une augmentation de l'activité de l'enzyme 11 β -HSD de type 1, qui reconvertit la cortisone en cortisol actif. Les deux mécanismes proposés (diminution de l'activité de l'enzyme de type 2 ou augmentation de l'activité de l'enzyme de type 1) ne sont pas mutuellement exclusifs et peuvent coexister (Zhang *et al.*, 2013). Cependant, ces résultats sont plus susceptibles de refléter l'activité de l'enzyme 11 β -HSD de type 2, celle-ci étant davantage exprimée dans le follicule capillaire. Il est néanmoins possible que les concentrations mesurées dans les cheveux reflètent en partie des concentrations de glucocorticoïdes ayant déjà été métabolisés dans les tissus périphériques par l'enzyme 11 β -HSD de type 1, avant leur incorporation dans la matrice capillaire (Chapman *et al.*, 2013 ; Ghaemmaghami *et al.*, 2014). D'ailleurs, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, les tendances observées (figure 2.1) suggèrent des concentrations de cortisol plus élevées dans le groupe clinique, ce qui pourrait aller dans la même direction de l'hypothèse d'une diminution de l'activité de l'enzyme 11 β -HSD de type 2 chez les adolescentes du groupe clinique. La figure 4.1 illustre de façon schématisée le potentiel impact d'une altération dans l'activité de l'enzyme 11 β -HSD de type 2. L'encadré vert représente les concentrations de cortisol et de cortisone chez des sujets n'ayant pas de dérèglement au niveau de l'axe HPS (ex., groupe sans diagnostic) et l'encadré mauve représente les concentrations de cortisol et de cortisone chez des sujets avec un potentiel dérèglement de l'axe HPS (ex., groupe clinique).

Figure 4.1 Schéma sur l'activité enzymatique (enzymes 11 β -HSD type 1 et 2)
Schéma illustrant l'impact d'une altération de l'activité des enzymes 11 β -HSD (type 1 et 2)



Afin de mieux comprendre l'hétérogénéité des profils cliniques chez celles ayant un trouble dépressif majeur, des analyses ont été conduites uniquement dans le groupe clinique, étudiant les liens existant entre les glucocorticoïdes capillaires et certaines variables psychologiques liées aux troubles internalisés à l'adolescence. Les résultats ne suggèrent aucune association entre la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux, la présence de traits de personnalité limite et la présence de traumatismes à l'enfance et les concentrations de cortisol et de cortisone capillaires, ainsi que de leur ratio. En ce qui a trait aux symptômes dépressifs et anxieux, une récente méta-analyse rapporte que de façon générale, la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux chez les adolescents et les adultes ayant un diagnostic de dépression ne seraient pas liées aux concentrations de cortisol capillaire (Psarraki *et al.*, 2021). Une étude chez les adultes ayant un diagnostic de dépression (n= 1677) aurait trouvé une association positive entre les symptômes dépressifs et anxieux et les concentrations de cortisol capillaire (Gerritsen *et al.*, 2019).

Cependant, ces associations étaient significatives uniquement chez les participants ayant un diagnostic comorbide, c'est-à-dire un diagnostic de dépression et de trouble anxieux. À la lumière de ces résultats, et de façon intéressante, la littérature scientifique concernant les associations entre les concentrations de cortisol et les symptômes internalisés chez les individus ayant un diagnostic de dépression semble diverger en fonction du biospécimen utilisé. En effet, une revue de la littérature étudiant les concentrations de cortisol salivaire rapporte une hyperactivation de l'axe HPS en lien avec la sévérité des symptômes dépressifs (Dean et Keshavan, 2017). En d'autres mots, il existerait de façon générale une association positive entre les concentrations de cortisol salivaire et la sévérité des symptômes dépressifs. Ainsi, la sévérité des symptômes internalisés pourrait être plus finement saisie par des mesures hormonales "à court terme" (ex., échantillon de salive), qui sont davantage sensibles aux fluctuations de l'axe HPS. À l'inverse, les concentrations hormonales mesurées dans les cheveux, qui reflètent une accumulation sur plusieurs mois, pourraient être moins sensibles aux variations symptomatiques transitoires et ainsi capturer plutôt des patrons endocriniens plus stables ou chroniques (Dettenborn *et al.*, 2012 ; Malisiova *et al.*, 2021 ; Meyer et Novak, 2021). Cette distinction temporelle dans la sensibilité des différentes méthodes de mesure pourrait contribuer à expliquer l'absence d'association significative. Ceci dit, le choix du biospécimen à l'étude (ex., cheveux, salive) doit dépendre des objectifs et hypothèses. Une autre explication possible du manque d'association significative avec la sévérité des symptômes internalisés pourrait être que la majorité des participants du groupe dépression prenaient déjà une médication liée à la dépression. Dans la littérature actuelle, la plupart des participants issus d'échantillons cliniques examinant le lien entre les concentrations de glucocorticoïdes et la dépression étaient sous traitement médicamenteux, et l'impact des antidépresseurs sur l'axe HPS demeure incertain, en particulier en ce qui concerne les échantillons de cheveux (Dettenborn *et al.*, 2012 ; Nikkheslat *et al.*, 2020 ; Stalder et Kirschbaum, 2012 ; Vives *et al.*, 2015). Bien que nous n'ayons trouvé aucune association entre l'usage d'antidépresseurs et les concentrations de glucocorticoïdes (voir tableau 2.1), il est possible que l'usage d'antidépresseurs ait exercé un effet tampon (« *buffer* ») ou, dans certains cas, ait partiellement réinitialisé le fonctionnement "normal" de l'axe HPS (Dettenborn *et al.*, 2012 ; Elnazer *et al.*, 2021 ; Nikkheslat *et al.*, 2020). Ces effets pourraient avoir contribué à la faible variabilité observée dans les scores moyens de symptômes internalisés dans ce groupe. Certaines études ont d'ailleurs suggéré que les médicaments peuvent avoir un effet d'atténuation sur l'axe HPS, bien que les résultats restent contradictoires (Dettenborn *et al.*, 2012). L'hospitalisation est un autre facteur important à prendre en compte dans l'explication des résultats de la présente thèse. En effet, dans notre échantillon, 90% des adolescentes du groupe clinique étaient hospitalisées au moment de la collecte de données, ce qui suggère un niveau de

sévérité symptomatique généralement élevé. L'hospitalisation implique souvent une intensité suffisante des symptômes, ou encore un risque suicidaire, pour justifier une prise en charge en milieu hospitalier, ce qui tend à homogénéiser le profil clinique des participants. Par ailleurs, les scores moyens à l'inventaire des symptômes dépressifs et anxieux étaient particulièrement élevés dans ce groupe, atteignant respectivement 74 et 69 sur un maximum possible de 80. Ces scores suggèrent la présence d'un effet plafond, limitant la possibilité de détecter des associations en raison d'un manque de dispersion des scores, ce qui semble aussi être le cas pour d'autres études (Herane-Vives *et al.*, 2020 ; Pochigaeva *et al.*, 2017). À l'inverse, une étude menée auprès d'adolescent.es ayant un diagnostic de dépression a mis en évidence une association entre la sévérité des symptômes dépressifs et les concentrations de cortisol, dans un contexte où la distribution des scores était plus étendue, réduisant ainsi le risque d'effet plafond (Walther *et al.*, 2025). Il est aussi important de prendre en considération les possibles traitements psychologiques en cours, bien que cette information n'ait pas été collectée dans le cadre de la présente thèse. Bien que la thérapie cognitive-comportementale ait un impact sur la sévérité des symptômes, son impact sur la régulation de l'axe HPS et sur les concentrations de cortisol reste mitigé (Botschek *et al.*, 2023). En effet, certaines études trouvent un effet de la thérapie sur les concentrations de cortisol (Romero-Gonzalez *et al.*, 2020 ; Varela *et al.*, 2023 ; Zajkowska, 2021) alors que d'autres ne trouvent aucune association significative (Barron-Linnankoski *et al.*, 2024 ; Fischer *et al.*, 2017). Ainsi, les traitements pharmacologiques et psychologiques pourraient en partie expliquer l'absence d'association observée entre les concentrations de glucocorticoïdes et les symptômes internalisés chez les adolescents du groupe clinique.

Le résultat concernant l'association non significative entre les concentrations de glucocorticoïdes capillaires et la présence de traumatismes à l'enfance est surprenant et semble diverger de la littérature actuelle. En effet, plusieurs études montrent des associations significatives entre les concentrations de cortisol et la présence de traumatismes à l'enfance, autant en population clinique (individus ayant un diagnostic de troubles internalisés) qu'en population communautaire (Duncko *et al.*, 2019 ; Khoury *et al.*, 2019 ; Koss et Gunnar, 2018 ; Kuhlman *et al.*, 2015). Plusieurs études semblent démontrer une hypoactivité de l'axe HPS au long court, en lien avec la présence de traumatismes à l'enfance (Koss et Gunnar, 2018). Par ailleurs, bien que non significatifs, les résultats de la présente thèse semblent prendre la même direction, avec une association négative entre les concentrations de cortisol capillaire et la présence de traumatismes à l'enfance. Une explication possible de ce résultat divergeant pourrait être le faible niveau de traumatismes à l'enfance rapporté par le groupe clinique, bien que significativement plus élevé que le groupe de comparaison. Ainsi,

il peut être difficile de trouver des associations lorsque l'étendue des scores est faible et plus basse que ce qui aurait été attendu dans un groupe clinique (effet plancher). En effet, le score moyen au CTQ-SF dans le groupe clinique était de 39 sur la possibilité d'un score total de 125. Les études rapportant un lien entre cette variable et les concentrations de cortisol dans un échantillon clinique de dépression montrent une étendue plus large de traumatismes à l'enfance (Malisiova *et al.*, 2021 ; Peng *et al.*, 2022). De plus, les participantes du groupe clinique ont été recrutées sur la base d'un diagnostic de dépression, et non en fonction de la présence de traumatismes vécus dans l'enfance, ce qui n'était pas le focus de la présente thèse. Bien que ces deux dimensions soient fréquemment associées, la présence de trauma n'est pas systématique dans ce groupe (McKay *et al.*, 2021). Aussi, l'utilisation d'un questionnaire auto-rapporté pour évaluer les traumatismes à l'enfance constitue une limite méthodologique importante. Il est possible que les participants n'aient pas été suffisamment à l'aise pour divulguer ce type d'expériences, ce qui pourrait expliquer le nombre de traumatismes à l'enfance plutôt faible dans le groupe clinique (Georgieva *et al.*, 2021). Les recherches futures devraient envisager le recours à des entretiens structurés ou semi-structurés avec des professionnels formés sur l'acquisition de ce type de données, en plus des questionnaires auto-rapportés pour obtenir des données plus fiables. En effet, des études ont rapporté des différences importantes dans les informations obtenues sur le type de trauma à l'enfance (ex., subjectivité en ce qui a trait à la gravité de l'événement, ambiguïté des items, items qui limitent l'étendue des événements traumatiques possible) entre les questionnaires auto-rapportés et les entrevues (Gayer-Anderson *et al.*, 2020 ; Mendel *et al.*, 2021). Des études menées auprès d'échantillons plus larges et plus diversifiés sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des traumatismes à l'enfance dans la dérégulation de l'axe HPS et le développement des troubles dépressifs majeurs. Cela permettrait également d'examiner plus précisément, et avec plus de puissance statistique, l'impact de chaque type de traumatisme (abus physique, abus émotionnel, abus sexuel, négligence physique et négligence émotionnelle), ainsi que leur effet cumulatif (charge traumatique). D'ailleurs, il serait aussi pertinent d'élargir le cadre d'analyse en s'intéressant à l'adversité précoce. L'adversité à l'enfance englobe non seulement les événements traumatiques, mais aussi des perceptions d'expériences de vie difficiles ou instables, telles que la pauvreté, les conflits familiaux chroniques ou la maladie mentale d'un parent (Nelson *et al.*, 2020), des facteurs qui, bien que ne répondant pas toujours à la définition clinique du trauma, peuvent exercer un effet cumulatif sur le développement neurobiologique et émotionnel de l'enfant (Fuchs *et al.*, 2018 ; Ouellet-Morin *et al.*, 2021). La présence d'adversité précoce semble avoir un impact délétère sur le fonctionnement cognitif à l'âge adulte, qui pourrait en partie être expliqué par la dérégulation de l'axe HPS (Raymond *et al.*, 2018). En effet, des altérations du fonctionnement de l'axe HPS, telles qu'une hyperréactivité ou une

hypoactivation du système de stress, ont été associées à des déficits attentionnels, à des troubles de la mémoire de travail ainsi qu'à une diminution de la flexibilité cognitive et des difficultés de régulation émotionnelle (De Alcubierre *et al.*, 2023 ; Hakamata *et al.*, 2022 ; Raymond *et al.*, 2018). Ces altérations s'apparentent d'ailleurs aux symptômes caractéristiques des troubles internalisés (Guelfi *et al.*, 2023 ; Melton *et al.*, 2016). Ces effets peuvent découler d'une exposition chronique à des taux élevés de glucocorticoïdes pendant des périodes sensibles du développement des structures cérébrales impliquées dans les processus cognitifs, telles que l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (De Alcubierre *et al.*, 2023 ; Hakamata *et al.*, 2022 ; Raymond *et al.*, 2018). Par ailleurs, l'âge d'exposition à l'adversité semble aussi être prédicteur de la réponse de stress à l'âge adulte (Raymond *et al.*, 2021). Des associations significatives entre les symptômes internalisés et les concentrations de glucocorticoïdes ont été observées même chez des adultes sans diagnostic psychiatrique ayant vécu de l'adversité précoce. De plus, ces liens semblaient d'autant plus marqués lorsque l'exposition avait eu lieu tôt dans la vie (Manyema *et al.*, 2018 ; Raymond *et al.*, 2021). Cette variabilité développementale souligne l'importance de considérer non seulement la nature et la sévérité de l'adversité, mais aussi le moment du développement auquel elle survient, dans l'étude des mécanismes psychobiologiques de la psychopathologie. L'exploration de l'impact de ces expériences adverses sur la régulation de l'axe HPS et la sécrétion des glucocorticoïdes pourrait offrir une compréhension plus nuancée des trajectoires de vulnérabilité au développement du trouble dépressif majeur. Finalement, il est important de souligner que l'échantillon de la présente thèse était composé majoritairement d'adolescentes issues de milieux socioéconomiques élevés (80%) et de culture majoritairement occidentale (88%). Il serait donc particulièrement pertinent de reproduire cette étude auprès d'un échantillon plus diversifié sur les plans ethnoculturel et socioéconomique. Les recherches ont en effet montré que les jeunes issus de l'immigration ou vivant dans des milieux plus défavorisés sont exposés à des niveaux plus élevés d'adversité, ce qui pourrait entraîner des profils neurobiologiques et psychologiques distincts (Ford *et al.*, 2021 ; Fuchs *et al.*, 2018 ; Gunnar *et al.*, 2022 ; Ouellet-Morin *et al.*, 2021).

Les résultats n'ont également montré aucune association significative entre les concentrations de glucocorticoïdes capillaires et les traits de personnalité limite. La majorité des études sur le sujet s'est penchée sur le lien entre le cortisol et la présence d'un trouble de la personnalité limite, soit la présence de traits cliniquement significatifs. En effet, plusieurs études ont rapporté des associations entre le trouble de la personnalité limite et les concentrations de cortisol chez les adultes, révélant des concentrations de cortisol plus faibles chez les personnes ayant reçu ce diagnostic (Thomas *et al.*, 2019). De façon

intéressante, cette méta-analyse révèle des associations différentes en fonction des biospécimens utilisés. Une hypoactivité de l'axe HPS serait associée au trouble de la personnalité limite lorsque des échantillons de salive sont utilisés tandis qu'une hyperactivité de l'axe serait associée au trouble de la personnalité limite lorsque des échantillons de cheveux sont utilisés (Thomas *et al.*, 2019). Il semblerait, encore une fois, y avoir une différence entre la mesure à plus "court-terme" et la mesure d'accumulation des concentrations à travers le temps. Bien que les troubles de la personnalité semblent émerger vers la fin de l'adolescence, notre échantillon d'adolescentes était possiblement trop jeune pour voir un impact des traits de personnalité sur les concentrations de cortisol (Le Bøeuf *et al.*, 2021 ; Sharp et Wall, 2018). En effet, une étude comparant des adolescentes ayant un diagnostic de trouble de la personnalité limite, des femmes ayant un diagnostic de trouble de la personnalité limite ainsi qu'un groupe de femmes sans diagnostic montrent que l'élévation des concentrations de cortisol était uniquement trouvée dans le groupe de femmes adultes ayant un diagnostic de trouble de la personnalité limite comparativement aux deux autres groupes (Rausch *et al.*, 2021). Une autre piste explicative intéressante pourrait se retrouver dans l'étude d'autres hormones qui pourraient davantage expliquer le lien entre les concentrations de glucocorticoïdes et les traits de personnalité limite. La méta-analyse de Thomas et collaborateurs (2019) révèle l'importance de prendre en compte les concentrations d'hormones sexuelles ainsi que l'interaction entre les hormones sexuelles et les glucocorticoïdes lorsqu'il est question d'étudier les liens entre l'axe HPS et les traits/trouble de la personnalité limite. Par exemple, l'interaction entre les concentrations d'estradiol et les concentrations de cortisol pourraient être davantage liée au diagnostic de trouble de la personnalité limite, comparativement à un groupe contrôle. Bien que les mécanismes ne soient pas encore entièrement élucidés, certains traits de personnalité limite, comme l'impulsivité, seraient plus présents lorsque les concentrations de cortisol et d'estradiol sont élevées chez des femmes ayant un diagnostic de trouble de la personnalité limite (Thomas *et al.*, 2019). De façon intéressante, les concentrations de testostérone capillaire semblent être plus élevées chez les femmes ayant un diagnostic de trouble de la personnalité limite que chez les femmes d'un groupe contrôle, pouvant ainsi contribuer à l'impulsivité, qui est une caractéristique centrale à la personnalité limite (Dettenborn *et al.*, 2016). D'ailleurs, dans le cadre d'un projet connexe à la présente thèse, j'ai mené une étude ayant mis en évidence des liens entre l'interaction du cortisol et de la testostérone et l'agressivité en milieu psychiatrique (Zerroug *et al.*, 2025a). Bien que la présente thèse se soit intéressée aux liens entre les traits de personnalité limite et l'axe HPS à l'adolescence, il pourrait être pertinent de poursuivre l'exploration de ces liens dans une population de jeunes adultes avec un diagnostic établi de trouble de la personnalité limite.

