



**HAL**  
open science

# Résilience et vulnérabilité: biomarqueurs en IRM cérébrale dans des groupes à risque d'addiction

Irina Filippi

► **To cite this version:**

Irina Filippi. Résilience et vulnérabilité: biomarqueurs en IRM cérébrale dans des groupes à risque d'addiction. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris-Saclay, 2019. Français. NNT: 2019SACLS012 . tel-02450440

**HAL Id: tel-02450440**

**<https://theses.hal.science/tel-02450440>**

Submitted on 23 Jan 2020

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

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

**Résilience et Vulnérabilité : biomarqueurs en IRM cérébrale  
dans des groupes à risque d'addiction**

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°568 Signalisations et réseaux intégratifs en Biologie  
(Biosigne)  
Spécialité de doctorat: Sciences de la vie et de la Santé

Thèse présentée et soutenue au Kremlin-Bicêtre, le 22 janvier 2019, par

**Irina Filippi**

Composition du Jury :

<b>Alain Dervaux</b> PU-PH, Université Amiens (Inserm ERI24)	Rapporteur
<b>Julien Lefèvre</b> Maître de conférences, Université Aix Marseille (MeCA)	Rapporteur
<b>Stéphane Lehericy</b> PU-PH, Université Pierre et Marie Curie (Cenir)	Président
<b>Catherine Jousset</b> PU-PH, Université Paris Sud (Fondation Vallée)	Examineur
<b>Frédéric Limosin</b> PU-PH, Université Paris Descartes (Inserm UMR894)	Examineur
<b>Jean-Luc Martinot</b> Directeur de recherche, Université Paris-Sud (Inserm U1000)	Directeur
<b>Éric Artiges</b> Chargé de recherche, Université Paris-Sud (Inserm U1000)	Co-Directeur
<b>André Galinowski</b> Profession libérale, Université Paris-Sud (Inserm U1000)	Encadrant

## Table des matières

TABLE DES MATIERES .....	1
REMERCIEMENTS .....	3
Liste des abreviations .....	6
Liste des tableaux et figures .....	8
<b>PARTIE 1 : INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>11</b>
<b>I. LA RESILIENCE.....</b>	<b>14</b>
A. DEFINITIONS .....	14
B. ÉMERGENCE DU CONCEPT .....	17
C. MODELES DE RESILIENCE PSYCHIQUE .....	19
D. FACTEURS DE RISQUE ET DE PROTECTION GENERAUX.....	24
<b>II. LA RESILIENCE ET LA VULNERABILITE EN ADDICTOLOGIE.....</b>	<b>31</b>
A. BREF HISTORIQUE : DU COMPORTEMENT AU CIRCUIT DE LA RECOMPENSE .....	31
B. LA RESILIENCE ET LA VULNERABILITE EN ADDICTOLOGIE .....	35
C. STADES DE RESILIENCE EN ADDICTOLOGIE.....	39
D. FACTEURS DE RISQUE ET DE PROTECTION DE L'ADDICTION .....	46
<b>III. NEUROIMAGERIE DE L'ADOLESCENT « A RISQUE » D'ADDICTION .....</b>	<b>59</b>
A. ÉTUDES CHEZ LE SUJET JEUNE ADDICT .....	59
B. ÉTUDES CHEZ LE SUJET JEUNE VULNERABLE.....	61
C. ÉTUDES CHEZ LE SUJET JEUNE RESILIENT .....	64
<b>IV. PROBLEMATIQUE, HYPOTHESES ET OBJECTIFS.....</b>	<b>67</b>
A. PROBLEMATIQUE.....	68
B. HYPOTHESES.....	68
C. OBJECTIFS.....	69
<b>PARTIE 2 : METHODOLOGIE .....</b>	<b>71</b>
<b>I. BASES DE DONNEES .....</b>	<b>71</b>
A. BASE DE DONNEES IMAGEN.....	72
B. BASE DE DONNEES APPAL-RECCAP .....	83
<b>II. METHODES D'IMAGERIE .....</b>	<b>89</b>
A. IRM ANATOMIQUE .....	90
B. IRM FONCTIONNELLE .....	95
C. IRM DE DIFFUSION .....	101
<b>III. ANALYSES STATISTIQUES.....</b>	<b>107</b>
A. TRAJECTOIRES DE POLY-CONSOMMATION .....	109

B.	HISTOIRE FAMILIALE D'ALCOOLODEPENDANCE.....	114
<b>PARTIE 3 :</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>117</b>
<b>I.</b>	<b>TRAJECTOIRES DE POLY-CONSOMMATION .....</b>	<b>117</b>
A.	CARACTERISTIQUES PSYCHOMETRIQUES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES.....	117
B.	ANALYSES D'IRM ANATOMIQUE.....	120
C.	ANALYSES D'IRM DE DIFFUSION.....	126
D.	ANALYSES PSYCHOLOGIQUES .....	127
E.	MODELE DE PREDICTION .....	130
<b>II.</b>	<b>HISTOIRE FAMILIALE D'ALCOOLODEPENDANCE .....</b>	<b>132</b>
A.	CARACTERISTIQUES CLINIQUES, PSYCHOMETRIQUES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES.....	132
B.	ANALYSES D'IRM ANATOMIQUE.....	135
C.	ANALYSES D'IRM FONCTIONNELLES LORS D'UNE TACHE DE RECOMPENSE.....	138
D.	CORRELATIONS ENTRE DONNEES PSYCHOLOGIQUES ET D'IMAGERIE .....	142
<b>PARTIE 4 :</b>	<b>DISCUSSION INTEGREE .....</b>	<b>147</b>
<b>I.</b>	<b>RAPPEL DES HYPOTHESES ET RESUME DES RESULTATS .....</b>	<b>147</b>
A.	TRAJECTOIRES DE POLY-CONSOMMATION.....	147
B.	HISTOIRE FAMILIALE D'ALCOOLODEPENDANCE.....	149
<b>II.</b>	<b>RESILIENCE ET VULNERABILITE .....</b>	<b>150</b>
A.	FACTEURS CEREBRAUX.....	151
B.	TRAITES DE PERSONNALITE.....	166
C.	ÉVENEMENTS DE VIE NEGATIFS ET MALTRAITANCES .....	168
D.	POIDS RELATIFS DES DIFFERENTS FACTEURS.....	169
<b>III.</b>	<b>CONSIDERATIONS SUR LA RESILIENCE CHEZ L'ADOLESCENT .....</b>	<b>170</b>
A.	MATURATION CEREBRALE .....	170
B.	TRAJECTOIRES DE RESILIENCE.....	174
<b>IV.</b>	<b>LIMITATIONS.....</b>	<b>176</b>
A.	CONCEPTION ET ECHANTILLONNAGE .....	176
B.	APPROCHE METHODOLOGIQUE.....	179
C.	MESURES PSYCHOMETRIQUES .....	180
D.	MESURES EN IRM.....	182
<b>V.</b>	<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>183</b>
A.	CONCLUSION INTEGREE .....	183
B.	CONCLUSION GENERALE .....	185
	RÉFÉRENCES .....	187
	ANNEXES.....	206

## Remerciements

*En premier lieu, je tiens à remercier Alain Dervaux et Julien Lefèvre d'avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse. Je remercie mon parrain de thèse, Frédéric Limosin, et l'expert externe de la thèse, Stéphane Lehéricy. Je remercie Catherine Jousset de m'avoir accepté de se joindre au jury.*

*Ce travail a été rendu possible grâce aux personnes suivantes que je tiens à remercier chaleureusement.*

*Mes remerciements vont d'abord à mon directeur de thèse, Jean-Luc Martinot, qui m'a fait confiance en tant qu'attaché de recherche clinique et m'a donné la chance de pouvoir réaliser ce passionnant projet de recherche. J'ai énormément apprécié les rencontres et découvertes dans l'univers de la psychiatrie et de l'addictologie qui m'ont beaucoup enrichie. Merci pour votre accompagnement, je me suis énormément développée sur le plan scientifique. Une force que vous m'avez transmise c'est que dans la vie il faut se battre pour obtenir ce que l'on veut. Je vous remercie pour ces années enrichissantes, parfois difficiles, challenging, toujours fascinantes !*

*Mes remerciements vont ensuite à mon co-directeur de thèse, Eric Artiges, pour son soutien quotidien dans l'avancement minutieux des travaux, la rigueur scientifique qui le caractérise et son expérience. Merci pour tes conseils clairs et didactiques, pour ton engagement, pour ta disponibilité et ta générosité. Merci pour tous nos échanges, parfois transcendants !*

*Mes remerciements vont également à André Galinowski, à qui la place d'encadrant revient de droit, pour mon plus grand développement. Merci pour l'ouverture aux lectures, aux congrès, à des réflexions nouvelles en particulier sur la résilience, au travail rédactionnel fin et approfondi autant en anglais qu'en français.*

*Je remercie Hervé Lemaître pour son enseignement scientifique en particulier sur la programmation avec Rstudio, et pour notre collaboration pour la DTI. Nous avons partagé le même bureau pendant deux ans, et cette période fut pour moi très enrichissante sur le plan scientifique.*

*Je remercie Pauline Frère et Manon Dubol, amies doctorantes, compagnes de route, vous avez une place très importante dans ma vie de thésarde. Je remercie aussi Aveline Aouidad. Je remercie tous les collègues : Chantal Gourlan, Marie-Laure Paillère, Ruben Miranda, Catherine Martelli, Christian Trichard, Joelle Francis, Sonia Acuna, Ana Saitovitch, Jennifer Boisgontier, Ludovic Fillon. Et aussi les anciens : Hortense Hurmic, Pascal Zille, Christian Massot, Hélène Vulser, Nadège Bordas, Gabriel Lewertowski, Mehdi Rahim, Anna-Sofia Urrila, Elza Rechtman, Jean- Marc Tacchella.*

*Merci aux stagiaires que j'ai eu la chance d'encadrer : Adriana Vasquez et Hasnan Malik ; et une pensée pour tous les autres qui ont traversé l'U1000 : Stella Guldner, Lilia Seddik, Amandine Pagot, Sandra Brouche, Winok Lapidaire, Noémie Navez, Vincent Ménard.*

*Merci aux collaborateurs : Nicolas Hoertel, Christophe Guérin-Langlois, Anne-Sophie Seigneurie.*

*Merci à l'équipe efficace des manip' radio du Cenir : Karine Pretzner, Frédéric Humbert, Mélanie Didier, Antoine Burgos, Kingsley et Nadia.*

*Merci aux collègues du SHFJ : Patricia Pennot, Isabelle Marceron, Christophe Lechêne, Karima AIT AISSA, Alexandra Winkeler, Hayet Pigeon, Sylvain Auvity, Fabien Caillé.*

*Merci au consortium IMAGEN et à tous les participants.*

*J'adresse mes remerciements au PHRC RECCAP et à la Fondation pour la Recherche Médicale pour leur soutien financier.*

*Parenthèse personnelle pour remercier ceux qui m'ont soutenu tout au long de mes études et qui ont rendu cela possible : merci à mes parents.*

**L**a fable des « casseurs de cailloux », citée par Boris Cyrulnik (2004).

*En se rendant à Chartres, un voyageur voit sur le bord de la route un homme qui casse des cailloux à grands coups de maillet. Son visage exprime le malheur et ses gestes la rage.*

*Le voyageur demande : « Monsieur que faites-vous ? »*

*– « Vous voyez bien, lui répond l'homme, je n'ai trouvé que ce métier stupide et douloureux ».*

*Un peu plus loin, le voyageur aperçoit un autre homme qui lui aussi casse des cailloux, mais son visage est calme et ses gestes harmonieux.*

*– « Que faites-vous Monsieur ? », lui demande le voyageur.*

*– « Et bien je gagne ma vie grâce à ce métier fatigant, mais qui a l'avantage d'être en plein air », lui répond-il.*

*Plus loin un troisième casseur de cailloux irradie de bonheur. Il sourit en abattant la masse et regarde avec plaisir les éclats de pierre. « Que faites-vous ? » lui demande le voyageur.*

*– « Moi, répond cet homme, je bâtis une cathédrale ! ».*



*Cathédrale de Chartres, 2016*

## Liste des abréviations

**3T** : 3 Tesla

**AUC** : Area Under the Curve ou aire sous la courbe

**AUDIT** : Alcohol Use Disorders Identification Test

**ATV** : Aire Tegmentale Ventrale

**BOLD** : Blood Oxygen Level Dependent

**CC** : Corps calleux

**CCA** : Cortex cingulaire antérieur (vCCA : ventral, dCCA : dorsal)

**CCM** : Cortex cingulaire moyen (aCCM : antérieur, pCCM : postérieur)

**CIM** : Classification Internationale des Maladies

**COF** : Cortex orbitofrontal

**CPF** : Cortex préfrontal (CPFdl: dorsolatéral, vm: ventromédian, dm: dorso-médian)

**DSM** : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

**ESPAD** : European School Survey Project on Alcohol and Drugs

**EVN** : Evénements de vie négatifs

**FA** : Fraction d'Anisotropie

**FSL** : FMRIB software library

**FWE** : Family Wise Error

**IA** : Intelligence artificielle

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique (IRMf : fonctionnelle)

**JHU** : Université Johns Hopkins

**LCR** : Liquide céphalorachidien

**MID** : Monetary Incentive Delay task

**MNI** : Institut Neurologique de Montréal

**Nac** : Noyau accumbens



**NEO-FFI** : Neuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory

**OR** : Odds ratio

**PTSD** : Post-traumatic stress disorder

**QC** : Contrôle qualité

**ROC** : Receiver Operating Characteristic

**ROI** : Region of interest

**SB** : Substance blanche

**SD** : Standard déviation

**SE** : Standard Erreur

**SG** : Substance grise

**SNC** : Système nerveux central

**SPM** : Statistical Parametric Mapping

**SURPS** : Substance Use Risk Profile Scale

**SV** : Striatum ventral

**TBSS** : Tract-Based Spatial Statistic

**TCI** : Temperament and Character Inventory

**TE** : Temps d'Echo

**TFCE** : Threshold-Free Cluster Enhancement

**TEP** : Tomographie par Emission de Positons

**TG** : Tissu graisseux

**TPM** : Tissue Probability Map ou carte de probabilité tissulaire

**TR** : Temps de répétition

**TUS** : Trouble d'usage de substance

**VBM** : Voxel-Based Morphometry

$\chi^2$  : Chi-deux

## Liste des Tableaux et Figures

<b>TABLEAU 1</b> : PRESENCE OU ABSENCE D'UN FACTEUR DE RISQUE ET DE LA MALADIE ASSOCIEE ....	16
<b>TABLEAU 2</b> : NOMBRE ET PROPORTION DE PARTICIPANTS DANS LES GROUPES DE TRAJECTOIRES DE CONSOMMATION MULTIPLES UTILISEES DANS LES ANALYSES .....	118
<b>TABLEAU 3</b> : CARACTERISTIQUES DE PARTICIPANTS A 19 ET 14 ANS .....	119
<b>TABLEAU 4</b> : REGIONS AVEC VOLUMES DE SUBSTANCE GRISE PLUS LARGES CHEZ LES RESILIENTS EN COMPARAISON AVEC LES POLY-CONSOMMATEURS.....	122
<b>TABLEAU 5</b> : REGIONS AVEC VOLUMES DE SUBSTANCE GRISE PLUS LARGES CHEZ LES RESILIENTS EN COMPARAISON AVEC LES ABSTINENTS.....	123
<b>TABLEAU 6</b> : REGIONS AVEC REDUCTIONS DE VOLUME DE SUBSTANCE GRISE PLUS MARQUEES CHEZ LES POLY-CONSOMMATEURS QUE CHEZ LES ABSTINENTS AVEC LE TEMPS .....	125
<b>TABLEAU 7</b> : COMPARAISON D'ANISOTROPIE FRACTIONNELLE ENTRE LES PARTICIPANTS POLY-CONSOMMATEURS ET ABSTINENTS A 19 ET 14 ANS. ....	127
<b>TABLEAU 8</b> : SCORES D'EVENEMENTS DE VIE NEGATIFS ET DE DIMENSIONS DE PERSONNALITE CHEZ LES ABSTINENTS, LES POLY-CONSOMMATEURS ET LES RESILIENTS .....	129
<b>TABLEAU 9</b> : CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTS AVEC ET SANS HISTOIRE FAMILIALE D'ALCOOLODEPENDANCE.....	133
<b>TABLEAU 10</b> : COMPARAISONS PSYCHOMETRIQUES ET COGNITIVES ENTRE PARTICIPANTS AVEC ET SANS HISTOIRE FAMILIALE D'ALCOOLODEPENDANCE. ....	134
<b>TABLEAU 11</b> : REGIONS AVEC VOLUMES DE SUBSTANCE GRISE PLUS ELEVES CHEZ LES CONTROLES QUE CHEZ LES APPARENTES.....	137
<b>TABLEAU 12</b> : REGIONS AVEC CHANGEMENTS DE SIGNAL BOLD CHEZ LES PARTICIPANTS APPARENTES ET CONTROLES .....	140
<b>TABLEAU 13</b> : REGIONS AVEC CORRELATION NEGATIVE ENTRE VOLUME DE SUBSTANCE GRISE ET SCORE AU QUESTIONNAIRE DES TRAUMATISMES DANS L'ENFANCE.....	143
<b>TABLEAU 14</b> : REGIONS AVEC CORRELATION POSITIVE ENTRE SIGNAL BOLD ET SCORE AU QUESTIONNAIRE DES TRAUMATISMES DANS L'ENFANCE .....	145
<b>FIGURE 1</b> : CORRELATIONS ENTRE L'ESTIME DE SOI ET LE VOLUME HIPPOCAMPIQUE CHEZ DE JEUNES ADULTES.....	27
<b>FIGURE 2</b> : LES VOIES DOPAMINERGIQUES .....	33
<b>FIGURE 3</b> : FONCTIONNEMENT CEREBRAL CHEZ LE SUJET NON-ADDICT ET CHEZ LE SUJET ADDICT .....	34
<b>FIGURE 4</b> : VISUALISATION DE L'ACTIVITE CEREBRALE PENDANT UNE TACHE MID .....	35

<b>FIGURE 5</b> : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES COMPORTEMENTS DE CONSOMMATION ET DU TROUBLE DE L'USAGE TEL QUE DECRIT DANS LE DSM-5. ....	38
<b>FIGURE 6</b> : PERIODES DE PLUS FORTE CONSOMMATION INDIVIDUELLE D'ALCOOL, TABAC, ET CANNABIS .....	43
<b>FIGURE 7</b> : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES TROIS PILIERS EN INTERACTION IMPLIQUES DANS LE DEVELOPPEMENT DE L'ADDICTION.....	46
<b>FIGURE 8</b> : PARAMETRES IMPLIQUES DANS LA VARIATION DE L'EXPRESSION DE L'USAGE DE TABAC EN FONCTION DE L'AGE.....	49
<b>FIGURE 9</b> : CORRELATIONS NEGATIVES ENTRE ACTIVATION CEREBRALE LORS DE L'ANTICIPATION D'UNE RECOMPENSE DANS LA TACHE MID / DENSITE DE SUBSTANCE GRISE DANS LE STRIATUM VENTRAL ET PRISE DE RISQUE.....	51
<b>FIGURE 10</b> : PREVALENCE DES ABUS ET DES DEPENDANCES AU COURS DE LA VIE EN FONCTION DE L'AGE D'INITIATION DE LA SUBSTANCE.....	57
<b>FIGURE 11</b> : REGIONS AVEC REDUCTIONS DE VOLUME DE SUBSTANCE GRISE CHEZ DES ADOLESCENTS APPARENTES DE PATIENTS ALCOOLODEPENDANTS COMPARES A DES CONTROLES SANS HISTOIRE FAMILIALE DE TROUBLE D'USAGE D'ALCOOL.....	62
<b>FIGURE 12</b> : VARIATIONS DE SUBSTANCE GRISE CHEZ DES RESILIENS.....	65
<b>FIGURE 13</b> : CRITERES D'ELIGIBILITE A 14 ANS DANS IMAGEN .....	73
<b>FIGURE 14</b> : COURBES DES INCLUSIONS PLANIFIEES ET REELLES AU FOLLOW-UP 2 POUR LE CENTRE PARIS.....	74
<b>FIGURE 15</b> : EFFECTIFS DES TRAJECTOIRES POLY-SUBSTANCES ET MONO-SUBSTANCES.....	82
<b>FIGURE 16</b> : EXEMPLES D'IMAGES NATIVES COTEES AU CONTROLE-QUALITE .....	91
<b>FIGURE 17</b> : CARTES DE PROBABILITES TISSULAIRES ADULTES, FOURNIES PAR SPM12.....	93
<b>FIGURE 18</b> : CHAMPS DE DEFORMATION, DETERMINANTS JACOBIENS, ET IMAGES DE SUBSTANCE GRISE MODULEES .....	94
<b>FIGURE 19</b> : IMAGE DE SUBSTANCE GRISE MODULEE ET MODULEE FILTEREE.....	94
<b>FIGURE 20</b> : LA VERSION MODIFIEE DE LA MONETARY INCENTIVE DELAY (MID) TASK.....	97
<b>FIGURE 21</b> : CONTRASTES MOTEURS POUR UN SUJET .....	101
<b>FIGURE 22</b> : EXEMPLES SCHEMATIQUES DE DIFFUSION.....	104
<b>FIGURE 23</b> : IMAGE DE FA NORMALISEE .....	105
<b>FIGURE 24</b> : IMAGES DE SQUELETTE.....	106
<b>FIGURE 25</b> : PROJECTION DES PARAMETRES DE FA SUR LE SQUELETTE MOYEN .....	107
<b>FIGURE 26</b> : PROCEDURE DE RANDOM FOREST .....	112
<b>FIGURE 27</b> : COURBE ROC.....	113
<b>FIGURE 28</b> : COMPARAISONS DES IMAGES DE SUBSTANCE GRISE SUR CERVEAU ENTIER.....	121

<b>FIGURE 29</b> : REGIONS AVEC REDUCTION DE VOLUME DE SUBSTANCE GRISE PLUS FORTE CHEZ LES POLY-CONSOMMATEURS QUE CHEZ LES ABSTINENTS AVEC LE TEMPS .....	124
<b>FIGURE 30</b> : REGIONS D'INTERET DANS LES ANALYSES TBSS .....	126
<b>FIGURE 31</b> : CARACTERISTIQUES PSYCHOLOGIQUES .....	128
<b>FIGURE 32</b> : CLASSIFICATION PREDICTIVE.....	131
<b>FIGURE 33</b> : COMPARAISON DES VOLUMES DE SUBSTANCE GRISE CONTROLES > APPARENTES ..	136
<b>FIGURE 34</b> : CARTE D'ACTIVATION GLOBALE POUR LE CONTRASTE D'ANTICIPATION D'UN GRAND VS UN PETIT GAIN DANS L'ECHANTILLON ENTIER. ....	138
<b>FIGURE 35</b> : REGIONS AVEC DIFFERENCES SIGNIFICATIVES EN VOLUME DE SUBSTANCE GRISE ET EN VARIATION DE SIGNAL BOLD PENDANT L'ANTICIPATION D'UNE GRAND VS PETIT GAIN LORS DE LA MID ENTRE LES APPARENTES ET LES CONTROLES .....	141
<b>FIGURE 36</b> : EFFET DU MALTRAITEMENT SUR LA STRUCTURE CEREBRALE DES APPARENTES .....	142
<b>FIGURE 37</b> : EFFET DU MALTRAITEMENT SUR L'ACTIVITE EN REPONSE A UN GRAND VS PETIT GAIN CHEZ LES APPARENTES .....	144
<b>FIGURE 38</b> : RESULTATS COMBINEES DES ETUDES DANS LA REGION CINGULAIRE .....	152
<b>FIGURE 39</b> : SUBDIVISIONS ANTERIEURE ET MOYENNE DU CORTEX CINGULAIRE ANTERIEUR .....	153
<b>FIGURE 40</b> : DIFFERENCIATION DES CORTEX CINGULAIRE ANTERIEUR ET MOYEN.....	155
<b>FIGURE 41</b> : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU CIRCUIT DE LA RECOMPENSE .....	158
<b>FIGURE 42</b> : RESULTATS COMBINEES DES ETUDES DANS LES GYRI FRONTAUX.....	160
<b>FIGURE 43</b> : RESULTATS COMBINEES DES ETUDES DANS LE STRIATUM .....	162
<b>FIGURE 44</b> : SCHEMA DE L'ORGANISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DU STRIATUM .....	164
<b>FIGURE 45</b> : VOLUME MOYEN CEREBRAL DE SG ET SB EN FONCTION DE L'AGE CHEZ LES ADOLESCENTS GARÇONS ET FILLES .....	171
<b>FIGURE 46</b> : REGIONS AVEC REDUCTIONS DE VOLUME DE SUBSTANCE GRISE PLUS ABRUPTES CHEZ LES ADOLESCENTS .....	172
<b>FIGURE 47</b> : POURCENTAGES DE RECHUTES PARMIS LES INDIVIDUS INITIALEMENT EN REMISSION DE TROUBLES D'USAGE D'ALCOOL EN FONCTION DU NOMBRE DE FACTEURS DE RISQUE.....	175
<b>FIGURE 48</b> : VOLUME MOYEN DE L'AMYGDALE CHEZ DES INDIVIDUS AVEC TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL, ACTUELS OU PASSES, CHEZ DES APPARENTES SAINS, ET CHEZ DES CONTROLES SANS HISTOIRE FAMILIALE .....	178

# Partie 1 : INTRODUCTION

## Introduction générale

Le concept de résilience psychique émerge avec les travaux d'Emmy Werner menés à partir de 1955 puis il se développe avec des recherches multidisciplinaires d'après l'observation d'enfants à risque de psychopathologie qui se développent bien. Puis, les décennies de recherche suivantes ont été consacrées à la mise en mots et la conceptualisation avec des travaux aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en France et au Canada, desquels émergent quatre grands modèles de résilience psychique (Rutter 1999 ; Cyrulnik 2012 ; Masten 2014 ; Russo et al, 2012). Cependant ces dernières années, la recherche s'est concentrée sur les facteurs globaux qui interagissent pour conduire à un développement positif (Waaktaar et Torgersen 2010) et les études menées dans des populations à risque de psychopathologie ont été relativement plus rares, et impliquent souvent un risque psychopathologique indifférencié.

L'adolescence et le début de l'âge adulte sont des périodes marquées par l'apparition des troubles psychiatriques et addictifs les plus fréquents. Le développement de l'addiction résulte de la conjonction de multiples facteurs de risque : génétiques et neurobiologiques, indissociables de facteurs socio-environnementaux et de facteurs liés aux substances et aux modalités de consommation. Au cœur des campagnes de prévention, les individus jeunes se caractérisent par des comportements à risque qui facilitent les premières expériences et l'usage de substances psychoactives. L'alcool est la plus consommée dans le monde chez les plus de 15 ans (2,3 milliards d'utilisateurs)

(OMS 2018a). De plus, la moitié des adolescents ont été exposés à un ou des facteurs de risque tels que les séparations précoces, la maltraitance, l'instabilité parentale ainsi que l'adversité économique (McLaughlin et al, 2012), et l'exposition à des événements de vie stressants est associée à l'expérimentation de substances à l'adolescence (Somaini et al, 2011). Si la recherche en addictologie a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes et des fondements neurobiologiques de la pathologie chez l'homme notamment à l'aide de la neuroimagerie, les facteurs cérébraux qui sous-tendent la résilience sont moins connus.

Les éléments neurobiologiques de l'expression de la résilience chez le sujet dépendant dérivent principalement de la résorption partielle des altérations provoquées par la consommation chronique et par l'amélioration des neuroadaptations secondaires liées à la pathologie (Robinson et Berridge ; revue : Charlet et al, 2018). En amont, des caractéristiques intrinsèques probablement d'ordre génétique ont été retrouvées chez le sujet présentant un risque familial d'addiction, notamment grâce à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) qui permet d'identifier des caractéristiques stables du cerveau. Cependant, la nature des facteurs neurobiologiques qui vont désamorcer la relation entre risque élevé et pathologie sont méconnus. L'IRM est particulièrement adaptée à l'étude des variations cérébrales anatomo-fonctionnelles dans des populations jeunes, dont les modifications liées aux consommations sont peu ancrées. Aussi, c'est une technique non-invasive relativement sûre, qui peut être répétée, et ne nécessite pas d'injection de traceurs radioactifs comme dans la Tomographie par Émission de Positons (TEP).

Le principal objectif de ce travail de thèse est d'améliorer les connaissances sur les bases cérébrales de la résilience et de la vulnérabilité à l'addiction, à travers l'étude de deux groupes jeunes "à risque" en IRM multimodale. Ce projet de thèse repose sur l'exploitation des données d'IRM acquises au sein de l'Unité INSERM 1000 « Imagerie et Psychiatrie » dans le cadre de deux protocoles, IMAGEN et APPAL-RECCAP. En tant qu'attachée de recherche clinique, j'ai suivi le troisième volet d'évaluation des participants de la cohorte IMAGEN pour le centre Paris et participé à l'acquisition des données de neuro-imagerie APPAL-RECCAP, jusqu'à la complétion des bases de données (n=210 et n=97, respectivement). Des images d'IRM anatomique, d'IRM de diffusion évaluant la microstructure cérébrale, et des images d'IRM fonctionnelle associée à une tâche sollicitant le circuit de la récompense ont été acquises. Ici, la sous-étude transversale et longitudinale IMAGEN se base sur une population résiliente à l'addiction, exposée à des facteurs de risque tels que l'accès précoce à de multiples substances (alcool, tabac, cannabis), comparée à des groupes de poly-consommateurs et d'abstinents. L'étude transversale APPAL-RECCAP se concentre sur une population non-malade exposée à des facteurs de vulnérabilité à l'alcoolodépendance comparée à un groupe contrôle sans histoire familiale d'alcoolodépendance. Nous utilisons des données d'IRM cérébrale et des données psychométriques ainsi collectées pour identifier les déterminants majeurs qui soutiennent la résilience et la vulnérabilité dans des groupes jeunes exposés à des facteurs de risque et de vulnérabilité à l'addiction.