En somme, les variables psychologiques identifiées dans le cadre de cette thèse, bien qu'habituellement associées aux troubles internalisés, ne semblent pas présenter de liens significatifs avec les concentrations de glucocorticoïdes capillaires dans notre échantillon clinique. Ces résultats soulignent la complexité du fonctionnement biopsychosocial de la dépression à l'adolescence et suggèrent que d'autres variables pourraient contribuer à dresser un portrait clinique plus nuancé. Parmi celles-ci, l'historique des tentatives de suicide représente un indicateur pertinent, à la fois en tant que manifestation sévère de la psychopathologie internalisée et comme facteur possiblement lié à des expériences de traumatismes à l'enfance ainsi qu'à des traits de personnalité limite (Karabatsiakis *et al.*, 2022). Dans notre échantillon clinique, 73 % des participants ont rapporté un historique de tentatives de suicide, ce qui souligne la pertinence d'explorer davantage cette variable. Bien qu'aucune relation significative n'ait été observée entre l'historique des tentatives de suicide et les concentrations de glucocorticoïdes dans nos données, ces résultats mettent néanmoins en évidence l'importance de poursuivre les recherches dans ce domaine, qui pourraient éventuellement servir de base à des stratégies d'intervention précoce et de prévention auprès de cette population à haut risque suicidaire (Karabatsiakis *et al.*, 2022).

4.2.2 Les associations entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés dans une population communautaire d'adolescent.es : résultats différents en fonction du sexe

Les résultats de la thèse ont montré une association entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés, mais uniquement chez les adolescentes, dans une population communautaire. En effet, une association significative et positive entre les concentrations de cortisone capillaire et les symptômes dépressifs a été trouvée chez les adolescentes, c'est-à-dire que des concentrations plus élevées de cortisone étaient associées à des niveaux plus élevés de symptômes dépressifs chez les filles. Aucune relation significative n'a été trouvée entre les glucocorticoïdes et les symptômes dépressifs chez les garçons. De plus, aucune association significative n'a été observée entre les concentrations de cortisol, de cortisone ou le ratio cortisol/cortisone et les symptômes anxieux, tant chez les filles que chez les garçons. Ces résultats soulignent l'importance d'étudier les concentrations de cortisone capillaire, qui semblent indiquer que, même lorsque l'intensité des symptômes est moindre dans une population non clinique, il semble exister un lien avec l'axe HPS, et ce, uniquement chez les filles.

4.2.2.1 Les rôles potentiels de l'âge et de la puberté dans les différences sexuelles trouvées dans les associations entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés

La majorité des études ayant exploré ces associations dans des populations communautaires d'adolescents se sont limitées à l'analyse du cortisol capillaire et ont rapporté des résultats mitigés. Par exemple, une étude n'a trouvé aucun lien entre les concentrations de cortisol dans les cheveux et les symptômes dépressifs chez des filles en début d'adolescence (10 à 12 ans ; (Lu *et al.*, 2018). Une autre étude a rapporté une association positive entre ces deux variables dans un échantillon mixte de garçons et de filles, bien que les différences selon le sexe n'aient pas été examinées (12 à 21 ans ; (Rietschel *et al.*, 2016). L'étendue importante de la tranche d'âge dans certaines études pourrait expliquer les divergences observées dans la littérature. En effet, inclure des participants présentant une large variation en ce qui a trait à l'âge et se situant à différents stades pubertaires peut introduire des biais ou masquer certains résultats, en raison des interactions complexes entre le sexe et les hormones de stress. Par exemple, certaines études ont mis en évidence un lien plus fort entre les concentrations de cortisol et les symptômes dépressifs chez les adolescentes ayant atteint un stade pubertaire avancé ou complété, comparativement à celles qui n'avaient pas encore amorcé leur développement pubertaire ou qui se trouvaient à des stades précoces (Kuehner, 2017 ; Marceau *et al.*, 2015 ; Reynolds *et al.*, 2013). L'échantillon utilisé pour tester ces relations dans la présente thèse est composé d'adolescents âgés de 14 à 15 ans, se situant majoritairement à un stade pubertaire débutant à intermédiaire, ce qui pourrait expliquer l'absence d'associations significatives entre le cortisol capillaire et les symptômes dépressifs. Ce lien pourrait émerger lorsque le développement pubertaire est plus avancé ou complété. Bien que l'effet modérateur de la puberté n'ait pas été testé en raison d'un manque de puissance statistique, cette variable a été contrôlée dans les analyses. Cela souligne l'importance, pour les études futures, d'examiner dans quelle mesure la relation entre les glucocorticoïdes, les symptômes intériorisés et le sexe pourrait être modulée par le développement pubertaire.

Au-delà des effets isolés du développement pubertaire retrouvés dans la littérature, il est également pertinent de considérer l'interaction entre les hormones sexuelles (axe HPG) et les hormones de stress (axe HPS), particulièrement à la puberté, une période marquée par d'importants changements neuroendocriniens (Andersen *et al.*, 2024 ; Kuehner, 2017 ; Oyola et Handa, 2017). En effet, plusieurs travaux suggèrent que les fluctuations conjointes de ces systèmes hormonaux pourraient contribuer à moduler la vulnérabilité aux symptômes dépressifs et anxieux, notamment de manière différenciée selon le sexe. Dans l'échantillon communautaire de la présente thèse, les filles présentaient un statut pubertaire

plus avancé que celui des garçons, ce qui pourrait les rendre plus sensibles aux effets combinés des hormones sexuelles et des hormones de stress. De façon intéressante, une étude a montré que, chez les garçons, c'est le ratio cortisol/estradiol qui était le plus fortement associé aux symptômes dépressifs, alors qu'aucune association similaire n'a été observée chez les filles. Ces résultats suggèrent que la prise en compte conjointe des hormones de stress et des hormones sexuelles permettrait de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux symptômes intériorisés, particulièrement en ce qui concerne les différences entre les sexes. Ainsi, il serait pertinent que de futures études intègrent la mesure des hormones sexuelles, et ce, dans des échantillons où le développement pubertaire est comparable entre les garçons et les filles, ou encore dans des échantillons de garçons plus avancés sur le plan pubertaire.

4.2.2.2 Autres pistes explicatives des différences sexuelles : l'association entre les concentrations de glucocorticoïdes et les symptômes internalisés en population communautaire

Une autre explication possible du manque d'association significative entre les concentrations de cortisol et les symptômes internalisés réside dans le fait que certaines études utilisent des seuils statistiques pour créer des groupes de « faibles » et de « hautes » concentrations de cortisol (Gerber *et al.*, 2013 ; Rietschel *et al.*, 2016). L'utilisation de scores continus permet une compréhension plus nuancée des relations à l'étude et augmente la puissance des modèles statistiques. Cela favorise une meilleure reproductibilité, où l'interprétation des données ne dépend pas de la création de catégories plus ou moins arbitraire et qui peut changer d'une étude à l'autre. Par ailleurs, aucune association n'a été observée entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes anxieux, tant chez les filles que chez les garçons. Très peu d'études ont exploré ce lien dans des échantillons communautaires, et les rares résultats disponibles sont mitigés. Certaines études rapportent une association négative entre le cortisol capillaire et les symptômes anxieux uniquement chez les filles, alors que d'autres ne trouvent aucune association, peu importe le sexe (Gray *et al.*, 2018 ; Lu *et al.*, 2018). Une explication possible de cette absence d'effet dans les résultats de la thèse pourrait être le manque de variabilité des scores aux symptômes anxieux, la majorité des participants se situant autour de la moyenne. Bien que les filles aient rapporté significativement plus de symptômes anxieux que les garçons, les scores des deux sexes demeuraient relativement faibles dans cet échantillon communautaire.

Les résultats de la présente thèse se distinguent entre autres par le fait d'avoir observé une relation positive entre les concentrations de cortisone capillaire et les symptômes dépressifs chez les adolescentes dans un échantillon communautaire. Cette relation, qui semble être modérée par le sexe, apporte une

contribution nouvelle à la littérature existante, puisque les études antérieures ont majoritairement exploré ce lien uniquement chez les filles (Sandstrom *et al.*, 2021 ; Vanaelst *et al.*, 2013), ou n'ont pas effectué d'analyses séparées selon le sexe (Ford *et al.*, 2019 ; Rietschel *et al.*, 2016). À ce jour, très peu de recherches se sont intéressées aux concentrations de cortisone capillaire, particulièrement chez les adolescents provenant d'échantillons communautaires. Les rares études ayant examiné la cortisone l'ont fait en lien avec des variables associées au stress (c.-à-d., symptômes physiologiques, styles d'adaptation, réactions émotionnelles après un événement stressant) chez les enfants, et ont rapporté des associations positives significatives, indiquant que des concentrations plus élevées de cortisone étaient associées à davantage de symptômes liés au stress (Molenaar *et al.*, 2019 ; Vanaelst *et al.*, 2013). Plus précisément, Molenaar et ses collègues (2019) ont mis en évidence une relation positive significative entre les concentrations de cortisone dans les cheveux chez les enfants et l'exposition au stress prénatal maternel, un lien qui n'a toutefois pas été observé avec les concentrations de cortisol. Dans une perspective développementale plus large, la puberté ne se limite pas à des changements physiologiques, elle s'accompagne également de transformations psychologiques majeures. Durant cette période, les adolescents développent des capacités cognitives et émotionnelles plus complexes, ce qui influence leur manière de percevoir le stress, d'y attribuer une signification et de le réguler (Fombouchet *et al.*, 2023 ; Kuehner, 2017 ; Sawyer *et al.*, 2018). Par ailleurs, des études ont montré que les filles ont tendance à utiliser plus fréquemment certaines stratégies de régulation que les garçons, telles que la rumination et la co-rumination (Kuehner, 2017 ; Stone *et al.*, 2022). Bien que ces stratégies puissent temporairement renforcer les liens sociaux, elles sont également associées à une augmentation des symptômes dépressifs et à une plus grande détresse psychologique (Bastin *et al.*, 2018 ; Zhu *et al.*, 2024). Des études ont montré des liens existants entre l'utilisation de la rumination et la dérégulation de l'axe HPS, montrant un impact sur les concentrations de cortisol et sur la vulnérabilité au développement de symptômes dépressifs (Tariq *et al.*, 2025 ; Vergara-Lopez *et al.*, 2024). Par contre, aucune étude ne s'est intéressée aux concentrations de cortisone. D'ailleurs, les adolescentes de notre échantillon communautaire présentaient des niveaux significativement plus élevés de symptômes internalisés que les adolescents, ce qui pourrait refléter un fardeau psychologique plus important chez les filles, et expliquer l'association observée avec les concentrations cumulatives de cortisone capillaire. En effet, lors de cette période, les adolescents et les adolescentes ne sont pas sensibles aux mêmes types d'événements stressants, déterminés entre autres par les différentes attentes de la société envers les garçons et les filles. Ainsi, il semblerait que les adolescentes soient plus sensibles aux stressors interpersonnels, stressors prédominant à l'adolescence, lorsque la sphère sociale prend de plus en plus de place (Kuehner, 2017 ; Potter et Yoon, 2023 ; Sawyer *et*

al., 2018 ; Stone *et al.*, 2022). Bien que les différences observées puissent être associées au sexe biologique, il est également probable qu'elles soient influencées par le genre (ex., identité de genre, rôles de genre) ou à une interaction entre le sexe biologique et le genre, concepts souvent confondus lorsqu'il est question des différences sexuelles (Juster, 2019). De futures études explorant le lien entre les stratégies de régulation émotionnelle, les rôles de genre et les concentrations de cortisone seraient nécessaires afin de tester cette hypothèse.

4.3 Vers une meilleure compréhension des indicateurs biologiques du stress accumulé

La présente thèse souligne que les indicateurs biologiques associés à la dérégulation de l'axe HPS semblent varier selon le type de population étudiée, soit une population clinique (dépression) et communautaire, et selon le sexe.

À ce jour, la littérature scientifique portant sur les concentrations de cortisone capillaire en lien avec la santé mentale et la psychiatrie demeure très limitée, particulièrement en comparaison avec un plus grand nombre d'études s'intéressant au cortisol capillaire. Pourtant, aucune des deux études de cette thèse ne relève des associations significatives avec les concentrations de cortisol capillaire et les symptômes/troubles internalisés. En population clinique, il semblerait avoir une différence de groupe au niveau du ratio cortisol/cortisone (eta-carré partiel de 0.07, taille d'effet moyenne) tandis qu'en population communautaire, il n'existerait qu'une relation significative avec les concentrations de cortisone capillaire, avec une large taille d'effet (eta-carré partiel de 0.12, taille d'effet moyenne-large). Ces résultats soulèvent l'hypothèse que les concentrations de cortisol pourraient être un indicateur d'un dérèglement endocrinien plus marqué, alors que les concentrations de cortisone, plus stables et moins réactives, pourraient plutôt refléter une vulnérabilité biologique précoce chez les femmes, précédant l'apparition d'un déséquilibre plus net observable à travers le ratio cortisol/cortisone. En d'autres mots, la dérégulation de l'axe HPS pourrait d'abord se manifester par des variations dans les concentrations de cortisone (marqueur précoce), avant d'avoir un impact sur les concentrations de cortisol, qui reflèteraient davantage les dérèglements hormonaux plus marqués et plus fréquemment associés aux troubles internalisés dans la littérature (Jiang *et al.*, 2025 ; Meyer et Novak, 2021). Les résultats de la présente thèse seraient compatibles avec cette hypothèse. En effet, aucun lien significatif n'a été trouvé entre les concentrations de cortisol et les symptômes internalisés chez les garçons et les filles dans une population communautaire, où la sévérité des symptômes est considérée comme non clinique et relativement faible. Plusieurs études chez les individus souffrants de troubles dépressifs ont exploré le rôle de l'enzyme 11 β -

HSD type 2 (responsable de convertir le cortisol en cortisone) dans le but de mieux comprendre les différences au niveau des concentrations de cortisol chez ceux ayant un diagnostic de dépression comparativement à des contrôles sans diagnostic. Ces études suggèrent une activité ralentie de cette enzyme, entraînant des concentrations de cortisol plus élevées chez les individus déprimés (Koss et Gunnar, 2018 ; Rippe *et al.*, 2016 ; Zhang *et al.*, 2013). Bien que l'activité de cette enzyme n'ait pas été directement mesurée dans le cadre de cette thèse, il a été montré que le ratio cortisol/cortisone peut servir de proxy à l'activité de cette enzyme (Meyer et Novak, 2021 ; Molenaar *et al.*, 2019 ; Rippe *et al.*, 2016 ; Stalder *et al.*, 2013 ; Staufienbiel *et al.*, 2015). Ainsi, les résultats de cette thèse pourraient suggérer une trajectoire de dérégulation progressive, où l'enzyme 11 β -HSD type 2 jouerait initialement un rôle compensatoire chez les filles. En effet, une hyperactivité de cette enzyme, entraînant une dégradation plus soutenue de cortisol en cortisone, permettrait de limiter les effets d'un excès de cortisol. Toutefois, une exposition prolongée au stress pourrait conduire à un affaiblissement de cette capacité compensatoire, entraînant ainsi un ralentissement marqué de la conversion de cortisol en cortisone, ce qui se traduirait en un déséquilibre du ratio cortisol/cortisone retrouvée en population clinique. De manière similaire, quelques études en population clinique ont révélé des différences significatives du ratio cortisol/cortisone entre des individus avec et sans diagnostic de dépression (Römer *et al.*, 2009 ; Zerroug *et al.*, 2025b ; Zhang *et al.*, 2013). De ce fait, l'absence d'association significative entre le ratio cortisol/cortisone et les symptômes dépressifs en population communautaire n'est pas surprenante, puisque l'enzyme 11 β -HSD type 2 pourrait être en train de compenser (suractivité), ce qui ne se traduirait pas par un déséquilibre entre le cortisol et la cortisone dans cette population. Le ratio serait davantage un indicateur de débalancement hormonal plus franc, comme retrouvé en population clinique. Cependant, davantage d'études sont nécessaires afin de savoir s'il s'agit d'un mécanisme spécifique aux filles/femmes. En effet, la première étude de la thèse a été conduite uniquement chez les filles, limitant la généralisation aux garçons. Il serait pertinent de reproduire cette étude en comparant les filles et les garçons d'une population clinique. Toutefois, les résultats de la deuxième étude indiquent une association significative uniquement chez les filles, ce qui renforce l'hypothèse d'un mécanisme propre aux adolescentes. Des études ont mis en évidence des altérations significatives dans les régions cérébrales où les récepteurs de glucocorticoïdes sont prédominants, telles que le cortex préfrontal et le système limbique, chez les adolescents et les adultes issus de populations cliniques avec des troubles internalisés (Trifu *et al.*, 2020). Les résultats de la présente thèse suggèrent qu'il pourrait être pertinent de porter une attention particulière aux glucocorticoïdes capillaires dès les premières étapes du développement, afin de préserver l'homéostasie physiologique, puisqu'un déséquilibre précoce pourrait perturber le fonctionnement

cérébral. Néanmoins, la thèse souligne que les concentrations de cortisone capillaire peuvent offrir des informations importantes et complémentaires sur le fonctionnement de l'axe HPS et ses liens avec les symptômes internalisés.

4.4 Forces, limites et pistes futures

La présente thèse comporte de nombreuses forces. D'abord, il s'agit de rares études ayant exploré ces associations au sein d'un échantillon communautaire d'adolescents. Le fait d'avoir utilisé à la fois une population clinique et une population communautaire pour examiner les mêmes liens permet également de mettre en évidence de potentielles différences dans les mécanismes sous-jacents selon le niveau de symptomatologie. L'utilisation de biospécimens capillaires a permis d'étudier les concentrations de glucocorticoïdes sur une période de plusieurs mois, tel que le suggère la littérature actuelle (D'Anna-Hernandez *et al.*, 2011 ; Faresjö *et al.*, 2023 ; Meyer et Novak, 2021 ; Short *et al.*, 2016 ; Zhang *et al.*, 2017), cette méthode étant moins influencée par les fluctuations quotidiennes. Bien que cette mesure soit largement utilisée dans le domaine de la recherche, des études empiriques supplémentaires sont nécessaires afin de valider cette approche méthodologique, puisque certaines recherches ont soulevé des divergences quant à l'hypothèse selon laquelle un segment de cheveux de 3 cm représenterait fidèlement les concentrations cumulées de glucocorticoïdes des trois derniers mois (LeBeau *et al.*, 2011 ; Schindler-Gmelch *et al.*, 2024). La thèse a également documenté le rôle de la cortisone capillaire et du ratio cortisol/cortisone dans la dépression chez les adolescentes, des aspects souvent négligés jusqu'à présent. Ainsi, le fait d'avoir exploré la cortisone a permis de mettre en lumière des indices pouvant refléter des signes précoces de dérèglement hormonal, des informations qui auraient possiblement été manquées si l'analyse s'était limitée au cortisol. Une autre force importante réside dans le fait que les analyses du deuxième article ont inclus un examen plus approfondi des différences liées au sexe dans les associations entre les glucocorticoïdes et les symptômes internalisés. Cela est particulièrement pertinent, car les symptômes et troubles internalisés touchent une proportion plus importante de filles/femmes que de garçons/hommes.

Cette thèse n'est pas sans limites. Premièrement, les échantillons utilisés pour cette thèse étaient relativement petits, particulièrement pour la première étude ($n = 74$ pour les comparaisons de groupes et $n = 40$ pour les régressions multiples seulement chez le groupe clinique). Le manque de puissance statistique pourrait avoir contribué aux résultats non significatifs. Une taille d'échantillon plus importante aurait permis d'améliorer la puissance statistique pour étudier spécifiquement ces liens ainsi que pour

examiner l'impact d'autres variables, telles que la comorbidité avec d'autres troubles, compte tenu de l'hétérogénéité des troubles dépressifs, ou encore le stress perçu ou les stratégies de régulation émotionnelle. Par ailleurs, les adolescents n'ont pas été inclus dans la première étude, si bien qu'il reste incertain que les mécanismes physiologiques observés soient similaires chez les garçons et limitant ainsi la validité externe. Toutefois, la littérature sur les psychopathologies liées au stress montre que les femmes, tant adolescentes qu'adultes, ont deux fois plus de risques de développer une dépression que les hommes du même âge, soulignant ainsi l'importance de se concentrer sur les adolescentes (Kuehner, 2017). La nature transversale des deux études est aussi une limite, rendant impossible de déterminer la directionnalité des associations. Ensuite, bien que le statut pubertaire a été contrôlé dans les analyses, les autres mesures issues de l'extraction LC-MS concernant les concentrations d'hormones sexuelles (c'est-à-dire la testostérone, la progestérone, l'estradiol) n'ont pas été utilisées, malgré le fait qu'elles pourraient interagir avec les glucocorticoïdes. De plus, la présente thèse n'a pas pris en compte l'identité de genre. Il est donc impossible de confirmer que tous les adolescents recrutés étaient cisgenres. Étant donné l'impact important du genre sur la régulation du stress et les symptômes internalisés (Dedovic *et al.*, 2009 ; Juster, 2019 ; Vlassoff, 2007), les études futures devraient explorer le rôle du genre (et pas seulement le sexe assigné à la naissance). Enfin, l'homogénéité des caractéristiques sociodémographiques limite la généralisation des résultats.

Les études futures devraient favoriser davantage de devis longitudinales, autant en population clinique que communautaire, afin de comprendre la direction des associations entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés. En population clinique, il pourrait être intéressant de voir si des changements au niveau des concentrations de glucocorticoïdes (en lien avec la médication ou les traitements psychologiques) auraient un impact sur l'amélioration des symptômes internalisés. Finalement, de plus grands échantillons sont nécessaires afin d'explorer d'autres facteurs psychologiques (ex., traits de personnalité, stratégies d'adaptation et de régulation émotionnelle), physiologiques (ex., zones cérébrales, autres hormones) et sociaux (ex., relations amicales, amoureuses et familiales) qui pourraient aider à dresser un meilleur portrait clinique des troubles internalisés.

4.5 Implications cliniques

Bien que les résultats de cette thèse ne mènent pas à des retombées cliniques immédiates, ils contribuent de manière significative à la compréhension des mécanismes biologiques liés aux troubles internalisés à l'adolescence. En documentant l'implication des glucocorticoïdes, notamment la cortisone, cette thèse

permet de mieux cerner les processus physiologiques sous-jacents aux symptômes dépressifs et anxieux, tout en mettant en lumière d'éventuelles différences entre les sexes. Les connaissances pourraient éventuellement orienter le développement de pistes d'évaluation ou d'intervention plus sensibles aux facteurs biologiques et au sexe. Une meilleure compréhension de la mesure des glucocorticoïdes, notamment à travers des méthodes comme l'analyse capillaire, pourrait éventuellement ouvrir la voie à des outils d'évaluation simples et accessibles permettant de détecter des niveaux de stress physiologique élevés. À terme, il serait envisageable d'utiliser ce type de mesure comme un indicateur précoce de déséquilibre hormonal, afin de prévenir une détérioration du bien-être psychologique et de favoriser la mise en place de stratégies de régulation adaptées, particulièrement en période de stress accru et prolongé.

Dans cette perspective, les résultats soulignent l'importance d'agir en amont, avant que les symptômes internalisés deviennent chroniques. Le fait d'observer des liens entre les glucocorticoïdes et les symptômes internalisés dans une population communautaire suggère qu'un dérèglement de l'axe HPS peut émerger tôt, et ce, en dehors d'un contexte psychopathologique établi. Ces constats appuient la pertinence de mettre en œuvre des interventions préventives ciblant la gestion du stress physiologique et psychologique, notamment à travers la psychoéducation (Kvamme *et al.*, 2024). Il pourrait s'agir d'interventions de type cognitive-comportementale de groupe permettant aux jeunes d'identifier les signes de stress, de mieux comprendre leurs réactions corporelles, et de développer des stratégies de régulation accessibles (Gaudreau *et al.*, 2025 ; Skarphedinsson et Karlsson, 2025). Une étude aurait d'ailleurs montré un impact positif d'un programme de psychoéducation sur les niveaux de stress perçu chez les jeunes, et ce, particulièrement chez les adolescentes (Vogelaar *et al.*, 2024). Les concentrations de cortisone capillaire chez les adolescentes pourraient servir d'indice indiquant la nécessité d'intervenir plus tôt. Dans le même ordre d'idées, une étude récente a mis en évidence des concentrations de cortisol capillaire significativement plus élevées chez les individus ayant complété un suicide, comparativement aux personnes ayant un diagnostic de dépression sans tentative de suicide, et aux sujets contrôles (Karabatsiakakis *et al.*, 2022). Ces résultats suggèrent que le cortisol capillaire pourrait constituer un indicateur pertinent pour affiner la stratification des patients à risque et orienter le développement de programmes de prévention ciblés auprès des populations les plus vulnérables, comme la médecine prédictive, préventive et personnalisée (3PM, Golubnitschaja *et al.*, 2016).

Ainsi, bien que les retombées cliniques concrètes demeurent à venir, les résultats de cette thèse jettent les bases d'une réflexion importante sur l'intégration des dimensions biologiques dans la prévention en santé mentale. Ils invitent à reconnaître les manifestations physiologiques précoces du stress comme des indicateurs potentiels de vulnérabilité, sur lesquels il serait pertinent d'intervenir avant que les difficultés ne s'aggravent. Les futures recherches gagneraient à explorer plus systématiquement l'articulation entre marqueurs endocriniens, facteurs psychosociaux et réponses aux interventions, afin de raffiner les approches de dépistage et d'optimiser les stratégies d'accompagnement adaptées aux adolescents.

CONCLUSION

En somme, cette thèse a permis d'approfondir la compréhension du rôle des glucocorticoïdes, en particulier de la cortisone capillaire, dans les troubles et symptômes internalisés à l'adolescence, en explorant leurs associations dans des échantillons clinique et communautaire. Les résultats suggèrent que les concentrations de cortisone pourraient représenter un marqueur plus sensible à un stade précoce de dérégulation de l'axe HPS, particulièrement chez les filles, avant que ces perturbations ne se reflètent dans les concentrations de cortisol ou dans le ratio cortisol/cortisone, comme observé dans des populations cliniques. Le fait que les associations avec le cortisol n'aient pas atteint le niveau de signification statistique dans les deux études, combinée aux résultats positifs obtenus avec la cortisone, met en lumière l'importance d'étudier ces deux hormones de manière complémentaire. De plus, la prise en compte des différences liées au sexe apparaît essentielle pour mieux saisir la complexité des mécanismes en jeu. Cette thèse offre des pistes de prévention prometteuses pour de futures recherches visant à identifier des marqueurs biologiques précoces de vulnérabilité aux troubles internalisés et à mieux comprendre les trajectoires développementales en santé mentale.

APPENDICE A

AUTRE ARTICLE PUBLIÉ LORS DU PARCOURS DOCTORAL

Zerroug, Y., Imbeault, A., Giguère, C. É., Marin, M. F., Geoffrion, S., Signature Consortium, ... & Cipriani, E. (2025). The Association of Cortisol and Testosterone Interaction With Inpatient Violence: Examining the Dual - Hormone Hypothesis in a Psychiatric Setting. *Aggressive Behavior*, 51(3), e70027.

Préface : Cet article a été rédigé dans le cadre de mon doctorat, en collaboration avec des chercheurs du Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal. Cette collaboration s'inscrivait dans une volonté d'approfondir mes connaissances sur le fonctionnement des hormones de stress, notamment le cortisol, en contexte psychiatrique.

The association of cortisol and testosterone interaction with inpatient violence: examining the dual-hormone hypothesis in a psychiatric setting

Yasmine Zerroug^{1,2}, Arianne Imbeault^{3,4}, Charles-Édouard Giguère¹, Marie-France Marin^{1,2}, Steve Geoffrion^{1,5,6 *}, and Signature Consortium*

¹Research Center of the Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

²Psychology Department, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada.

³Psychology Department, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁴Institut national de psychiatrie légale Philippe-Pinel, Montréal, Québec, Canada.

⁵School of Psychoeducation, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁶Trauma Studies Center, Research Center of the Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

* Correspondence:

Steve Geoffrion, PhD, Research Center of the Institut universitaire en santé mentale de Montréal.

s.geoffrion@umontreal.ca

DATA AVAILABILITY

Data are available upon request from the Signature Biobank website <https://www.banquesignature.ca>

FUNDING

This study was funded by Foundation of the Institut universitaire en santé mentale de Montréal through a Bell Let's Talk grant (#1024384).

CONFLICT OF INTEREST

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.

ETHICS APPROVAL STATEMENT

The Signature Biobank was approved by the Institutional Review Board of the Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (CER-CEMTL-2013-103, 2012-009). Written consent was obtained from every patient that participated in this project.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Sandra Favret and Janick Boissonneault, research coordinators for the Signature Biobank, as well as Carole Feltrin, Nabil Khiari, Martha Françoise Ulysse, research nurses who collected the data. The authors would also like to thank all the patients from the Institut universitaire en santé mentale de Montréal who accepted to be part of this project.

*Signature Consortium: Beauchamp-Kerr, Philippe; Bérubé, Félix-Antoine; Boissonneault, Janick; Borgeat, François; Briand, Catherine; Cailhol, Lionel; Cipriani, Enzo; David, Pierre; Ducharme, Simon; Dumais, Alexandre; Findlay, Helen; Geoffrion, Steve; Giguère, Charles-Édouard; Godbout, Roger; Guay, Stéphane; Hudon, Alexandre; Juster, Robert-Paul; Labelle, Réal; Lavoie, Marc; Lemire, Myriam; Léouffre, Pierre; Le Page, Cécile; Lesage, Alain; Lipp, Olivier; Longpré-Poirier, Christophe; Lupien, Sonia; Marin, Marie-France; Marullo, Carolle; Melun, Jean-Pierre; Menard, Caroline; Taga, Samir; Taschereau-Dumouchel, Vincent;

Plusquellec, Pierrich; Potvin, Stéphane; Romain, Ahmed-Jérôme; Sasseville, Marc; St-Laurent, Daniel; Serrano, Manuel; Stip, Emmanuel; Todorov, Christo; Tourjman, Valérie; Trudel-Fitzgerald, Claudia; Ulysse, Françoise Martha; Ziegenhorn, Andreas; Noël, François; Hudon, Alexandre; Cipriani, Enzo.

Keywords: Dual-Hormone Hypothesis, Aggression, Cortisol, Testosterone, Psychiatry, Sex Differences

Abstract

Introduction: Psychiatric inpatient aggression is a concern as it poses a threat to safety of both patients and staff. While psychosocial and behavioral approaches are often put forward, the role of biological factors remains underexplored in a clinical context such as psychiatric hospitals. The Dual-Hormone Hypothesis (DHH) posits that low levels of cortisol combined with high levels of testosterone promote status-seeking behaviors with some differences between sexes. This has yet to be studied among psychiatric inpatients.

Objectives: To explore the joint association of the DHH (cortisol and testosterone) and sex with psychiatric inpatient aggression.

Method: The sample included 375 psychiatric inpatients (206 women) from the Signature Biobank in Canada. Following their admission in a psychiatric hospital, participants provided hair and saliva for cortisol and testosterone analysis respectively. Aggressive behaviors from the clinical files were reviewed from admission to discharge.

Results: Men with high salivary testosterone combined with low hair cortisol had higher odds of displaying aggression compared to men with high salivary testosterone and high hair cortisol. Men with low salivary testosterone and low hair cortisol had lower odds to perpetrate aggression compared to men with low salivary testosterone and high hair cortisol levels. The cortisol and testosterone interaction was not significant in women.