Dans cette Introduction, les études présentées seront centrées sur l'IRM, les adolescents et jeunes adultes ; l'alcool est la substance principale car commune aux deux bases de données utilisées. J'aborderai d'abord les définitions et l'historique de

l'émergence du concept et des modèles de résilience psychique, ainsi que les facteurs de risque et de protection généraux. Ensuite, les différentes facettes de la résilience en addictologie seront exposées, ainsi que les facteurs de risque et de protection spécifiques aux addictions, avant de détailler les études menées en IRM chez l'adolescent à risque d'addiction à l'âge adulte. Enfin, la problématique, les hypothèses et objectifs de ce travail seront clairement explicités avant la partie Méthodologie.

## I. La Résilience

### A. Définitions

Le mot « résilience » se réfère étymologiquement à trois mots latins qui apportent ensemble des éléments de réponse quant à la définition du concept. D'abord, en physique des matériaux, *resilientia* désigne la déformation d'un matériau sous l'influence d'un choc et sa capacité d'élasticité pour résister. Ensuite, *rescendere* désigne le fait de résilier un contrat, au sens figuré de se dégager d'un engagement. Enfin *resilire* réfère à l'idée de rebondir ou de se redresser (Delage et Cyrulnik 2010).

On parle de résilience dans de nombreux domaines et à différentes échelles ce qui mène parfois à la notion au pluriel de « résiliences » (Congrès Résiliences, Salon-de-Provence, 2017). La résilience écologique est la capacité d'un système vivant (population, espèce, écosystème...) à garder un état d'équilibre après une phase d'instabilité ; la résilience en économie est la capacité à surmonter des chocs et perturbations économiques ; en informatique la résilience est la capacité d'un système à continuer de fonctionner en dépit de panne, d'incident ou de sollicitation importante.



Globalement, la résilience se réfère à la capacité de traverser une crise en toute sécurité, ce qui mène au maintien ou à la reprise de fonctionnement.

C'est la définition psychique de la résilience qui nous intéresse. Elle a été étudiée dans diverses populations, principalement les enfants et adolescents, mais aussi les jeunes adultes et les personnes âgées, les malades chroniques, les patients psychiatriques, les professionnels de santé, les familles et les communautés, les forces armées et les sujets dépendants. Plus rares encore sont les études chez les salariés, les transgenres et les prisonniers (revue : Aburn et al, 2016).

Voici quatre définitions de la résilience psychique qui font autorité dans le domaine:

« Cela signifie qu'il y a eu un résultat relativement bon pour quelqu'un malgré son expérience de situations qui ont montré un risque majeur pour le développement de la psychopathologie. »

(Rutter 1999, pédopsychiatre)

« C'est un processus biologique, psychoactif, social et culturel qui permet un nouveau développement après un traumatisme psychique. » (Cyrulnik 2012<sup>1</sup>, neuropsychiatre)

« La résilience peut être définie globalement comme la capacité d'un système dynamique à s'adapter avec succès à des perturbations qui menacent la fonction, la viabilité ou le développement du système. »

(Masten 2014, psychologue clinicienne)

« La résilience est la capacité d'éviter les changements comportementaux délétères en réponse aux stress chroniques. »

(Russo et al, 2012, approche neurobiologique)

---

<sup>1</sup> Cyrulnik B, Jorland G. *Résilience: Connaissances de bases*. Odile Jacob; 2012. 225 p.

La résilience est décrite comme un « résultat », un « processus », une « capacité ». Au centre de ces définitions, il y a l'exposition à des facteurs de risque comme condition à l'expression de la résilience (« situations qui ont montré un risque majeur », « trauma[tisme] », « perturbations », « stress »). Le terme de « facteurs de risque » est initialement utilisé en épidémiologie, et comprend un large panel de facteurs auxquels les enfants, adolescents et adultes peuvent être exposés. Précisément, « la présence de facteurs de risque suppose qu'il existe une probabilité plus élevée de développer un trouble, à ce titre ces facteurs de risque sont statistiquement associés à des taux d'incidence plus élevés » (Masten et Garmezy 1985). Cependant, exposés au même facteur de risque, certains individus ne vont pas développer la pathologie. Le **Tableau 1** illustre l'incidence de la résilience chez des individus exposés à un facteur de risque, par exemple en nombre d'individus, pour bien situer la place de la résilience entre le facteur de risque et la maladie. La vulnérabilité est un « potentiel » intrinsèque de fragilité (predispositions génétiques, biologiques ou psychologiques) souvent distingué du facteur de risque qui se réfère à l'interaction entre l'environnement et l'individu (Solnit 1984).

	<b>Malade+</b>	<b>Malade-</b>	<b>Total</b>
<b>Facteur de risque+</b>	a	b	a+b
<b>Facteur de risque-</b>	c	d	c+d
<b>Total</b>	a+c	b+d	a+b+c+d

**Tableau 1** : Présence (+) ou absence (-) d'un facteur de risque et de la maladie associée. Certaines causes ou facteurs de risque ont une probabilité plus élevée d'être à l'origine du développement d'une maladie. Tableau de contingence indiquant l'incidence de la maladie chez les exposés (en nombre d'individus a, b, c, d) :  $a/(a+b)$  ; Incidence de la résilience chez les exposés :  $b/(a+b)$ .

## B. Émergence du concept

Aussi loin que nous pourrions remonter dans le temps, la notion de vulnérabilité et la dichotomie entre vulnérabilité et résilience ont été perçues par les sociétés, qui ont essayé de contrôler la vulnérabilité ainsi que sa transmission générationnelle par divers moyens. Dans les années 1960, la littérature scientifique apporte de nombreuses observations établissant que pour une même cause donnée associée à une maladie, le devenir est pathologique ou non (exemple d'Hinkle 1972 dans un contexte de maladies coronariennes). Le concept émerge peu à peu en tant qu'objet de recherche dans les années 1970 aux Etats-Unis. Le psychiatre Huston reporte que la perte d'un proche améliorerait la capacité d'un individu à supporter plus tard d'autres pertes de proches dans sa vie (Huston 1971). Cette suggestion est confirmée par une équipe qui examina les critères de dépression chez des époux devenus veufs depuis plus d'une année. Parmi ceux qui allaient bien, un nombre plus important de deuils précédents dans leur histoire étaient reportés par rapport à ceux qui étaient devenus déprimés (Bornstein et al, 1973). Ce phénomène « de psycho-immunisation » a été décrit par Karl, un garçon de 14 ans (Murphy et Moriarty 1976), « quand tu affrontes une expérience stressante, elle te renforce comme un vaccin pour une future crise ». L'analogie avec le processus de vaccination qui consiste à stimuler les réponses immunitaires adaptatives en exposant l'individu à des formes non pathogènes d'un micro-organisme provient du fait que l'exposition à l'adversité peut potentiellement stimuler et renforcer les ressources d'un individu.

D'autres auteurs avaient très tôt étudié l'importance de l'environnement dans le développement de l'enfant. Pour Anna Freud (1895-1982), qui s'est occupée de nourrissons et jeunes enfants recueillis (*Hampstead Nurseries*) à Londres dans le contexte de la Seconde Guerre Mondiale, l'interaction de l'enfant avec son environnement est primordiale pour son développement mental. Des éléments essentiels doivent être présents tels que la satisfaction du besoin d'attachement, de stabilité émotionnelle, et une perpétuelle influence éducative (Freud et Burlingham 1943). A la même époque, René Spitz (Etats-Unis, 1947) et John Bowlby (Grande-Bretagne) font autorité dans le domaine des atteintes à l'attachement très tôt dans la vie comme cause de pathologie future. John Bowlby (1907-1990), qui a également travaillé sur les enfants de Londres pendant la guerre, développe la théorie de l'attachement qui postule que les expériences d'attachement précoce ont des effets durables et donc une pertinence clinique. La qualité des soins parentaux que reçoit un enfant dans les premières années de sa vie est un facteur déterminant de sa future santé mentale (Bowlby 1952).

La psychologue Emmy Werner (1929-2017) est la première à avoir utilisé le terme de résilience (*resiliency*) de la très grande majorité des enfants et leur potentiel de développement personnel. Elle a étudié une large cohorte de la période prénatale (nés en 1955) jusqu'à l'âge adulte à Kauai (Hawaii). La force de ses travaux repose sur la méthodologie longitudinale de long terme avec un très faible taux d'attrition puisqu'à 18 ans, 88% des sujets étaient encore suivis (n=660). Tout en collectant les rapports médicaux et scolaires, Emmy Werner évalue entre autres les effets du stress prénatal et de l'environnement familial sur le développement des enfants à 2 ans puis à 10 ans, ainsi que les conséquences à long terme des problèmes de comportement et

d'apprentissage observés dans l'enfance. A 10 ans, le soutien éducationnel et émotionnel de la famille atténuait le risque de problèmes évalués à la naissance. A l'inverse, l'interaction entre stress biologique précoce et instabilité familiale menait à un haut risque de développer des problèmes de comportement ou d'apprentissage à 10 ans quel que soit le statut socioéconomique. Les troubles de comportement et d'apprentissage présents à 10 ans s'amélioraient à 18 ans chez ceux qui recevaient du soutien familial. A 18 ans, seuls 6% des individus exposés à un stress prénatal de léger à sévère (44%) ont développé un trouble psychiatrique ou un comportement sociopathe (Werner et Smith 1979).

Un tiers des enfants étaient désignés à « haut risque ». Nés dans la pauvreté, soumis à des degrés de stress prénatal de modérés à sévères, ils vivaient dans un environnement familial soumis à des conflits, divorce, alcoolodépendance ou trouble psychiatrique parentaux. Dans une étude focalisée sur ce groupe à haut risque, deux tiers d'entre eux ont développé des troubles d'apprentissage ou de comportement à l'âge de 10 ans, ainsi que des troubles de santé mentale et de délinquance à l'âge de 18 ans. L'autre tiers, décrit comme « vulnérables mais invincibles », n'a pas développé de tels problèmes ni à 10 ans ni à 18 ans (Werner 1996).

## C. Modèles de résilience psychique

### 1) Modèle d'invulnérabilité / modèle de résilience

Le psychanalyste James Anthony (Anthony 1974 ; *The invulnerable child*, Anthony et Cohler 1987) explique que le contexte familial dans lequel l'enfant arrive va déterminer un niveau d'exposition à l'adversité, au risque et au stress. Pour certains le monde est sécurisant, stable et prévisible ; ils sont nés dans l'acceptation, l'intérêt et l'attention.

Pour d'autres, la vie est courte, rude et brutale. Ils ont des parents qui ne les désiraient pas, les ont rejetés, battus, négligés... Cependant, au même niveau d'exposition à l'adversité ou de non-exposition, le devenir des enfants peut être variable. Par conséquent, le facteur environnemental d'exposition n'est pas le seul facteur déterminant, les caractéristiques individuelles jouent également un rôle primordial. James Anthony utilisa « l'analogie des trois poupées » faites de trois matériaux différents mais exposées au même coup de marteau. La première en verre se brise complètement, la seconde en plastique garde une marque permanente et la troisième en acier ne se déforme même pas. Cette représentation dépeint des individus « invulnérables ». Il précise que le devenir de ces poupées sera différent si l'environnement interpose entre elles et le marteau des objets qui vont atténuer ou freiner le coup (« *umbrellas* »).

A Londres, Michael Rutter (Rutter 1985 ; Rutter 1993) revient sur ce terme ambigu d'« invulnérabilité » qu'il trouve juste de remplacer par celui de « résilience » pour les raisons suivantes. Premièrement, le terme « invulnérabilité » implique une résistance absolue alors qu'il est plus approprié de considérer la résistance au stress comme un phénomène possédant plusieurs niveaux. Certains individus sont plus résistants que d'autres mais chacun a ses limites (Murphy et Moriarty 1976, « *vulnerability spectrum* »). Deuxièmement, le terme implique que cette caractéristique s'applique à toutes les circonstances, ce qui est peu plausible. Il y a un panel de mécanismes par lesquels les facteurs de risque opèrent, et très probablement les déterminants qui constituent la résilience ne sont pas les mêmes selon la nature du mécanisme déclenché par le facteur de risque. Troisièmement, le concept dénote un déterminant intrinsèque à l'individu alors que les recherches indiquent que la résilience réside dans l'interaction de l'individu avec sa famille et son environnement. Quatrièmement, le

terme indique une caractéristique invariable alors que les changements développementaux chez l'enfant et l'adolescent peuvent influencer le processus de résilience. Michael Rutter définit la résilience comme un résultat *relativement* bon pour quelqu'un malgré son expérience de situations présentant un risque majeur pour le développement d'un trouble psychopathologique (Rutter 1999), *comparativement* à quelqu'un qui, exposé aux mêmes situations, développerait un certain nombre de problèmes associés.

## 2) Modèle de reprise de développement après un traumatisme

En France, les travaux de Boris Cyrulnik portent sur la résilience en tant que processus permettant à un individu de maintenir son intégrité psychique ou de reprendre un développement après un traumatisme (Cyrulnik et Duval 2006). En psychanalyse, la conception freudienne du traumatisme (une sorte de «peau» qui peut faire l'objet d'une effraction) a été traduite comme « un évènement de la vie du sujet qui se définit par son intensité, l'incapacité où se trouve le sujet d'y répondre adéquatement, le bouleversement et les effets durables qu'il provoque dans l'organisation psychique » (Laplanche et Pontalis 1967). Le traumatisme peut engendrer un état de stress post-traumatique (PTSD, *Post-Traumatic Stress Disorder*) qui par ailleurs est hautement comorbide. Plus de 80% des personnes souffrant de PTSD souffriraient d'autres troubles psychiatriques (Solomon et Davidson 1997). Pour Boris Cyrulnik, la résilience c'est « comment reprendre un développement après une agonie psychique » (Cyrulnik 2015) c'est-à-dire qu'au moment où une personne qui a subi un traumatisme tente de le surmonter, elle met en place un processus de résilience qui se traduit par la reprise d'un développement, potentiellement plus riche qu'auparavant [« un merveilleux malheur »] (Cyrulnik 1999). Il précise que la résilience n'est pas une simple adaptation à l'adversité : « Les mécanismes de défense [immatures] comme le déni, la

régression, l'agression [passive] ou la projection peuvent être considérés comme adaptatifs mais non résilients » et l'adaptation peut être négative (ex : régression durable qui engendre une adaptation de mauvaise qualité) (Cyrulnik et Duval 2006). Dans ce modèle, un sujet affecté qui parvient à reprendre un développement est lui aussi résilient (Cyrulnik et Duval 2006).

Au Canada, dans la continuité du modèle de reprise de développement après un traumatisme, le psychanalyste Michel Lemay décrit la résilience comme « un formidable réservoir de santé potentielle dont dispose jusqu'à une certaine limite tout être humain confronté à des situations difficiles » (Lemay 2001). Ces ressources peuvent être activées *spontanément* par les individus ou être *stimulées* par une aide extérieure, familiale, éducative, thérapeutique, communautaire... (Anaut 2005).

### 3) Modèle de la compétence face à l'adversité

Les travaux d'Ann Masten et Norman Garmezy (1918-2009) développent la théorie de la résilience en tant que « compétence » comportementale dans un contexte de stress, de défi d'adaptation ou de développement dans l'adversité (Masten et Garmezy 1985 ; Masten 2014). En psychologie, la compétence se définit comme une adaptation efficace à l'environnement. Sa réalisation est observable dans différents domaines de la vie et résulte de l'interaction complexe entre l'enfant et son environnement (Masten et Coatsworth 1998). La compétence signifie résilience potentielle, chez celui qui a les capacités mais qui n'est pas encore exposé à l'adversité. Le résilient est celui qui est compétent **et** qui est exposé à l'adversité. Ann Masten décrit le caractère ordinaire de la résilience (« *ordinary magic* », Masten 2001) qui dans la plupart des cas constitue l'exploitation de systèmes fondamentaux d'adaptation humaine. Elle explique que « si ces systèmes sont protégés et en bon état de fonctionnement, le développement est



robuste même face à de graves adversités. [En revanche,] si ces systèmes fondamentaux sont altérés, antérieurs ou consécutifs à l'adversité, alors le risque de problèmes de développement est beaucoup plus grand, en particulier si les risques environnementaux sont prolongés. »

#### 4) Modèle d'adaptation au stress

Le modèle neurobiologique d'adaptation au stress met en avant le fait qu'en dépit de l'exposition à des niveaux parfois très élevés, la plupart des individus maintiennent un fonctionnement psychologique et physique normal sans développer de troubles de santé mentale. Ici, la résilience se traduit par un processus actif et adaptatif de réponse au stress et pas seulement par une absence d'anomalies pouvant altérer la capacité de gestion du stress. Des médiateurs neurochimiques, hormonaux et neuropeptidiques de la réponse psychobiologique au stress ont été identifiés et réfèrent à la résilience ou à la vulnérabilité (Charney 2004). Quelques exemples suivent parmi ceux listés en **Annexe 1 (p. 207)**. Concernant les facteurs de résilience, la dehydroepiandrosterone, hormone libérée en même temps que le cortisol lors d'un stress aigu, peut contrer les actions du cortisol et a une action antioxydante et anti-inflammatoire qui lui est propre. La testostérone pourrait être un facteur pro-résilient par son action sur l'humeur et la sociabilité. Le Neuropeptide Y, un neurotransmetteur peptidique, module la réponse au stress chez l'animal, et des études chez l'homme confirment la possibilité qu'il puisse représenter un facteur de protection au stress (revues : Haglund et al, 2007 ; Russo et al, 2012).

Pour résumer, les trois premiers grands modèles de résilience psychique ont été élaborés dans une approche socio-psychodynamique chez l'homme (Rutter, Cyrulnik et Masten). Les deux grands courants de pensée (Staudinger et al, 1995) qui

prédominant dans les études de la résilience dans le développement mais également dans le vieillissement (Rowe et Kahn 1987 ; Schulz et Heckhausen 1996 ; Ryff et al, 1998) soulignent la dichotomie entre résilience comme *rémission* après une agonie psychique (Cyrulnik 2012) et la résilience comme *maintien* du développement en dépit de l'exposition à des circonstances adverses (Masten 2014). Certains vont même plus loin et conceptualisent la résilience en opposition marquée avec le processus de rémission (revue : Bonanno, 2004).

D'un point de vue médical, la distinction entre « rémission » et « maintien » est primordiale puisque dans le premier cas l'individu tombe malade avant d'être résilient. Dans le modèle de Cyrulnik (2012), un individu vulnérable peut être résilient par la présence de facteurs exogènes protecteurs. Ainsi, pourtant très connoté "pathologie", du latin *vulnus, vulneris* (la blessure), la vulnérabilité n'est pas le symétrique de la résilience dans tous les cas. De plus, après Waller (2003) qui souligne que la résilience n'est pas la simple absence de vulnérabilité, le dernier modèle de résilience psychique (Russo et al, 2012) démontre chez l'animal la dichotomie biologique entre les mécanismes de vulnérabilité et de résilience, en ouvrant l'étude de la résilience au champ de la biologie. Par conséquent, les modèles biologiques de résilience chez l'homme sont indispensables à l'identification des mécanismes neurobiologiques spécifiques, incluant des modèles chez l'individu vulnérable.

#### D. Facteurs de risque et de protection généraux

Les différents modèles théoriques de la résilience impliquent la présence de facteurs de risque, possiblement associés à d'autres facteurs dits compensatoires ou à des facteurs de protection. Dans le modèle compensatoire, le facteur compensatoire neutralise la présence du risque sans interagir avec lui. Dans le modèle du challenge,

un certain niveau de stress stimule la compétence du sujet et favorise une bonne adaptation. Dans le modèle des facteurs de risque et de protection, les facteurs interagissent pour réduire la probabilité d'effets négatifs (Lemay, dans Cyrulnik et Duval 2006). Nous avons choisi de travailler sur le modèle des facteurs de risque et de protection.

### 1) Facteurs de risques

Dans les modèles de résilience, l'exposition à des facteurs de risque est indissociable de l'expression de la résilience. Cependant, la « dose » d'exposition et la fenêtre temporelle d'exposition comptent (Masten et Barnes 2018). Les facteurs de risque décrits, listés de manière hétérogène ci-après, sont les séparations précoces (décès, divorce et autres séparations), les conflits parentaux, l'instabilité et l'insécurité familiales (Radke-Yarrow et Brown 1993), la maltraitance (négligence et abus émotionnel, physique ou sexuel), les troubles psychiques parentaux (Rutter 1985 ; Werner et Smith 1979 ; Gerard et al, 2005 ; Radke-Yarrow et Brown 1993), les événements de vie négatifs (Luthar 1991), le stress chronique, la guerre, la maladie, l'isolement, la précarité (Baum et al, 1999).

Dans les études de recherche, les individus définis comme étant résilients sont nécessairement exposés à des facteurs de risque. Ces facteurs de risque sont variés. De plus, ils peuvent avoir un impact sur le développement du cerveau, comme par exemple les maltraitances (revue : Teicher et al, 2016). Il est donc indispensable de les prendre en compte comme facteurs de confusion, en particulier dans les études de neuroimagerie examinant la présence de marqueurs de résilience et/ou de vulnérabilité.

## 2) Facteurs de protection

Un certain nombre de facteurs de protection ont été observés dans les études sur la résilience psychique, facteurs individuels et environnementaux très souvent intercorrélés surtout chez l'enfant et l'adolescent. Par exemple, des facteurs de protection relatifs aux aptitudes individuelles comme la capacité à s'adapter au changement, la tendance à rebondir après une maladie, la capacité à atteindre ses objectifs ou encore être fier de ses réussites d'après l'échelle de résilience Connor-Davidson (Connor et Davidson 2003 ; <http://www.cd-risc.com/> ; **Annexe 2, p. 208**) ou encore être déterminé, autodiscipliné, traverser des périodes difficiles d'après l'échelle de résilience à 14 items (RS-14, Damasio et al, 2011) ont été mis en évidence.

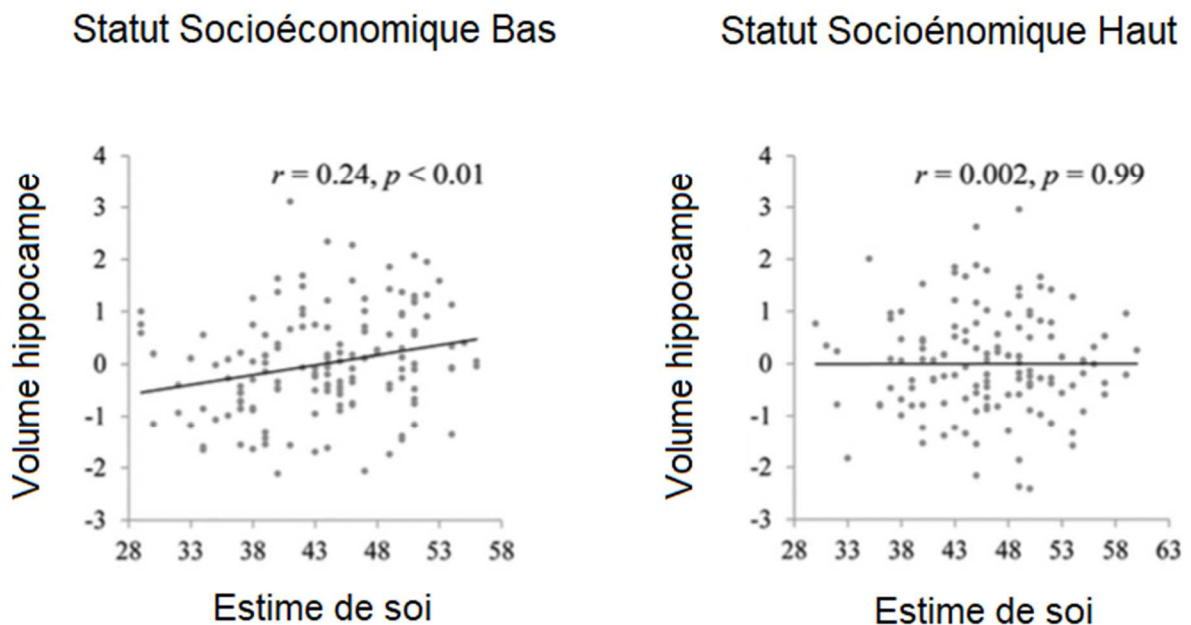
### *Estime de soi*

L'estime de soi est une attitude déterminée par l'auto-évaluation de ses propres caractéristiques positives et négatives (Rosenberg 1965). De nombreuses études ont montré que l'estime de soi joue un rôle essentiel dans la santé mentale, et qu'elle se traduit par des signatures neurobiologiques mesurables. En IRM fonctionnelle (IRMf) de repos, la force de la connectivité entre le cortex préfrontal ventro-médian (CPFvm) et l'hippocampe bilatéral était positivement corrélée avec l'estime de soi (Pan et al, 2016).

Des niveaux de stress élevés, qui entraînent des modifications de plusieurs systèmes biologiques et en particulier de l'axe corticotrope, étaient associés à des réductions de volume de l'hippocampe parmi les 12-20 ans (Piccolo et al, 2018), structure qui joue un rôle important dans la mémoire et l'apprentissage. Chez de jeunes adultes issus d'un milieu socioéconomique défavorisé, ce dernier engendrant des niveaux de

cortisol plus élevés (Vliegenthart et al, 2016), une forte estime de soi protégeait des altérations de l'hippocampe (Wang et al, 2016 ; **Figure 1**).

Chez l'enfant ayant des parents présentant tous les deux des troubles affectifs et une vie de famille hautement « chaotique et perturbée », les résilients avaient une perception plus positive d'eux-mêmes par rapport aux non-résilients (Radke-Yarrow et Brown 1993).



**Figure 1** : Corrélations entre l'estime de soi et le volume hippocampique chez de jeunes adultes de 22 ans. L'estime de soi était positivement corrélée au volume de substance grise dans l'hippocampe pour le groupe de statut socioéconomique bas exposé au stress ( $n=144$ ) mais pas dans le groupe de statut socioéconomique haut ( $n=128$ ). Modifié d'après Wang et al, 2016.

*Persévérance et capacité à rebondir*

Chez le jeune adulte (Gupta et al, 2017), des mesures subjectives de la résilience (Échelle de résilience de Connor-Davidson) étaient liées à l'affect positif et à des changements morphologiques dans des régions cortico-limbiques. La persévérance et la capacité à rebondir corrélaient positivement à des augmentations de volume de substance grise (SG) dans des sous-régions du cortex pariétal. La persévérance était associée à des volumes plus larges de l'amygdale droite tandis que la capacité à rebondir était positivement associée à l'épaisseur du cortex cingulaire antérieur (CCA) droit, et négativement à la surface du CCA sous-génuale gauche.

### *Optimisme*

Chez de jeunes adultes soumis à des perturbations émotionnelles (symptômes anxieux, dépressifs, et affect négatif), de plus larges volumes du cortex orbitofrontal (COF) étaient associés à des scores plus élevés d'optimisme, qui eux-mêmes étaient associés à des niveaux d'anxiété moins élevés (Dolcos et al, 2016). Chez l'adolescent, le trait d'affect positif était lié à de plus larges volumes hippocampiques (Dennison et al, 2015).

### *Intériorité et aptitudes sociales*

Suniya Luthar (Luthar 1991) a étudié les facteurs de protection qui permettent aux adolescents de 15 ans d'être résilients c'est-à-dire de maintenir des comportements socialement compétents (bon camarade, bon élève) malgré le stress (événements de vie négatifs). Elle a mis en avant leur capacité d'intériorité c'est-à-dire l'exploration de son propre monde intérieur qui permet d'apprendre à se connaître et de trouver un sens à sa vie, ainsi que les aptitudes sociales. Même si la résilience n'est pas un trait de personnalité (Luthar et al, 2000), certains traits peuvent contribuer aux capacités d'adaptation. Des scores plus élevés de caractère consciencieux, agréabilité,

ouverture et des scores moins élevés de neuroticisme (Costa et McCrae 1995) ont été retrouvés chez les résilients (compétents exposés à l'adversité) et les compétents (compétents non-exposés à l'adversité) comparativement à des groupes mal adaptés (non-compétents exposés à l'adversité) à l'âge adulte (Shiner et Masten 2012).

### *Environnement affectif et familial*

Sur le plan affectif, l'enfant a besoin d'une « figure d'attachement » pour se développer. Cette personne est celle qui s'occupe prioritairement de lui, le plus souvent la mère, le père, ou un autre adulte (« caregiver », « tuteur de développement », ou même « tuteur de résilience » d'après Cyrulnik 1999).

Une parentalité positive préservait le développement du COF dorsal et latéral ainsi que celui de l'amygdale chez l'adolescent de quartier défavorisé (Whittle et al, 2017). Sinon, une altération du développement cortico-frontal dorsal chez les garçons exposés à une parentalité maternelle défaillante prédisait l'échec scolaire (effet indirect).

Dans un échantillon de n=42.305 adolescents (11-17 ans), les aptitudes sociales, les comportements « sains », l'estime de soi des adolescents, tout comme les faibles niveaux de troubles du comportement et de problèmes académiques, étaient liés aux caractéristiques familiales positives c'est-à-dire l'engagement familial (assister aux activités de l'adolescent, connaître ses amis, dîner en famille), la proximité (avoir du temps pour l'enfant et la relation parent/enfant), la communication, la santé mentale et l'exercice physique des parents (Youngblade et al, 2007).

La résilience parentale a été identifiée comme étant un facteur de protection (Rutter 1985). Chez l'animal, parmi les premiers exemples d'épigénétiques (Champagne et Meaney 2008), un comportement peu maternel (*Low Grooming, Low Licking*) était corrigé par un environnement enrichi et les souriceaux transmettent à leur propre lignée ce caractère acquis amélioré (transmission intergénérationnelle de la résilience).

### *Environnement social*

Dans une étude (van Harmelen et al, 2017), les relations amicales étaient un facteur prédictif de la résilience chez l'adolescent (évaluée sur les symptômes psychiatriques, les traits de personnalité, et le bien-être mental). Aussi, la sécurité dans le voisinage et à l'école était associée à de meilleures aptitudes sociales et à de plus rares comportements externalisés (Youngblade et al, 2007).