Discussion: Findings are consistent with the DHH for men. Given that the context hospitalization may trigger status-seeking behaviors, actions could be taken such as identifying specific hormonal profiles at the time of admission to identify patients at risk of aggression, allowing for tailored care protocols.

1. INTRODUCTION

Aggressive behaviors (i.e., physical, verbal and sexual) perpetrated by psychiatric inpatients are harmful to both healthcare workers and patients (1-3). These behaviors have multiple adverse effects such as increased risk of mental health problems among staff members, decreased quality of care, and an impaired ward climate (1,2). According to a systematic review, 23% of patients show such behaviors (3). Knowing that not all patients display aggressive behaviors, it is imperative to identify factors that predict such behaviors in order to prevent them.

A model proposed by Cutcliffe & Riahi (2013) suggests that aggression in psychiatric settings arises from an interplay of various factors related to the physical environment of the ward, patient characteristics, care team characteristics and the mental health system organisation and policies. Each domain encompasses numerous sub-factors, such as institutional climate, staff qualification, level of privacy in the setting, patient's impulsivity, and patient's hormonal levels (3-6). While psychosocial and behavioral approaches are often put forward, the role of biological factors remains underexplored in a clinical context such as psychiatric hospitals. Understanding the hormonal mechanisms underlying aggression could provide more information to better target individuals who are more at-risk and provide them with optimal care and conditions in order to reduce the risk of aggressive behaviors during hospitalisation.

In this regard, early studies on aggressive behaviors have explored the role of testosterone, a hormone released by the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis (7). Studies have reported a correlation between elevated testosterone concentrations and aggressive behaviors in competitive contexts especially in men (7-9). However, heterogeneity in results has led researchers to explore other biopsychological variables that could affect this relationship, including stress hormones (10).

The dual hormone hypothesis (DHH) suggests that status-seeking behaviors such as aggression, competitiveness and dominance are predicted by the interaction between testosterone and cortisol, which is the product of a hormonal cascade regulated by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in response to a stressful situation (11-14). Higher basal testosterone concentrations would be positively related to aggressive behaviors only when basal cortisol concentrations are low (12). Higher levels of testosterone favor competitiveness and dominance while lower levels of cortisol are associated with reduced stress and increased approach tendencies, thereby leading to less inhibition and increasing the likelihood of aggressive behaviors (10-11).

The link between cortisol, testosterone, and aggression has been tested in various populations (15-23). For example, in delinquent adolescents, higher basal testosterone levels have been associated with rule breaking and aggression display, only when cortisol levels were low while these associations were not found when cortisol levels were high (17,18). However, the DHH has not been extensively studied among the psychiatric population. While some authors found associations between hormones (i.e., sex or stress hormones) and aggressive behaviors in a psychiatric population, only one study investigated the joint relationship between those two hormones and aggression (5,24,25). Loomans and colleagues (2015) found that male psychiatric patients with antisocial personality or psychopathy had a significantly higher testosterone to cortisol ratio compared to men in the community (24). Therefore, considering these emerging results, examining the interplay of stress and sex hormones in a psychiatric population will add important knowledge about aggressive behaviors in this population.

Recently, studies on the DHH and its association with aggression or individual characteristics closely associated with aggression began testing sex differences. Many studies confirmed the DHH in both men and women, but some found different patterns (12). For instance, Armstrong and colleagues (2021) found that low levels of cortisol and testosterone in women were associated with elevated reactive aggression (i.e., aggression in response to a perceived threat), but no association was found in men (26). For their part, Welker et al. (2014) found that high levels of cortisol and testosterone were associated with elevated psychopathic traits in men, but not in women (27). These mitigated findings could be explained by biological differences between men and women. Moreover, given that immunoassay kits might be less sensitive to detect lower levels of testosterone (28), such as those observed among women, it could also contribute to the mixed findings reported by men and women. Regardless of the underlying reasons for these mixed findings, they underscore the importance of conducting studies that examine the relationship between hormones and aggression separately for each sex.

To better understand the biological mechanisms involving stress and sex hormones (i.e., cortisol and testosterone) that may underlie the emergence of aggressive behaviors in hospitalized psychiatric patients, we sought to explore the joint association of these hormones by sex with aggression in a psychiatric sample. In line with the DHH, we hypothesize that high levels of testosterone combined with low levels of cortisol will be associated with aggression during the hospitalisation in men and women.

2. MATERIALS AND METHOD

2.1 Participants and procedure

This study uses data from the Signature Biobank, which were analyzed in a previous manuscript that aimed at characterizing profiles of psychiatric patients upon admission to the ER (25). Therefore, this is a secondary analysis. The data were obtained using weighted sampling by sex to randomly select 402 participants. All participants with valid hormone measures were kept in the final sample which included 375 patients. The Signature Biobank (<https://www.banquesignature.ca>) includes biopsychosocial data collected by trained research nurses among psychiatric patients recruited in the psychiatric emergency service of the Institut de Santé Mentale de Montréal (IUSMM) between November 2012 and May 2019. IUSMM is a specialized psychiatric institution in Quebec, Canada. To be included in the sample, patients had to 1) be able to give consent, and 2) receive approval of their attending psychiatrist. Patients with a diagnosis of an intellectual or a cognitive disability were excluded from the study. The enrollment rate was about 65% for a total of 1926 participants.

2.2 Measures

Sociodemographic data, ICD-10 psychiatric diagnosis established by the attending psychiatrist, antidepressant and antipsychotic medications intake at the admission, and the season at the time of the admission were extracted from participants' files.

Biological samples (saliva and hair) were collected by the Signature bank technician who has more than 20 years experience. They were analyzed by the Signature Laboratory (for more information, see Online Supplement). Samples of 2 ml of passive drool were collected whenever possible, while swabs were used when patients had a dry mouth. All samples were collected in the morning following the admission. It was then analyzed using a high-sensitivity enzyme immunoassay kit ELISA kits (Salimetrics assay #1-2402, CA, USA) to extract testosterone levels. Reliability analyses were performed with intra-assay and inter-assay calculations for the testosterone level results. The intra-assay coefficient of variation was 3.80% (range: 0–0.56), with only three duplicates exceeding a coefficient of variation of 0.20. The mean inter-assay coefficient of variation was 10.8% for the low control and 9.0% for the high control. For hair cortisol, 3 cm of hair was cut from the posterior vertex position close to the scalp. Wash and steroid extraction procedures were performed according to a validated protocol (29). Hair cortisol and salivary testosterone concentration levels were log transformed before the analysis to overcome the skewness of their distribution.

All medical record chart notes, from the patients' admission to discharge, were systematically reviewed to identify instances of aggression. Due to variations in hospitalization length, which provided different amounts of time for individuals to display aggression, the number of episodes was not taken into account; the variable was dichotomized as either 'present' (1) or 'absent' (0). As 90% of the sample were hospitalized for 35 days or less, we only considered the initial 35 days following admission. For a more detailed description of the aggression measure, see Online Supplement.

2.3 Statistical Analysis

All analyses were performed using R version 4.3.1. A power analysis was first conducted using GPower to compute the sample size needed to detect an effect corresponding to an odds ratio of 2 with an 80% power. The analysis yielded a sample size of 141. Since our effect is in interaction with sex, we needed twice the sample size (280). Thus, our sample size of 375 participants was sufficient to perform our analyses. All participants were divided in two groups; those who displayed aggressive behaviors and those who did not. Both groups were compared based on levels of hormones, sex, primary psychiatric diagnosis, medication intake (antidepressants and antipsychotics), length of hospitalization, and seasonal patterns. Because very few participants ($N = 4$) fell in the other diagnostic category (i.e., eating disorder and pervasive developmental disorder) they were combined with the personality disorder group to run the analysis. T-tests were performed for continuous variables while chi-square tests were used for categorical variables. A logistic regression model was conducted to test for the main effect and interaction of sex and hormones (entered as continuous variables) on the odds of being in the group of participants who displayed aggressive behaviors or the other. Variables that yielded significant results in T-tests and chi-square analyses were entered in the logistic regression model as confounders (i.e., medication, diagnosis, and relationship status). When statistically significant, the interaction was decomposed as illustrated by Aiken & West (1991) using probing on the values of 1 standard deviation above and below the mean value (30). The interaction tests if the association between the risk of aggression and salivary testosterone varies according to the level of hair cortisol. Since the two hormones were standardized, the probing values were -1 and +1 for respectively the low (mean - 1 standard deviation) and high (mean + 1 standard deviation) values of the hormones.

3. RESULTS

Sample socio-demographic characteristics can be found in table 1. In the first 35 days after admission, 95 (25.3%) participants displayed aggression with a mean of 2.5 episodes (Standard Deviation [SD] = 2). Women comprised 55% (N = 206) of the entire sample. The proportion of men and women in the group of patients who did not display aggression was significantly different from the group that did display aggression ($p = 0.021$). There were fewer women in proportion than men in the group of patients who displayed aggression (women: N = 42, 44.2 %, men: N = 53, 55.8 %) and inversely in the group of patients who did not display aggression (women: N = 164, 58.6 %, men: 116, 41.4%). The two groups also differed on diagnoses ($p = 0.003$), relationship status ($p = 0.003$), and antidepressant medication ($p < 0.001$). There was a larger proportion of participants diagnosed with psychotic disorder (35.4 %) than other diagnoses (except for substance use disorder, however, because there are only 8 participants in total who have this diagnosis, the difference is not significant) in the group of participants who displayed aggression. There was also a larger proportion of participants with anxiety disorder (90%) than other diagnoses in the group who did not display aggression. There were significantly fewer participants who were in a relationship (13.7%) and more who were not (86.3%) in the group who displayed aggression compared with the one who did not (respectively 29.7% and 70.3%). There were more participants who took antidepressants (45.2%) in the group who did not display aggression compared with the one who did not (23.2 %). See Online Supplement for a detailed description of the aggression risk for each day after the admission.

Results of the logistic regression are reported in table 2. Participants diagnosed with anxiety disorder had significantly lower odds (6 times less likely) of being in the group that displayed aggression compared to those who did not (Odds Ratio [OR] = 0.17, 95% Confidence Interval [CI] = 0.03 - 0.95). The interaction between sex [men], salivary testosterone, and hair cortisol was statistically significant (OR = 0.44, 95% CI = 0.23 - 0.80). The post hoc interaction analysis (figure 1) revealed that men with high levels of salivary testosterone (M + 1 SD) coupled with low levels of hair cortisol (M – 1 SD) had higher proportion to be in the group of participants who displayed aggression compared to men with high levels of salivary testosterone coupled with high levels of hair cortisol (Estimate [E] = 0.27, Standard Error [SE] = 0.10, $p = 0.009$). Men with low levels of salivary testosterone coupled with low levels of hair cortisol had lower odds to be in the group of participants who displayed aggression compared to men with low levels of salivary testosterone coupled with high levels of hair cortisol (E = -0.16, SE = 0.082, $p = 0.047$). No interaction between testosterone and cortisol was found among women.

4. DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first to explore the associations between hormonal profile (i.e., cortisol x testosterone) and sex of psychiatric patients and the risk of displaying aggressive behaviors during the hospitalization. Our results confirm our hypothesis which is in line with the DHH; men with high levels of salivary testosterone and low levels of hair cortisol were more likely to display aggression compared to men exhibiting high levels of both hormones. Status-seeking behaviors have previously been linked to the DHH in other populations in restrictive environments, including incarcerated individuals and adolescents with delinquent behaviors (15,24,31-34). Overt aggression, such as yelling, has been associated with the DHH in male adolescents with delinquent behaviors (15). Similarly, our results seem to corroborate this previous finding, since the most common (75%) form of aggression in the present study was verbal aggression.

A possible explanation of these results is that a psychiatric ward may enhance status-seeking behaviors like dominance, and that aggression may serve a specific function given the environment (18,19). Previous findings showed that most aggressive behaviors were preceded by frustration, and that this frustration appeared to be acted out as a means of tension release (19). Therefore, while higher levels of salivary testosterone favor status-seeking behaviors, such as demonstration of dominance, lower levels of hair cortisol favor approach tendencies, making tension release behavior more probable (11).

Another explanatory hypothesis could be that our salivary testosterone measure was more sensitive to social context than a basal measure, since we only have one time-point following a situation that might be perceived as stressful (hospitalization). Some studies have shown that testosterone levels can spike following an acute stressor or a stressful task (20,35). Thus, our result could potentially reflect a more context-dependent (punctual) reactivity response of testosterone rather than a more stable, trait-like response that could be generalized to other contexts (16). Importantly, increasing evidence is finding similar results with more dynamic hormonal responses (10,11).

Men with low levels of salivary testosterone and high levels of hair cortisol were more likely to display aggression compared to men with low levels of both hormones. Although data cannot confirm this, this result may be explained by the type of aggression, such as hyperarousal-driven aggression (36). Hyperarousal-driven aggression is characterized by sudden outbursts and is linked to a prolonged and exaggerated acute response to perceived stress (36,37). Given that some aspects of the psychiatric hospital context can be perceived as threatening by patients (i.e., unwanted physical contacts, feeling of

injustice), it is possible that men in our sample with high cortisol levels tend to react strongly to acute threats and exhibit enhanced cortisol levels in general. Hence, for some patients, psychiatric hospitals can be a threatening environment that triggers hyperarousal (38), especially in individuals whose hormonal profiles already exhibit heightened stress or fragility prior to hospitalization as measured in hair. This could include individuals with a high testosterone/low cortisol profile prior to admission, who are more prone to exhibit aggressive behaviors given the lesser inhibition. This could also include individuals with low testosterone/high cortisol profile who exhibit low aggression tendencies prior hospitalisation but have experienced prolonged stress in the previous 3 months that enhanced the likelihood of aggressive behavior. Our results highlight that aggression behaviors seem more associated with hormones having unequal concentration distribution (low salivary testosterone/high hair cortisol and high salivary testosterone/low hair cortisol) than when both hormones have higher or lower levels (no associations found). This could point towards a greater vulnerability and impact of unequal hormonal concentration on aggressive behaviors in a psychiatric population (37).

As such, our results suggest that the presence of stressors in the months leading up to psychiatric admission (as measured through hair cortisol) may play a role in the emergence of aggression in psychiatric settings in combination with testosterone levels at admission. Specifically, the accumulation of stressors can, on one hand, stimulate cortisol production and, on the other hand, disrupt the nervous system, significantly reducing cortisol levels (39,40). Thus, the presence of these stressors in patients with either low or high testosterone levels may indicate an increased risk of exhibiting aggressive behaviors. Consequently, this adds to the importance of assessing whether these individuals experienced particularly challenging times prior to their admission. The level of stressors experienced prior to hospitalization may have had a disinhibiting effect on individuals with high testosterone levels, potentially more prone to aggression. Conversely, it may have acted as a catalyst for individuals with low testosterone levels, possibly rendering them more reactive to the irritants of the hospital environment.

Results on women differed from the ones found in men, which is consistent with the mixed literature on sex differences (12,26,27). This could be explained by the difference in status-seeking behaviors displayed in women and men. Aggression is one of several behaviors (e.g., assertive confidence, competitiveness, having authority over a group of subordinates) that individuals exhibit to acquire a higher position in the hierarchy of a group (7,10). These behaviors may be more descriptive of those exhibited by men than women. Knight and collaborators (2020) suggest that social expectations for women are not the same as

men, therefore, status-seeking behaviors in women may be more related to affiliation than competitiveness (10). Another potential explanation for null results in women would be that the psychiatric environment might not trigger similar responses in men and in women. Internalizing behaviors are more prevalent in women than in men and inversely, externalizing behaviors are more prevalent in men than in women (41). The restrictive environment of a psychiatric ward might prompt more externalizing behaviors such as aggression in men and internalizing behaviors in women. However, this assumption cannot be confirmed as internalizing behaviors were not studied as an outcome in this research. Finally, researchers are now exploring more the role of other sex hormones (i.e., estradiol) in dominance and competitiveness in women. Hence, the inclusion of other hormones could help better understand status-seeking behaviors in women (42).

This study has some limitations. First, the aggression measure has limitations due to its dichotomous nature, which prevents us from examining the relationship between hormones and the type (e.g., verbal, physical, against property) or frequency of aggression. We aggregated types of aggression because most incidents were verbal (83%). This lack of variance in aggression types made it impossible to analyze less common types. Additionally, the measure does not distinguish between reactive and proactive aggression. Moreover, the aggression variable was derived from reviewing reported aggressive episodes in participants' medical records. Since it is based on staff perceptions, there is a possibility that the incidence of aggression may have been underreported. Second, only one measure was collected for each participant making it impossible to determine whether we captured basal or a more context sensitive testosterone measure (as a stress response to the recent hospitalization). Third, the immunoassay kit may have biased results for women with very low levels of salivary testosterone, which could have potentially hidden some weaker effects (43). However, a manuscript currently submitted found that the correlation between salivary testosterone levels measured by ELISA and LC-MS was moderate and more robust compared to the correlations observed for estradiol and progesterone levels (44). Fourth, no inter or intra-immunoassay analyses were performed, therefore, we do not have an indicator of its reliability. Fifth, measures of testosterone and cortisol were different; testosterone levels quantified through saliva portrayed more of a context-sensitive response, while cortisol levels measured through hair represented a cumulative secretion. In the same line, most studies in the reported literature have shown results using salivary samples. A few studies comparing both types of sample seem to find similar results and other studies showed moderate correlations between hair and salivary samples (10,16,45). Further studies need to be done to better understand the differences. Sixth, the data used for this study were not specifically

collected for this purpose. By using the Biobank, the research team was constrained to select from the limited variables available to address the research question.

5. IMPLICATIONS

Despite its limitations, this exploratory study suggests that to better understand the role of testosterone (sex hormones) in the biological theorization of aggression, we need to consider its combination with cortisol (stress hormones). Thus, biological studies must take into account the interactions between the various hormones. On a clinical level, identifying specific hormonal profiles at hospital admission could help to identify psychiatric patients at risk of aggression and care protocols accordingly. For example, some psychiatric treatments (such as antipsychotics) have hormonal side-effects that may enhance dual-hormones interaction that could influence aggression.

6. CONCLUSION

The findings of this study contribute to the existing biological model of aggression that posits aggression in psychiatric settings arises from a range of individual, environmental, and contextual factors (3,4). The novelty of this research lies in its identification of the combined role of cortisol and testosterone as one of the factors that contribute to the onset of aggressive behaviors in men psychiatric patients. These results lay the groundwork for further studies investigating this link, gradually elucidating the complex factors that contribute to aggression.

REFERENCES

1. Lanctôt N, Guay S. The aftermath of workplace violence among healthcare workers: A systematic literature review of the consequences. *Aggress Violent Behav.* 2014 Sep 1;19(5):492-501. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avb.2014.07.010>
2. Lantta T, Anttila M, Kontio R, Adams CE, Välimäki M. Violent events, ward climate and ideas for violence prevention among nurses in psychiatric wards: a focus group study. *Int. J. Ment. Health Syst.* 2016 Dec;10:1-10. <http://dx.doi.org/10.1186/s13033-016-0059-5>

3. Weltens I, Bak M, Verhagen S, Vandenberk E, Domen P, van Amelsvoort T, et al. Aggression on the psychiatric ward: Prevalence and risk factors. A systematic review of the literature. *PLoS One*. 2021 Oct 8;16(10):e0258346. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0258346>

4. Cutcliffe JR, Riahi S. (2013). Systemic perspective of violence and aggression in mental health care: towards a more comprehensive understanding and conceptualization: part 1. *Int. J. Ment. Health Nurs*. 2013 Dec 1;22(6):558-67. <https://doi.org/10.1111/inm.12028>

5. Das S, Sengupta S, Pathak K, Sah D, Mehta S, Avinash PR, et al. Aggression as an independent entity even in psychosis—the role of cortisol. *Psychiatry Res*. 2018 Jan 1;259:405-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.11.002>

6. Steinert T, Whittington R. A bio-psycho-social model of violence related to mental health problems. *Int. J. Law Psychiatry*. 2013 Mar 1;36(2):168-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2013.01.009>

7. Geniole SN, Bird BM, McVittie JS, Purcell RB, Archer J, Carré JM. Is testosterone linked to human aggression? A meta-analytic examination of the relationship between baseline, dynamic, and manipulated testosterone on human aggression. *Horm Behav*. 2020 Jul 1;123:104644. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104644>

8. Archer J. Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006 Jan 1;30(3):319-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.12.007>

9. Carré JM, McCormick CM, Hariri AR. The social neuroendocrinology of human aggression. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Aug 1;36(7):935-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.02.001>

10. Knight EL, Sarkar A, Prasad S, Mehta PH. Beyond the challenge hypothesis: The emergence of the dual-hormone hypothesis and recommendations for future research. *Horm Behav*. 2020 Jul 1;123:104657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104657>

11. Mehta PH, Josephs RA. Testosterone and cortisol jointly regulate dominance: Evidence for a dual-hormone hypothesis. *Horm Behav*. 2010 Nov 1;58(5):898-906. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.08.020>

12. Mehta PH, Prasad S. The dual-hormone hypothesis: a brief review and future research agenda. *Curr Opin Behav Sci.* 2015 Jun 1;3:163-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.04.008>
13. Carré JM, Archer J. Testosterone and human behavior: the role of individual and contextual variables. *Curr Opin Psychol.* 2018 Feb 1;19:149-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.03.021>
14. Dallman MF. Fast glucocorticoid actions on brain: back to the future. *Front Neuroendocrinol.* 2005 Oct 1;26(3-4):103-8. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.08.001>
15. Popma A, Vermeiren R, Geluk CA, Rinne T, van den Brink W, Knol DL, et al. Cortisol moderates the relationship between testosterone and aggression in delinquent male adolescents. *Biol. Psychiatry.* 2007 Feb 1;61(3):405-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.006>
16. Grotzinger AD, Mann FD, Patterson MW, Tackett JL, Tucker-Drob EM, Harden KP. Hair and salivary testosterone, hair cortisol, and externalizing behaviors in adolescents. *Psychol. Sci.* 2018 May;29(5):688-99. <https://doi.org/10.1177/0956797617742981>
17. Das S, Sengupta S, Pathak K, Sah D, Mehta S, Avinash PR, et al. Aggression as an independent entity even in psychosis—the role of cortisol. *Psychiatry Res.* 2018 Jan 1;259:405-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.11.002>
18. Daffern M, Howells K, Ogloff J. What's the point? Towards a methodology for assessing the function of psychiatric inpatient aggression. *Behav Res Ther.* 2007 Jan 1;45(1):101-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2006.01.011>
19. Watanabe N, Yamamoto M. Neural mechanisms of social dominance. *Front. Neurosci.* 2015 Jun 17;9:154. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00154>
20. Deuter CE, Duesenberg M, Hellmann-Regen J, Metz S, Roepke S, Wolf OT, et al. Psychosocial stress increases testosterone in patients with borderline personality disorder, post-traumatic stress disorder and healthy participants. *Borderline Personal. Disord. Emot. Dysregulation.* 2021 Dec;8(1):1-9. <http://dx.doi.org/10.1186/s40479-021-00145-x>

21. Dabbs Jr JM. Salivary testosterone measurements: reliability across hours, days, and weeks. *Physiol. Behav.* 1990 Jul 1;48(1):83-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90265-6](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(90)90265-6)

22. Mazur A, Booth A. Testosterone is related to deviance in male army veterans, but relationships are not moderated by cortisol. *Biol. Psychol.* 2014 Feb 1;96:72-6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.015>

23. Denson TF, Mehta PH, Tan DH. Endogenous testosterone and cortisol jointly influence reactive aggression in women. *PNEC.* 2013 Mar 1;38(3):416-24. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.07.003>

24. Loomans MM, Tulen JH, de Rijke YB, van Marle HJ. A hormonal approach to anti-social behaviour. *Crim Behav Ment Health.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/cbm.1968>

25. Geoffrion, S, Nolet, K, Giguère, CÉ, Lecomte, T, Potvin, S, Lupien, S, Marin, MF. Psychosocial profiles of patients admitted to psychiatric emergency services: results from the signature biobank project. *Can. J. Psychiatry.* 2022;67(5):380-390. <https://doi.org/10.1177/07067437211018793>

26. Armstrong T, Wells J, Boisvert DL, Lewis RH, Cooke EM, Woeckener M, et al. An exploratory analysis of testosterone, cortisol, and aggressive behavior type in men and women. *Biol. Psychol.* 2021 Apr 1;161:108073. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2021.108073>

27. Welker KM, Lozoya E, Campbell JA, Neumann CS, Carré JM. Testosterone, cortisol, and psychopathic traits in men and women. *Physiol. Behav.* 2014 Apr 22;129:230-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.057>

28. Clark RV, Wald JA, Swerdloff RS, Wang C, Wu FC, Bowers LD, et al. Large divergence in testosterone concentrations between men and women: frame of reference for elite athletes in sex - specific competition in sports, a narrative review. *Clin. Endocrinol.* 2019 Jan;90(1):15-22. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13840>

29. Kirschbaum C, Tietze A, Skoluda N, Dettenborn L. Hair as a retrospective calendar of cortisol production—increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Jan;34(1):32-7. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.024>

30. Aiken LS, West SG, Reno RR. Multiple regression: Testing and interpreting interactions. Sage; 1991.
31. Dabbs JM, Jurkovic GJ, Frady RL. Salivary testosterone and cortisol among late adolescent male offenders. *J. Abnorm. Child Psychol.* 1991 Aug;19:469-78. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00919089>
32. Dabbs JR JM. Salivary testosterone measurements in behavioral studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993 Sep;694(1):177-83. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18351.x>
33. Vitiello B, Stoff DM. Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry. *JAACAP.* 1997 Mar;36(3):307-15. <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199703000-00008>
34. Horn M, Potvin S, Allaire JF, Côté G, Gobbi G, Benkirane K, et al. Male inmate profiles and their biological correlates. *Can J Psychiatry.* 2014 Aug;59(8):441-9. <https://doi.org/10.1177/070674371405900807>
35. Geniole SN, Carré JM, McCormick CM. State, not trait, neuroendocrine function predicts costly reactive aggression in men after social exclusion and inclusion. *Biol. Psychol.* 2011 Apr 1;87(1):137-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.02.020>
36. Haller J, Mikics E, Halasz J, Tóth M. Mechanisms differentiating normal from abnormal aggression: glucocorticoids and serotonin. *Eur. J. Pharmacol.* 2005 Dec 5;526(1-3):89-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.064>
37. Trifu SC, Tudor A, Radulescu I. Aggressive behavior in psychiatric patients in relation to hormonal imbalance. *Exp. Ther. Med.* 2020 Oct 1;20(4):3483-7. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2020.8974>
38. Whittington R, Richter D. From the individual to the interpersonal: Environment and interaction in the escalation of violence in mental health settings. In: Richter D, Whittington R, editors. *Violence in mental health settings: Causes, consequences, management.* New York, NY: Springer; 2006. p. 47–65.
39. Khoury JE, Enlow MB, Plamondon A, Lyons-Ruth K. The association between adversity and hair cortisol levels in humans: A meta-analysis. *PNEC.* 2019 May 1;103:104-17. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.009>

40. Yehuda R, Seckl J. Minireview: stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinol.* 2011 Dec 1;152(12):4496-503. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1218>
41. Rescorla, L, Ivanova, MY, Achenbach, T M, Begovac, I, Chahed, M, Drugli, MB, ... Zhang, E. Y. International epidemiology of child and adolescent psychopathology II: integration and applications of dimensional findings from 44 societies. *JAACAP.* 2012 Dec;51(12):1273-1283. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.09.012>
42. Casto, KV, Prasad, S. Recommendations for the study of women in hormones and competition research. *Horm. Behav.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.05.009>
43. Welker, KM, Lassetter, B, Brandes, CM, Prasad, S., Koop, DR, Mehta, PH. A comparison of salivary testosterone measurement using immunoassays and tandem mass spectrometry. *PNEC.* 2016;71:180-188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.05.022>
44. Brouillard, A, Davignon, LM, Cernik, R, Giguère, CE, Findlay, H, Juster, RP, Lupien, SJ, Marin, MF. Comparing immunoassay and mass spectrometry techniques for salivary sex hormone analysis. Under review. *PNEC.*
45. Stern, J, Arslan, RC, Penke, L. Stability and validity of steroid hormones in hair and saliva across two ovulatory cycles. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology.* 2022;9:100114. <https://doi.org/10.1016/j.cpneec.2022.100114>

Table 1. Comparative statistics of participants who displayed at least one act of aggression to those who did not

Mean (S.D.) (Cont.) / N (%) (Cat.)	No aggression (N = 280)	Aggression (N = 95)	p-value
Number of events range: 0-11	0 (0)	2.5 (1.9)	<0.001
Hospitalization length (days) range: 1-237 d.	14.2 (22.0)	17.3 (30.3)	0.36
Women (sex)	164 (58.6 %)	42 (44.2 %)	0.021
Men	116 (41.4 %)	53 (55.8 %)	
Age (years) range: 18-77 y.	42.7 (14.2)	42.1 (14.6)	0.74
Diagnosis (at the emergency)			0.003
Substance use disorder	4 (50.0 %)	4 (50.0 %)	0.11
Psychotic disorder*	73 (64.6 %)	40 (35.4 %)	0.013
Mood disorder	130 (75.6 %)	42 (24.4 %)	0.80
Anxiety disorder**	54 (90.0 %)	6 (10.0 %)	0.007
Personality disorder	15 (83.3 %)	3 (16.7 %)	0.40
Other	4 (100.0 %)	0 (0.0 %)	0.24
Hormones			
Cortisol (pg/mg) range: 1.8-1889	43.1 (105.8)	56.1 (200.3)	0.55
Cortisol-log range: 0.6-7.5	3.14 (0.94)	3.19 (0.96)	0.66
Testosterone (pg/ml) range: 4.5-426	99.8 (63.2)	111.5 (66.4)	0.13
Testosterone-log range: 1.5-6.1	4.4 (0.6)	4.5 (0.7)	0.14
Medication			
Antidepressant	127 (45.2 %)	22 (23.2 %)	<0.001
Antipsychotic medication	185 (66.1 %)	71 (74.7%)	0.15
Season			0.42
Winter	75 (26.7 %)	31 (32.6 %)	0.34
Spring	60 (21.4 %)	21 (22.1 %)	0.89
Summer	69 (24.6 %)	16 (16.8 %)	0.17
Automne	77 (27.4 %)	27 (28.4 %)	0.87

Notes: *** $p < .001$, ** $p < .010$, * $p < .050$, S.D. = Standard deviation, Cont. = Continuous variable, Cat. =

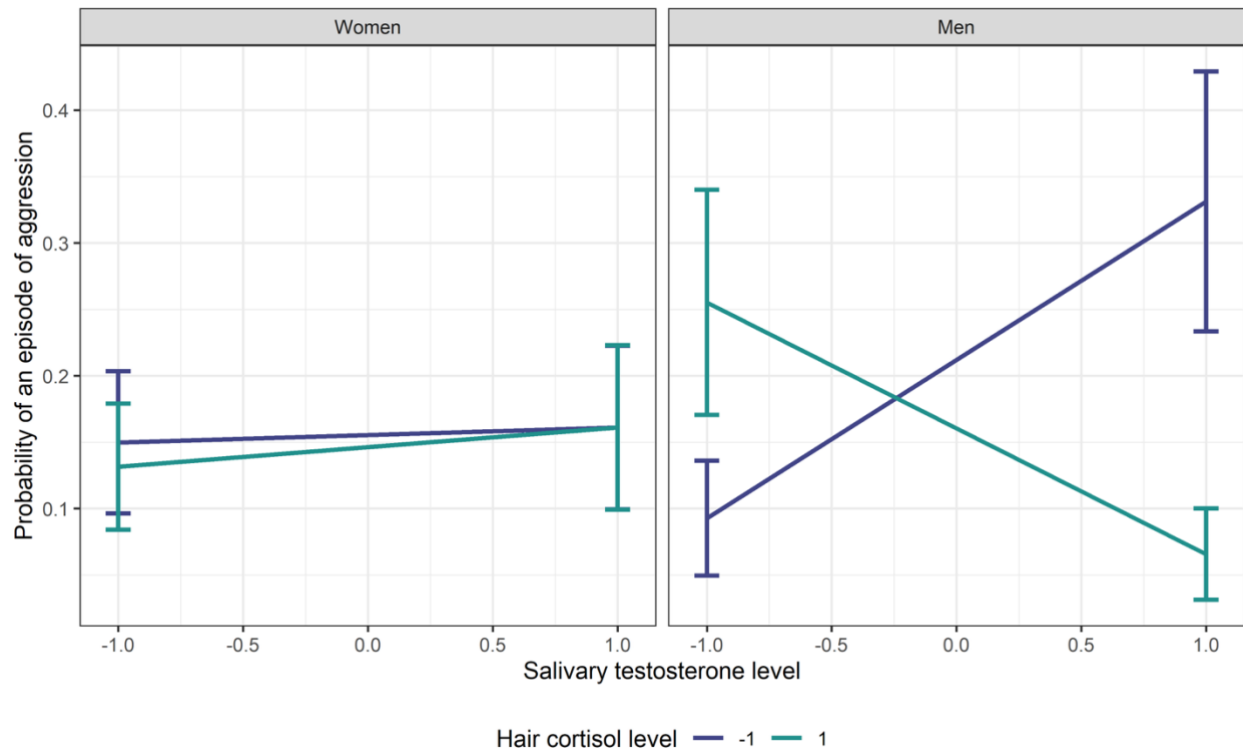
Categorical variable, pg = Picogram, ml = Milliliter. P-values in italic compare the proportion of aggression in each diagnosis/season to the overall proportion in each diagnosis/season.