Tout comme dans les échelles de résilience, la majorité des facteurs de protection décrits chez des adolescents et jeunes adultes se rapportent à des traits psychologiques (estime de soi, persévérance et capacité à rebondir, optimisme, intériorité et aptitudes sociales). Certains d'entre eux corrélaient avec des mesures cérébrales dans des régions cortico-limbiques. L'estime de soi était associée à une plus forte connectivité hippocampe-CPF (Pan et al, 2016) et à de plus grands volumes dans l'hippocampe (Wang et al, 2016). Aussi, la persévérance était associée à des plus larges volumes dans le cortex pariétal et dans l'amygdale droite (Gupta et al, 2017), la capacité à rebondir était positivement associée à l'épaisseur du CCA droit (Gupta et al, 2017), et de plus larges volumes du COF étaient associés à des scores plus élevés d'optimisme (Dolcos et al, 2016). Il apparaît donc essentiel de considérer



des facteurs psychologiques et neurobiologiques dans l'étude de la résilience. De plus, les facteurs de protection environnementaux, en interaction avec l'individu ont été décrits comme par exemple une parentalité positive qui préservait le développement du COF chez l'adolescent (Whittle et al, 2017).

## II. La Résilience et la Vulnérabilité en Addictologie

Alors que le concept de résilience a été principalement élaboré en psychologie, la recherche sur les addictions a été menée dans une approche neurobiologique depuis le comportement chez l'animal jusqu'au circuit de la récompense chez l'homme. En effet, la compréhension des bases neurobiologiques de l'addiction et des mécanismes sous-jacents s'est considérablement amplifiée avec l'avancée des méthodes biochimiques, électrochimiques, électrophysiologiques puis d'imagerie moléculaire et fonctionnelle.

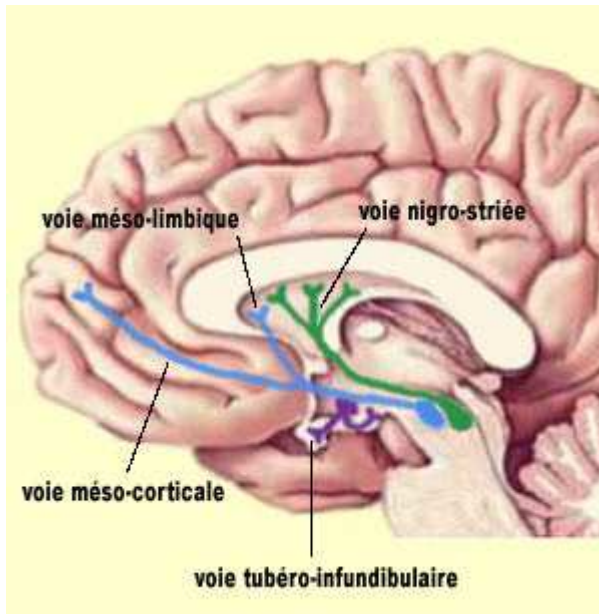
### A. Bref historique : du comportement au circuit de la récompense

Au début du XXe siècle, les études de recherche comportementales chez l'animal mettent en évidence l'effet renforçant ou récompensant de certains comportements. Après Thorndike qui observe que le comportement résulte de l'effet qu'il procure (loi de Thorndike) chez le chat, Pavlov met en évidence le « conditionnement classique » chez le chien, et le psychologue américain Skinner (1938) met en évidence le « conditionnement opérant » chez le rat. La « boîte de Skinner », encore utilisée aujourd'hui, permettait aux rats de répéter l'auto-administration de nourriture à l'aide

d'un levier par un processus de renforcement positif (« récompense »). Olds et Milner (1954) placent le rat implanté d'une électrode à divers points du cerveau dans une boîte de Skinner, et découvrent que l'autostimulation électrique intracrânienne à différents endroits du cerveau est gratifiante pour l'animal qui répète les stimulations fréquemment en activant le levier. Les années 1950s marquent des découvertes majeures qui se croisent, notamment des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) (Montagu 1957) et de la sérotonine dans le système nerveux central (SNC) (« neurotransmission »), en parallèle de la pharmacologie et des neuroleptiques, ainsi que des méthodes biochimiques et histochimiques pour la détection des monoamines, de leurs précurseurs et de leurs métabolites dans les tissus (revue : Carlsson 1987 ; Carlsson 1993). Crow (1972) découvre que les zones stimulées dans les expériences d'Olds et Milner comprenaient en partie des ensembles de neurones dopaminergiques. Avec l'amélioration des techniques biochimiques et électrophysiologiques, les études notamment basées sur l'administration d'éthanol chez le rat ont montré une augmentation de la libération de dopamine ou de ses métabolites dans le Striatum Ventral (SV) (Barbaccia et al, 1982 ; Russell et al, 1988 ; Fadda et al, 1990 ; revue: Moolten et Kornetsky 1990) ainsi qu'une augmentation de l'activité des corps cellulaires dopaminergiques dans l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) *in vivo* (Gessa et al, 1985) et *in vitro* (Brodie et al, 1990). La technique électrochimique de microdialyse cérébrale démontre que l'éthanol et d'autres substances psychoactives augmentent la libération de dopamine préférentiellement dans le Noyau accumbens (Nac) qui est situé dans la partie ventrale du SV (Di Chiara et Imperato 1988). L'utilisation de molécules potentialisant la transmission dopaminergique (d-amphétamine, quinpirole) et d'inhibiteurs des récepteurs dopaminergiques de type 2 (chlorpromazine, halopéridol, raclopride) a confirmé l'implication de la dopamine dans

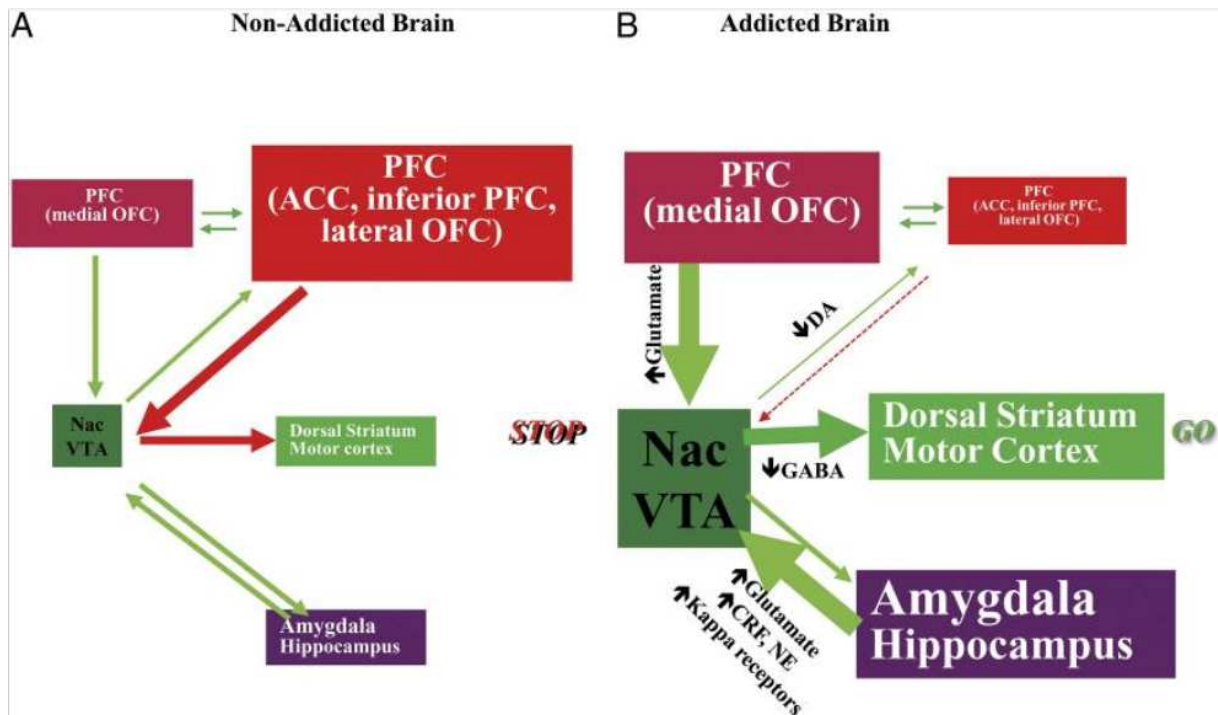
les effets renforçateurs des substances psychoactives (revue : Wise et Bozarth 1987 ; Phillips et al, 1991 ; Samson et al, 1992).

Les voies dopaminergiques mésolimbique et mésocorticale (Gerfen 1992) apparaissent être la principale cible neurobiologique des phénomènes addictifs (Figure 2).



**Figure 2** : Les voies dopaminergiques. La voie mésolimbique et la voie mésocorticale (en bleues) sont impliquées ensemble dans les processus de récompense et dans les phénomènes addictifs. Extrait de <http://lecerveau.mcgill.ca/>

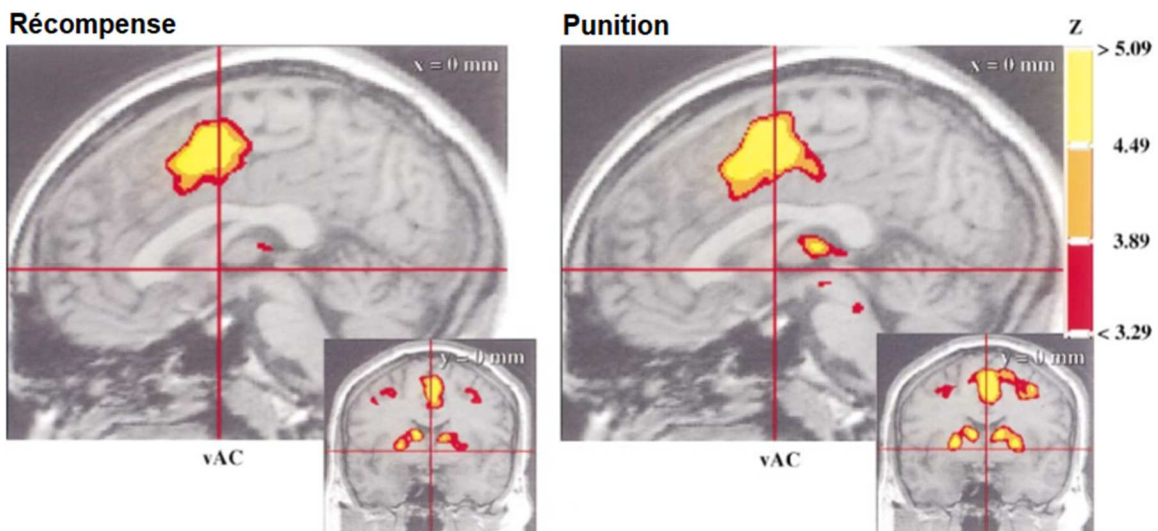
Les neurones dopaminergiques issus de l'ATV du mésencéphale, située dans le tronc cérébral, projettent *via* le faisceau médian vers les structures striatales (Nac) et limbiques que sont l'hippocampe et l'amygdale (voie mésolimbique) ainsi que vers le COF et le CCA (voie mésocorticale). Ces deux circuits fonctionnent en parallèle, interagissant à la fois entre eux mais également avec d'autres aires par le biais de projections neuronales (Laqueille et Liot 2009), et constituent ensemble le « **circuit de la récompense** ». L'équilibre du circuit est déstabilisé dans l'addiction (Volkow et al, 2011 ; **Figure 3**).



**Figure 3** : Fonctionnement cérébral chez le sujet non-addict et chez le sujet addict. A- Chez le sujet sain, le fonctionnement du cortex préfrontal (ici, PFC) domine sur celui des structures striatales (Nac, striatum dorsal), limbiques (amygdale, hippocampe) et de l'aire tegmentale ventrale (ici, VTA). B-Chez le sujet addict, le fonctionnement est déstabilisé vers la primauté fonctionnelle des structures striatales, limbiques et mésencéphalique. Extrait de Volkow et al, 2011.

Les études de neuroimagerie chez l'homme, notamment en TEP en utilisant le raclopride marqué au Carbone 11, montrent que l'alcool provoque une libération de dopamine dans le cerveau avec un effet préférentiel dans le SV (Boileau et al, 2003), tout comme la nicotine (Brody et al, 2009) et le cannabis (Bossong et al, 2015). En IRMf lors d'une tâche de récompense, l'activité cérébrale mesurée par le changement de signal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) est positivement corrélée avec la transmission dopaminergique mesurée en TEP (Schott et al, 2008). Pour étudier le circuit de la récompense en IRMf, la tâche MID-*Monetary Incentive Delay* (Knutson et al, 2000 ; **Figure 4**) est l'outil le plus largement utilisé (Balodis et Potenza 2015). Il

permet notamment de mesurer les activations liées à l'anticipation et à la réception d'une "récompense" ou d'une "punition", en l'occurrence de nature monétaire.



**Figure 4** : Visualisation de l'activité cérébrale pendant une tâche MID. Pour la récompense (gain monétaire), les régions avec augmentation du signal BOLD sont le noyau caudé, le putamen, le cortex préfrontal médian, et le cortex moteur gauche. Pour la punition (perte monétaire), ces mêmes régions "s'activent" ainsi que le thalamus et le cingulaire antérieur ( $p < 0.0001$  corrigé Bonferroni). Les cartes d'activation sont superposées sur l'espace Talairach. AC : Commissure Antérieure. Coupes sagittales et coronales.  $N=12$  sujets. Extrait de Knutson et al, 2000

Non seulement impliqué dans les effets neurophysiologiques des substances psychoactives, le modèle dopaminergique est reconnu comme étant au cœur des dépendances. La tâche de récompense monétaire MID est expérimentalement utilisée pour examiner une des fonctions fondamentales du cerveau qui est d'évaluer la signification motivationnelle des événements.

## B. La Résilience et la Vulnérabilité en Addictologie

## 1) Définitions de l'addiction

Du latin *addictere*, le mot addiction renvoie à la servitude, à l'esclavage d'un individu, et le repérage diagnostique de la maladie repose sur des critères communs. Auparavant appelée « toxicomanie » ou « pharmacodépendance », les symptômes de sevrage et de tolérance ne sont plus au cœur de la définition de l'addiction (Goodman 1990). Les classifications internationales insistent davantage sur la perte de contrôle de la consommation et sur l'incapacité à limiter les prises malgré les conséquences néfastes qu'elles engendrent. Les critères diagnostiques acceptés internationalement sont opérationnalisés de manière comparable (Schuckit et al, 1994) dans la Classification Internationale des Maladies, version 10 (ICD 10 ; OMS 1992) et le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 3<sup>e</sup> révisée et 4<sup>e</sup> versions (DSM III-R, 1987 ; DSM IV-TR, APA 1994). Ces troubles sont principalement décrits par la « dépendance » (DSM et ICD) et « l'abus » ou « l'usage nocif pour la santé » (DSM vs ICD) (**Annexe 3, p. 209**). Ils correspondent à un mode d'utilisation inadapté d'une substance qui conduit à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par la présence de symptômes. En 2013, le DSM-5 (Hasin et al, 2013) regroupent les diagnostics d'abus et de dépendance dans un unique diagnostic de « trouble de l'usage » (11 items) dont le seuil diagnostique est de deux critères au cours des douze derniers mois avec un continuum de sévérité. Le critère des problèmes légaux récurrents (qui était dans abus) est retiré et le besoin irrépressible de consommer (« *craving* ») est ajouté.

Ici, nous utiliserons non seulement le terme de trouble de l'usage (TUS) mais également les termes de dépendance et d'abus, utilisés pour caractériser des échantillons dans des études et protocoles antérieurs à la publication du DSM-5.

## 2) De l'initiation à l'addiction

On connaît plusieurs étapes dans les conduites addictives, pour une substance donnée quelle qu'elle soit. D'abord, l'initiation ou première prise est une étape cruciale. Certains ne franchiront jamais cette ligne. Parmi ceux qui initient, certains arrêtent et d'autres répètent les prises : on parle alors « d'usage » ou de consommation non-problématique<sup>2</sup>. Les prises sont dans un contexte défini, souvent festif, avec d'autres personnes, et prennent en compte les expériences passées. Certains arrêtent à ce moment-là. Pour d'autres, l'usage devient un TUS si l'individu présente au moins deux critères DSM-5 au cours de l'année passée<sup>3</sup>. Il faut un temps plus ou moins long pour que le sujet addict prenne conscience des problèmes que sa consommation engendre. Ensuite, il peut y avoir des tentatives d'arrêt. Ce trouble est caractérisé par des rechutes (**Figure 5**) et est associé à des taux de mortalité plus élevés<sup>4</sup>. Il est aussi caractérisé par des arrêts possibles aux différents stades, ou par le passage d'un TUS à un usage non-problématique.

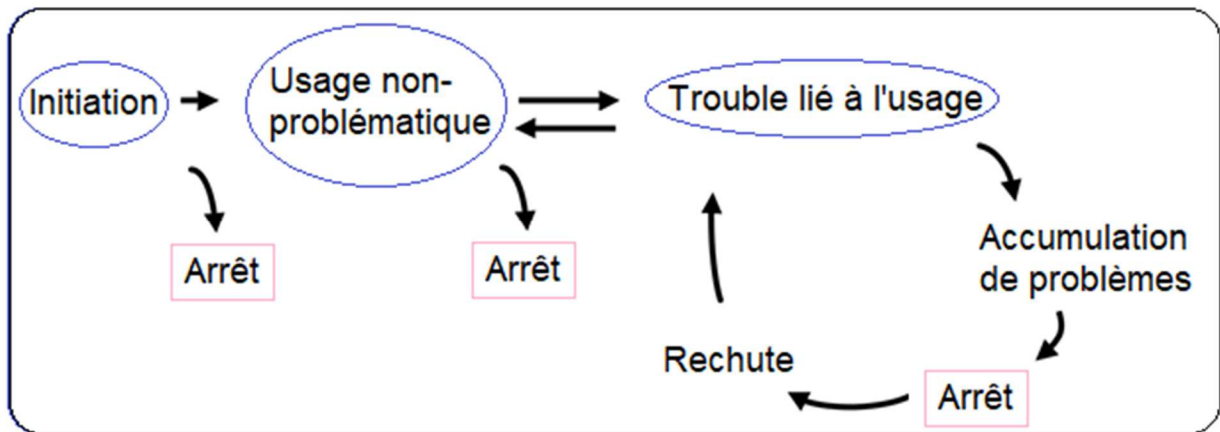
---

<sup>2</sup> D'après les chiffres actuels de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2018a), 2,3 milliards d'individus de plus de 15 ans ont consommé de l'alcool dans l'année passée (43%). En 2015 comme en 2017, on estime que 1,1 milliard d'individus consomment du tabac (OMS 2017). Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée avec 192 millions de consommateurs dans le monde (UNODC 2018).

<sup>3</sup> La prévalence des troubles de l'usage dans le monde est d'environ un tiers pour le tabac (Anthony et al, 1994) donc sur 1,1 milliard d'utilisateurs (OMS 2017) on l'estime à 360 millions, 283 millions pour l'alcool (OMS 2018a), et 31 millions pour les autres drogues (UNODC 2018).

<sup>4</sup> La nicotine est la substance la plus addictive (Anthony et al, 1994) et c'est le tabac qui « tue » le plus avec 7 millions de personnes concernées chaque année dont environ 1 million de consommateurs passifs (OMS 2018b), suivi par l'alcool avec 3 millions (OMS 2018a), et 450.000 pour les autres drogues (UNODC 2018).





**Figure 5 :** Représentation schématique des comportements de consommation et du trouble de l'usage tel que décrit dans le DSM-5. De l'initiation, à l'usage non-problématique, au trouble lié à l'usage. La vulnérabilité et la résilience pourraient s'exprimer à ces différents stades.

L'existence de différents stades dans les conduites addictives implique d'en tenir compte dans les études de recherche en addictologie sur la vulnérabilité comme sur la résilience. Les facteurs qui vont désamorcer le passage d'un stade à l'autre restent méconnus. Très peu d'études existent sur la résilience en addictologie. En effet, les modèles de résilience peinent à se concrétiser dans les études publiées dans ce domaine de recherche.

### 3) Conception de la résilience

La conception de la résilience dans les addictions présuppose qu'il y ait des facteurs de risque à contrôler, ou des facteurs de protection qui interviennent, à des moments charnières du cycle. Ces derniers correspondent à l'initiation, la consommation, et le trouble de l'usage (trois stades). D'ailleurs des facteurs de vulnérabilité peuvent intervenir à chacun de ces stades. En génétique, certains facteurs de vulnérabilité se



recoupent mais d'autres sont distincts aux trois phases : initiation, usage régulier et dépendance à la nicotine (Maes et al, 2004).

En clinique, les mises en place préventives et rééducatives cliniques suggèrent ces trois niveaux de résilience puisqu'elles se décomposent ainsi : (i) réduire l'incidence de la maladie avant l'initiation notamment en contrôlant les facteurs de risque connus (prévention primaire) ; (ii) détecter rapidement un état pathologique afin de pouvoir agir sur son cours évolutif (prévention secondaire) ; (iii) mettre en place la rééducation chez l'individu dépendant (San Marco dans Reynaud 2006 ; Masten et Garmezy 1985).

Basé sur le modèle de reprise de développement après un traumatisme (B. Cyrulnik), deux niveaux de résilience aux troubles addictifs ont également été suggérés (Didier 2003). Le premier niveau de résilience serait lié à un traumatisme antérieur à l'initiation. Le second traumatisme serait dû à l'exposition à la drogue. Cependant, ce modèle ne différencie pas les individus consommateurs réguliers et les individus dépendants, qui sont parfois entremêlés aussi dans les études épidémiologiques.

### C. Stades de résilience en addictologie

Nous avons recherché des études impliquant la résilience aux trois stades décrits c'est-à-dire la résistance à l'initiation et à la dépendance, et la rémission. Dans les trois cas, la présence de facteurs de risque et/ou de vulnérabilité est soulignée. En effet, certaines études ont mis en évidence le refus d'initier malgré la disponibilité de la substance, d'autres études soulignent la résistance à l'addiction en dépit de la présence de facteurs de risque génétiques, et la rémission, qui peut être spontanée ou assistée, est la forme de résilience la plus connue en clinique.

## 1) Résistance à l'initiation

D'après l'enquête ESPAD 2015 (n=96.046 adolescents européens de 15-16 ans), 19% déclarent ne jamais avoir bu d'alcool (11% en 1995), 54% n'ont jamais fumé de tabac et 84% n'ont jamais fumé de cannabis (70% en France). Parmi les 17.592 étudiants des 140 campus américains évalués en 1993 (Wechsler et al, 1995), 44% des étudiants pratiquaient le *binge drinking*<sup>5</sup> (50% de garçons et 39% de filles). La grande majorité des jeunes ont déjà consommé de l'alcool au cours de leur vie. Pour le cannabis, 30% des étudiants européens disent pouvoir s'en procurer facilement malgré son interdiction (ESPAD 2015). Dans une étude (Burdzovic et al, 2016), parmi les 92,4% d'adolescents norvégiens de 15-16 ans qui n'avaient jamais consommé de cannabis, 10,4% en avaient eu l'occasion dans l'année passée mais avaient dit « Non ». Ici, la résilience a été décrite chez les adolescents qui résistent à l'initiation de substances alors qu'on leur propose d'essayer. Par rapport à ceux qui avaient consommé du cannabis, ces adolescents dits « résilients » avaient de meilleures relations parent/enfant, une absence de relations proches avec des fumeurs de cannabis, et des prises d'alcool moins fréquentes. Cette forme de résilience se rapprocherait principalement de facteurs socio-environnementaux : surveillance parentale, environnement sans drogues, engagement scolaire (Rudzinki et al, 2017 ; Chan et al, 2017).

## 2) Résistance à la dépendance

---

<sup>5</sup> Le *binge drinking* est défini comme la consommation de boissons alcoolisées de  $\geq 4$  verres pour les femmes et de  $\geq 5$  verres pour les hommes, dans environ 2 heures de temps. <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>.

Certaines études ont mis en évidence la résilience à l'addiction en dépit de la présence de facteurs de vulnérabilité d'ordre génétique (Jones et al, 2018). Par exemple, Heitzeg *et al* (2008) ont différencié les adolescents et jeunes adultes apparentés d'alcoolodépendants en *vulnérables* ou *résilients* selon s'ils présentaient des problèmes d'alcool ou non. En réponse à des stimuli émotionnels en IRMf, le groupe résilient présentait une plus forte activation fronto-striatale (gyrus frontal orbitaire, insula gauche et putamen gauche) que les groupes vulnérables et contrôles sans antécédents familiaux, alors que le groupe vulnérable avait une plus forte activation dans le CPF dorso-médian (CPFdm) et une moindre activation du SV et de l'amygdale que les deux autres groupes. Ces activations chez les vulnérables corrélaient avec des symptômes externalisés<sup>6</sup> (Heitzeg et al, 2008).

### 3) Rémission spontanée ou assistée

L'interruption spontanée de l'usage ou du trouble de l'usage est un phénomène particulièrement fréquent dans les troubles addictifs (Slutske 2010), En effet, d'après la littérature, entre 47% à 90% des individus avec diagnostics d'abus ou de dépendance (critères DSM-IV) se désengagent spontanément à l'âge adulte, alors qu'en Europe 8,3% vont consulter pour un problème d'alcool c'est-à-dire utilisent les services de santé officiels (ESEMED/MHEDEA 2004). Les individus avec des problèmes moins sévères d'alcool ne seraient pas attirés par les programmes de traitement pharmacologique (Dawson et al, 2005). Cliniquement, la rémission

---

<sup>6</sup> *Les comportements externalisés se caractérisent par un manque d'obéissance et de respect des limites, de l'agression, des accès de colère, une agitation et une impulsivité. À l'âge scolaire et à l'adolescence, ces comportements s'inscrivent dans les troubles oppositionnels, les troubles de la conduite et les troubles attentionnels avec hyperactivité (TDAH).*

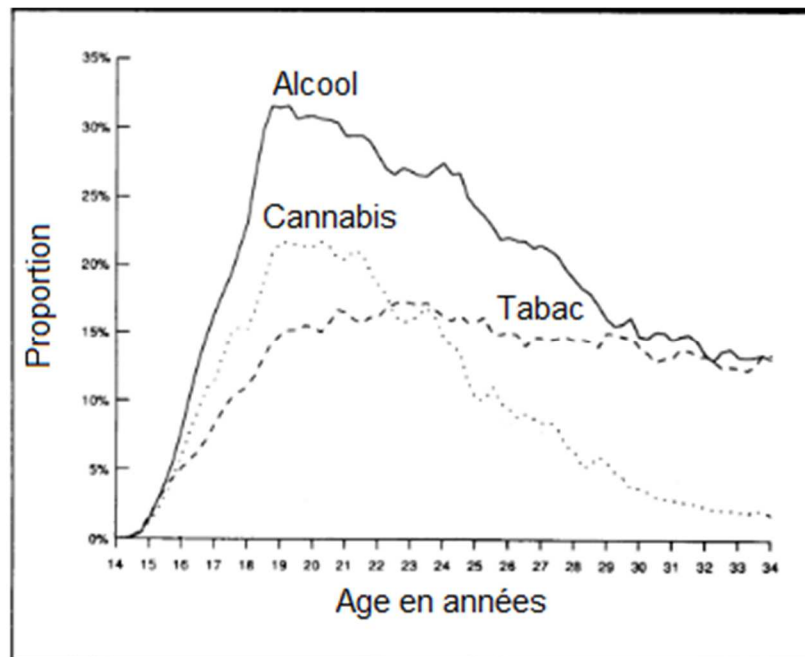
spontanée survient lorsqu'il y a une amélioration de l'état du patient en l'absence de traitement pharmacologique, d'aide médicale ou psychologique formelle. Aussi appelée « l'éléphant que personne ne voit » (Granfield et Cloud 1996), la diversité des formes de rémissions a mené à la notion de « spectre des rémissions » (Tucker et Simpson 2011). Klingemann et al (2009) notent que la prévalence des rémissions spontanées est plus élevée chez les personnes ayant un degré de sévérité plus faible ce qui suggère que la gravité de la dépendance tient une place importante dans le processus de rémission. Par ailleurs tous les sujets dépendants n'essayent pas d'arrêter. Les cas de comorbidités, psychiatriques ou addictives, ou même de polyconsommation rendent l'arrêt plus difficile à atteindre ; par exemple, les individus adultes (Kahler et al, 2010) et adolescents (Camenga et al, 2014) qui consomment de l'alcool fréquemment ont de plus faibles taux d'arrêt du tabac.

Dans la littérature, les études sur les trajectoires naturelles d'usage de substances et celles sur la rémission spontanée (*self-change, natural recovery, spontaneous recovery*) concernent majoritairement l'alcool, et considèrent la rémission comme un usage non-problématique, limité ou inexistant (Sobell et al, 2000).

### *Adolescents et jeunes adultes*

Une cohorte représentative de la population de New-York (n=1160) a été suivie régulièrement de 15 à 35 ans, avec des entretiens rétrospectifs sur les consommations (Chen et Kandel 1995). Les principales périodes à risque d'initiation d'alcool, tabac et cannabis étaient principalement terminées à 20 ans, avec un pic d'initiation à 16 ans pour le tabac et à 18 ans pour l'alcool et le cannabis. Pour la plupart des individus, la fin de l'adolescence et le début de la vingtaine correspondaient aux années de plus fortes consommations (**Figure 6**). L'usage de tabac augmentait fortement jusqu'à la

vingtaine, se stabilisait autour de 22 ans et baissait tardivement vers 34-35 ans. De toutes les substances, l'alcool et le tabac se sont avérées être les plus persistantes. En revanche, à la suite d'une augmentation continue jusqu'à 19 ans, la consommation de cannabis se stabilisait puis commençait un déclin continu à partir de 23-24 ans.



**Figure 6** : Périodes de plus forte consommation individuelle d'alcool, tabac, et cannabis. Proportion de consommateurs pour lesquels la consommation était la plus forte en fonction de l'âge. Pour l'alcool  $n=1130$ , tabac  $n=764$ , cannabis  $n=696$ .

Modifié d'après Chen et Kandel 1995

Une étude longitudinale allemande (Von Sydow et al, 2001) chez 2.446 adolescents de 14-24 ans avec un abus de cannabis a montré que 55% sont en rémission à 17-28 ans (usage non problématique ou absent). Parmi ceux qui avaient une dépendance au cannabis à 14-24 ans, 19% étaient encore dépendants au suivi à 17-28 ans, 20,6% présentaient un abus, et 60% étaient en rémission à la dépendance (usage non problématique ou absent).