Table 2. Logistic regression model of direct and moderated effects of hormones and sex on aggression

Effects	Estimate	S.E.	<i>t</i>	<i>P</i> (> <i>t</i>)	Odd ratio	Lower 95% C.I.	Upper 95% C.I.
Intercept	0.05	0.83	0.06	0.95	1.05	0.20	5.55
Not in a relationship	-0.99	0.35	-2.78	0.005	0.37	0.18	0.73
Antidepressant	-0.84	0.30	-2.79	0.005	0.43	0.23	0.77
Antipsychotic	0.14	0.30	0.46	0.65	1.15	0.64	2.10
Women (ref.)	-	-	-	-	-	-	-
Men	0.05	0.28	0.19	0.85	1.06	0.60	1.84
Substance disorder (ref.)	-	-	-	-	-	-	-
Psychotic disorder	-0.62	0.78	-0.79	0.43	0.54	0.11	2.60
Mood disorder	-0.65	0.79	-0.83	0.41	0.52	0.11	2.54
Anxiety disorder	-1.80	0.89	-2.02	0.043	0.17	0.03	0.95
Personality & Other	-1.60	1.01	-1.59	0.11	0.20	0.03	1.40
Cortisol	-0.04	0.19	-0.20	0.84	0.96	0.66	1.39
Testosterone	0.08	0.18	0.44	0.66	1.08	0.76	1.57
Cortisol × testosterone	0.04	0.19	0.20	0.84	1.04	0.71	1.51
Men × cortisol	-0.15	0.27	-0.55	0.58	0.86	0.51	1.47
Men × testosterone	-0.08	0.27	-0.30	0.76	0.92	0.54	1.56
Men × cortisol × testosterone	-0.83	0.32	-2.61	0.009	0.44	0.23	0.80

Notes: S.E. = Standard error, *t* = student-*t* statistic, *P*(>|*t*|) = *p*-value of absolute student-*t* statistic, C.I. = Confidence interval, ref. = Reference category

Figure 1. Probability of aggression by levels of salivary testosterone and hair cortisol for each sex. -1 refers to (mean -1 SD) and +1 to (mean + 1 SD). Standard error bars (vertical bars) indicate how much the population mean is likely to differ from the sample mean.



APPENDICE B

CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE POUR L'ARTICLE 1 ET AVIS DE CONFORMITÉ- UQAM



CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE RENOUVELLEMENT

No. de certificat : 2022-3856

Date : 24 juillet 2024

Le Comité d'éthique de la recherche avec des êtres humains (CIEREH) a examiné le rapport annuel pour le projet mentionné ci-dessous et le juge conforme aux pratiques habituelles ainsi qu'aux normes établies par la *Politique No 54 sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains* (janvier 2020) de l'UQAM.

Protocole de recherche

Chercheur principal : Catherine Herba

Unité de rattachement : Département de psychologie

Titre du protocole de recherche : Évaluation compréhensive de la cognition sociale chez les adolescentes dépressives: exploration des liens avec les biomarqueurs et les facteurs psychosociaux

Source de financement (le cas échéant) : NA

Date d'approbation initiale du projet : 25 mai 2021

Équipe de recherche

Cochercheurs et partenaires : Patricia Garel, M.D.; Linda Booij; Marie-France Marin

Étudiants et auxiliaires de recherche: Yasmine Zerroug

Modalités d'application

Le présent certificat est valide pour le projet tel qu'approuvé par le CIEREH. Les modifications importantes pouvant être apportées au protocole de recherche en cours de réalisation doivent être communiquées rapidement au comité.

Tout événement ou renseignement pouvant affecter l'intégrité ou l'éthicité de la recherche doit être communiquée au comité. Toute suspension ou cessation du protocole (temporaire ou définitive) doit être communiquée au comité dans les meilleurs délais.

Le présent certificat est valide jusqu'au **19 août 2025**. Selon les normes de l'Université en vigueur, un suivi annuel est minimalement exigé pour maintenir la validité de la présente approbation éthique. Le rapport d'avancement de projet (renouvellement annuel ou fin de projet) est requis dans les trois mois qui précèdent la date d'échéance du certificat.

Gabrielle Lebeau
Coordonnatrice du CIEREH

Yanick Farmer, Ph.D.
Professeur, Département de communication sociale et publique
Président du CIEREH

Signé le 2024-07-24 à 13:37

NAGANO Approbation du renouvellement par le comité d'éthique

1 / 2

Rapport le 2025-08-19 11:13 par: Roger, Louise-Philippe — CODE DE VALIDATION NAGANO : <https://nagano.uqam.ca/validate/2025-08-19-11-13-37>

AVIS FINAL DE CONFORMITÉ

No. de certificat : 2022-3856

Date : 24 novembre 2025

Nom de l'étudiant.e : Yasmine Zerroug (ZERY17619401)

Titre du projet : A un cheveu près : la relation entre les glucocorticoïdes capillaires et les symptômes internalisés chez les adolescents.

Programme d'étude : Doctorat en psychologie, profil scientifique-professionnel

Unité de rattachement : Département de psychologie

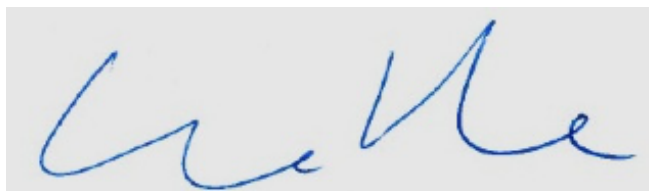
Direction de recherche : Catherine Herba et Marie-France Marin

OBJET : Avis final de conformité - doctorat

Selon les informations qui nous ont été fournies par la direction de recherche, le Comité institutionnel d'éthique de la recherche avec des êtres humains (CIEREH) confirme que **Yasmine Zerroug** a réalisé son doctorat en psychologie, profil scientifique-professionnel sous la co-direction de Catherine Herba et Marie-France Marin conformément aux normes et politiques éthiques en vigueur, en tant que membre de l'équipe de recherche pour le projet couvert par le certificat d'éthique no. 2022-3856.

Merci de bien vouloir inclure le présent document et du certificat d'éthique susmentionné en annexe de votre travail de recherche.

Les membres du CIEREH vous félicitent pour la réalisation de votre recherche et vous offrent leurs meilleurs vœux pour la suite de vos activités.



Éric Dion, Ph.D.

Professeur, Département d'éducation et formation spécialisées

Président du CIEREH

Louis-Philippe Auger

Coordonnateur du CIEREH

Pour: Éric Dion
 Professeur
 Président du CIEREH

Signé le 2025-11-24 à 09:16

APPENDICE C

CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE POUR L'ARTICLE 2 ET AVIS DE CONFORMITÉ - UQAM



CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE RENOUVELLEMENT

No. de certificat : 2018-1624

Date : 23 juin 2025

Le Comité d'éthique de la recherche avec des êtres humains (CIEREH) a examiné le rapport annuel pour le projet mentionné ci-dessous et le juge conforme aux pratiques habituelles ainsi qu'aux normes établies par la *Politique No 54 sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains* (janvier 2020) de l'UQAM.

Protocole de recherche

Chercheur principal : Catherine Herba

Unité de rattachement : Psychologie

Titre du protocole de recherche : L'utilisation des médias sociaux et le fonctionnement social, émotionnel et sociocognitif chez les adolescents.
(titre en anglais: Social media use and social, emotional and socio-cognitive functioning during the transition from preadolescence to adolescence)

Source de financement (le cas échéant) : Conseil de recherches en sciences humaines du Canada

Date d'approbation initiale du projet : 12 mai 2017

Équipe de recherche

Cochercheurs et partenaires : Mara Rosemarie Brendgen; Miriam Beauchamp; Sylvana Côté; Josée Poirier; Maria Rosa; Marie-France Marin

Étudiants et auxiliaires de recherche: Sandrine Larouche; Marie-Pier Gingras; Yasmine Zerroug

Modalités d'application

Le présent certificat est valide pour le projet tel qu'approuvé par le CIEREH. Les modifications importantes pouvant être apportées au protocole de recherche en cours de réalisation doivent être communiquées rapidement au comité.

Tout événement ou renseignement pouvant affecter l'intégrité ou l'éthacité de la recherche doit être communiqué au comité. Toute suspension ou cessation du protocole (temporaire ou définitive) doit être communiquée au comité dans les meilleurs délais.

Le présent certificat est valide jusqu'au **01 juin 2026**. Selon les normes de l'Université en vigueur, un suivi annuel est minimalement exigé pour maintenir la validité de la présente approbation éthique. Le rapport d'avancement de projet (renouvellement annuel ou fin de projet) est requis dans les trois mois qui précèdent la date d'échéance du certificat.

Yanick Farmer, Ph.D.

Professeur, Département de communication sociale et publique

Président du CIEREH

RÉFÉRENCES

- Adam, E. K., Doane, L. D., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Craske, M. G. et Griffith, J. W. (2010). Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6), 921-931.
- Alloy, L. B., Hamilton, J. L., Hamlat, E. J. et Abramson, L. Y. (2016). Pubertal development, emotion regulatory styles, and the emergence of sex differences in internalizing disorders and symptoms in adolescence. *Clinical Psychological Science*, 4(5), 867-881.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Andersen, E., Klusmann, H., Eisenlohr-Moul, T., Baresich, K. et Girdler, S. (2024). Life stress influences the relationship between sex hormone fluctuation and affective symptoms in peripubertal female adolescents. *Development and psychopathology*, 36(2), 821-833.
- Assari, S., Lankarani, M. M., Caldwell, C. H. et Zimmerman, M. (2015). Anxiety symptoms during adolescence predicts salivary cortisol in early adulthood among blacks; sex differences. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 13(4), e18041.
- Bae, Y. J., Stadelmann, S., Klein, A. M., Jaeger, S., Hiemisch, A., Kiess, W., Ceglarek, U., Gaudl, A., Schaab, M. et von Klitzing, K. (2015). The hyporeactivity of salivary cortisol at stress test (TSST-C) in children with internalizing or externalizing disorders is contrastively associated with α -amylase. *Journal of psychiatric research*, 71, 78-88.
- Bakker, M. P., Ormel, J., Verhulst, F. C. et Oldehinkel, A. J. (2010). Peer stressors and gender differences in adolescents' mental health: the TRAILS study. *Journal of Adolescent Health*, 46(5), 444-450.
- Barron-Linnankoski, S. T., Raaska, H. K., Reiterä, P. H., Laasonen, M. R. et Elovainio, M. J. (2024). Hair cortisol and psychiatric symptomatology in children; outcomes of group CBT. *Comprehensive psychoneuroendocrinology*, 20, 100263.
- Bastin, M., Vanhalst, J., Raes, F. et Bijttebier, P. (2018). Co-Brooding and co-reflection as differential predictors of depressive symptoms and friendship quality in adolescents: investigating the moderating role of gender. *Journal of Youth and Adolescence*, 47(5), 1037-1051. <https://doi.org/10.1007/s10964-017-0746-9>
- Beck, J. S. (2005). *Beck youth inventories: Manual*. Pearson San Antonio, TX.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M. et Desmond, D. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child abuse & neglect*, 27(2), 169-190.
- Bertha, E. A. et Balázs, J. (2013). Subthreshold depression in adolescence: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*, 22(10), 589-603.

- Blakemore, S.-J. (2012). Development of the social brain in adolescence. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 105(3), 111-116. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.110221>
- Blomqvist, I., Henje Blom, E., Hägglöf, B. et Hammarström, A. (2019). Increase of internalized mental health symptoms among adolescents during the last three decades. *European journal of public health*, 29(5), 925-931.
- Botschek, T., Husslein, V., Peters, E. M. et Brosig, B. (2023). Hair cortisol as outcome parameter for psychological and neuropsychiatric interventions—a literature review. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1227153.
- Brown, R. et Brown, R. E. (1994). *An introduction to neuroendocrinology*. Cambridge University Press.
- Chapman, K., Holmes, M. et Seckl, J. (2013). 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action. *Physiological Reviews*, 93(3), 1139-1206. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012>
- Charrois, J., Côté, S. M., Japel, C., Séguin, J. R., Paquin, S., Tremblay, R. E. et Herba, C. M. (2017). Child-care quality moderates the association between maternal depression and children's behavioural outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(11), 1210-1218. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12764>
- Christiansen, D. M., McCarthy, M. M. et Seeman, M. V. (2022). Where sex meets gender: How sex and gender come together to cause sex differences in mental illness. *Frontiers in psychiatry*, 13, 856436.
- Chronister, B. N., Gonzalez, E., Lopez-Paredes, D., Suarez-Torres, J., Gahagan, S., Martinez, D., Barros, J., Jacobs Jr, D. R., Checkoway, H. et Suarez-Lopez, J. R. (2021). Testosterone, estradiol, DHEA and cortisol in relation to anxiety and depression scores in adolescents. *Journal of affective disorders*, 294, 838-846.
- Chu, D. A., Williams, L. M., Harris, A. W., Bryant, R. A. et Gatt, J. M. (2013). Early life trauma predicts self-reported levels of depressive and anxiety symptoms in nonclinical community adults: Relative contributions of early life stressor types and adult trauma exposure. *Journal of psychiatric research*, 47(1), 23-32.
- Côté, S. M., Mongeau, C., Japel, C., Xu, Q., Séguin, J. R. et Tremblay, R. E. (2013). Child care quality and cognitive development: Trajectories leading to better preacademic skills. *Child Development*, 84(2), 752-766. <https://doi.org/10.1111/cdev.12007>
- Crick, N. R., MURRAY-CLOSE, D. et Woods, K. (2005). Borderline personality features in childhood: A short-term longitudinal study. *Development and psychopathology*, 17(4), 1051-1070.
- Dallman, M. F. (2005). Fast glucocorticoid actions on brain: back to the future. *Frontiers in neuroendocrinology*, 26(3-4), 103-108.
- D'Anna-Hernandez, K. L., Ross, R. G., Natvig, C. L. et Laudenslager, M. L. (2011). Hair cortisol levels as a retrospective marker of hypothalamic-pituitary axis activity throughout pregnancy: comparison to salivary cortisol. *Physiology & behavior*, 104(2), 348-353.

- De Alcubierre, D., Ferrari, D., Mauro, G., Isidori, A. M., Tomlinson, J. W. et Pofi, R. (2023). Glucocorticoids and cognitive function: a walkthrough in endogenous and exogenous alterations. *Journal of Endocrinological Investigation*, 46(10), 1961-1982. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02091-7>
- Dean, J. et Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*, 27, 101-111.
- Dedovic, K. et Ngiam, J. (2015). The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1181-1189.
- Dedovic, K., Wadiwalla, M., Engert, V. et Pruessner, J. C. (2009). The role of sex and gender socialization in stress reactivity. *Developmental psychology*, 45(1), 45.
- Dettenborn, L., Kirschbaum, C., Gao, W., Spitzer, C., Roepke, S., Otte, C. et Wingenfeld, K. (2016). Increased hair testosterone but unaltered hair cortisol in female patients with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 176-179.
- Dettenborn, L., Muhtz, C., Skoluda, N., Stalder, T., Steudte, S., Hinkelmann, K., Kirschbaum, C. et Otte, C. (2012). Introducing a novel method to assess cumulative steroid concentrations: increased hair cortisol concentrations over 6 months in medicated patients with depression. *Stress*, 15(3), 348-353.
- Downes, N., Kallas, K.-A., Moirangthem, S., Maguet, C., Marr, K., Tafflet, M., Kirschbaum, C., Heude, B., Koehl, M. et van Der Waerden, J. (2024). Longitudinal effects of maternal depressive and anxious symptomatology on child hair cortisol and cortisone from pregnancy to 5-years: The EDEN mother-child cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 162, 106957.
- Duncko, R., Fischer, S., Hatch, S. L., Frissa, S., Goodwin, L., Papadopoulos, A., Cleare, A. J. et Hotopf, M. (2019). Recurrence of depression in relation to history of childhood trauma and hair cortisol concentration in a community-based sample. *Neuropsychobiology*, 78(1), 48-57.
- Elnazer, H. Y., Lau, L. C., Amaro, H. et Baldwin, D. S. (2021). Hair cortisol concentration in anxiety disorders: exploration of relationships with symptom severity and inflammatory markers. *Acta Neuropsychiatrica*, 33(2), 104-110.
- Enge, S., Fleischhauer, M., Hadj-Abo, A., Butt, F., Kirschbaum, C., Schmidt, K. et Miller, R. (2020). Comparison of hair cortisol concentrations between self-and professionally-collected hair samples and the role of five-factor personality traits as potential moderators. *Psychoneuroendocrinology*, 122, 104859.
- Faresjö, Å., LeTran, A., Olsen, O. J., Faresjö, T., Theodorsson, E. et Jones, M. (2023). Measuring cortisol concentration in hair month-by-month two years retrospectively. *All Life*, 16(1), 2172461. <https://doi.org/10.1080/26895293.2023.2172461>
- Fischer, S., Strawbridge, R., Vives, A. H. et Cleare, A. J. (2017). Cortisol as a predictor of psychological therapy response in depressive disorders: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry*, 210(2), 105-109.

- Fitzgerald, A., Mahon, C., Shevlin, M., Dooley, B. et Reilly, A. O. (2025). Exploring changing trends in depression and anxiety among adolescents from 2012 to 2019: Insights from My World repeated cross-sectional surveys. *Early Intervention in Psychiatry*, 19(1), e13562. <https://doi.org/10.1111/eip.13562>
- Fombouchet, Y., Pineau, S., Perche, C., Lucenet, J. et Lannegrand, L. (2023). The development of emotion regulation in adolescence: What do we know and where to go next? *Social Development*, 32(4), 1227-1242. <https://doi.org/10.1111/sode.12684>
- Ford, J. L., Boch, S. J. et Browning, C. R. (2019). Hair cortisol and depressive symptoms in youth: An investigation of curvilinear relationships. *Psychoneuroendocrinology*, 109, 104376.
- Ford, J. L., Browning, C. R., Boch, S. J., Kertes, D. A., Tarrence, J., Way, B. M. et Schmeer, K. K. (2021). Racial and economic adversity differences in stress markers and immune function among urban adolescents. *Nursing research*, 70(5S), S31-S42.
- Fuchs, A., Jaite, C., Neukel, C., Dittrich, K., Bertsch, K., Kluczniok, D., Möhler, E., Attar, C. H., Brunner, R. et Bödeker, K. (2018). Link between children's hair cortisol and psychopathology or quality of life moderated by childhood adversity risk. *Psychoneuroendocrinology*, 90, 52-60.
- Gao, W., Stalder, T., Foley, P., Rauh, M., Deng, H. et Kirschbaum, C. (2013). Quantitative analysis of steroid hormones in human hair using a column-switching LC-APCI-MS/MS assay. *Journal of Chromatography B*, 928, 1-8.
- Gaudreau, H., Radziszewski, S., Houle, J., Beaudin, A., Boisvert, L.-P., Brouri, S., Charrette, M., Côté, L., Coulombe, S., Labelle, R., Louka, E., Mousseau, B., Phaneuf, N., Rickwood, D. et Tremblay, P. H. (2025). Self-management strategies in youth with difficulties related to anxiety or depression: what helps them feel better. *Journal of Adolescent Research*, 40(1), 66-98. <https://doi.org/10.1177/07435584231154840>
- Gayer-Anderson, C., Reininghaus, U., Paetzold, I., Hubbard, K., Beards, S., Mondelli, V., Di Forti, M., Murray, R. M., Pariante, C. M. et Dazzan, P. (2020). A comparison between self-report and interviewer-rated retrospective reports of childhood abuse among individuals with first-episode psychosis and population-based controls. *Journal of psychiatric research*, 123, 145-150.
- Geoffroy, M.-C., Boivin, M., Arseneault, L., Turecki, G., Vitaro, F., Brendgen, M., Renaud, J., Séguin, J. R., Tremblay, R. E. et Côté, S. M. (2016). Associations between peer victimization and suicidal ideation and suicide attempt during adolescence: results from a prospective population-based birth cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(2), 99-105.
- Georgieva, S., Tomas, J. M. et Navarro-Pérez, J. J. (2021). Systematic review and critical appraisal of childhood trauma questionnaire—short form (CTQ-SF). *Child abuse & neglect*, 120, 105223.
- Gerber, M., Kalak, N., Elliot, C., Holsboer-Trachsler, E., Pühse, U. et Brand, S. (2013). Both hair cortisol levels and perceived stress predict increased symptoms of depression: an exploratory study in young adults. *Neuropsychobiology*, 68(2), 100-109.

- Gerritsen, L., Staufenbiel, S. M., Penninx, B. W., van Hemert, A. M., Noppe, G., de Rijke, Y. B. et van Rossum, E. F. (2019). Long-term glucocorticoid levels measured in hair in patients with depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 101, 246-252.
- Ghaemmaghami, P., Dainese, S. M., La Marca, R., Zimmermann, R. et Ehlert, U. (2014). The association between the acute psychobiological stress response in second trimester pregnant women, amniotic fluid glucocorticoids, and neonatal birth outcome. *Developmental Psychobiology*, 56(4), 734-747. <https://doi.org/10.1002/dev.21142>
- Gingras, M.-P., Brendgen, M., Beauchamp, M. H., Séguin, J. R., Tremblay, R. E., Côté, S. M. et Herba, C. M. (2023). Adolescents and social media: Longitudinal links between types of use, problematic use and internalizing symptoms. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*, 51(11), 1641-1655. <https://doi.org/10.1007/s10802-023-01084-7>
- Golubnitschaja, O., Baban, B., Boniolo, G., Wang, W., Bubnov, R., Kapalla, M., Krapfenbauer, K., Mozaffari, M. S. et Costigliola, V. (2016). Medicine in the early twenty-first century: paradigm and anticipation - EPMA position paper 2016. *EPMA Journal*, 7(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0072-4>
- Grafinger, K. E., Kassis, W., Favre, C. A., Aksoy, D. et Gaugler, S. (2024). Analysing and quantifying chronic stress-associated endogenous steroids in hair samples. *Drug Testing and Analysis*, 16(12), 1564-1574. <https://doi.org/10.1002/dta.3678>
- Gray, N. A., Dhana, A., Van Der Vyver, L., Van Wyk, J., Khumalo, N. P. et Stein, D. J. (2018). Determinants of hair cortisol concentration in children: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 87, 204-214.
- Greff, M. J., Levine, J. M., Abuzgaia, A. M., Elzagallaai, A. A., Rieder, M. J. et van Uum, S. H. (2019). Hair cortisol analysis: An update on methodological considerations and clinical applications. *Clinical biochemistry*, 63, 1-9.
- Guelfi, J.-D., Crocq, M.-A., Boehrer, A. E. et Association, A. P. (2023). *DSM-5-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé*. Elsevier Health Sciences. https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=gEXnEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=DSM-5-TR&ots=zHw59sTYM_&sig=vVu0AEdYXR-flYXq388LICueU
- Guerry, J. D. et Hastings, P. D. (2011). In search of HPA axis dysregulation in child and adolescent depression. *Clinical child and family psychology review*, 14, 135-160.
- Gunnar, M. R., Haapala, J., French, S. A., Sherwood, N. E., Seburg, E. M., Crain, A. L. et Kunin-Batson, A. S. (2022). Race/ethnicity and age associations with hair cortisol concentrations among children studied longitudinally from early through middle childhood. *Psychoneuroendocrinology*, 144, 105892.
- Hakamata, Y., Suzuki, Y., Kobashikawa, H. et Hori, H. (2022). Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. *Frontiers in neuroendocrinology*, 65, 100994.
- Hankin, B. L., Snyder, H. R., Gulley, L. D., Schweizer, T. H., Bijttebier, P., Nelis, S., Toh, G. et Vasey, M. W. (2016). Understanding comorbidity among internalizing problems: Integrating latent structural

- models of psychopathology and risk mechanisms. *Development and psychopathology*, 28(4pt1), 987-1012.
- Herane-Vives, A., Young, A. H., Wise, T., Aguirre, J., de Angel, V., Arnone, D., Papadopoulos, A. et Cleare, A. J. (2020). Comparison of short-term (saliva) and long-term (hair) cortisol levels in out-patients with melancholic and non-melancholic major depression. *BJPsych Open*, 6(3), e41.
- Herbert, J. (2013). Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychological medicine*, 43(3), 449-469.
- Herman, J. P. (2022). The neuroendocrinology of stress: Glucocorticoid signaling mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*, 137, 105641.
- Jahangard, L., Mikoteit, T., Bahiraei, S., Zamanibonab, M., Haghighi, M., Bahmani, D. S. et Brand, S. (2019). Prenatal and postnatal hair steroid levels predict post-partum depression 12 weeks after delivery. *Journal of clinical medicine*, 8(9), 1290.
- Jiang, Z., Dong, L., Zhang, Y., Mao, H., Luo, F. et Song, M. (2025). Cortisol levels and depression suicide risk: a combined exploration of meta-analysis and case-control study. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1563819.
- Johnson, D. P. et Whisman, M. A. (2013). Gender differences in rumination: A meta-analysis. *Personality and individual differences*, 55(4), 367-374.
- Juster, R.-P. (2019). Sex × gender and sexual orientation in relation to stress hormones and allostatic load. *Gender and the Genome*, 3, 247028971986255. <https://doi.org/10.1177/2470289719862555>
- Karabatsiakakis, A., de Punder, K., Manrique, J.-S., Todt, M. et Dietrich, D. E. (2022). *Hair cortisol as a predictive biochemical indicator for the preventive and personalised evaluation of suicide risk in depression? An exploratory comparison study between mentally-stable control subjects, depressed individuals and individuals after completing suicide*. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1882874/latest>
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U. M. A., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D. et Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988.
- Keyes, K. M. et Platt, J. M. (2024). Annual Research Review: Sex, gender, and internalizing conditions among adolescents in the 21st century – trends, causes, consequences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 65(4), 384-407. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13864>
- Khoury, J. E., Enlow, M. B., Plamondon, A. et Lyons-Ruth, K. (2019). The association between adversity and hair cortisol levels in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 103, 104-117.
- Kieling, C., Buchweitz, C., Caye, A., Silvani, J., Ameis, S. H., Brunoni, A. R., Cost, K. T., Courtney, D. B., Georgiades, K. et Merikangas, K. R. (2024). Worldwide prevalence and disability from mental disorders across childhood and adolescence: evidence from the global burden of disease study. *JAMA psychiatry*, 81(4), 347-356.

- Kirschbaum, C. (2024). What is hair cortisol analysis and how can it aid endocrinologists? *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 19(6), 467-468. <https://doi.org/10.1080/17446651.2024.2365786>
- Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoluda, N. et Dettenborn, L. (2009). Hair as a retrospective calendar of cortisol production—increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 32-37.
- Kische, H., Ollmann, T. M., Voss, C., Hoyer, J., Rückert, F., Pieper, L., Kirschbaum, C. et Beesdo-Baum, K. (2021). Associations of saliva cortisol and hair cortisol with generalized anxiety, social anxiety, and major depressive disorder: An epidemiological cohort study in adolescents and young adults. *Psychoneuroendocrinology*, 126, 105167.
- Kökönyei, G., Kovács, L. N., Szabó, J. et Urbán, R. (2024). Emotion regulation predicts depressive symptoms in adolescents: A prospective study. *Journal of Youth and Adolescence*, 53(1), 142-158. <https://doi.org/10.1007/s10964-023-01894-4>
- Koss, K. J. et Gunnar, M. R. (2018). Annual research review: Early adversity, the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis, and child psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(4), 327-346.
- Kovacs, M. (2011). *Children's depression inventory (CDI2): Technical manual*. Multi-Health Systems, Incorporated.
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry*, 4(2), 146-158.
- Kuhlman, K. R., Geiss, E. G., Vargas, I. et Lopez-Duran, N. L. (2015). Differential associations between childhood trauma subtypes and adolescent HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology*, 54, 103-114.
- Kvamme, L. S., Keles, S., Nes, R. B., Vaskinn, L., Waaler, P. M., Wentzel-Larsen, T. et Kjøbli, J. (2024). Common practice elements in treatment programs for adolescents with externalizing and internalizing problems: A meta-analysis. *Residential Treatment For Children & Youth*, 41(2), 152-182. <https://doi.org/10.1080/0886571X.2022.2111397>
- Lamers, F., van Oppen, P., Comijs, H. C., Smit, J. H., Spinhoven, P., van Balkom, A. J., Nolen, W. A., Zitman, F. G., Beekman, A. T. et Penninx, B. W. (2011). Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of clinical psychiatry*, 72(3), 341.
- Le Bœuf, É., Sénéchal, C. et Larivée, S. (2021). Symptômes reliés au diagnostic du trouble de personnalité limite à l'adolescence: une recension systématique de la littérature. Dans *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (vol. 179, p. 924-939). Elsevier.
- LeBeau, M. A., Montgomery, M. A. et Brewer, J. D. (2011). The role of variations in growth rate and sample collection on interpreting results of segmental analyses of hair. *Forensic science international*, 210(1-3), 110-116.

- Lee, F. S., Heimer, H., Giedd, J. N., Lein, E. S., Šestan, N., Weinberger, D. R. et Casey, B. J. (2014). Adolescent mental health—opportunity and obligation. *Science*, 346(6209), 547-549.
- Lopez-Duran, N. L., Kovacs, M. et George, C. J. (2009). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 34(9), 1272-1283.
- Lu, B., Lin, L. et Su, X. (2024). Global burden of depression or depressive symptoms in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032724004890>
- Lu, Q., Pan, F., Ren, L., Xiao, J. et Tao, F. (2018). Sex differences in the association between internalizing symptoms and hair cortisol level among 10-12 year-old adolescents in China. *PloS one*, 13(3), e0192901.
- Malisiova, E. K., Mourikis, I., Darviri, C., Nicolaidis, N. C., Zervas, I. M., Papageorgiou, C. et Chrousos, G. P. (2021). Hair cortisol concentrations in mental disorders: A systematic review. *Physiology & behavior*, 229, 113244.
- Manyema, M., Norris, S. A. et Richter, L. M. (2018). Stress begets stress: the association of adverse childhood experiences with psychological distress in the presence of adult life stress. *BMC Public Health*, 18(1), 835. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5767-0>
- Marceau, K., Ruttle, P. L., Shirtcliff, E. A., Essex, M. J. et Susman, E. J. (2015). Developmental and contextual considerations for adrenal and gonadal hormone functioning during adolescence: Implications for adolescent mental health. *Developmental Psychobiology*, 57(6), 742-768. <https://doi.org/10.1002/dev.21214>
- Martins-Silva, T., Martins, R. C., Murray, J., Carvalho, A. M., Rickes, L. N., de Freitas Corrêa, B., Fraga, B. B., Brum, C. B., Freitas, D. F. et Meyer, F. D. T. (2024). Hair cortisol measurement: A systematic review of current practices and a proposed checklist for reporting standards. *Psychoneuroendocrinology*, 107185.
- Marusak, H. A., Martin, K. R., Etkin, A. et Thomason, M. E. (2015). Childhood trauma exposure disrupts the automatic regulation of emotional processing. *Neuropsychopharmacology*, 40(5), 1250-1258.
- Masselink, M., Van Roekel, E., Hankin, B. L., Keijsers, L., Lodder, G. M. A., Vanhalst, J., Verhagen, M., Young, J. F. et Oldehinkel, A. J. (2018). The longitudinal association between self-esteem and depressive symptoms in adolescents: Separating between–person effects from within–person effects. *European Journal of Personality*, 32(6), 653-671. <https://doi.org/10.1002/per.2179>
- McGorry, P. D., Mei, C., Dalal, N., Alvarez-Jimenez, M., Blakemore, S.-J., Browne, V., Dooley, B., Hickie, I. B., Jones, P. B. et McDaid, D. (2024). The Lancet Psychiatry Commission on youth mental health. *The Lancet Psychiatry*, 11(9), 731-774.
- McKay, M. T., Cannon, M., Chambers, D., Conroy, R. M., Coughlan, H., Dodd, P., Healy, C., O'Donnell, L. et Clarke, M. C. (2021). Childhood trauma and adult mental disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(3), 189-205. <https://doi.org/10.1111/acps.13268>