Parmi 3.790 garçons adolescents (17-20 ans) issus d'un échantillon américain, 14% des *binge drinkers* ont continué le *binge drinking* à 30-31 ans, et 86% ont arrêté (McCarty et al, 2004).

Dans une cohorte de jeunes adultes en Nouvelle Zélande (Wells et al, 2006), il y avait une nette augmentation des *abus* d'alcool de 14% à 18 ans, 18% à 21 ans, puis une baisse de 10% à 25 ans. Les taux de rémission pour l'abus étaient de 57% de 18 à 21 ans, et de 75% de 21 à 25 ans. La prévalence de la *dépendance* à l'alcool était plus constante avec 6% à 18 ans, 4% à 21 ans et 4% à 25 ans. A chaque suivi, 50-54% de ceux qui étaient dépendants à un entretien n'avaient pas de diagnostic à l'entretien suivant.

L'échantillon NESARC a permis d'étudier 4.422 individus de 18-24 ans qui présentaient avant l'année passée une dépendance à l'alcool. Parmi ceux qui étaient dépendants, 25,0% le restaient, 27,3% avaient un abus, et 47,7% étaient en rémission (usage à faible risque ou inexistant). Un quart a reporté avoir reçu un traitement pour problèmes d'alcool (Dawson et al, 2005).

Ces études montrent un tournant dans les comportements liés aux substances d'abus entre l'adolescence et l'âge adulte, en particulier pour l'alcool et le cannabis. Le tabac est le plus persistant. D'autres études mettent en avant la période adulte dans les arrêts et rémissions.

### *Jeunes adultes 21-45 ans*

L'abus et la dépendance à l'alcool ont montré des trajectoires différentes chez des adultes évalués à 25-32 ans puis à 30-37 ans, soit 5 années plus tard (Grant et al, 2001). Très peu d'abus à 25-32 ans évoluaient vers la dépendance à 30-37 ans. A 30-37 ans, 63% des jeunes adultes présentant un abus d'alcool et 48% des individus dépendants 5 ans plus tôt n'avaient plus de diagnostic.

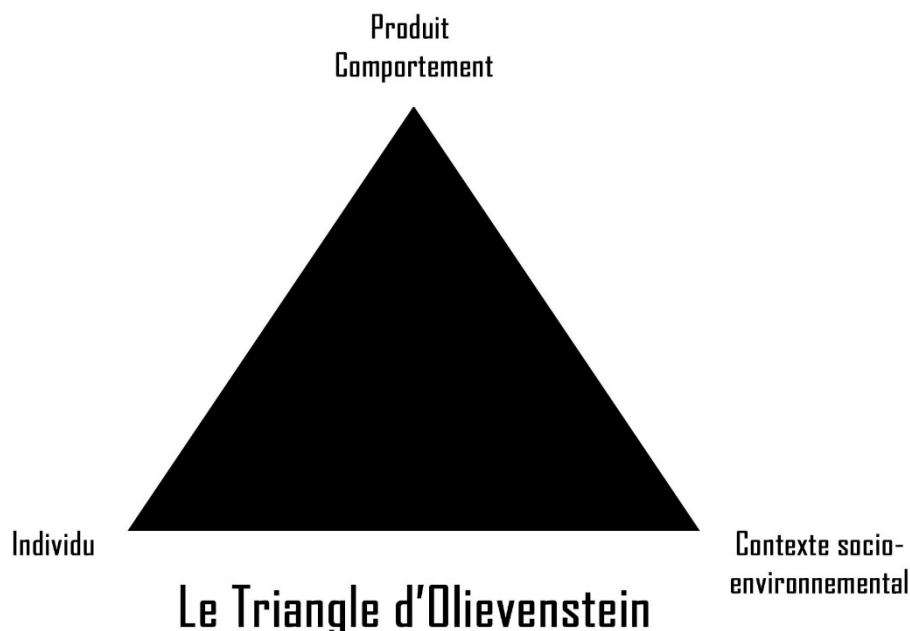
Une étude Suédoise (Larm et al, 2010) a comparé les taux de résilience dans des échantillons clinique (n=701) et issu de population générale (n=731). La résilience était définie comme l'absence de mésusage d'alcool et de drogues illicites, l'absence d'hospitalisations pour maladie physique relative au mésusage de substances et comportement respectueux de la loi entre 21 et 45 ans. Au total, 52,4% de la population générale et 24,4% de l'échantillon clinique avaient atteint la résilience.

En **Annexe 4 (p. 210)**, quelques études sont présentées sur les adultes (18-65 ans). Les études chez l'adulte impliquent des rémissions au trouble d'usage d'alcool et de tabac.

La littérature montre qu'une majorité des TUS (alcool, tabac, cannabis) se résolvent spontanément avec l'âge (Rudzinski et al, 2017). En effet à partir d'un certain âge, les individus assument davantage de responsabilités personnelles, familiales et sociétales, ont moins d'occasions de consommer, et prennent davantage conscience des risques pour la santé (Merline et al, 2004). Aussi, des événements importants peuvent engendrer des prises de conscience et de décision subséquente (ex : accident grave) (Stall et Biernacki 1986). Cependant, on ignore s'il existe des facteurs cérébraux sous-jacents impliqués dans le phénomène de rémission spontanée.

## D. Facteurs de risque et de protection de l'addiction

L'addiction est une maladie complexe, multifactorielle, qui résulte de l'interaction de facteurs de risque et de vulnérabilité souvent inter-corrélés, que l'on sépare artificiellement pour mieux les identifier. Le triangle d'Olievenstein (Olievenstein 1983 ; **Figure 7**) représente les facteurs de risque pouvant mener à l'addiction lorsqu'ils entrent en interaction. Ces facteurs peuvent être (i) liés à l'individu (génétique, psychologique, neuropsychologique, psychiatrique, biologique), liés au contexte (événements de vie, famille, environnement, société), et liés aux substances (pouvoir addictif, effet) et aux modalités de consommation (précocité, cumul et répétition, voie d'administration). Des facteurs de risque et de vulnérabilité peuvent coexister ou apparaître notamment au fil des prises, des changements individuels, épigénétiques, environnementaux, sociétaux.



**Figure 7** : Représentation schématique des trois piliers en interaction impliqués dans le développement de l'addiction. Ces piliers sont l'individu, le contexte socio-environnemental et la substance et les modalités de consommation.



## 1) Facteurs de risque ou de vulnérabilité

Les potentiels facteurs individuels sont d'ordre génétique, psychologique, neuropsychologique, psychiatrique ou biologique.

### *Prédispositions génétiques*

Le versant génétique est décrit comme polygénique (un unique gène n'est pas responsable) et hétérogène (un même trouble addictif peut avoir différents gènes impliqués selon l'individu). L'alcoolodépendance et la dépendance à la nicotine, par exemple, sont à la fois comorbides et réciproquement transmissibles (Goldman et al, 2005). Par ailleurs, cela est également valable pour le cannabis et les autres substances illicites (Kendler et al, 2003). L'abondance d'indices relatifs à l'influence des prédispositions génétiques dans les addictions a mené à la recherche des gènes impliqués (non décrits ici).

Les apparentés d'individus dépendants présentent un risque (transmis) plus important de développer une addiction comparativement aux individus sans antécédents familiaux (alcool : Nurnberger et al, 2014 ; Sher et al, 1991 ; Russel et al, 1990 ; Merikangas et al, 1990 ; alcool et cannabis : Merikangas et al, 1998 ; tabac : Hill et al, 2005 ; Tilson et al, 2004).

L'hérédité des addictions a été évaluée de différentes manières, notamment d'après l'étude des familles, des enfants adoptés dont les parents biologiques ont des troubles

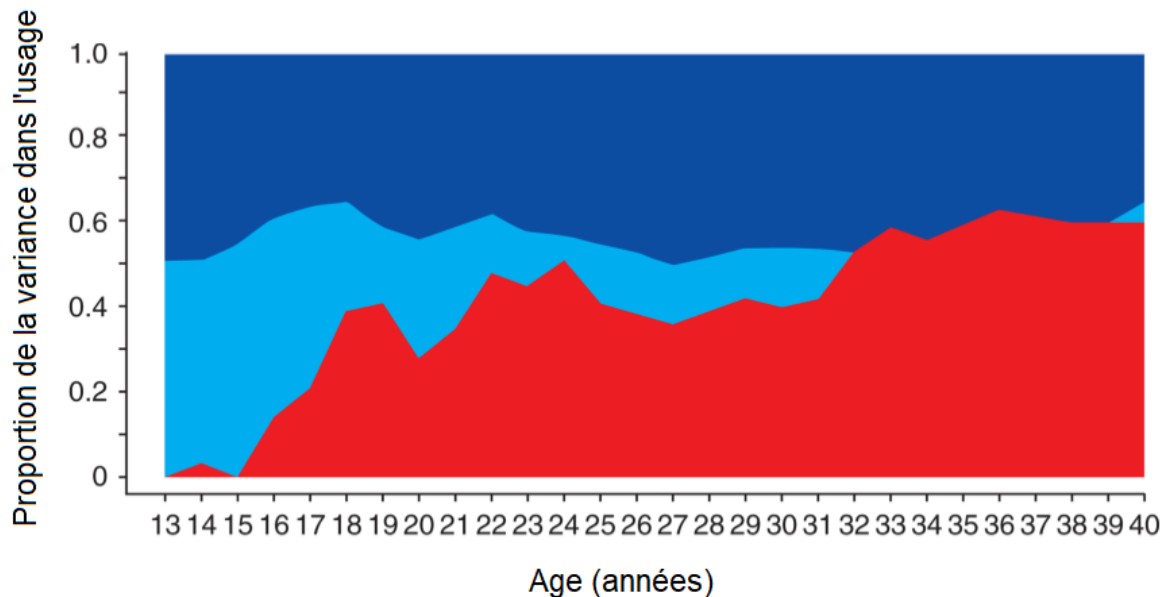
addictifs, et surtout des jumeaux monozygotes et dizygotes<sup>7</sup>. Ainsi, l'alcoolodépendance a été attribuée à des prédispositions génétiques allant jusqu'à 40 à 60% (Kendler et al, 1994). Dans la revue de Bienvenu et al (2011), l'estimation d'héritabilité moyenne pondérée est de 56% pour la dépendance à l'alcool (cinq études) et de 48% pour un trouble d'usage de cannabis (six études). Pour le tabac, les facteurs qui vont amener un adolescent à initier la substance et ceux qui vont entraîner la dépendance se recoupent mais sont néanmoins distincts (Kendler et al, 1999). Une revue de Sullivan et Kendler (1999) rapporte que l'initiation à fumer est influencée à 56% par la génétique. Parmi ceux qui commencent à fumer, certains progressent vers la dépendance et les facteurs génétiques semblent être encore plus importants dans cette transition (environ 70%).

En effet, la vulnérabilité s'exprime différemment au cours de la vie (Kendler et al, 2012 ; Kendler et al, 2008). Dans les premières années de l'adolescence, la covariance entre jumeaux (moyenne de nombre de cigarettes fumées quotidiennement) est le résultat d'expériences environnementales partagées (maison, école, groupe de pairs). Au fur et à mesure qu'ils grandissent et fument, les facteurs génétiques commencent à émerger (du fait de leur sensibilité à la nicotine et de leur vulnérabilité à la dépendance). Entre 16 et 30 ans, les facteurs génétiques prennent progressivement de plus en plus d'importance alors que les expériences environnementales deviennent

---

<sup>7</sup> *Considérant que les jumeaux monozygotes partagent 100% de leurs gènes, alors les différences d'expression de la pathologie entre eux résulteraient exclusivement de l'influence de l'environnement. Les jumeaux dizygotes sont eux issus de deux œufs différents donc différent génétiquement autant que deux frères. Dans les deux cas, les jumeaux partagent l'environnement intra-utérin et l'environnement familial. La covariance de développement d'un trouble entre jumeaux mono- et dizygotes permet d'estimer l'héritabilité (la variation génotypique attribuée à la variation phénotypique).*

moins importantes (Kendler et al, 2012 ; **Figure 8**). Cela est également retrouvé pour les autres substances d'abus comme l'alcool et le cannabis (Kendler et al, 2008).



**Figure 8** : Paramètres impliqués dans la variation de l'expression de l'usage de tabac en fonction de l'âge. Les facteurs environnementaux spécifiques à chaque jumeau (bleu foncé), les facteurs environnementaux et familiaux partagés (bleu clair) et les facteurs génétiques (en rouge) influencent différemment le nombre moyen quotidien de cigarettes consommées en fonction de l'âge (13-40 ans). N=1215 participants. Extrait de Kendler et al, 2012

### Personnalité, tempérament, cognition

Un certain nombre de facteurs psychologiques et neuropsychologiques ont été décrits.

- Recherche de sensations

La recherche de sensations est un concept introduit par Zuckerman dans les années 1960<sup>8</sup>. Une corrélation positive a été reportée entre la fréquence de consommation de substances et les scores de recherche de sensations. En particulier l'impulsivité et la recherche de sensations étaient prédictifs de l'usage de substances chez les étudiants (Hamdan-Mansour et al, 2018). La recherche de sensations est préférentiellement associée au mésusage d'alcool chez l'adolescent (Conrod et al, 2000).

- Impulsivité

L'impulsivité est systématiquement associée à l'expérimentation de substances (revue : Dawe et al, 2004) et à la consommation (MacKillop et al, 2007) et la dépendance (Wang et al, 2017) à l'alcool. Des dimensions *spécifiques* de l'impulsivité correspondent à *différents* profils de consommation d'alcool (Shin et al, 2012).

- Recherche de nouveauté

La dimension de tempérament recherche de nouveauté, qui partage certaines similitudes avec la recherche de sensations, est associée aux comportements antisociaux mais aussi plus largement à l'usage de substances psychoactives (Masse et Tremblay 1997). Une forte recherche de nouveauté et un faible évitement du danger chez l'enfant (6-10 ans) sont prédictifs de l'initiation de substances (alcool, tabac et autres drogues) entre 10 et 15 ans (Cloninger et al, 1988 ; Masse et Tremblay 1997). Chez de jeunes adultes (n=431), l'abus d'alcool était prédit par les mesures de dimensions de recherche de nouveauté, d'évitement du danger et de dépendance à la

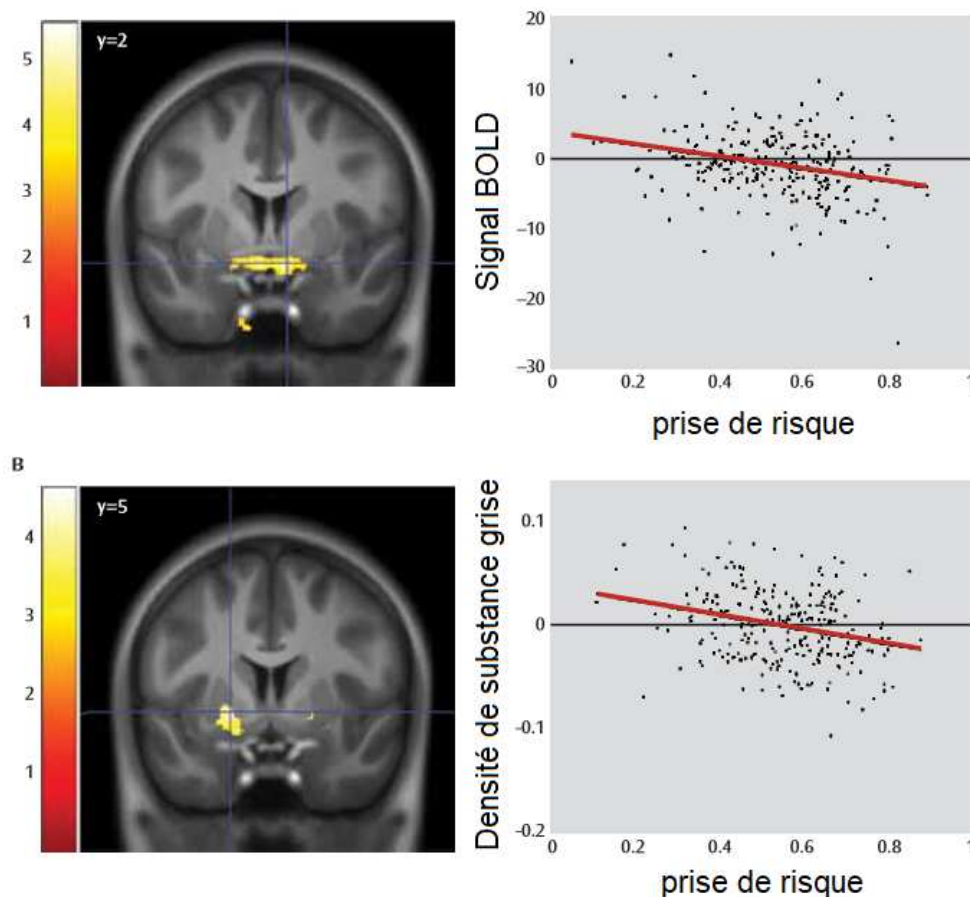
---

<sup>8</sup> *Chez certains individus il existerait un besoin d'expériences et de sensations variées, nouvelles, stimulantes, dans le but de maintenir un niveau optimum d'activation de fonctionnement ou de performance (Zuckerman 1986). Le modèle biologique proposé postule que les amateurs de sensations fortes ont, à l'état de base (de non-stimulation), une activité catécholaminergique faible et sont donc à la recherche de sensation fortes pour la stimuler.*

récompense (Wennber et al, 2002). Aussi, la recherche de nouveauté serait plus forte chez l'individu à risque familial d'alcool-dépendance (Grucza et al, 2006).

- Prise de risque

La prise de risque, caractéristique de l'adolescence, est associée à l'expérimentation de substances. Dans une étude précédente sur la cohorte IMAGEN (Schneider et al, 2012 ; **Figure 9**), plus l'adolescent est à risque de consommations problématiques, plus la prise de risque est importante, moindre est l'activation pendant l'anticipation d'une récompense (MID) et moindre est la densité de SG dans le SV.



**Figure 9** : Corrélation négative entre (A) activation cérébrale lors de l'anticipation d'une récompense dans la tâche MID/(B) densité de substance grise dans le striatum ventral et prise de risque chez  $n=266$  adolescents de 14 ans. Les valeurs de  $y$  sont dans l'espace MNI. La barre de couleur indique la valeur de  $T$ . Modifié de Schneider et al, 2012

- Déficit d'inhibition

Le contrôle inhibiteur est altéré dans le modèle de l'addiction (Volkow et Morales 2015). Un déficit du comportement d'inhibition est lié aux fortes consommations et aux dépendances à l'alcool et au tabac, mais pas au cannabis (revue de 97 articles avec tâches de Go/No-Go et de Signal-Stop : Smith et al, 2014). Cependant, les adolescents avec un trouble de l'usage ont un meilleur contrôle inhibiteur que les contrôles lorsqu'il s'agit d'obtenir une récompense (Chung et al, 2011).

### Comorbidités psychiatriques

Chez l'adolescent, certains profils de personnalité (impulsivité, recherche de sensations, sensibilité à l'anxiété et pensée négative ou introversion-désespoir) sont associés à des profils de troubles de la personnalité et d'usage de substances spécifiques (Caspi et al, 1997 ; SURPS, Woicik et al, 2009). Les éléments psychopathologiques liés à un trouble borderline, ainsi que ceux liés aux troubles des conduites et de l'hyperactivité avec déficit de l'attention peuvent faciliter les conduites addictives. Les troubles externalisés prédisent la consommation d'alcool chez l'adolescent (Farmer et al, 2016) et sont associés à des altérations cérébrales frontales (Charpentier et al, 2016). Avec les troubles du comportement, les troubles addictifs à l'adolescence sont les plus forts prédicteurs d'une addiction à l'âge adulte (Rohde et al, 2001 ; Merline et al, 2004). Les troubles addictifs préexistants et les troubles<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> Les grandes catégories des troubles de l'humeur (dépression, bipolarité) et des troubles anxieux sont éfréquemment associées à l'apparition d'au moins une dépendance (Swendsen et al, 2010 ; Ruglass et al, 2014). L'anxiété et la dépression peuvent être des facteurs favorisant ou des conséquences de l'addiction. En effet, la plupart des substances addictives ont un effet positif sur l'humeur dans un premier temps, puis l'usage chronique peut entraîner des manifestations anxieuses et dépressives du fait des régulations adaptatives secondaires. La prévalence du tabagisme est plus élevée chez les sujets schizophrènes ; elle est plus que doublée par rapport à la prévalence en population générale (Dervaux et Laqueille 2008). La

psychiatriques sont globalement associés à des troubles addictifs futurs (Swendsen et al, 2010 ; Kendler et al, 1999).

### Genre

A l'adolescence, les garçons consomment plus d'alcool (Wechsler et al, 1995), et de cannabis (Von Sydow et al, 2001) que les filles. Pour le tabac, l'écart concernant la consommation de tabac est plus étroit à l'adolescence en Europe (ESPAD 2015) comme à l'âge l'adulte (Merline et al, 2004). De plus, les femmes et les hommes réagissent différemment aux effets des substances<sup>10</sup>. Certaines études suggèrent que les différences de consommations en fonction du genre, qui tendent à s'estomper pour le tabac, relèvent davantage des opportunités que de la vulnérabilité.

Les facteurs de vulnérabilité impliquent les prédispositions génétiques (Bienvenu et al, 2011) dont l'influence perdure voire croit au cours de la vie (Kendler et al, 2012 ; Kendler et al, 2008). De plus, certains traits de personnalité (recherche de sensations, impulsivité, recherche de nouveauté, prise de risque) favorisent l'engagement dans des conduites addictives et des phénotypes cognitifs ont été identifiés comme déficitaires chez les adolescents à risque (contrôle inhibiteur). Les comorbidités addictives et psychiatriques sont également associées à l'usage de substances. Dans

---

*dépendance à la nicotine est le trouble de l'usage le plus répandu chez les patients ayant des troubles de santé mentale (Rüther et al, 2014).*

<sup>10</sup> *Les femmes augmenteraient plus rapidement leur taux de consommations d'alcool et de cannabis, et lorsque l'addiction à la nicotine est installée, elles auraient plus de difficultés à arrêter (Becker et Hu 2008). Chez les femmes, les fluctuations hormonales peuvent marquer des périodes de vulnérabilité accrue ou réduite au développement de l'addiction (revue : Anker et Carroll 2010).*

l'étude de la vulnérabilité et de la résilience, il apparaît essentiel de caractériser ces populations à risque en mesurant ces différents facteurs d'ordre individuel.

## 2) Facteurs de risque environnementaux ou contextuels

Les événements de vie et le stress, l'environnement familial et social, ainsi que le contexte social jouent un rôle dans les prises de substances et les addictions, surtout au moment de l'adolescence.

### *Événements de vie et stress*

Le stress précoce et les expériences stressantes dans l'enfance sont des prédicteurs de dépendance aux substances psychoactives. Le stress précoce peut entraîner des modifications permanentes des interactions entre le SNC et le système endocrinien, notamment l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, mais également des modifications cérébrales et épigénétiques dans la voie mésolimbique dopaminergique, impliquées dans le développement de la dépendance (Enoch 2011 ; Somaini et al, 2011 ; Cadet 2016). Les expériences de vie du sujet et en particulier le stress précoce ou chronique modifient le fonctionnement du cerveau et peuvent rendre vulnérable à l'addiction et aux rechutes (Alim et al, 2012). L'association positive entre stress et comportements de consommation a été soutenue par de nombreux modèles animaux, montrant notamment que l'exposition précoce à un stress augmentait le risque ultérieur de comportements d'auto-administration à différentes substances. La maltraitance précoce est associée à un risque psychopathologique, y compris de troubles liés à l'usage de substances (Scott et al, 2010). Il existe également des différences biologiques inter-genres dans la réponse au stress (Goel et al, 2014).



### *Environnement familial*

L'environnement familial exerce une influence importante sur la consommation de substances (Kendler et al, 2000). Une faible résistance à l'addiction était notamment prédite par une addiction parentale (Kendler et Myers 2015). Les adolescents avec abus de substances (et déprimés ou pas) ont reporté moins de soutien familial perçu et plus de dépression maternelle, d'instabilité conjugale parentale et de pression économique (Beitchman et al, 2005). Dans une étude longitudinale (Ary et al, 1999), les familles confrontées à des niveaux de conflit élevés étaient plus susceptibles d'engendrer une mauvaise surveillance parentale et une association de l'adolescent avec des pairs déviants, ce qui prédisait l'engagement dans un éventail de comportements problématiques futurs, y compris les TUS.

### *Environnement social*

Les normes sociales et la pression de conformité sont parmi les meilleurs prédicteurs de la consommation d'alcool des étudiants (Neighbors et al, 2007). La pression des pairs est systématiquement impliquée dans la consommation excessive d'alcool des jeunes adultes (Borsari et Carey 2001 ; Wood et al, 2001). La rupture scolaire ou le chômage sont également des contextes à risque (EMCDDA 2003).

### *Contexte social*

La disponibilité de la substance est à la base de l'initiation de la substance. Son interaction avec des facteurs génétiques et environnementaux peut déclencher des phénomènes épigénétiques et entraîner une transition vers la dépendance. L'action politique de contrôle et de répression influence ce paramètre. A pouvoir addictif égal, un produit peu disponible touche un nombre réduit de consommateurs et la prévalence des troubles addictifs baisse. Pourtant pour le cannabis, illicite, presque un tiers des

étudiants européens le considère comme étant (assez ou très) facilement disponible (ESPAD 2015). En France, des mesures politiques telles que l'augmentation du prix, la mise en place de paquets neutres combinés avec des avertissements visuels de grande taille (Zacher et al, 2014) et l'interdiction de publicités s'appliquent activement pour le tabac. Ils donnent moins envie d'être achetés par les jeunes et moins envie de commencer à fumer.

Les facteurs socio-environnementaux ont une grande influence dans l'engagement, la consommation ainsi que dans le développement de l'addiction. L'adolescent est en interaction constante avec son environnement. Ainsi, les études de recherche sur la vulnérabilité et la résilience sont encouragées à mesurer ce type de facteurs et à les prendre en compte.

### 3) Facteurs de risque liés à la substance d'abus

Les facteurs de risque liés à la substance et modalités de consommation (ex : voie d'administration) incluent le pouvoir addictif et l'effet psychoactif de la substance, ainsi que la précocité, le cumul et la répétition des consommations.

#### *Pouvoir addictif de la substance*

Selon la substance, le risque de dépendance est plus ou moins élevé. Le tabac reste la substance la plus addictive d'après la prévalence des dépendances chez les usagers (Anthony et al, 1994 ; **Annexe 5, p. 211**).

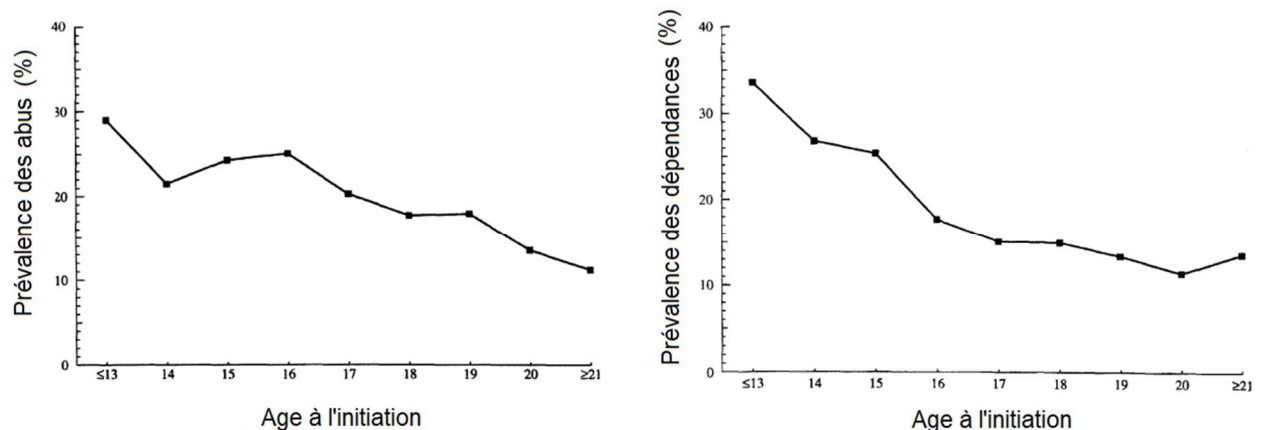
#### *Renforcement positif ou négatif*

Ce facteur dépend de la substance, de son effet, et est également d'ordre neurobiologique. L'interaction entre une substance et un individu peut induire des

phénomènes de renforcement positif ou négatif. Le renforcement positif va apporter une gratification à l'individu (par ex : euphorie avec l'alcool). Le renforcement négatif va entraîner un allègement d'une souffrance psychologique ou physique (par ex : effet anxiolytique (automédication)). Les deux types de renforcements peuvent induire une répétition des consommations, en particulier s'ils sont ressentis dès les premières prises (Conrod et al, 1998 ; Stewart 1999).

### Précocité de la consommation

L'adolescence est une période d'intense maturation cérébrale et de prises de risque, propice à l'installation de comportements dont il est plus difficile de s'affranchir à l'âge adulte. C'est entre 15 et 25 ans que la plupart des initiations de substances débutent (INSERM 2014). L'âge précoce est un fort prédicteur de troubles addictifs futurs (Grant et Dawson 1998 ; **Figure 10**).



**Figure 10** : Prévalence des abus et des dépendances au cours de la vie en fonction de l'âge d'initiation de la substance. Selon les critères DSM-IV, toutes substances confondues. Taille des échantillons : abus  $n=1273$  et dépendance  $n=1232$ . Modifié d'après Grant et Dawson 1998

### Cumul des consommations et répétitions

La poly-consommation, l'usage d'au moins deux substances simultanément ou pendant une même période de temps, est un facteur de risque d'addiction (Camenga et al, 2014 ; McKelvey et al, 2017 ; Attaiaa et al, 2016). C'est une réalité clinique et sociologique chez les adolescents et jeunes adultes (Tomczyk et al, 2016 ; Redonnet et al, 2012). Chez le jeune adulte consommateur de multiples substances *simultanément*, c'est l'alcool qui précède les autres consommations ; la consommation de tabac augmente après la consommation de n'importe quelle autre substance (Barrett et al, 2006).

Si le pouvoir addictif de la substance d'abus et l'effet renforçateur sur l'individu sont des facteurs de risque caractéristiques de l'addiction aux substances, la précocité de l'usage ainsi que la poly-consommation sont également mis en évidence. L'adolescence est une période d'intense maturation cérébrale soumise à des changements cérébraux considérables. Cependant, on ignore si des marqueurs cérébraux sont associés à la résistance à l'addiction en dépit de l'exposition à ces facteurs de risque.

#### 4) Facteurs de protection individuels

Dans la continuité d'une étude sur l'héritabilité génétique de la résilience aux troubles internalisés ayant été estimée de 30% par la covariance du score total de symptômes face à l'exposition à des événements de vie stressants chez des jumeaux monozygotes et dizygotes (Amstadter et al, 2014), une autre étude sur des jumeaux (n=1796) a développé et mesuré la « résistance à l'addiction » en évaluant la variation individuelle dans le développement d'une addiction pour un niveau de consommation donné (Kendler et Myers 2015). Partant du constat que pour des niveaux de

consommations égaux les symptômes physiologiques et psychologiques du trouble d'usage de substance varient selon les individus, ils ont défini la résistance à l'addiction comme la déviation du nombre de critères de trouble de l'usage par rapport à celui prédit d'après le niveau maximum de consommation. Ceux qui avaient une forte résistance à l'addiction avaient moins de symptômes même à de hauts niveaux de consommation. Pour l'alcool, le tabac et le cannabis, l'héritabilité de la résistance à l'addiction était de 35 à 52% et restait stable

La partie des facteurs de protection est courte au regard de la partie sur les facteurs de risque intrinsèques, environnementaux et liés à la substance. Cela montre bien le peu de connaissance sur la résilience en addictologie.

### III. Neuroimagerie de l'adolescent « à risque » d'addiction

L'adolescent à risque d'addiction à l'âge adulte est un individu exposé à des facteurs de risque et/ou de vulnérabilité. Nous présentons ici des études menées chez des adolescents présentant un TUS, une histoire familiale d'alcoolodépendance en différenciant les études sur les sujets eux-mêmes exposés ou non à l'alcool au cours de leur vie, et incluons les études impliquant l'expression d'une capacité de résilience à un trouble psychopathologique.

#### A. Études chez le sujet jeune addict

Des études transversales chez des adolescents avec TUS ont révélé une constellation d'anomalies dans les régions fronto-lobiques se chevauchant partiellement d'une

substance à l'autre alors que peu d'études s'intéressent directement à la poly-consommation (Jacobus et al, 2009 ; Jacobus et al, 2015b). En ce qui concerne la SG, les consommateurs d'alcool (Jacobus et al, 2015a ; De Bellis et al, 2000 ; de Bellis et al, 2005 ; Nagel et al, 2005 ; Lisdahl et al, 2013 ; Whelan et al, 2014 ; Squeglia et al, 2015) et de cannabis (Lopez-Larson et al, 2011 ; Ashtari et al, 2011) ont montré des réductions du volume de l'hippocampe et du CPF, mais les usagers de cannabis n'ont également montré aucun changement (Medina et al, 2009 ; Weiland et al, 2015 ; Thayer et al, 2017) et même un plus grand volume de l'hippocampe chez les filles (Medina et al, 2007).

Quelques études longitudinales en IRM anatomique ont analysé des données acquises à 12 ans en fonction du devenir à 16 ans, pour les volumes de l'amygdale, de l'hippocampe, du COF et du CCA. En ce qui concerne l'initiation de cannabis à 16 ans, une réduction de volume dans le COF prédisait l'initiation de cannabis 4 ans plus tard (Cheetham et al, 2012). Pour l'alcool, une réduction de volume de l'ACC dorsal et rostral gauche à 12 ans était associée au risque de problèmes d'alcool à 16 ans (Cheetham et al, 2014).

Lors d'une tâche de récompense (MID), les adolescents de 14 ans qui présentaient un usage problématique de substances à 16 ans avaient une activité réduite dans le SV droit, le tronc cérébral gauche et le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl) droit lors de l'anticipation d'une grande récompense par rapport à une petite récompense (Büchel et al, 2017). La comparaison des mesures neurobiologiques et psychologiques a révélé que les marqueurs d'activité neuronale prédisaient aussi bien ou mieux que les variables psychologiques le devenir à 16 ans.

Une étude en IRMf (Chung et al, 2011) a montré que les adolescents avec TUS avaient de plus fortes activations dans le CPFdl et les régions du contrôle oculomoteur avant

l'obtention d'une récompense, et pour l'obtenir faisaient un nombre d'erreurs d'inhibition inférieur que des adolescents abstinents, alors qu'ils avaient une moindre activation lors des essais sans récompense dans ces mêmes régions par rapport aux abstinents.

En ce qui concerne la Substance Blanche (SB), la Fraction d'Anisotropie (FA) donne un indice d'intégrité ou de qualité des fibres où l'eau diffuse dans une direction donnée qui est celle de l'axone et non dans tout l'espace de manière aléatoire (isotropie). La FA dans le corps calleux (CC) était plus élevée chez les consommateurs de tabac (Gogliettino et al, 2016) et plus faible chez les consommateurs d'alcool (McQueeney et al, 2009 ; Smith et al, 2017) alors que l'effet du cannabis sur la microstructure cérébrale reste controversé (Delisi et al, 2006 ; Jacobus et Tapert, 2014).

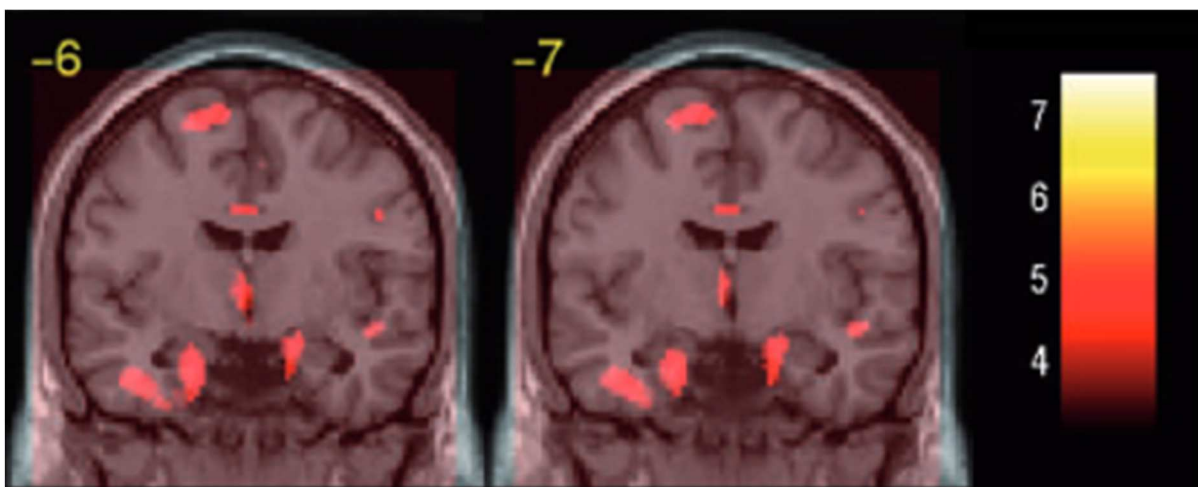
## B. Études chez le sujet jeune vulnérable

Les études chez le sujet jeune vulnérable visaient principalement à étudier les variations cérébrales chez les individus exposés à un risque familial d'addiction (revue : Cservenka 2016) comparativement à des contrôles non exposés à un tel risque, souvent avec une approche en régions d'intérêt (*ROI, region of interest*).

### *Avant l'initiation*

Certaines particularités cérébrales ont été reportées chez les apparentés de patients alcoolodépendants n'ayant eux-mêmes jamais bu d'alcool. Des apparentés de 8-24 ans naïfs d'alcool avaient des réductions de volume dans le thalamus, le cingulum, le gyrus parahippocampique, le gyrus frontal supérieur (Benegal et al, 2007 ; **Figure 11**)

ainsi que dans le corps calleux (Venkatasubramanian et al, 2007). Ces volumes étaient souvent corrélés à des comportements externalisés. Chez des adolescents apparentés de 12-14 ans avec usage d'alcool minimal ou inexistant, de plus gros volumes hippocampiques ont été reportés (Hanson et al, 2010) et en IRMf sur la même tranche d'âge, la réponse inhibitrice était atténuée dans le gyrus frontal moyen lors d'une tâche d'inhibition Go/No-Go (Schweinsburg et al, 2004).



**Figure 11** : Régions avec réductions de volume de substance grise chez des adolescents apparentés de patients alcoolodépendants comparés à des contrôles sans histoire familiale de trouble d'usage d'alcool. Sections coronales. Les valeurs de  $y$  sont dans l'espace Talairach. La barre de couleur indique la valeur de  $T$ . Extrait de Benegal et al, 2007

### Après l'expérimentation

Certaines particularités cérébrales ont été reportées chez les adolescents et adultes apparentés de patients alcoolodépendants n'ayant pas ni de fortes consommations d'alcool ni de diagnostic d'abus ni de dépendance.



En IRM anatomique, de plus gros volumes dans le Nac ont été identifiés chez des filles apparentées de 12-16 ans (Cservenka et al, 2015). Chez des adultes apparentés (âge moyen de 38 ans), des réductions de volume ont été décrites dans le gyrus parahippocampique droit prenant en compte le trauma dans l'enfance comme facteur de confusion (Sjoerds et al, 2013). Les individus alcoolodépendants (actuels ou passés) présentaient des volumes près de trois fois plus réduits que les apparentés dans l'amygdale, qui eux-mêmes avaient un volume réduit par rapport aux contrôles (Dager et al, 2015).

En IRMf chez de jeunes adultes apparentés (Glahn et al, 2007), une activation émoussée dans l'amygdale face à des visages effrayants a été identifiée dans une tâche émotionnelle (Face Task). Dans l'attente d'un verre d'alcool inclus dans un modèle expérimental, une hyper-réactivité du système dopaminergique a été mesurée en TEP chez des individus de 21-30 ans ayant une histoire familiale d'alcoolodépendance (Kegeles et al, 2018). Lors d'une tâche de récompense (MID) chez des adultes (Andrews et al, 2011) et jeunes adultes (Yau et al, 2012), une activation émoussée dans le SV/noyau accumbens pendant l'anticipation des récompenses a été interprétée comme un marqueur fonctionnel de résilience chez les apparentés non malades, que l'on retrouve d'ailleurs chez les individus alcoolodépendants en sevrage de courte durée (Beck et al, 2009). En revanche, les *adolescents* apparentés ne présentaient pas de différence d'activation dans le SV lors de l'anticipation d'une récompense (Björk et al, 2008 ; Müller et al, 2015) mais ils avaient une moindre activation dans le CPFdl droit et dans les régions cérébelleuses droites lors de prises de décisions risquées au cours d'une tâche de Roue de la Fortune (Cservenka et Nagel 2012).

D'autres études en **Annexe 6 (p. 212)** ont étudié les individus avec une histoire familiale d'alcoolodépendance, sans contrôler s'ils présentaient eux-mêmes un trouble de l'usage d'alcool actuel ou passé.

### C. Études chez le sujet jeune résilient

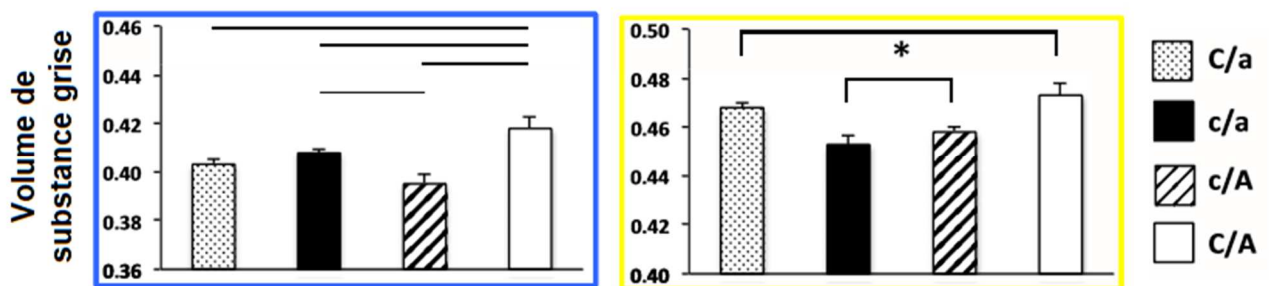
Deux études de neuroimagerie étudient spécifiquement les facteurs cérébraux structuraux sous-jacents à la résilience chez l'adolescent exposé à un risque psychopathologique élevé (approche trans-diagnostique).

Une étude longitudinale (Jones et al, 2018) a montré une association entre risque familial de psychopathologie et microstructure de la SB. Les adolescents qui restaient résilients à l'âge adulte montraient une amélioration de la microstructure de la SB au cours du développement, potentiellement surpassant une fenêtre de vulnérabilité. Une FA plus faible était temporaire dans certaines régions mais persistante dans la capsule interne, alors que des altérations du CC apparaissaient plus tard.

En IRM de diffusion, les adolescents résilients de 14 ans à faible risque de psychopathologie en dépit de l'exposition à des événements de vie négatifs ( $EVN \geq 4$ ) présentaient une FA plus élevée dans les fibres de SB du CC (genou et tronc), comparativement à des adolescents exposés au même niveau de stress et présentant un risque élevé de psychopathologie, ainsi qu'aux sujets contrôles exposés à de faibles niveaux de stress et à faible risque de psychopathologie (Galinowski et al, 2015). Des valeurs de FA plus faibles sont retrouvées dans des fibres de SB d'adolescents avec des symptômes de dépression (Vulser et al, 2018) et avec un diagnostic établi (Barnea-Goraly et al, 2009). Par ailleurs en utilisant la tractographie,

les auteurs ont montré que les fibres du CC antérieur projetaient vers les régions frontales et cingulaires, impliquées dans des fonctions exécutives et de contrôle.

D'après le modèle de compétence face à l'adversité (Masten 2001), Burt *et al* (2016 ; **Figure 12**) ont défini les « résilients » à 14 ans comme des adolescents compétents (compétence sociale, compétence académique, respect des règles, santé émotionnelle) exposés à l'adversité (C/A). Les trois autres groupes étaient les « compétents » non-exposés à l'adversité (C/a), les « mal-adaptés » ou non-compétents exposés à l'adversité (c/A), et les « vulnérables » ou non-compétents non-exposés à l'adversité (c/a). En IRM anatomique, les résilients présentaient des volumes de SG plus importants dans le gyrus frontal moyen et dans le gyrus frontal supérieur droit comparativement aux trois autres groupes. L'aire préfrontale droite est plutôt impliquée dans le contrôle exécutif. Les compétents avaient des volumes plus importants que les non-compétents dans le COF gauche.



**Figure 12** : Variations de substance grise chez des résilients. Les résilients (C/A) présentaient des volumes de substance grise plus grands que les compétents (C/a), les vulnérables (c/a) et les mal-adaptés (c/A) dans le gyrus frontal supérieur droit (en bleu). Les compétents et les résilients avaient de plus grands volumes dans le gyrus orbitofrontal gauche (en jaune) que les deux autres groupes. Extrait de Burt *et al*, 2016.

En résumé, les études transversales chez le sujet jeune avec trouble d'usage de substances ont montré des altérations macro-structurelles dans des régions fronto-

limbiques se recoupant d'une substance à l'autre (Jacobus et al, 2015a ; De Bellis et al, 2000 ; de Bellis et al, 2005 ; Nagel et al, 2005 ; Lisdahl et al, 2013 ; Whelan et al, 2014 ; Squeglia et al, 2015 ; Lopez-Larson et al, 2011 ; Ashtari et al, 2011) et des variations micro-structurelles variant selon la substance (Gogliettino et al, 2016 ; McQueeney et al, 2009 ; Smith et al, 2017 ; Jacobus et Tapert, 2014). Peu d'études ont directement étudié la poly-consommation, qui est un facteur de risque à l'addiction surtout chez l'adolescent. Les études sur les apparentés non-malades apportent des indices quant à la préexistence de facteurs cérébraux qui précèdent le développement de l'addiction. Les adolescents, jeunes adultes et adultes qui ne développent pas de trouble d'usage d'alcool en dépit de l'exposition à des facteurs de vulnérabilité ont démontré la présence de changements cérébraux en l'absence de problèmes cliniquement significatifs avec l'alcool, notamment des réductions (Benegal et al, 2007 ; Venkatasubramanian et al, 2007 ; Sjoerds et al, 2013 ; Dager et al, 2015) de volume de SG dans des régions fronto-limbiques ainsi que des activations émoussées dans des tâches fonctionnelles (i) d'inhibition (Schweinsburg et al, 2004), (ii) émotionnelles (Glahn et al, 2007), (iii) de prise de décision chez l'adolescent (Cservenka et Nagel 2012) et (iv) d'anticipation d'une récompense chez le jeune adulte (Andrews et al, 2011 ; Yau et al, 2012 ; pas chez l'adolescent (Chung et al, 2011 ; Björk et al, 2008 ; Müller et al, 2015).

Cependant, un certain nombre de facteurs de risque présents dans ces populations à risque génétique d'addiction pourraient influencer la structure et l'activité cérébrale. Même si certaines études ont contrôlé pour l'effet confondant des maltraitances (Sjoerds et al, 2013), la présence de comorbidités psychiatriques ou addictives (Schweinsburg et al, 2004 ; Cservenka et Nagel 2012), l'alcoolodépendance

maternelle (Hill et al, 2009 ; Cservenka and Nagel 2012 ; Muller et al, 2015) ou le syndrome d'alcoolisme fœtal (Björk et al, 2008; Heitzeg et al, 2010 ; Hardee et al, 2014), on ignore si ces différences cérébrales persistent chez les apparentés, en prenant en compte l'effet confondant de ces variables simultanément. En outre, des études antérieures sur la structure du cerveau avaient pour la plupart prédéfini des régions d'intérêt. On ignore si d'autres marqueurs de vulnérabilité au trouble d'usage d'alcool sont identifiables en neuroimagerie dans d'autres régions. Enfin, dans d'autres addictions (Lole et Gonsalvez 2017), des altérations du traitement de l'intensité de la récompense (grande *versus* petite) ont été reportés, on ignore si ce type de déficit contribue à la vulnérabilité au trouble d'usage d'alcool.

De plus, les études de la résilience chez l'adolescent s'appuient sur un risque psychopathologique trans-diagnostique en transversal (Galinowski et al, 2015 ; Burt et al, 2016) et longitudinal (Jones et al, 2018). Carnevali et al (2018) collige les particularités neuroanatomiques des résilients décrites dans la littérature et souligne la nécessité de mener des études longitudinales. La résilience à l'addiction n'est pas spécifiquement étudiée. Par conséquent, on ignore si des marqueurs cérébraux sont associée à la résilience à l'addiction. Alors que des marqueurs de vulnérabilité préexistent et comptent dans la prédiction de l'initiation et de la consommation de substances (Cheetham et al, 2012 ; Cheetham et al, 2014 ; Büchel et al, 2017), on ignore si des marqueurs cérébraux protecteurs préexistent et s'ils tiennent une place importante dans la prédiction de l'expression de la résilience.

## IV. Problématique, Hypothèses et Objectifs

## A. Problématique

Nous avons vu que le développement d'une addiction est intimement lié à la présence de facteurs de risque et/ou de vulnérabilité, tout comme l'expression de la résilience. Parmi les facteurs de risques individuels, les facteurs cérébraux de protection sont méconnus, et on ignore s'ils préexistent. Les facteurs cérébraux de vulnérabilité sont à examiner sur cerveau entier en contrôlant simultanément un ensemble de facteurs de confusion. On ne sait pas si les marqueurs cérébraux de vulnérabilité et de protection diffèrent selon la nature du risque auxquels les individus sont exposés.

Nous posons donc les questions suivantes :

Quels types de phénotypes cérébraux et psychologiques différencient des individus qui arrêtent ou réduisent une consommation à risque de ceux qui maintiennent une consommation à risque ? S'ils sont identifiables en IRM, ces marqueurs cérébraux de protection préexistent-ils comme les marqueurs de vulnérabilité ? A l'aide de modèles de classification individuelle incluant des mesures d'imagerie cérébrale et psychologiques, peut-on prédire qui va devenir résilient à l'addiction ?

Est-ce que des facteurs anatomo-fonctionnels de vulnérabilité sont identifiables chez des individus présentant un risque familial d'alcoolodépendance, en prenant en compte un certain nombre de facteurs de confusion, sur cerveau entier ? Les marqueurs de vulnérabilité et de protection coexistent-ils chez les sujets à risque d'addiction ? Ces marqueurs diffèrent-ils selon la nature du risque auxquels sont exposés les sujets ?

## B. Hypothèses

## 1) Hypothèses générales

Notre hypothèse est qu'il existe des marqueurs cérébraux qui sous-tendent la résilience et la vulnérabilité chez des sujets présentant des facteurs de risque à l'addiction, dans des régions fronto-striato-limbiques. Nous émettons l'hypothèse que la signature cérébrale de la résilience à l'addiction diffère selon la nature des risques auxquels sont exposés les individus. Par ailleurs, nous faisons l'hypothèse que des facteurs de risque psychologiques et environnementaux sont également présents dans ces deux groupes à risque.

## 2) Hypothèses spécifiques

Nous faisons l'hypothèse que l'arrêt spontané ou la réduction marquée d'une consommation multiple et régulière de substances est associée à des caractéristiques cérébrales, tels qu'une augmentation de volume de substance grise et/ou de fraction d'anisotropie dans des régions fronto-limbiques, que celles-ci préexistent, et ont une importance dans la prédiction de l'émergence de la résilience.

Nous faisons également l'hypothèse qu'une histoire familiale d'alcoolodépendance est associée à des réductions de volumes de substance grise dans des régions fronto-limbiques et des variations fonctionnelles dans le traitement de l'intensité d'une récompense, en prenant en compte plusieurs facteurs de confusion simultanément.

## C. Objectifs

### 1) Objectifs généraux

L'objectif de cette thèse est d'améliorer les connaissances sur la résilience et la vulnérabilité à l'addiction chez le jeune adulte exposé à des facteurs de risque variés à l'aide de l'IRM cérébrale structurelle et fonctionnelle. Nous utilisons un scanner à résonance magnétique 3T et une approche du cerveau entier dans les analyses d'IRM anatomique et fonctionnelle. Nous explorons également la présence de facteurs psychologiques, cognitifs et environnementaux.

## 2) Objectifs spécifiques

Dans une première étude, notre objectif principal est de comparer la morphométrie cérébrale en IRM anatomique et IRM de diffusion de sujets poly-consommateurs réguliers avec des sujets résilients et abstinents, à 14 et 19 ans. Nos objectifs secondaires sont (i) de comparer longitudinalement la maturation de la SG (ii) d'identifier les caractéristiques psychométriques liées à cette capacité et (iii) d'évaluer le poids des caractéristiques cérébrales et psychométriques mesurées à l'âge de 14 ans dans la prédiction de la résilience à 19 ans.

Dans une seconde étude, notre objectif principal est de comparer structure et activité cérébrale de sujets sains apparentés à des patients alcoolodépendants avec des sujets contrôles sans histoire familiale d'alcoolodépendance. La structure est étudiée en IRM anatomique et l'activité en IRM fonctionnelle dans une tâche de récompense (MID). Nous prenons en compte plusieurs facteurs confondants pouvant avoir un impact sur la structure cérébrale et le traitement des récompenses tels que les maltraitances précoces, les troubles psychiatriques et l'addiction à l'alcool ainsi que l'exposition prénatale à l'alcoolodépendance maternelle.



## Partie 2 : METHODOLOGIE

Les deux protocoles de recherche, IMAGEN et APPAL-RECCAP ont une méthodologie commune de neuroimagerie. Ces deux études ont abouti à la constitution des bases de données d'IRM acquises au sein de l'Unité INSERM 1000 « Imagerie et Psychiatrie ». Je décris d'abord les deux protocoles depuis l'objectif jusqu'à la formation des groupes, puis les méthodes communes d'imagerie notamment les étapes de prétraitement, et enfin les analyses statistiques effectuées sur les images exploitables et prétraitées.

### I. Bases de données

Les protocoles ont reçu un avis favorable des comités d'éthique en France et dans les différents pays impliqués. En France, cette recherche biomédicale a également été autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les bonnes pratiques cliniques ont été appliquées dans les études. Les procédures de recherche clinique ont été conduites en accord avec les principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki de 1964. Tous les participants ont signé un consentement éclairé après avoir reçu des informations complètes sur l'étude. Lorsque toutes les données ont été collectées et les cahiers d'observation complétés, le gel des bases de données anonymisées a précédé les saisies, traitements et analyses.

## A. Base de données IMAGEN

### 1) Description générale

Initié en 2007, le projet Européen **IMAGEN** (**IMA**ges et **GEN**es) est la première étude longitudinale multicentrique européenne incluant des adolescents en population générale, conjuguant données de neuro-imagerie, psycho-comportementales, psychopathologiques et génétiques (Schumann et al, 2010 ; <http://www.imagen-europe.com/><sup>11</sup>). Ce sont 2224 participants qui ont été initialement recrutés dans des collèges en classe de 4<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> et ont été évalués à 14 ans (*Baseline*) dans les huit centres investigateurs en Europe (Londres, Nottingham, Dublin, Berlin, Hambourg, Mannheim, Dresde et Paris). Ils ont été ré-évalués à 16 ans (*Follow-up 1*), 19 ans (*Follow-up 2*) et le suivi à 22 ans (*Follow-up 3*) est en cours. On compte 1345 participants ayant participé aux trois premiers volets (14, 16 et 19 ans). La comparabilité des protocoles dans les différents centres est assurée grâce à une standardisation optimale.

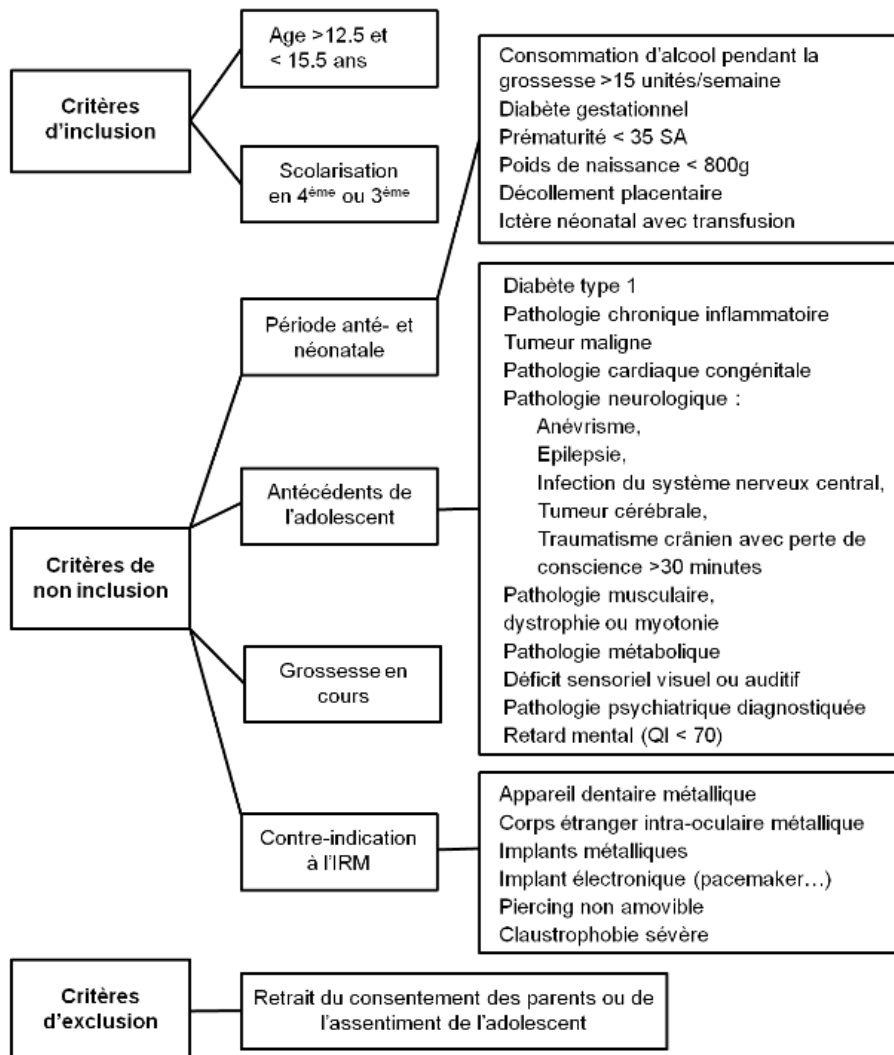
L'objectif principal de l'étude prospective IMAGEN est d'améliorer notre compréhension sur le développement à l'adolescence des addictions et des troubles psychiatriques pour mieux comprendre les facteurs biologiques et environnementaux qui peuvent influencer la santé mentale des adolescents. A partir des nombreuses données collectées depuis 2008 chez les participants et chez leurs parents, des sous-études sont menées par les équipes qui se partagent l'ensemble des données rassemblées et informatisées.