- Melton, T. H., Croarkin, P. E., Strawn, J. R. et McClintock, S. M. (2016). Comorbid anxiety and depressive symptoms in children and adolescents: a systematic review and analysis. *Journal of psychiatric practice*, 22(2), 84.
- Mendel, W. E., Sperlich, M. et Fava, N. M. (2021). "Is there anything else you would like me to know?": Applying a trauma-informed approach to the administration of the adverse childhood experiences questionnaire. *Journal of Community Psychology*, 49(5), 1079-1099. <https://doi.org/10.1002/jcop.22562>
- Meyer, J. S. et Novak, M. A. (2021). Assessment of prenatal stress-related cortisol exposure: focus on cortisol accumulation in hair and nails. *Developmental Psychobiology*, 63(3), 409-436. <https://doi.org/10.1002/dev.22021>
- Molenaar, N. M., Tiemeier, H., van Rossum, E. F., Hillegers, M. H. J., Bockting, C. L. H., Hoogendijk, W. J. G., Van Den Akker, E. L., Lambregtse-van den Berg, M. P. et El Marroun, H. (2019). Prenatal maternal psychopathology and stress and offspring HPA axis function at 6 years. *Psychoneuroendocrinology*, 99, 120-127.
- Morken, I. S., Viddal, K. R., Von Soest, T. et Wichstrøm, L. (2023). Explaining the female preponderance in adolescent depression—A four-wave cohort study. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*, 51(6), 859-869. <https://doi.org/10.1007/s10802-023-01031-6>
- Nelson, C. A., Bhutta, Z. A., Harris, N. B., Danese, A. et Samara, M. (2020). Adversity in childhood is linked to mental and physical health throughout life. *bmj*, 371. <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3048.abstract>
- Nikkheslat, N., McLaughlin, A. P., Hastings, C., Zajkowska, Z., Nettis, M. A., Mariani, N., Enache, D., Lombardo, G., Pointon, L. et Cowen, P. J. (2020). Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 229-237.
- Oldehinkel, A. J. et Bouma, E. M. (2011). Sensitivity to the depressogenic effect of stress and HPA-axis reactivity in adolescence: a review of gender differences. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(8), 1757-1770.
- Ouellet-Morin, I., Cantave, C., Lupien, S., Geoffroy, M.-C., Brendgen, M., Vitaro, F., Tremblay, R., Boivin, M. et Côté, S. (2021). Cumulative exposure to socioeconomic and psychosocial adversity and hair cortisol concentration: A longitudinal study from 5 months to 17 years of age. *Psychoneuroendocrinology*, 126, 105153.
- Ouellet-Morin, I., Laurin, M., Robitaille, M.-P., Brendgen, M., Lupien, S. J., Boivin, M. et Vitaro, F. (2016). Validation of an adapted procedure to collect hair for cortisol determination in adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, 70, 58-62.
- Oyola, M. G. et Handa, R. J. (2017). Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*, 20(5), 476-494. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>

- Peng, B., Li, J., Liu, H., Fang, H., Zhao, W., Chen, G., Xiu, M. et Zhang, Y. (2022). Childhood maltreatment, low serum cortisol levels, and non-suicidal self-injury in young adults with major depressive disorders. *Frontiers in pediatrics*, 10, 822046.
- Petersen, A. C., Crockett, L., Richards, M. et Boxer, A. (1988). A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *Journal of Youth and Adolescence*, 17(2), 117-133. <https://doi.org/10.1007/BF01537962>
- Pochigaeva, K., Druzhkova, T., Yakovlev, A., Onufriev, M., Grishkina, M., Chepelev, A., Guekht, A. et Gulyaeva, N. (2017). Hair cortisol as a marker of hypothalamic-pituitary-adrenal Axis activity in female patients with major depressive disorder. *Metabolic brain disease*, 32(2), 577-583.
- Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A. et Rohde, L. A. (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry*, 56(3), 345-365.
- Porter-Vignola, E., Booij, L., Bossé-Chartier, G., Garel, P. et Herba, C. M. (2021). Emotional facial expression recognition and depression in adolescent girls: Associations with clinical features. *Psychiatry research*, 298, 113777.
- Potter, J. R. et Yoon, K. L. (2023). Interpersonal factors, peer relationship stressors, and gender differences in adolescent depression. *Current Psychiatry Reports*, 25(11), 759-767. <https://doi.org/10.1007/s11920-023-01465-1>
- Psarraki, E. E., Kokka, I., Bacopoulou, F., Chrousos, G. P., Artemiadis, A. et Darviri, C. (2021). Is there a relation between major depression and hair cortisol? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 124, 105098.
- Rao, U. et Chen, L.-A. (2022). Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Rausch, J., Flach, E., Panizza, A., Brunner, R., Herpertz, S. C., Kaess, M. et Bertsch, K. (2021). Associations between age and cortisol awakening response in patients with borderline personality disorder. *Journal of Neural Transmission*, 128(9), 1425-1432. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02402-3>
- Raymond, C., Marin, M.-F., Majeur, D. et Lupien, S. (2018). Early child adversity and psychopathology in adulthood: HPA axis and cognitive dysregulations as potential mechanisms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 85, 152-160.
- Raymond, C., Marin, M.-F., Wolosianski, V., Journault, A.-A., Longpré, C., Leclaire, S., Cernik, R., Juster, R.-P. et Lupien, S. J. (2021). Early childhood adversity and HPA axis activity in adulthood: The importance of considering minimal age at exposure. *Psychoneuroendocrinology*, 124, 105042.
- Reynolds, C. et Richmond, B. O. (1985). Revised children's manifest anxiety scale. *Psychological Assessment*. <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037/t00514-000>
- Reynolds, R. M., Hii, H. L., Pennell, C. E., McKeague, I. W., de Kloet, E. R., Lye, S., Stanley, F. J., Mattes, E. et Foster, J. K. (2013). Analysis of baseline hypothalamic-pituitary-adrenal activity in late adolescence reveals gender specific sensitivity of the stress axis. *Psychoneuroendocrinology*, 38(8), 1271-1280.

- Rietschel, L., Streit, F., Zhu, G., McAloney, K., Kirschbaum, C., Frank, J., Hansell, N. K., Wright, M. J., McGrath, J. J. et Witt, S. H. (2016). Hair cortisol and its association with psychological risk factors for psychiatric disorders: a pilot study in adolescent twins. *Twin Research and Human Genetics*, 19(5), 438-446.
- Rippe, R. C., Noppe, G., Windhorst, D. A., Tiemeier, H., van Rossum, E. F., Jaddoe, V. W., Verhulst, F. C., Bakermans-Kranenburg, M. J., van IJzendoorn, M. H. et van den Akker, E. L. (2016). Splitting hair for cortisol? Associations of socio-economic status, ethnicity, hair color, gender and other child characteristics with hair cortisol and cortisone. *Psychoneuroendocrinology*, 66, 56-64.
- Rohde, P., Beevers, C. G., Stice, E. et O'Neil, K. (2009). Major and minor depression in female adolescents: onset, course, symptom presentation, and demographic associations. *Journal of Clinical Psychology*, 65(12), 1339-1349. <https://doi.org/10.1002/jclp.20629>
- Römer, B., Lewicka, S., Kopf, D., Lederbogen, F., Hamann, B., Gilles, M., Schilling, C., Onken, V., Frankhauser, P. et Deuschle, M. (2009). Cortisol metabolism in depressed patients and healthy controls. *Neuroendocrinology*, 90(3), 301-306.
- Romero-Gonzalez, B., Puertas-Gonzalez, J. A., Strivens-Vilchez, H., Gonzalez-Perez, R. et Peralta-Ramirez, M. I. (2020). Effects of cognitive-behavioural therapy for stress management on stress and hair cortisol levels in pregnant women: A randomised controlled trial. *Journal of psychosomatic research*, 135, 110162.
- Salk, R. H., Hyde, J. S. et Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological bulletin*, 143(8), 783.
- Sandstrom, A., Daoust, A. R., Russell, E., Koren, G. et Hayden, E. P. (2021). Hair cortisol concentrations predict change in girls' depressive symptoms. *European Journal of Developmental Psychology*, 18(2), 184-198.
- Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D. et Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *The lancet child & adolescent health*, 2(3), 223-228.
- Schindler-Gmelch, L., Capito, K., Steudte-Schmiedgen, S., Kirschbaum, C. et Berking, M. (2024). Hair cortisol research in posttraumatic stress disorder-10 years of insights and open questions. A systematic review. *Current Neuropsychopharmacology*, 22(10), 1697-1719.
- Sharp, C. et Fonagy, P. (2015). Practitioner Review: Borderline personality disorder in adolescence—recent conceptualization, intervention, and implications for clinical practice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(12), 1266-1288.
- Sharp, C. et Wall, K. (2018). Personality pathology grows up: adolescence as a sensitive period. *Current Opinion in Psychology*, 21, 111-116.
- Shorey, S., Ng, E. D. et Wong, C. H. (2022). Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Psychology*, 61(2), 287-305.

- Short, S. J., Stalder, T., Marceau, K., Entringer, S., Moog, N. K., Shirtcliff, E. A., Wadhwa, P. D. et Buss, C. (2016). Correspondence between hair cortisol concentrations and 30-day integrated daily salivary and weekly urinary cortisol measures. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 12-18.
- Simonson, J., Mezulis, A. et Davis, K. (2011). Socialized to ruminate? Gender role mediates the sex difference in rumination for interpersonal events. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 30(9), 937-959. <https://doi.org/10.1521/jscp.2011.30.9.937>
- Singh, K. et Wendt, F. R. (2024). Effects of sex and gender on the etiologies and presentation of select internalizing psychopathologies. *Translational psychiatry*, 14(1), 73.
- Sisk, L. M. et Gee, D. G. (2022). Stress and adolescence: vulnerability and opportunity during a sensitive window of development. *Current Opinion in Psychology*, 44, 286-292.
- Skarphedinsson, G. et Karlsson, G. K. (2025). The feasibility and efficacy of a group-based, brief transdiagnostic cognitive-behavioral treatment for adolescents with internalizing problems. *Child Psychiatry & Human Development*, 56(1), 224-235. <https://doi.org/10.1007/s10578-023-01552-7>
- Stalder, T. et Kirschbaum, C. (2012). Analysis of cortisol in hair—state of the art and future directions. *Brain, behavior, and immunity*, 26(7), 1019-1029.
- Stalder, T., Kirschbaum, C., Alexander, N., Bornstein, S. R., Gao, W., Miller, R., Stark, S., Bosch, J. A. et Fischer, J. E. (2013). Cortisol in hair and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6), 2573-2580.
- Stalder, T., Steudte-Schmiedgen, S., Alexander, N., Klucken, T., Vater, A., Wichmann, S., Kirschbaum, C. et Miller, R. (2017). Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 261-274.
- Staufenbiel, S. M., Penninx, B. W., de Rijke, Y. B., van den Akker, E. L. et van Rossum, E. F. (2015). Determinants of hair cortisol and hair cortisone concentrations in adults. *Psychoneuroendocrinology*, 60, 182-194.
- Staufenbiel, S. M., Penninx, B. W., Spijker, A. T., Elzinga, B. M. et van Rossum, E. F. (2013). Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 38(8), 1220-1235.
- Steudte-Schmiedgen, S., Wichmann, S., Stalder, T., Hilbert, K., Muehlhan, M., Lueken, U. et Beesdo-Baum, K. (2017). Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity in generalized anxiety disorder, major depression and their comorbidity. *Journal of psychiatric research*, 84, 184-190.
- Stone, L. B., Silk, J. S., Lewis, G., Banta, M. C. et Bylsma, L. M. (2022). Adolescent girls' intrapersonal and interpersonal parasympathetic regulation during peer support is moderated by trait and state co-rumination. *Developmental Psychobiology*, 64(1), e22232. <https://doi.org/10.1002/dev.22232>
- Tariq, A., Gray, E., Gregory, A. M. et Chan, S. W. Y. (2025). Emotional vulnerability in adolescents (EVA) study: Identifying potential biopsychosocial markers for adolescent depressive symptoms and well-being. *Mental Health Science*, 3(2), e70010. <https://doi.org/10.1002/mhs2.70010>

- Thomas, N., Gurvich, C., Hudaib, A.-R., Gavrilidis, E. et Kulkarni, J. (2019). Systematic review and meta-analysis of basal cortisol levels in borderline personality disorder compared to non-psychiatric controls. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 149-157.
- Trifu, S. C., Trifu, A. C., Aluaş, E., Tătaru, M. A. et Costea, R. V. (2020). Brain changes in depression. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 61(2), 361.
- Van den Bergh, B. R. H. et Van Calster, B. (2009). Diurnal cortisol profiles and evening cortisol in post-pubertal adolescents scoring high on the Children's Depression Inventory. *Psychoneuroendocrinology*, 34(5), 791-794.
- Vanaelst, B., Michels, N., De Vriendt, T., Huybrechts, I., Vyncke, K., Sioen, I., Bammann, K., Rivet, N., Raul, J.-S., Molnar, D. et De Henauw, S. (2013). Cortisone in hair of elementary school girls and its relationship with childhood stress. *European Journal of Pediatrics*, 172(6), 843-846. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1955-1>
- Varela, Y. M., De Almeida, R. N., Galvão, A. C. D. M., De Sousa, G. M., De Lima, A. C. L., Da Silva, N. G., Leocadio-Miguel, M. A., Lobão-Soares, B., Hallak, J. E. C., Maia-de-Oliveira, J. P. et Galvão-Coelho, N. L. (2023). Psychophysiological responses to group cognitive-behavioral therapy in depressive patients. *Current Psychology*, 42(1), 592-601. <https://doi.org/10.1007/s12144-020-01324-9>
- Vergara-Lopez, C., Scalco, M. D., Gaffey, A. E., Reid, B. M., Bublit, M. H., Lee, S. Y., Gomez, A., Mercado, N. et Stroud, L. R. (2024). The interactive effects of rejection and rumination on diurnal cortisol among adolescent girls: A preliminary daily diary study. *Cognitive Therapy and Research*, 48(5), 1027-1034. <https://doi.org/10.1007/s10608-024-10492-y>
- Vigo, D., Thornicroft, G. et Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*, 3(2), 171-178.
- Vives, A. H., De Angel, V., Papadopoulos, A., Strawbridge, R., Wise, T., Young, A. H., Arnone, D. et Cleare, A. J. (2015). The relationship between cortisol, stress and psychiatric illness: New insights using hair analysis. *Journal of psychiatric research*, 70, 38-49.
- Vlassoff, C. (2007). Gender differences in determinants and consequences of health and illness. *Journal of health, population, and nutrition*, 25(1), 47.
- Vogelaar, S., Miers, A. C., Saab, N., Dusseldorp, E., Van Loon, A. W. G., Creemers, H. E., Asscher, J. J. et Westenberg, P. M. (2024). Teaching adolescents about stress using a universal school-based psychoeducation program: A cluster randomised controlled trial. *School Mental Health*, 16(2), 467-482. <https://doi.org/10.1007/s12310-024-09651-z>
- Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., Charlson, F., Davis, A., Degenhardt, L. et Dicker, D. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, 386(9995), 743-800.
- Walther, A., Eggenberger, L., Debelak, R., Kirschbaum, C., Häberling, I., Osuna, E., Strumberger, M., Walitza, S., Baumgartner, J. et Herter-Aeberli, I. (2025). Major depressive disorder in children and

- adolescents is associated with reduced hair cortisol and anandamide (AEA): cross-sectional and longitudinal evidence from a large randomized clinical trial. *Translational psychiatry*, 15(1), 1-9.
- Wang, R., Kogler, L. et Derntl, B. (2024). Sex differences in cortisol levels in depression: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neuroendocrinology*, 72, 101118.
- Watkins, E. R. et Roberts, H. (2020). Reflecting on rumination: Consequences, causes, mechanisms and treatment of rumination. *Behaviour research and therapy*, 127, 103573.
- Wei, J., Sun, G., Zhao, L., Yang, X., Liu, X., Lin, D., Li, T. et Ma, X. (2015). Analysis of hair cortisol level in first-episodic and recurrent female patients with depression compared to healthy controls. *Journal of affective disorders*, 175, 299-302.
- Zajkowska, Z. (2021). In (s) and out (s) of adolescent depression—trajectories of development and recovery. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 18, 100382.
- Zajkowska, Z., Gullett, N., Walsh, A., Zonca, V., Pedersen, G. A., Souza, L., Kieling, C., Fisher, H. L., Kohrt, B. A. et Mondelli, V. (2022). Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood—a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 136, 105625.
- Zerroug, Y., Imbeault, A., Giguère, C., Marin, M., Geoffrion, S. et Signature Consortium. (2025a). The association of cortisol and testosterone interaction with inpatient violence: Examining the Dual-Hormone Hypothesis in a psychiatric setting. *Aggressive Behavior*, 51(3), e70027. <https://doi.org/10.1002/ab.70027>
- Zerroug, Y., Marin, M.-F., Porter-Vignola, E., Garel, P. et Herba, C. M. (2025b). Differences in hair cortisol to cortisone ratio between depressed and non-depressed adolescent women. *Stress*, 28(1), 2459726. <https://doi.org/10.1080/10253890.2025.2459726>
- Zhang, J., Li, J., Xu, Y., Yang, J., Chen, Z. et Deng, H. (2013). Characteristics of novel hair-based biomarker for the activity assessment of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Clinica Chimica Acta*, 426, 25-32.
- Zhang, Q., Chen, Z., Chen, S., Xu, Y. et Deng, H. (2017). Intraindividual stability of cortisol and cortisone and the ratio of cortisol to cortisone in saliva, urine and hair. *Steroids*, 118, 61-67.
- Zhu, J., Zhang, W., Chen, Y. et Teicher, M. H. (2024). Joint trajectories of depression and rumination: experiential predictors and risk of nonsuicidal self-injury. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 63(11), 1123-1133.
- Zorn, J. V., Schür, R. R., Boks, M. P., Kahn, R. S., Joëls, M. et Vinkers, C. H. (2017). Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 25-36.