---

<sup>11</sup> Version française traduite par Irina Filippi et Jean-Luc Martinot

## 2) Population étudiée

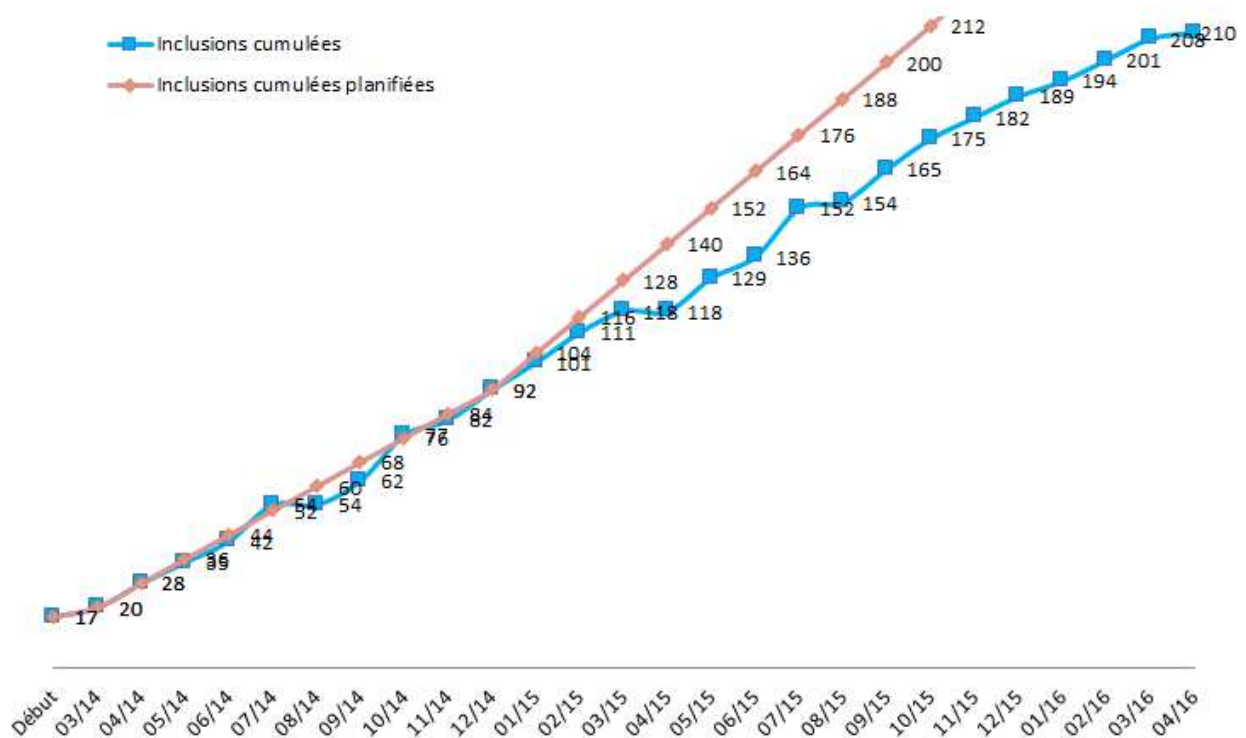
Les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion initiaux du projet IMAGEN sont détaillés dans l'article initial décrivant le projet (Schumann et al, 2010) et résumés dans la **Figure 13**. Les critères de non-inclusion à 14 ans comprenaient l'exposition prénatale à l'alcool, les antécédents de pathologies somatiques sévères et de blessures à la tête, les troubles neurodéveloppementaux majeurs et troubles psychiatriques, et les contre-indications IRM.



SA: Semaines d'aménorrhée; g: grammes; QI: Quotient Intellectuel.

**Figure 13** : Critères d'éligibilité à 14 ans dans IMAGEN. Extrait de Vulser 2016.

En tant qu'attachée de recherche clinique, j'ai recontacté les participants du centre Paris pour le *Follow-up 2*, organisé leur venue, participé à l'acquisition des données et suivi les évaluations jusqu'à la complétion du volet. Les critères d'inclusion étaient d'avoir participé au précédent volet depuis au moins 18 mois, d'avoir 18 ans, de signer un consentement éclairé et d'être affilié(e) à la sécurité sociale. Les critères de non-inclusion étaient les suivants : pathologies somatiques évolutives, trauma crânien, grossesse, contre-indications aux champs magnétiques. La **Figure 14** présente les inclusions planifiées (20% d'attrition depuis la *Baseline*) et réelles des participants IMAGEN du centre Paris au *Follow-up 2*.



**Figure 14** : Courbes des inclusions planifiées et réelles au *Follow-up 2* pour le centre Paris. A 19 ans, 210 participants ont participé aux évaluations au centre de recherche parisien, sur l'ensemble des centres investigateurs 1522 adolescents ont été ré-évalués.

### 3) Recueil des données

A chaque volet, les participants ont complété des questionnaires psychométriques et cliniques informatisés depuis leur domicile et sont venus dans les différents centres de recherche (sauf à 16 ans où seuls les participants de Paris et Dresde sont venus au centre de recherche). Sur place, ils ont complété une session de neuroimagerie, des tests neuropsychologiques, un entretien clinique, ainsi qu'un prélèvement génétique. Toutes les données des participants ont été anonymisées dans l'étude. Toutes les évaluations sont standardisées entre les centres et entre les volets. Elles sont répertoriées dans les procédures opératoires standardisées (SOP, *Standard Operating Procedure*). Ceci assure la meilleure comparabilité possible. Chaque semaine, les centres transmettent un tableau de suivi des inclusions au centre coordonnateur (Londres) et une téléconférence avec les attachés de recherche clinique de tous les centres est organisée pour un suivi optimal du recrutement.

#### *En ligne*

A chaque suivi, les questionnaires psychométriques informatisés sont complétés depuis le domicile *via* une plateforme d'auto-évaluation informatisée (John Rogers, Delosis®, (<https://www.delosis.com/psytools/overview.html>)). Selon le centre investigateur, les questionnaires sont en français, anglais ou allemand. Chaque participant se voit attribuer des identifiant et mot de passe personnels et anonymes. Les consignes pour la complétion sont les suivantes : ne pas être pressé(e), ni avec quelqu'un d'autre dans la pièce, ni en train d'écouter de la musique ou la télévision. Parmi d'autres nombreux questionnaires, voici ceux utilisés :

- Questionnaires sur les consommations de substances psychoactives

L'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test, Saunders et al, 1993) est une échelle clinique à 10 items qui évalue la consommation d'alcool (fréquence, quantité) et les conséquences néfastes pouvant en découler (**Annexe 7, p. 212**).

L'ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Drugs, [www.espad.org](http://www.espad.org)) collecte des informations concernant la consommation de substances licites et illicites sur la vie entière, dans l'année et dans le mois, en termes de quantité et de fréquence.

- Questionnaires sur les événements de vie

Le questionnaire sur les événements de vie (LEQ, *Life-Events Questionnaire*, Newcomb et al, 1981) est une échelle spécialement conçue pour l'adolescent qui comprend 39 items couvrant 7 domaines différents : la famille, la sexualité, l'autonomie, les comportements déviants, les déménagements, la misère et les événements graves. Pour chaque item, l'adolescent précise si la situation lui est déjà arrivée et quel a été son ressenti. Afin d'évaluer uniquement les événements de vie pouvant objectivement être considérés comme négatifs, 16 items d'événements de vie *négatifs* (**Annexe 8, p. 213**) ont été sélectionnés pour calculer un score d'EVN (Galinowski et al, 2015).

- Questionnaires de mesures psycho-sociales telles que des dimensions de personnalité.

Le NEO-FFI (*Neuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory*, Costa et McCrae 1995), dans sa version française validée (Rolland et al, 1998), se compose

de 60 items qui permettent de déterminer des scores de neuroticisme, extraversion, ouverture à l'expérience, agréabilité, caractère consciencieux. La SURPS (*Substance Use Risk Profile Scale*, Woicik et al, 2009) mesure les dimensions de sensibilité à l'anxiété, pensées négatives, impulsivité et recherche de sensations (**Annexe 9, p. 214**). La version réduite de l'Inventaire de Tempérament et Caractère (TCI-R, *Temperament and Character Inventory Revised*, Cloninger et al, 1993) explore parmi d'autres dimensions les scores d'excitabilité, impulsivité, extravagance, désordre et recherche de nouveauté.

### *Au centre de recherche*

Pour le centre Paris, les évaluations à 14 ans ont eu lieu à Neurospin (CEA Saclay) ; à 16 et 19 ans, les données ont été acquises au CENIR (CEntre de NeuroImagerie de Recherche de l'ICM – Institut du Cerveau et de La Moelle épinière, Hôpital Pitié-Salpêtrière). Les évaluations au centre de recherche comprennent une session d'IRM anatomique, fonctionnelle et de diffusion. Les participants sont également évalués sur les plans cognitifs et comportementaux par un neuropsychologue, à l'aide du CANTAB (Cambridge Cognition®) et de la *Time-Line Follow-Back* (TLFB) Interview qui permet d'examiner les consommations récentes (au cours des 30 dernier jours) d'alcool, de tabac, de cannabis, d'autres substances psychoactives, et de médicaments. Un entretien complet pour détecter la présence de troubles psychiatriques et addictifs (*The Mini-International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.)) est passé par l'investigateur depuis Baseline à Paris et désormais dans tous les centres depuis le début du *Follow-up 3*. Les participants étaient tous invités à passer une prise de sang

pour des analyses génétiques et épigénétiques (ou un échantillon salivaire pour des analyses génétiques).

#### 4) Formation des groupes d'intérêt

Dans IMAGEN, le traitement des données commence par la gestion de grands tableaux de données souvent issues de questionnaire dits « à tiroirs », contenant des données acquises à différents âges et de plusieurs centaines/milliers de volontaires se prêtant à la recherche. Ensuite, des trajectoires de consommation de substances ont été établies afin d'extraire les trajectoires d'usage de substances multiples et de former nos groupes d'intérêt.

##### *Gestion de grands tableaux de données*

D'un point de vue méthodologique, la gestion des « valeurs manquantes » est première. Le principe des questionnaires « à tiroirs » est de dérouler la suite des questions si l'information précédente est à préciser. Dans le cas contraire le questionnaire se termine car les questions suivantes seraient inappropriées. Toutes les questions ne sont pas posées à tous les participants ce qui génère des valeurs manquantes. L'opération consiste donc à repérer les variables concernées pour rétablir des valeurs *de facto* nulles à certaines questions non posées.

- Dans l'AUDIT, la première question est : « A quelle fréquence consommes-tu des boissons contenant de l'alcool ? ». Lorsque le participant répond « Jamais » à cette première question, le questionnaire se termine. Alors les questions suivantes (ex : « Combien de verres bois-tu un jour ordinaire où tu bois de l'alcool ? ») ne sont pas posées et cela engendre des valeurs manquantes. Dans cet exemple, les réponses



aux autres variables déroulantes sont également nulles, tout comme le score total que nous utilisons.

- Dans l'ESPAD. Pour le tabac, la première question est : « Au cours de ta vie, combien de fois as-tu fumé des cigarettes ? ». Les questions suivantes, concernant des périodes de temps plus réduites, ne sont pas posées à un participant qui a répondu « aucune » sur vie entière. Elles sont affichées comme manquantes, alors que les réponses sont également nulles (consommation sur l'année, le mois). De la même façon, pour le cannabis, une réponse négative relative aux occasions d'en consommer dans la *vie entière* est à reporter pour les occasions dans l'année et le mois.

### *Classification des consommations*

Les réponses dans l'AUDIT et ESPAD ont été utilisées pour homogénéiser des « niveaux » d'usage communs à l'alcool, au tabac et au cannabis : «0» pour jamais ; «1» usage occasionnel ; «2» usage régulier, «.» valeur manquante (le participant n'a pas du tout complété le questionnaire).

*Alcool.* Nous utilisons le score AUDIT total car son interprétation clinique est largement utilisée (Saunders et al, 1993). Ce score nous a permis de classer la consommation d'alcool. Si ce score = 0, le niveau de consommation est classé «0» ; un score entre 1-6 pour les filles et 1-7 pour les garçons, niveau «1» ; >6 pour les filles et >7 pour les garçons, niveau «2».

*Tabac.* La question de l'ESPAD « au cours des 30 derniers jours, combien de fois as-tu fumé des cigarettes ? » propose 6 choix de réponses dans ce questionnaire : (0) aucune ; (1) moins d'une cigarette par semaine ; (2) moins d'une par jour ; (3) 1 à 5 par jour ; (4) 6 à 10 par jour ; (5) 11 à 20 par jour et (6) plus de 20 par jour. La classification harmonisée que l'on a choisie confère la valeur «0» pour aucune

cigarette; «1» entre une cigarette par semaine et une par jour; «2» usage quotidien d'une à plus de vingt cigarettes par jour.

*Cannabis.* La question de l'ESPAD « Au cours des 12 derniers mois, combien de fois as-tu pris du cannabis (shit, joint, hashish, marijuana) ? » offre la possibilité de répondre en nombre de prises de 0 à  $n$  (0 ; 1-2 ; 3-4, etc). De la même manière que pour l'alcool et le tabac, nous avons classé la consommation en trois niveaux : «0» pas de consommation, «1» entre une et trois occasions, «2» quatre ou plus.

### *Modélisation des trajectoires*

Ces niveaux de consommation homogénéisés ont été définis pour chaque adolescent et à chaque suivi dans le temps. En appariant les mesures quantitatives d'un même participant à chacun des trois temps d'évaluation (à 14, 16 et 19 ans), il a été possible d'extraire des parcours de consommation constituant une variable catégorielle synthétique qui résume l'évolution de la consommation de chacun des sujets : 3 dates => 3 chiffres qui constituent une donnée individuelle. Par exemple, une absence de consommation de cannabis à 14 ans, puis une consommation occasionnelle à 16 et à 19 ans, se traduit par un parcours de consommation « 0.1.1 ». Cette approche méthodologique permet de modéliser, sur base de variables psychométriques, des trajectoires de consommation longitudinales<sup>12</sup>. Ainsi, des indices de consommation d'alcool, tabac et cannabis étaient disponibles à chaque suivi et pour chaque participant.

Les participants ayant des réponses incohérentes lors d'un même temps d'évaluation (ex : à 14 ans, le participant a répondu avoir consommé dix fois de l'alcool au cours de

---

<sup>12</sup> *Méthodologie mise au point par Christian Massot, biostatisticien de l'U1000.*

l'année précédente mais aucune consommation d'alcool vie entière) et inter-temps (ex : à 14 ans, le participant a répondu avoir consommé de l'alcool 10 fois durant sa vie et, à 16 ans, aucune consommation d'alcool au cours de sa vie) ont été exclus (n=72).

### *Groupes de participants*

Les participants ayant les mêmes tendances de trajectoires de consommations ont été regroupés :

#### (i) Les abstinents

Ces participants n'ont jamais consommé de tabac, de cannabis et d'alcool (ou alcool occasionnellement) : pour l'alcool n=846 (trajectoires 000, 010, 100, 110, 101, 011, 111, .11, 001), le tabac n=732 (trajectoires .00, 000), et le cannabis n=722 (trajectoire 000). Des participants abstinents/petits buveurs *pour les trois substances* ont fourni le premier groupe d'intérêt : **les (poly)abstinents (n=460)**.

#### (ii) Les usagers persistants

Les usagers persistants ont eu un usage régulier à 19, et ce depuis 14 ou 16 ans : pour l'alcool n=382 (trajectoires 12, 112, 122, 012, 022, 222, 212), le tabac n=207 (trajectoires 022, .22, 122, 012, 222, 112, 212), et le cannabis n=220 (trajectoires 011, 012, 022, 122, 111, .12, 112, .22, 222). Des usagers persistants pour au moins deux substances (alcool et tabac, alcool et cannabis, tabac et cannabis, ou les trois) ont fourni le deuxième groupe d'intérêt : **les poly-consommateurs (n=193)**.

#### (iii) Les résilients

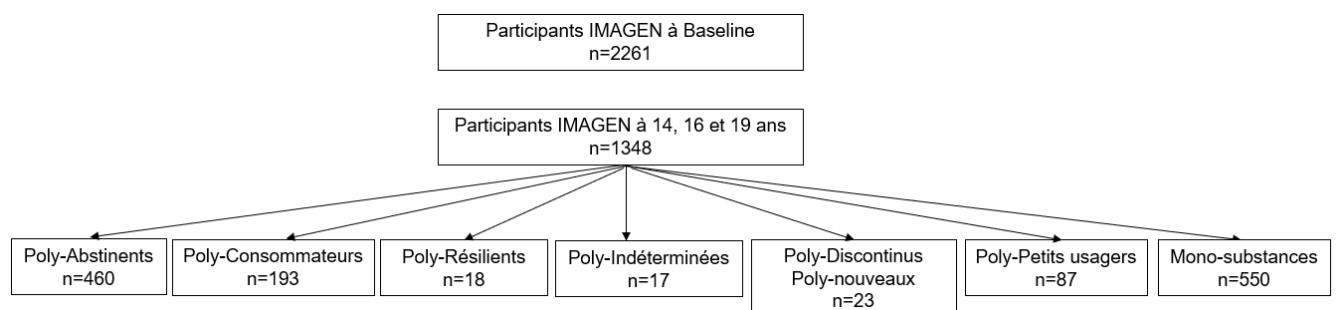
Les résilients étaient des usagers réguliers ayant arrêté ou réduit à un usage occasionnel à 19 ans : pour l'alcool n=88 (trajectoires 021, 121, 120, 211, 221), le tabac n=48 (trajectoires 110, 220, 020, 120, 200, 100, 121, 021, 221), et le cannabis n=43 (trajectoires 020, 120, 220, 210, 200, 110, 021, 121, 21, 221). Les résilients pour au

moins deux substances (alcool et tabac, alcool et cannabis, tabac et cannabis, ou les trois) représentaient le troisième groupe d'intérêt : **les (poly)résilients (N=18)**.

(iv) Les autres trajectoires

Trois autres groupes ont été détectés mais ne font pas l'objet de la présente recherche. Il y avait des consommateurs discontinus et nouveaux pour l'alcool n=25 (trajectoires 102, 002), le tabac n=125 (trajectoires 102, 201, 202, 002), et le cannabis n=103 (trajectoires 102, 201, 202, 002) ; des petits utilisateurs pour le tabac n=313 (trajectoires 102, 201, 202, 002) ; des petits utilisateurs pour le tabac n=313 (trajectoires 102, 201, 202, 002) ; des petits utilisateurs pour le tabac n=313 (trajectoires 102, 201, 202, 002) ; des petits utilisateurs pour le tabac n=313 (trajectoires 102, 201, 202, 002) ; des petits utilisateurs pour le tabac n=313 (trajectoires 102, 201, 202, 002) ; et des trajectoires indéterminées (à cause des données manquantes dans le temps) n=23 pour l'alcool, n=18 pour le tabac et n=26 pour le cannabis.

Un certain nombre de sujets n'ont pas été gardés (**Figure 15**) puisque les groupes d'intérêt étaient basés sur des trajectoires d'usage de multiples substances donc les participants n'ayant pas de trajectoires communes à au moins deux substances ont été exclus, et également les trajectoires discontinues, les nouveaux consommateurs (à 19 ans), les "petits" usagers pour le tabac et le cannabis, ainsi que les trajectoires indéterminées (n'ont pas participé à tous les volets ce qui rend impossible la lecture de la trajectoire) ont également été mises de côté.



**Figure 15** : Effectifs des trajectoires poly-substances et mono-substances. Nous avons travaillé sur les groupes de poly-abstinentes, poly-consommateurs et poly-résilients

## B. Base de données APPAL-RECCAP

### 1) Description générale

Le projet **APPAL - RECCAP** (**APP**arentés **AL**cool - **Re**cherche d'**End**ophénotypes **C**érébraux et **C**ognitifs chez des **A**pparentés au Premier degré de patients alcoolo-dépendants) visait à identifier des marqueurs cérébraux et cognitifs de vulnérabilité à l'alcoolodépendance chez des parents au premier degré de sujets alcoolodépendants, eux-mêmes sains avec consommation d'alcool limitée ou inexistante de manière à éviter les effets neurotoxiques de l'alcool sur le cerveau, et n'ayant pas été confrontés à un usage pathologique au cours de leur vie. Il s'agit d'une étude cas *versus* témoin, rétrospective menée de manière prospective.

### 2) Population étudiée

Les participants ont été recrutés dans le Service de Psychiatrie et d'Addictologie de l'Hôpital Corentin Celton (Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France). Les **critères d'inclusion** étaient les suivants : hommes ou femmes âgés de 18 à 35 ans, de langue maternelle française (en raison des tests cognitifs), droitiers (évalués par le test d'Edinburgh) et ayant donné leur accord de participation par écrit. Les deux groupes qui composent l'échantillon ne présentaient ni troubles psychiatriques majeurs ni diagnostic d'abus ni de dépendance à l'alcool<sup>13</sup>.

---

<sup>13</sup> D'après la DIGS, selon les critères de classification internationale du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, DSM IV-TR (APA 2000).

Le premier groupe avaient au moins deux apparentés alcoolodépendants<sup>14</sup> au premier degré (parents, enfants) ou au deuxième degré (grands-parents, petits-enfants, fratrie) dont nécessairement le père puisque l'héritabilité à l'alcoolodépendance est spécialement paternelle (McGue et al, 2001) et excluant la mère pour prévenir l'exposition fœtale à l'alcoolodépendance maternelle. Le second groupe était composé de témoins sains sans antécédent familial d'alcoolodépendance ni au premier ni au second degré et appariés selon l'âge, le genre et le niveau d'études aux apparentés.

Dans l'objectif d'identifier des déterminants cérébraux et cognitifs de la vulnérabilité à l'alcoolodépendance plutôt que ceux liés à l'alcool *per se*, les **critères de non-inclusion** suivants étaient vérifiés pour tous les participants d'après l'interview clinique<sup>13</sup> : dépendance ou abus, actuels ou passés, à l'alcool ou à une autre substance hors tabac selon DSM IV-TR ; consommation, sur la semaine écoulée, de plus de 3 prises d'alcool ou plus de 6 verres d'alcool pour les femmes et de plus de 9 verres d'alcool pour les hommes, dans la mesure où cette consommation est représentative de la consommation habituelle du sujet ; au moins un épisode de *binge drinking* sur l'année écoulée et/ou plus de 10 épisodes sur la vie entière; usage de cannabis au cours des 3 derniers mois ; traitement par des psychotropes ou des substances connues pour leur action sur le système nerveux central, au cours des 6 mois précédant l'inclusion. D'autres critères de non-inclusion étaient respectés : exposition à une maltraitance infantile sévère à extrême (CTQ score > 69, Childhood Trauma Questionnaire, Bernstein et Fink 1998); schizophrénie et autres troubles psychotiques d'évolution chronique et troubles bipolaires, diagnostic d'un épisode thymique au cours des 6 mois précédant l'inclusion selon le DSM IV-TR ; présence de

---

<sup>14</sup> D'après la FISC, selon les critères de classification internationale du DSM III-R.

toute pathologie cliniquement significative ou instable ; pathologie organique affectant le système nerveux central (pathologies démentielles, retard mental (QI inférieur à 85), syndrome d'alcoolisme fœtal, prématurité de plus de 3 semaines, souffrance fœtale périnatale, antécédents de traumatisme crânien avec perte de connaissance et/ou ayant nécessité une hospitalisation, antécédents de méningo-encéphalite), antécédents périnataux connus. Egalement n'étaient pas éligibles les volontaires présentant des déficiences sensorielles (vision et audition) non corrigées, participation actuelle, période d'exclusion concomitante, ou participation au cours des 3 mois qui précèdent l'inclusion à toute autre étude biomédicale, notamment essai clinique et étude sans bénéfice individuel direct (consultation du fichier national) ; absence d'une couverture sociale et contre-indications à l'IRM.

### 3) Recueil des données

Dans le service de Psychiatrie et d'Addictologie de l'Hôpital Corentin Celton, les volontaires ont été évalués sur les plans suivants : histoire familiale de troubles psychiatriques et addictifs, clinique, psychométrique, et neuropsychologique. Les évaluations ont été réalisées en face-à-face. L'âge, le genre et le nombre d'années de scolarité ont également été collectés. Les données d'imagerie structurelles et fonctionnelles ont été acquises par l'Unité INSERM 1000 au CENIR (<http://cenir.org/>).

#### *Données cliniques*

- *Diagnostic Interview for Genetic Studies* (DIGS)

Les troubles psychiatriques de l'Axe I (troubles cliniques majeurs) et l'abus / la dépendance à l'alcool ou à d'autres substances psychoactives ont été évalués à l'aide

de la DIGS établie d'après les critères du DSM-IV-TR. Cet entretien semi-structuré traduit et validé dans sa version française permet d'évaluer les troubles psychiatriques sur la vie entière et les prises de substances d'abus.

- *Family Informant Schedule and Criteria (FISC)*

Les antécédents familiaux d'alcool-dépendance ont été examinés en utilisant la FISC qui recueille des informations sur les troubles psychiatriques sur la vie entière, dont l'alcool-dépendance, dans la famille des participants (Chapman et al, 1994) d'après les manifestations cliniques du DSM-III-R.

*Données psychométriques*

- Questionnaire de traumatisme dans l'enfance

L'exposition à la maltraitance a été évaluée à l'aide du questionnaire sur les traumatismes vécus dans l'enfance (CTQ, *Childhood Trauma Questionnaire*, Bernstein et Fink 1998). La version française du CTQ à 28 items a été validée (**Annexe 10, p. 215**). Elle permet d'évaluer cinq différentes formes de maltraitance : négligence émotionnelle, négligence physique, abus émotionnel, abus physique et abus sexuel. Chaque item est quantifié sur une échelle de Likert en cinq points (de 1 « jamais vrai » à 5 « très souvent vrai »). Il y a également 3 items qui explorent l'éventuel déni du participant face à son histoire. La maltraitance est cotée de nulle à minimale, de faible à modérée, de modérée à sévère, ou de sévère à extrême.

- Echelle de recherche de sensations

Un score de recherche de sensations a été évalué à l'aide de l'échelle V de Zuckerman (Loas et al, 2001). Ce questionnaire d'auto-évaluation à 40 items explore quatre



dimensions de la recherche de sensations : le goût pour l'aventure ou les situations dangereuses, le non-respect des conventions sociales ou désinhibition, la recherche de nouveauté ou d'expériences nouvelles, et l'intolérance à l'ennui.

- Echelle d'impulsivité de Barratt (BIS 11)

L'impulsivité a été évaluée avec l'échelle d'impulsivité de Barratt (BIS 11, Barratt Impulsiveness Scale version 11, Baylé et al, 2000). Ce questionnaire d'auto-évaluation comprend 30 items dans sa version française validée et évalue trois facteurs de second ordre : impulsivité attentionnelle (attention et instabilité cognitive dans des tâches intellectuelles), impulsivité motrice (dimension comportementale de l'impulsivité), et difficultés de planification (concernant le mode de fonctionnement global par rapport à la notion d'avenir).

### *Données neuropsychologiques*

- Test de Hayling

Le test de Hayling se décompose de deux parties (Burgess et Shallice 1996). Dans la partie A, le participant doit compléter les phrases inachevées en utilisant le mot le plus approprié (ex : Londres est une belle « VILLE »). Au contraire, dans la partie B, le participant doit compléter la phrase par un mot n'ayant aucun lien sémantique avec la phrase, un mot incongruent (ex : Il a posté sa lettre en oubliant de mettre un « CISEAU »). Les mesures sont le temps de latence de la réponse (limité à 30 secondes) et le nombre d'erreurs commises à la partie B. Le score total maximal pour cette dernière partie est de 45 points et le score minimal de 0 point. Plus le score est élevé moins la performance est bonne.

- Test d'inhibition informatisé Go/No-Go

Les stimuli Go et No-Go étaient toujours précédés d'un stimulus de fixation apparaissant au centre du moniteur. Les cercles qui apparaissaient dans les coins en haut à droite et en bas à gauche servaient de stimuli de Go, auxquels les participants devaient répondre en appuyant sur un bouton le plus rapidement possible. Les stimuli No-Go, pour lesquels les participants devaient inhiber leur réponse, apparaissaient dans les coins en haut à gauche et en bas à droite. L'expérience consistait en une phase de pratique et une phase d'enregistrement. La phase pratique, non enregistrée, et la phase de test comprenaient, toutes deux, vingt essais Go et vingt essais No-Go. Les détails de cette tâche ont été précédemment décrits (Kamarajan et al, 2005). Notre variable dépendante était le nombre d'erreurs lors du test.

#### 4) Formation des groupes d'intérêt

Au total, 97 participants ont été inclus dans l'étude. 91 participants remplissaient les critères d'éligibilité, les 6 autres présentaient un critère non rempli (ex : histoire familiale à deux apparentés alcoolodépendants ; contre-indication IRM (un grand tatouage noir pouvant contenir de l'encre ferromagnétique)). Il restait 46 apparentés et 45 contrôles.

## II. Méthodes d'imagerie

Dans IMAGEN, les examens IRM des participants ont été effectués sur des appareils à 3 Tesla de trois fabricants (Siemens, Philips, General Electrics) situés dans les **plateformes d'imagerie à 14 et 19 ans**. Ces travaux de thèse n'utilisent pas les données acquises à 16 ans qui ont été acquises dans deux centres uniquement, à Paris et Dresde.

Pour les participants IMAGEN *Follow-up 2* du centre Paris et APPAL-RECCAP, les mêmes séquences IRM (anatomique, fonctionnelle et de diffusion) ont été acquises sur la machine Siemens Trio du Cenir (antenne 12 canaux), avec une partie des participants IMAGEN *Follow-up 2* scannés sur son upgrade Prisma (antenne 64 canaux) à partir d'avril 2015. Les fichiers de sortie sont sous les formats DICOM et NIfTI, ce-dernier étant utilisé pour le prétraitement des images.

Le logiciel *Statistical Parametric Mapping* version 12 (SPM12, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12), Wellcome Trust Center for Neuroimaging, University College London, Royaume-Uni), extension de Matlab®, largement utilisé en neuroimagerie et ayant évolué au fil des versions (Ashburner 2012), est utilisé pour les étapes de prétraitement automatisées et les analyses statistiques des images structurelles et fonctionnelles.

Le logiciel *FMRIB Software Library* version 5 (FSL5.0.9, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>, Wellcome Centre Integrative Neuroimaging, Oxford, Royaume-Uni), est utilisé pour effectuer le contrôle-qualité (QC ou *Quality control*) visuels des images, ainsi que pour les étapes de prétraitement et les analyses statistiques des images d'IRM de diffusion.

## A. IRM anatomique

### 1) Acquisition

Les images anatomiques du cerveau pondérées en T1 ont été obtenues à l'aide d'une séquence MPRAGE (*Magnetization Prepared RApid Gradient Echo*<sup>15</sup>) acquise en suivant le premier protocole du *Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI, <http://adni.loni.usc.edu/>). Les paramètres d'acquisition des images anatomiques étaient similaires pour APPAL-RECCAP et les 8 centres IMAGEN.

Les paramètres séquence : 3D sagittale, Temps de répétition (des impulsions des radiofréquences) TR= 2,3s, Temps d'écho TE=2,8ms, TI = 900ms, Angle de rotation 8°, Matrice 256x256, Nombre de coupes : 160, Taille des voxels : 1,1mm x 1,1mm x 1,1mm, Durée totale=554s.

En sortie, un volume par sujet. En T1, les milieux les plus riches en protons apparaissent en noir (le liquide céphalo rachidien), et ceux qui contiennent le moins de proton en blanc (la graisse). La résolution millimétrique (1,1mm<sup>3</sup>) est le standard dans les études de morphométrie cérébrale.

### 2) Contrôle-qualité

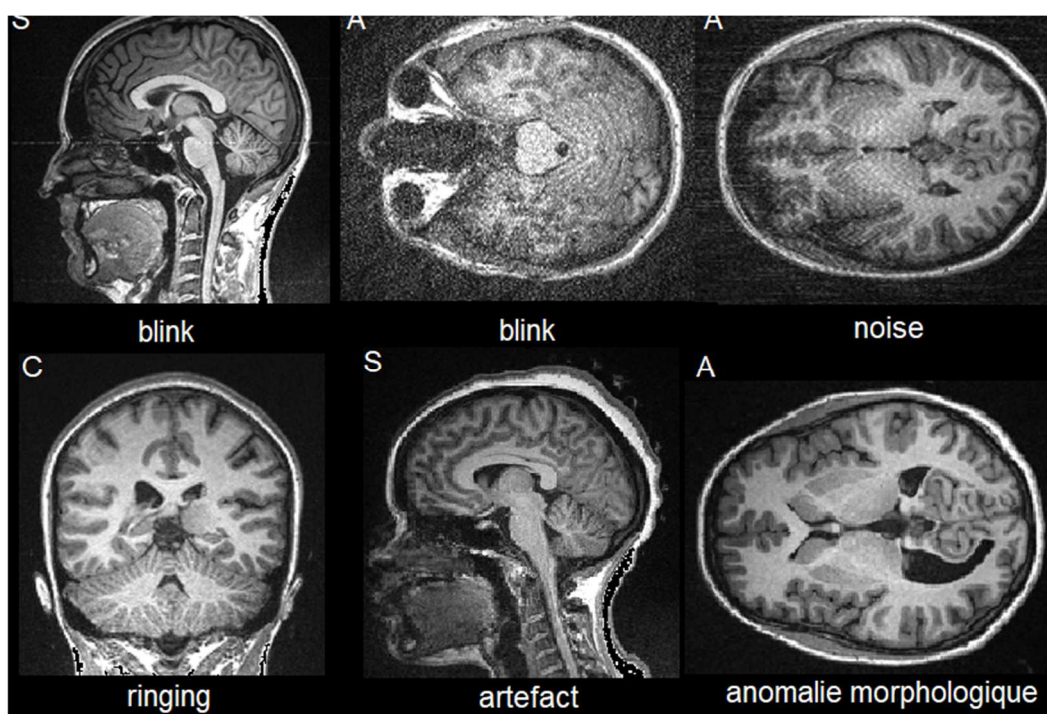
L'examen visuel de chaque image native est effectué sur l'ensemble des données anatomiques dans les trois plans de l'espace (sagittal, coronal, axial) afin de séparer les images exploitables des non-exploitable. Un protocole a été mis en place avec les critères suivants évalués à différents degrés (0 à 3 en nombre entier pour intensité ou 0/1 pour absence/présence) pour évaluer de façon homogène chaque image :

---

<sup>15</sup> Appellation des constructeurs

- mouvements des yeux
- niveau de bruit
- mouvements de la tête
- présence d'un artefact image : mauvais cadrage du cerveau lors de l'acquisition, présence d'objets métalliques (barrettes, lunettes) ou d'objets provoquant des artefacts (rajouts capillaires).
- présence d'une anomalie morphologique : larges ventricules, agénésie partielle d'un lobe, kyste.

Des exemples d'images cotées au QC sont donnés dans la **Figure 16**. Dans IMAGEN ce travail a été fait en double aveugle à chaque volet de l'étude (9,5% d'images éliminées en moyenne). J'ai participé à celui d'IMAGEN *Follow-up 2* sur base entière, et effectué celui de APPAL-RECCAP.



**Figure 16** : Exemples d'images natives cotées au contrôle-qualité. Coupe Sagittale (S), Axiale (A) ou Coronale (C) ; blink (mouvements des yeux), noise (bruit), ringing (mouvements de tête), artefact (rajouts capillaires), et anomalie morphologique.

### 3) Prétraitement

Les mêmes étapes de prétraitement ont été appliquées sur les images APPAL-RECCAP et IMAGEN (de 19 et 14 ans) utilisés dans ce travail de thèse. Avec SPM12, les trois étapes clés du prétraitement informatisé étaient (i) la segmentation tissulaire avec normalisation spatiale (ii) la modulation et (iii) le filtrage.

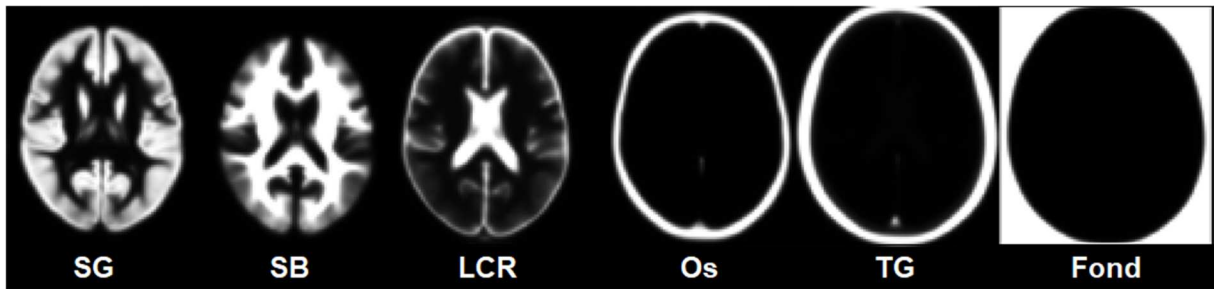
Après chaque étape de prétraitement, des QC visuels sont réalisés.

#### (i) Segmentation tissulaire et normalisation spatiale

Ces deux étapes sont combinées dans SPM12. D'après la méthode d'Ashburner et Friston (2000), les images ont été segmentées et normalisées spatialement à l'aide de cartes de probabilité tissulaires<sup>16</sup> de substance grise (SG), substance blanche (SB), liquide céphalorachidien (LCR), os, graisse ou tissu mou, et « le reste de l'image » (fond). Un ajustement est fait itérativement entre les intensités de voxel des images et celles des cartes de probabilité tissulaire (TPM, *Tissue Probability Maps*) (**Figure 17**) dans le référentiel MNI (Institut Neurologique de Montréal, <http://brain-development.org/ixi-dataset/>) par transformation affine (translation, rotation). A chaque itération, les opérations de normalisation, segmentation tissulaire, et correction des inhomogénéités de champ / variations d'intensité (parmi les corrections de biais) sont combinées. Les images écrites sont divisées en voxels isotropes de 1 mm<sup>3</sup>.

---

<sup>16</sup> *Le terme « tissu » est utilisé ici mais il doit être distingué du « tissu » nerveux en sens histologique. L'utilisation de la théorie bayésienne et de modèles a priori suppose la connaissance des différentes classes.*



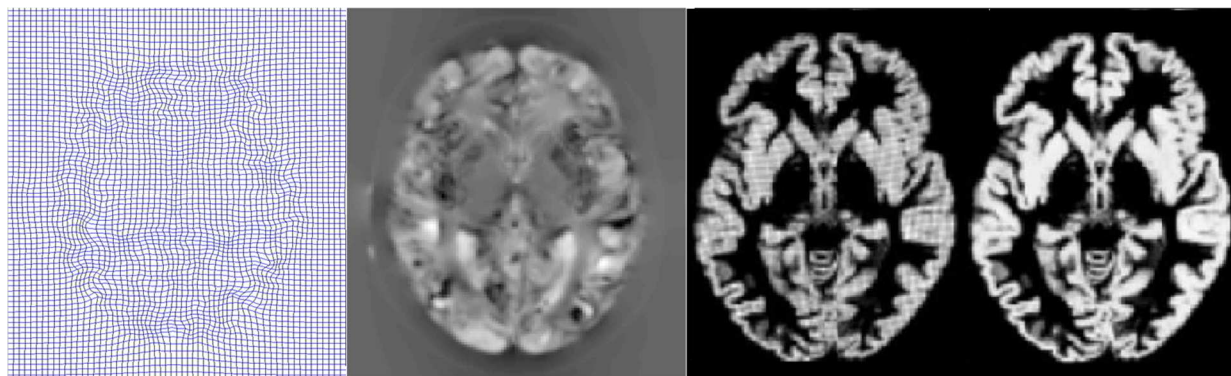
**Figure 17** : Cartes de probabilités tissulaires adultes, fournies par SPM12. Les six cartes de référence permettent la normalisation spatiale et la segmentation des images sont : SG, Substance grise ; SB, Substance blanche ; LCR, Liquide céphalorachidien ; Os ; TG, Tissus graisseux ; Fond ou « le reste de l'image ».

(ii) Modulation

Les cartes de SG, SB et LCR ont été modulées afin de préserver le *volume* des structures cérébrales après normalisation spatiale, pour garder les niveaux de signal initiaux en dépit des déformations issues de la normalisation spatiale.

Les champs de déformations générés par l'étape de normalisation sont transformés en déterminants jacobiens encodant le volume relatif. Les déterminants jacobiens sont multipliés aux intensités de signal des cartes normalisées segmentées. Cette étape de modulation peut être automatisée dans SPM12 ou effectuée manuellement comme dans APPAL-RECCAP (**Figure 18**).

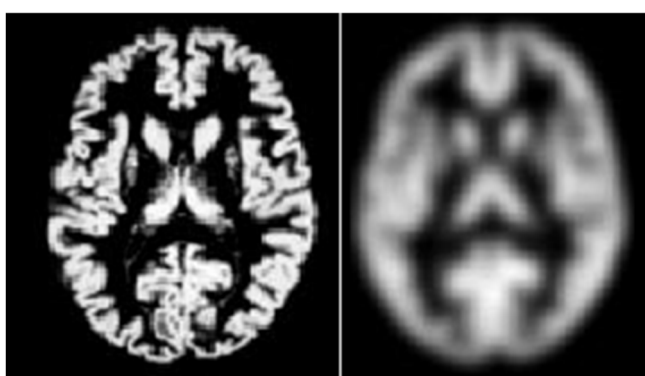




**Figure 18** : Champs de déformation, déterminants Jacobiens, et images de substance grise modulées automatiquement (SPM12) et manuellement (Matlab). Les deux images de gauche sont extraites du powerpoint de John Ashburner, Londres, Mai 2015.

(iii) Filtrage

Le filtrage spatial des images est utilisé pour s'affranchir des décalages issus de la normalisation (Good et al, 2001) et améliorer le ratio signal sur bruit. Le filtrage consiste à appliquer un filtre de Gauss à l'image par une convolution, c'est-à-dire moyenniser chaque voxel avec la somme pondérée de ses voisins. La pondération est définie par un noyau gaussien et la taille de la Gaussienne est donnée par la largeur à mi-hauteur du maximum du pic (*Full Width at Half Maximum*, FWHM). Ici un filtre Gaussien de largeur à mi-hauteur de 10mm a été appliqué sur les images comme illustré dans la **Figure 19**.



**Figure 19** : Image de substance grise modulée (à gauche) et modulée filtrée (à droite) avec un filtre gaussien d'une largeur à mi-hauteur de 10 mm dans SPM12.



#### 4) Contrôle-qualité post-traitement

Après les étapes de prétraitement, l'extraction des volumes de SG, SB et LCR et des covariances est effectuée pour une détection des volumes aberrants, ainsi que pour le calcul du volume total intracrânien. C'est un contrôle-qualité post-traitement automatisé, effectué avec le logiciel R. La bibliothèque « *mvoutlier*<sup>17</sup> » permet la détection des données aberrantes en distinguant les valeurs extrêmes d'une distribution normale des valeurs issues d'une distribution différente (Filzmoser et al, 2005) sur les volumes segmentés. Nous avons appliqué une détection sur les covariances voxel-à-voxel. Les covariances ont été calculées à l'aide de l'outil « *check sample homogeneity*<sup>18</sup> » qui calcule l'écart-type par la somme de la distance au carré de chaque image à partir de la moyenne de l'échantillon, sur les volumes normalisés segmentés. Ces covariances sont ensuite testées à l'aide de la bibliothèque « *extremevalues*<sup>19</sup> » pour détecter les valeurs aberrantes, en cherchant les observations dont les résidus sont sous l'intervalle de confiance (<2 déviations standards (SD)).

## B. IRM fonctionnelle

### 1) Acquisition

La séquence d'IRMf est de type Echo Planar Imaging (EPI) avec un design « *event-related* » (et non « *block* »).

---

<sup>17</sup> <https://cran.r-project.org/web/packages/mvoutlier/mvoutlier.pdf>

<sup>18</sup> <http://www.neuro.uni-jena.de/vbm/check-sample-homogeneity/>

<sup>19</sup> <https://cran.r-project.org/web/packages/extremevalues/extremevalues.pdf>

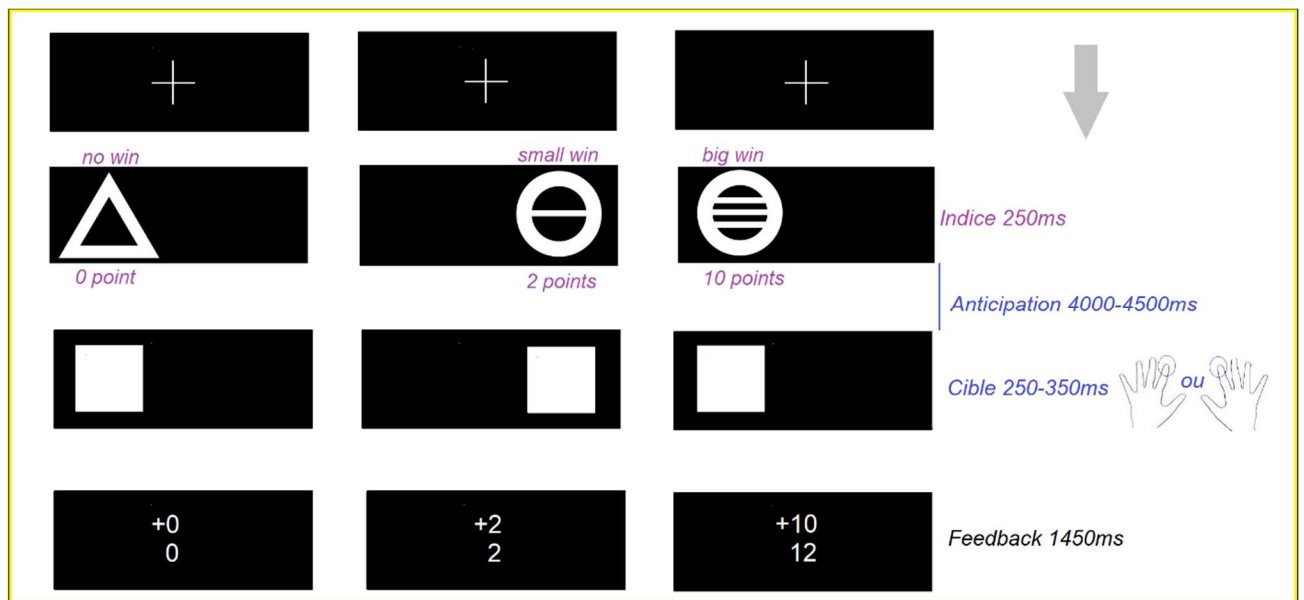
Les paramètres séquence : 40 coupes axiales (cranio-caudales) séquentielles descendantes parallèles à la ligne reliant les commissures antérieure et postérieure, épaisseur de coupe : 2,4mm, 191 volumes, TR=2,20s, TE=30ms, Angle de rotation 75°, Matrice 64x64, Champ de vue 192x192, Taille des voxels : 3.4 x 3.4 x 2.4 mm, Durée totale=427s.

Contrairement à l'IRM anatomique qui génère en sortie un volume unique, l'IRMf acquiert un grand nombre de volumes pour un même participant (ici, 191) pour lequel les changements de signal BOLD sont étudiés au fil du temps. Ce sont donc 40 coupes qui sont acquises au cours d'un TR c'est-à-dire en 2,2 secondes. 40 coupes sont acquises pour chacun des 191 volumes donc l'acquisition dure  $2,2s \times 191 = 420,2s$ . Le boîtier NordicNeuroLab (NNL) synchronise dans le temps le lancement de la séquence et de l'acquisition. Les premiers balayages (6s) sont intrinsèquement non acquis en raison des variations d'intensité liées au contraste « T1ish » issu de la séquence qui précède, alors la durée séquence est de 427s.

La présentation visuelle des stimuli utilisés au cours de l'IRMf a été réalisée avec le matériel NNL comportant système optique (« lunettes ») adaptables pour chaque sujet et deux poignées-réponse compatibles avec l'IRM, pour les réponses manuelles.

Nous avons utilisé une version modifiée de la tâche de retard incitatif monétaire ou MID (Knutson et al, 2000) qui n'impliquait pas d'essai avec perte de point. Cette tâche affichait des séquences d'indices, de cibles et de phases de feedback. L'indice indiquait le montant du gain et les participants étaient invités à répondre quand la cible apparaissait, environ 4s après l'indice, puis le feedback de 1,45s informait les participants de la victoire de l'essai et du score accumulé (**Figure 20**). La tâche

comportait 42 essais (14 essais à 0 point (pas de gain), 14 essais à 2 points (petit gain) et 14 essais à grand gain (10 points)) avec un algorithme adaptatif dans lequel la durée cible commençait à 250 ms et augmentait de 10 ms si la performance cumulative à l'essai actuel (moyenne des essais des trois conditions) était inférieure à 66,67% (jusqu'à un maximum de 350 ms) et diminuait de 10 ms si la performance cumulée était supérieure à 66,67%. Les participants ont été entraînés à l'extérieur du scanner pour atteindre chaque cible. Avant de commencer la tâche dans l'IRM, il leur est rappelé de ne pas bouger la tête et de se concentrer : « attention, nous allons commencer dans quelques instants » de façon standardisée.



**Figure 20** : La version modifiée de la Monetary Incentive Delay (MID) task. La tâche est composée de 42 essais (14x3). Chaque essai débute par une croix de fixation puis un indice indiquant de quel côté va apparaître la cible en suivant et combien de points le sujet gagnera s'il touche la cible. Après un délai d'anticipation, la cible apparaît et le sujet doit appuyer le plus rapidement possible sur le bouton réponse gauche ou droit, selon le côté de l'écran où apparaît la cible. Pendant la phase de feedback, le nombre de points gagnés à l'essai s'affiche (après un « + ») ainsi que la somme totale des points accumulés au cours de la tâche.

## 2) Contrôle-qualité

Un premier contrôle qualité visuel a été effectué sur les acquisitions fonctionnelles. Pour cela, nous avons reconstruit une image 4D en format NIfTI d'après les 191 volumes DICOM natifs en 3D. Le film 4D est attentivement observé dans les trois plans de l'espace. Les critères de contrôle-qualité des images fonctionnelles, en plus d'un nombre de volumes anormal, étaient les suivants : présence d'une anomalie morphologique, troncature de l'image, anomalie de signal (bruit, *spikes*), artefact majeur, mouvement brusque important.

## 3) Prétraitement

Les étapes de prétraitement et les analyses statistiques sont effectuées avec le logiciel SPM12. Le prétraitement est individuel et se déclinait ainsi : (i) Correction temporelle (ii) Correction spatiale (iii) Normalisation spatiale dans l'espace MNI (iv) Filtrage spatial. Nous n'avons pas appliqué de recalage avec l'image T1 pour ne pas apporter de déformations supplémentaires. Après chaque étape de prétraitement, des QC visuels sont effectués.

### (i) Correction temporelle

Le recalage temporel intra-sujet des 40 coupes descendantes (et séquentielles) acquises pendant chaque TR est effectué. (Ici : 40, 39, 38... 2, 1 avec coupe de référence 40).

### (ii) Recalage spatial

Le recalage spatial intra-sujet des 191 volumes est effectué par transformation affine sur l'image moyenne pour recaler toutes les images d'un participant dans un espace commun afin de corriger les artefacts de mouvement pour préparer les analyses. Cette étape génère les régresseurs de mouvements.

(iii) Normalisation dans un référentiel commun

L'étape de normalisation non linéaire se fait dans l'espace MNI, est accompagné de corrections de biais d'intensité, afin d'écrire des images normalisées de taille de voxel isotropique de 3mm x 3mm x 3mm.

(iv) Filtrage

Les images ont été filtrées en utilisant un filtre gaussien avec une largeur à mi-hauteur de 10 mm. L'étape de filtrage des données est à appliquer avec précaution. En effet, un filtrage trop fort peut décaler la zone d'activation, ou alors masquer les petites activations. Un filtrage trop faible ne corrigera pas une normalisation imparfaite.

#### 4) Analyses individuelles

Les analyses de premier niveau<sup>20</sup> permettent de modéliser le cours du signal lié au niveau d'oxygène cérébral sanguin des participants (signal BOLD) pendant l'exécution

---

<sup>20</sup> *Effectuées avec l'aide de Mehdi Rahim, post-doctorant CEA, dans APPAL-RECCAP ; effectuées de manière similaire par Pascal Zille, post-doctorant de l'U1000, dans IMAGEN. Nous avons suivi l'arborescence proposé par le Brain Imaging Data Structure (<http://bids.neuroimaging.io/>) pour organiser les données.*

de la tâche, et en particulier pendant chaque condition (ou type d'événement) et contrastes de conditions.

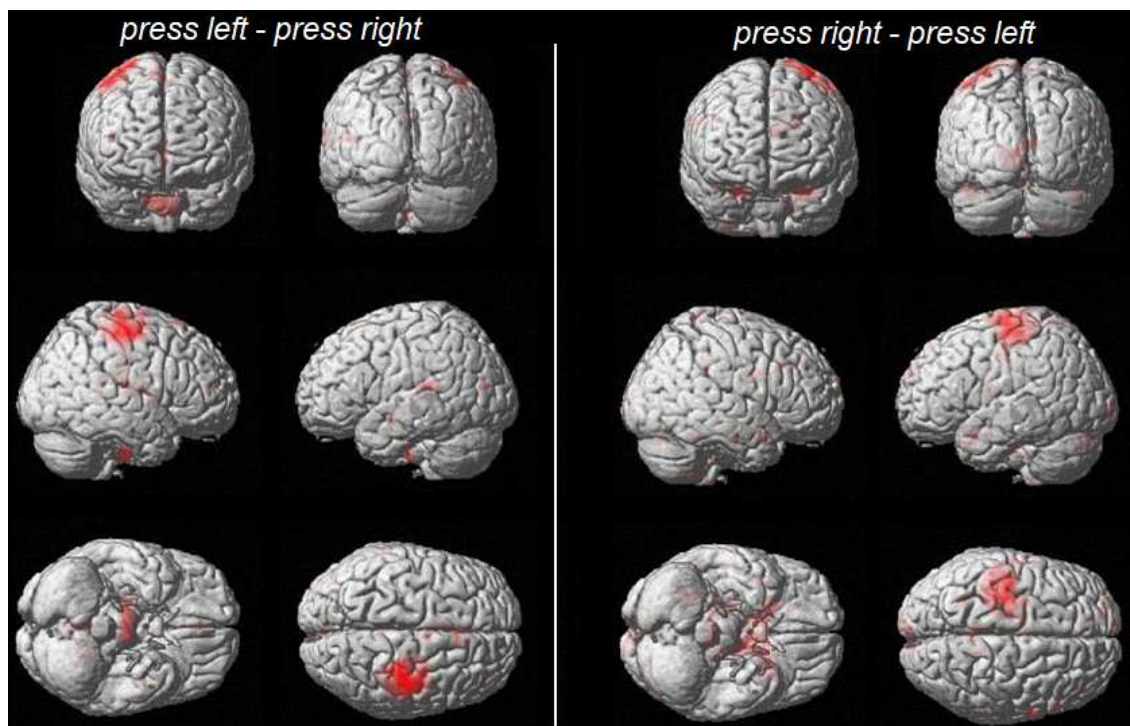
Les 14 conditions étaient : anticipation / feedback d'un essai réussi pour : un grand gain, un petit gain ou pas de gain ; anticipation / feedback d'un essai raté pour : un grand, un petit gain ou pas de gain ; réponses motrices droite et gauche.

Le modèle linéaire général utilisé dans les analyses de premier niveau comprenait ces 14 conditions en tant que variables explicatives dans le modèle intra-sujet avec six paramètres de régresseurs de mouvement (et leurs dérivées). La fonction de réponse hémodynamique canonique (HRF) a permis de modéliser le décalage entre le déclenchement des événements et les changements effectifs du signal BOLD. Enfin, les contrastes ont été générés. En effet, l'une des particularités de l'IRMf (et de la TEP) est l'utilisation d'analyses par « contrastes ». Afin de localiser l'activité cérébrale liée à un processus cognitif d'intérêt, cette procédure consiste à soustraire la différence d'activité entre une condition impliquant un processus d'intérêt et d'autres processus, et une condition « contrôle » impliquant ces mêmes autres processus à l'exception de celui d'intérêt.

Le contraste que nous avons utilisé permet d'évaluer la sensibilité à la taille de la récompense : *anticip hit largewin moins anticip hit smallwin*  $\Leftrightarrow$  *activité lors de l'anticipation d'un grand gain moins activité lors de l'anticipation d'un petit gain lorsque la cible est effectivement atteinte*. La condition d'anticipation d'une récompense nulle n'est pas utilisée car elle présente une grande variabilité non contrôlée.

## 5) Contrôle-qualité secondaire

Un second contrôle qualité a été effectué après les analyses de premier niveau. Il est effectué sur les contrastes dits moteurs. Un exemple est donné dans la **Figure 21**.



**Figure 21** : Contrastes moteurs pour un sujet. L'activation du cortex moteur est contralatérale à la main qui appuie sur la poignée-réponse (press), du fait de la décussation des fibres motrices lorsque l'information circule de la main au cortex moteur (dans les deux sens). Le cervelet s'active également dans une fonction de coordination motrice. Affichage Render dans SPM.

## C. IRM de diffusion

### 1) Acquisition

Les images de diffusion ont été acquises en utilisant une séquence DTI (Diffusion Tensor Imaging) de type Echo Planar Imaging (EPI).

Les paramètres séquence : 60 coupes axiales contiguës parallèles à la ligne reliant les commissures antérieure et postérieure, épaisseur de coupe=2,4mm, Nombre de volumes : 36, Temps de répétition TR=15s, Temps d'écho TE=104ms, Matrice d'acquisition 128×128 mm, Taille des voxels 2,4mm x 2,4mm x 2,4mm.

Quatre acquisitions ont été réalisées sans pondération en diffusion (b-value=0 s/mm<sup>2</sup>). Puis les gradients de diffusion ont été appliqués dans 32 directions non colinéaires (b-value=1300s/mm<sup>2</sup>) soit 32 directions de codage de diffusion. Dans chaque direction, deux gradients courts et intenses sont appliqués. L'intensité de gradient est notée b. Ces gradients vont imprimer aux protons un déphasage de précession. Le premier gradient imprime un déphasage, tandis que le second gradient imprime un re-phasage de même angle. Ainsi, les protons des molécules d'eau qui se déplacent peu sont déphasés par le premier gradient et rephasés par le second. En revanche, les protons des molécules d'eau qui ont eu l'espace pour se déplacer ne vont pas pouvoir être rephasés par le deuxième gradient. Il en résulte une atténuation du signal, d'autant plus grande que la diffusion des molécules d'eau a été importante (Frere 2018).

## 2) Prétraitement

L'IRM du tenseur de diffusion (DTI) permet d'acquérir des images pondérées en diffusion qui n'ont pas de signal directement interprétable, donc elles ne peuvent donc pas être directement contrôlées visuellement.

En revanche, un contrôle-qualité automatique est effectué au cours du prétraitement. Les étapes de prétraitement des données de diffusion ont été réalisées à l'aide de



FMRIB Diffusion Toolbox dans le logiciel FSL ([www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl))<sup>21</sup>. Le prétraitement est individuel et comprend les étapes de (i) correction de mouvements, (ii) extraction des tissus intracérébraux, et (iii) calcul des tenseurs de diffusion et de leurs mesures dérivées comme la Fraction d'Anisotropie (FA).

Plus en détails, les étapes de prétraitement sont les suivantes :

(i) Correction de mouvements

La correction de mouvements intra-sujet par transformation affine utilise comme référence la moyenne des premières images non pondérées en diffusion ( $b=0$ ) pour corriger les mouvements de tête des participants au cours de l'acquisition et les distorsions géométriques liés aux courants de Foucault, à l'aide de l'outil `eddy_correct` de FSL. Les sujets exclus à cette étape avaient un nombre de volumes anormal, un nombre trop important de coupes présentant une perte de signal liée à un excès de mouvement (dropout) ou un angle de rotation supérieur à  $5^\circ$  dans les trois directions de l'espace (rotations).

(ii) Extraction des tissus intracérébraux

Les tissus extra-cérébraux (os, méninges) sont retirés à l'aide de l'outil d'extraction du cerveau (BET, *Brain Extraction Tool* ; Smith et al, 2002).

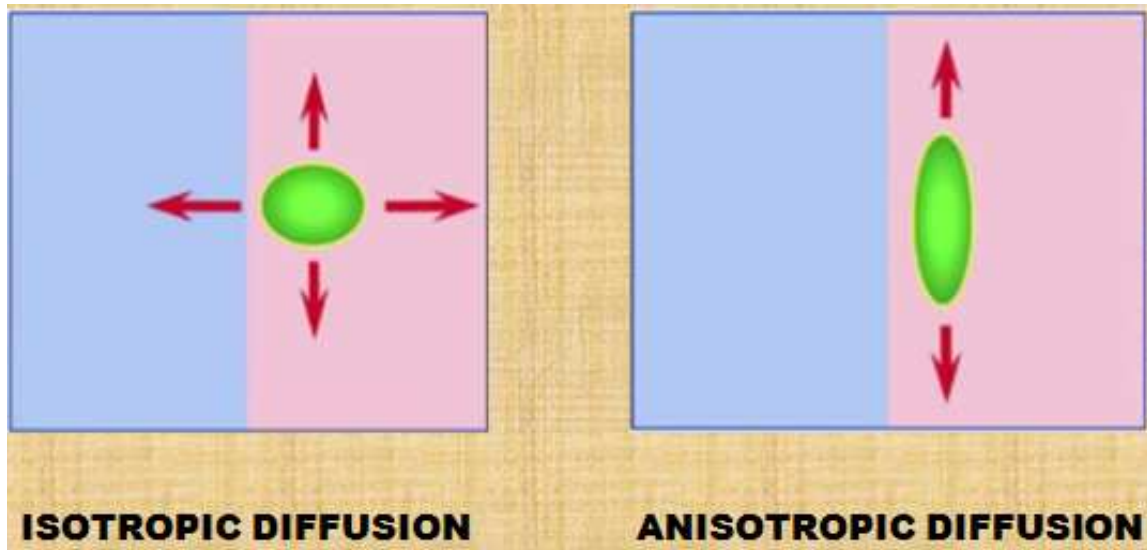
(iii) Calcul des tenseurs

Les tenseurs de diffusion ont été calculés pour chaque voxel afin d'obtenir les images de FA à l'aide de l'outil `dtifit` de FSL. Les images pour lesquelles des valeurs aberrantes

---

<sup>21</sup> *Prétraitement des images DTI dans IMAGEN effectué par Hervé Lemaître, ingénieur de recherche de l'U1000.*

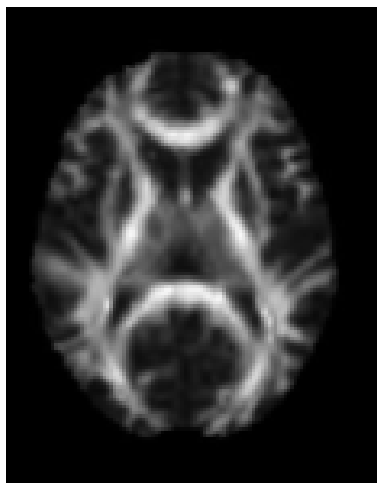
ont été obtenues lors des calculs de paramètres de diffusion ont été éliminées. La FA est un indice de l'intégrité des fibres de SB. Plus elle est élevée, plus l'intégrité de la fibre est bonne (**Figure 22**). D'autres indices peuvent également être utilisés (MD, AD, RD) mais ne l'ont pas été dans ces travaux.



**Figure 22** : Exemples schématiques de diffusion isotropique (à gauche) et anisotropique (à droite). Un signal de Fraction d'Anisotropie (FA) élevé provient d'une faible diffusion dans le plan orthogonal à la direction de diffusion principale, et caractérise les fibres de substance blanche.

Lorsque les cartes de FA sont obtenues voxel par voxel, le traitement est effectué sur l'image FA à l'aide de la méthodes des Statistiques Spatiales Basées sur les Faisceaux (TBSS, *Tract-Based Spatial Statistic*, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/); Smith et al, 2006). Les données FA de chaque participant ont été alignées par le biais de transformations non linéaires, dans l'espace standard MNI<sup>22</sup> à l'aide de la boîte à outils Diffusion-Tensor Imaging Toolkit (DTI-TK, Wang et al, 2011) La **Figure 23** montre une image de FA normalisée.

<sup>22</sup> MNI-152 sur le template FMRI58\_FA fourni par FSL



**Figure 23** : Image de FA normalisée (coupe axiale). Les faisceaux de substance blanche apparaissent avec un signal de FA élevé.

### 3) Contrôle-qualité

Un contrôle-qualité visuel des images de FA prétraitées et normalisées dans TBSS a été effectué<sup>23</sup> notamment pour les raisons suivantes :

- après le QC automatique il y a encore des images problématiques,
- l'extraction des tissus intracérébraux n'est pas toujours parfaite, et peut entraîner des bugs lors du processus TBSS,
- la normalisation TBSS peut être défailante pour certains sujets.

Les critères de QC visuel portaient sur la qualité de la normalisation (compression et/ou rotation anormales), l'extraction du cerveau (« erreur de masque »), et l'éventuelle présence d'une hyper-intensité occipitale (dus aux mouvements de la table IRM à l'endroit où la tête repose). Exemples d'images cotées au QC en **Annexe 11 (p. 216)**.

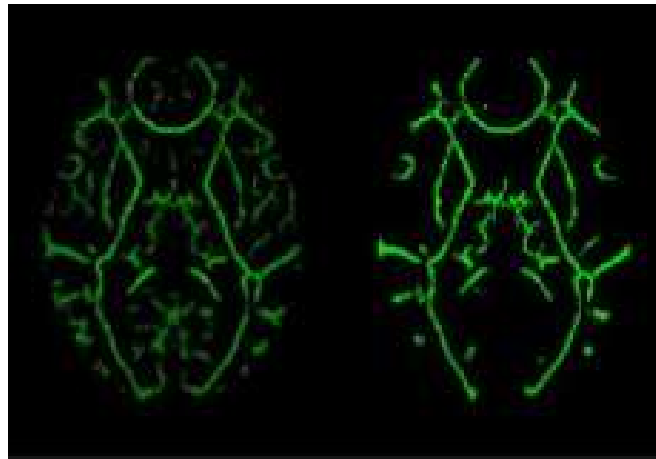
A ce stade, toutes les images DTI ont passé un contrôle de qualité afin d'éliminer les images pour lesquelles les mouvements de tête étaient très importants, un mauvais calcul du tenseur, ou avec une normalisation spatiale défectueuse.

---

<sup>23</sup> *Contrôle-qualité des images DTI effectué par Pauline Frère et Irina Filippi, décembre 2015, sur les images IMAGEN (à 14, 16 et 19 ans) normalisées dans TBSS.*

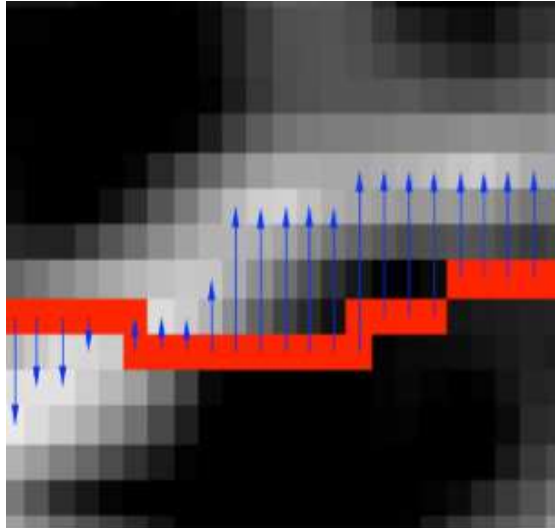
#### 4) Création du squelette

Après la normalisation des images FA, ces dernières sont fusionnées dans un volume 4D. Sur l'échantillon complet, l'image moyenne de FA est éclaircie pour créer un squelette FA moyen qui est ensuite seuillé à 0,2 afin de ne conserver que les faisceaux principaux et communs de substance blanche, représentatif de la population étudiée (**Figure 24**).



**Figure 24** : Images de squelette moyen (à gauche) et squelette moyen seuillé (à droite) représentatif de l'échantillon.

Les images normalisées (non squelettisées) de FA sont ensuite individuellement projetées sur ce squelette moyen seuillé de FA. En chaque voxel du squelette, la valeur de FA attribuée est la valeur la plus grande dans les voxels qui sont autour du voxel initial (perpendiculairement à l'axe du squelette) (**Figure 25**).



**Figure 25** : Projection des paramètres de FA sur le squelette moyen. Extrait de Vulser 2016

### III. Analyses statistiques

Les étapes de prétraitement des images et les QC successifs mènent à la réduction de l'échantillon initial pour ne garder que les images<sup>24</sup> disponibles et exploitables dans les analyses statistiques.

Les analyses univariées voxel-à-voxel des cartes statistiques en IRM anatomique et fonctionnelle ont été réalisées sur cerveau entier, dans le cadre du modèle linéaire général :

---

<sup>24</sup> Les images sont divisées en des dizaines de milliers de voxels. Chaque voxel est une unité cubique ayant une localisation spatiale et une intensité. Les étapes de normalisation spatiale sont essentielles pour comparer tous les cerveaux au même endroit spatial. Dans les résultats, les clusters sont des groupes de voxels.

$$y = ax + b + e$$

Les éléments de la formule sont les suivants : y=données (GM, FA), x=variables explicatives d'intérêt (groupes) et de non-intérêt (âge, genre), a= paramètre à estimer, b=constante, e=erreur résiduelle.

Pour détecter les effets de groupe, des tests paramétriques ont été effectués pour des analyses en IRM anatomique et fonctionnelle.

Les analyses univariées voxel-à-voxel des cartes statistiques en IRM de diffusion ont été effectuées sur régions localisées (ROI). La FA dans le squelette ne suit pas une loi gaussienne. La distribution des données ne suivant pas une loi gaussienne, les analyses ont donc été faites de manière non paramétrique. Les tests non-paramétriques utilisent des permutations afin d'augmenter leur puissance statistique et être ainsi comparables aux tests paramétriques.

Les multiples tests statistiques en analyses univariées nécessitent d'appliquer une correction pour les comparaisons multiples à l'échelle du voxel ou du cluster<sup>25</sup>. SPM et FSL utilisent pour cela la théorie des champs aléatoires (*Random Field Theory*) afin d'avoir les bonnes inférences statistiques et estimer les seuils statistiques à appliquer, en étendue (clusters) et en hauteur (pics) (*Family-Wise Error, FWE*) (Eklund et al, 2016). Pour les analyses TBSS de groupes, la correction pour les comparaisons multiples s'applique à l'aide de la correction TFCE (*Threshold-Free Cluster Enhancement*) (Smith et Nichols 2009). La méthode TFCE utilise un score composite en étendue et en hauteur.

---

<sup>25</sup>[http://irmfmrs.free.fr/Uploads/RMN2015/Madec\\_Analyses\\_non\\_parametriques\\_RMN\\_26\\_03\\_15.pdf](http://irmfmrs.free.fr/Uploads/RMN2015/Madec_Analyses_non_parametriques_RMN_26_03_15.pdf)

Pour les variables psychométriques, la correction de Bonferroni (Bland et Altman 1995) a été appliquée dans les autres analyses impliquant des variables de même nature.

## A. Trajectoires de poly-consommation

### 1) IRM anatomique

À 19 ans et à 14 ans, des comparaisons transversales entre les trois groupes (participants résilients, poly-consommateurs et abstinents) ont été effectuées avec des tests  $t$  effectuées voxel-à-voxel sur cerveau entier à l'aide de la méthode de morphométrie voxel-à-voxel VBM (*Voxel-Based Morphometry*) de SPM12. Le modèle linéaire général comprenait l'âge, le genre, le type d'acquisition T1 (constructeur et *upgrade* de l'IRM) et le volume total intracrânien comme variables confondantes. Nous avons utilisé un masque explicite de matière grise. Les seuils de significativité ont été fixés à  $p < 0,05$  FWE corrigé en hauteur et à  $p < 0,05$  non corrigé en étendue (taille du cluster  $> 575$  voxels). L'extension de SPM Neuromorphometrics (<http://www.neuromorphometrics.com/>) a été utilisée pour localiser les différences. Nous avons utilisé le logiciel Anatomist/Brainvisa (<http://brainvisa.info/>) pour créer la **Figure 28**.

Un modèle factoriel flexible comprenant les images de matière grise aux deux âges a été utilisé pour explorer l'interaction entre la variable groupe et la variable temps 14 ou 19 ans (c'est-à-dire en longitudinal). Les seuils de significativité ont été fixés à  $p < 0,05$  FWE corrigé en hauteur et à  $p < 0,05$  non corrigé en étendue (taille du cluster  $> 575$  voxels).

## 2) IRM de diffusion

L'atlas de l'Université Johns Hopkins (JHU) (Wakana et al, 2007) a été utilisé pour créer des masques des domaines d'intérêt. Nous avons étudié des faisceaux de substance blanche adjacentes à la principale région de différence identifiée dans les analyses anatomiques. À 19 ans et à 14 ans, des comparaisons transversales ont été effectuées avec des tests  $t$  effectué voxel-à-voxel sur des cartes FA dans le cadre du modèle linéaire général utilisant une méthode basée sur la randomisation (5000 permutations) avec l'âge, le genre et le type d'acquisition DTI comme variables confondantes. Les seuils statistiques étaient a priori fixés à  $p < 0,0125$  (0,05 Bonferroni corrigé, c'est-à-dire divisé par le nombre de tracts, à savoir 4) TFCE corrigé.

## 3) Mesures psychologiques

Le score d'événements de vie négatifs (NLE) et les scores de dimension de personnalité ont été comparés entre les groupes. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel JMP (<https://www.jmp.com>). Des tests Anova significatifs ont été suivis par des tests  $t$  post-hoc bilatéraux. Le seuil statistique a été fixé à  $p < 0,0033$  (0,05/15 tests, Bonferroni corrigé).

## 4) Modèle de prédiction individuel

La classification *Random Forest* est un modèle non linéaire qui a généré des prévisions individuelles à 19 ans en fonction de plusieurs variables (caractéristiques) identifiées à 14 ans. Les 14 variables ont été sélectionnées parmi celles qui étaient différentes entre les participants résilients et les poly-consommateurs avec un nombre



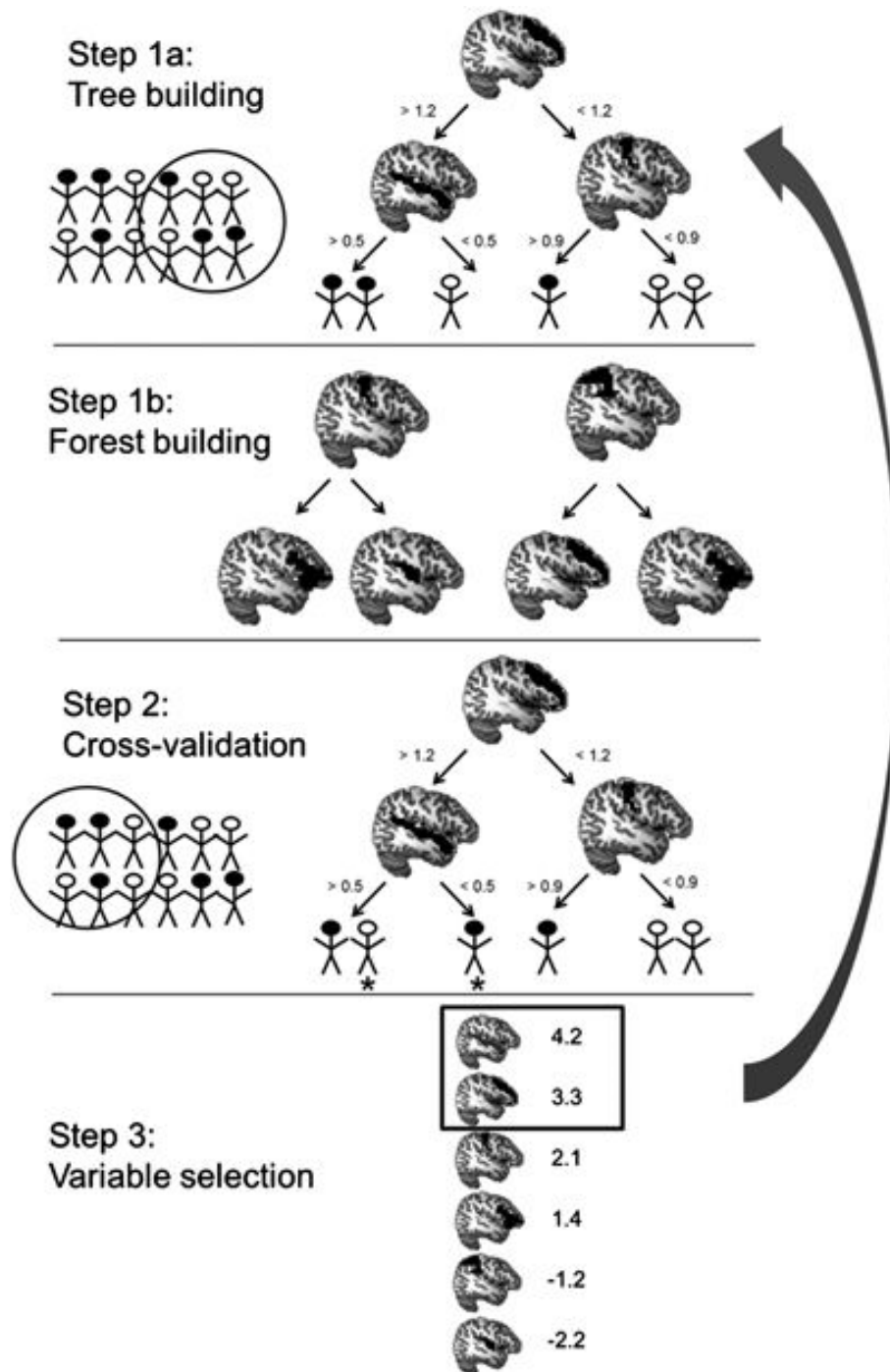
égal de caractéristiques psychologiques (n=4), d'IRM anatomique (n=4) et d'IRM de diffusion (n=4) ajoutées à l'âge et au genre (n=2).

Afin d'estimer le pouvoir prédictif de ces variables, nous nous sommes appuyés sur une procédure de validation croisée 10 fois stratifiée<sup>26</sup>. L'ensemble des données d'origine a été divisé de manière aléatoire en dix sous-échantillons de taille égale. Neuf de ces sous-échantillons ont été conservés pour entraîner le classificateur, tandis que le reste a été réservé à la validation. Ce processus a été effectué 10 fois en tout, de sorte que chaque sous-échantillon a été utilisé au moins une fois pour la validation. Afin d'atténuer l'influence potentielle du partage aléatoire, nous avons répété la procédure de validation croisée 10 fois et avons gardé la moyenne des résultats **(Figure 26)**.

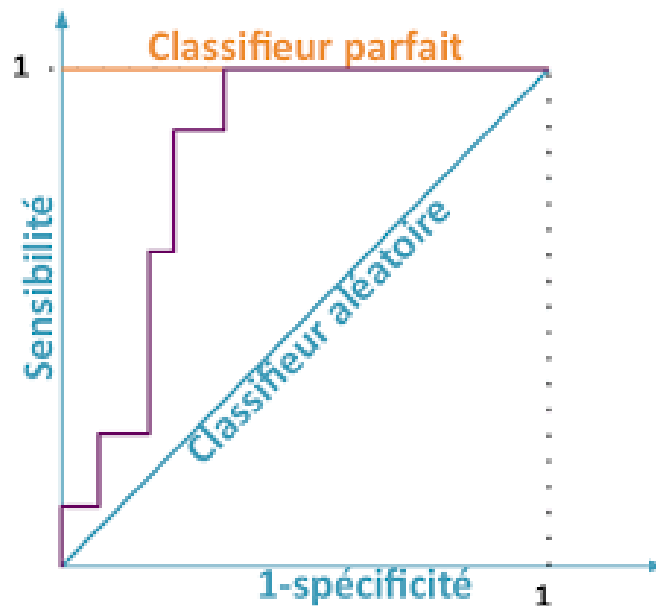
La justesse de la prédiction a été mesurée en calculant l'aire sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*), évaluant l'efficacité de modèle, qui est construite automatiquement en utilisant les probabilités de classe fournies par le classificateur de *Random Forest* aléatoire au fil du traitement. Le seuil de significativité mesurant le pouvoir diagnostique du modèle a été fixé à  $p < 0,05$ . Plus l'aire sous la courbe se rapproche de 100 %, meilleur est le diagnostic **(Figure 27)**.

---

<sup>26</sup> Effectuée par Pascal Zille, post-doctorant de l'U1000.



**Figure 26** : Procédure de Random Forest ou Forêts aléatoires. Les groupes sont indifférenciés afin de tester si les variables sélectionnées permettent de discriminer automatiquement les groupes. La classification « apprend » des exemples précédents. La validation croisée refait plusieurs fois ce mélange des groupes et l'apprentissage.



**Figure 27 :** Chaque point de la courbe ROC (en violet) correspond à une valeur de seuil pour laquelle sensibilité et spécificité ont des valeurs différentes. Dès que la courbe réelle se détache de celle du classificateur aléatoire, alors les facteurs commencent à être explicatifs. La sensibilité est la probabilité d'un test positif quand le patient est malade ; la spécificité est la probabilité d'un test négatif quand le patient va bien.

Afin d'évaluer le seuil de significativité de la valeur de l'Aire sous la courbe (AUC, Area Under the Curve), nous avons généré une distribution nulle empirique à l'aide de tests de permutations. Nous avons refait la totalité de l'analyse de validation croisée 5000 fois où chaque fois, le groupe a été mélangé au hasard par rapport aux variables prédictives considérées. La valeur initiale de l'AUC observée a ensuite été comparée à cette distribution nulle pour obtenir une valeur de  $p$  (en comptant la proportion de statistiques permutées échantillonnées qui sont supérieures ou égales à la valeur de l'AUC observée).

## B. Histoire familiale d'alcoolodépendance

### 1) Données cliniques, psychométriques et neuropsychologiques

Les variables continues sont décrites en tant que valeurs moyennes et erreur standard (SE). Les variables catégorielles sont décrites en pourcentages. Les différences inter-groupes concernant les facteurs individuels ont été testées en utilisant des tests  $t$  de variance inégale lorsque la variable dépendante était continue, et avec une analyse de régression logistique univariée lorsque la variable dépendante était catégorielle sauf pour le genre pour lequel un test du Chi-deux ( $\chi^2$ ) a été appliqué. Des analyses multivariées entre groupes ont été effectuées en utilisant une régression linéaire lorsque la variable dépendante était continue et en utilisant une régression logistique lorsque la variable dépendante était binaire. Dans les analyses cognitives, le seuil de significativité statistique a été déterminé en utilisant un alpha a priori bilatéral fixé à 0,0036 (0,05/14 corrigé de Bonferroni) pour réduire le risque d'inflation du taux d'erreur de type 1.

### 2) IRM anatomique

Les comparaisons transversales entre les groupes (apparentés et contrôles) ont été effectuées avec des tests  $t$  voxel-à-voxel sur cerveau entier à l'aide de la méthode VBM. L'âge, le genre, le score CTQ et le volume global de matière grise ont été ajoutés en tant que variables confondantes dans le modèle statistique. Un masque moyen explicite de l'échantillon entier a délimité les régions à analyser. Pour les résultats, nous avons utilisé la boîte à outils xjView (<http://www.alivelearn.net/xjview>) pour

localiser les régions de différence. Les seuils de significativité étaient de  $p < 0,05$  FWE en étendue (taille de cluster  $> 520$  voxels) et  $p < 0,001$  non corrigé en hauteur.

### 3) IRM fonctionnelle lors d'une tâche de récompense

Les comparaisons entre les groupes de cartes de signal BOLD ont également été effectuées par  $t$  tests voxel-à-voxel sur cerveau entier pour le contraste d'anticipation "grand gain *moins* petit gain" (Nees et al, 2012 ; Büchel et al, 2017). Des comparaisons entre les groupes de l'activité pendant les deux conditions ont également été effectuées indépendamment (c'est-à-dire, anticipation d'un grand gain, anticipation d'un petit gain). L'âge, le genre et le score CTQ sont les variables de confusion du modèle afin de tenir compte de la variance résiduelle entre et au sein des groupes. Le seuil de significativité était de  $p < 0,05$  FWE corrigé en étendue (taille de cluster  $> 80$  voxels) et  $p < 0,001$  non corrigé en hauteur. Le logiciel BrainVISA/Anatomist (<http://brainvisa.info>) a été utilisé pour construire la **Figure 35** montrant les résultats d'imagerie anatomique et fonctionnelle.

### 4) Corrélations entre données psychologiques et d'imagerie

Nous utilisons les données résultant de l'analyse par neuro-imagerie afin d'étudier leur association avec les données psychologiques et neuropsychologiques choisis pour leur pertinence dans le contexte de risque au TUS.

L'effet du maltraitement (variable de confusion : score CTQ) sur le volume de SG et sur le signal BOLD lors du traitement de l'intensité de la récompense a été examiné sur cerveau entier à un seuil plus élevé ( $p < 0,05$  non corrigé en hauteur) et taille de

cluster > 350 voxels. Le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$  FWE corrigé en étendue.

Pour chacun des participants, nous avons extrait le signal moyen de BOLD des régions significativement différentes dans les résultats de neuro-imagerie entre les participants apparentés et les contrôles. Afin d'examiner les corrélations potentielles entre les mesures fonctionnelles et cognitives dans l'échantillon complet, nous avons utilisé le signal BOLD moyen des régions significativement différentes entre les groupes dans les résultats d'imagerie fonctionnelle et les mesures cognitives différant entre les groupes. Les corrélations ont été examinées à l'aide des tests rho de Spearman ( $r_s$ ), une mesure non paramétrique de la dépendance statistique entre les classements de deux variables continues. Le seuil statistique a été *a priori* fixé à 0,05.

## Partie 3 : RESULTATS

Ce projet de thèse repose sur deux protocoles de recherche, IMAGEN et APPAL-RECCAP dont la méthodologie concernant la neuroimagerie était commune. Dans les deux études nous avons analysé les données d'IRM anatomique. Dans IMAGEN nous avons également analysé les données d'IRM de diffusion et dans APPAL-RECCAP celles d'IRM fonctionnelle. Ensuite, dans IMAGEN nous avons établi un modèle de prédiction individuelle à l'aide de données d'imagerie et psychométriques ; dans APPAL-RECCAP nous avons étudié les corrélations entre données d'imagerie et neuropsychologiques.

### I. Trajectoires de poly-consommation

#### A. Caractéristiques psychométriques et sociodémographiques

Le **Tableau 2** décrit les schémas de consommation de substances multiples chez les adolescents résilients ( $n = 18$ ), les poly-consommateurs ( $n = 193$ ) et les adolescents abstinents ( $n = 460$ ). Les (poly)résilients étaient des anciens poly-consommateurs (à 14 et/ou à 16 ans) ayant un usage occasionnel ou inexistant pour les deux substances à 19 ans. Les poly-consommateurs consommaient régulièrement au moins deux substances à l'âge de 19 depuis l'âge de 16 ou de 14 ans. Les (poly)abstinents ne consommaient ni cannabis, ni tabac, ni alcool (ou alcool occasionnellement) à 14, 16 et 19 ans. Le taux de rémission spontanée à la poly-consommation régulière était de 8,5% à 19 ans.

Groupes (nombre et proportion de participants)	Trajectoires de poly-substances					T1			DTI	
	Alcool & Cannabis	Alcool & Tabac	Cannabis & Tabac	Alcool, Tabac & Cannabis	Poly-substances	Images disponibles à 19 et 14 ans	Contrôle-qualité	Détection volume aberrant	Images disponibles à 19 et 14 ans	Contrôle-qualité
«Abstinent» : Non-usager ou alcool occasionnel	NA	NA	NA	460 100%	460*	410	337	312	373	325
«Persévérant» : Usager persistant, occasionnel ou régulier	53 27.5%	36 18.7%	44 22.8%	60 31.1%	193*	164	137	130	145	128
«Résilient» : Usager régulier ayant réduit ou arrêté l'usage	8 44.4%	4 22.2%	4 22.2%	2 11.1%	18*	17	14	14	15	15
Total					671			456		468

**Tableau 2** : Nombre et proportion de participants dans les groupes de trajectoires de consommation multiples utilisées dans les analyses. \* échantillon de départ pour les pré-traitements T1 et DTI. Concernant les images anatomiques, 80 sujets n'avaient pas passé l'IRM à un ou aux deux temps (images non disponibles à 19 et 14 ans), 103 images natives exclues par le contrôle-qualité (QC) visuel, 32 images n'ont pas passé la détection automatique des volumes aberrants (cet écrémage supplémentaire dépend de la segmentation appliquée). Concernant les images de diffusion, 138 images n'étaient pas disponibles à 14 et 19 ans, 65 n'ont pas passé le QC.



Les étapes de QC au cours du prétraitement des images nous ont obligés à exclure un certain nombre d'acquisitions d'IRM pour les analyses anatomiques. Les caractéristiques sociodémographiques des participants de l'échantillon utilisé pour les analyses statistiques de la SG sont présentées dans le **Tableau 3**.

Caractéristiques (Moyenne ± SD)	Abstinentes (n=312)	Poly-consommateurs (n=130)	Résilients (n=14)
<b>Age (jours)</b>			
A 19 ans	6918.31 (246.19)	6985.01 (251.22)	7064.71 (283.57)
A 14 ans	5248.47 (149.87)	5245.42 (142.88)	5239.29 (223.20)
<b>Genre (F/M)</b>	188/124	53/77	8/6
<b>Centre investigateur</b>			
Londres	39	17	0
Nottingham	44	19	1
Dublin	20	7	0
Berlin	30	16	2
Hambourg	52	23	2
Mannheim	32	7	3
Paris	46	31	6
Dresden	49	10	0
<b>Volume Total Intracrânien</b>			
A 19 ans	1463.61 (132.43)	1490.25 (150.11)	1427.53 (124.07)
A 14 ans	1457.46 (115.92)	1477.23 (125.70)	1428.93 (105.31)

**Tableau 3** : Caractéristiques de participants à 19 et 14 ans. L'âge, le genre, le centre et le volume total intracrânien étaient les variables de confusion dans les analyses d'imagerie.

Nous avons vérifié que les participants, dans le groupe des résilients, n'avaient pas utilisé de médicaments pour aider au sevrage. Les médicaments sur ordonnance utilisés par les participants résilients au cours du dernier mois étaient : le paracétamol (1 participant), le paracétamol et l'amoxicilline (1 participant) et l'ibuprofène (1 participant).

## B. Analyses d'IRM anatomique

### 1) Analyses transversales

Les analyses transversales ont été effectuées avec la méthode de morphométrie voxel-à-voxel pour comparer les volumes de SG, SB et de LCR entre les groupes, sur cerveau entier. Nous n'avons pas identifié de différences entre les trois groupes pour les volumes de SB et LCR. En revanche, nous avons trouvé des différences sur les volumes de SG dans les comparaisons entre les résilients et les deux autres groupes, mais pas entre les poly-consommateurs et les abstinents.

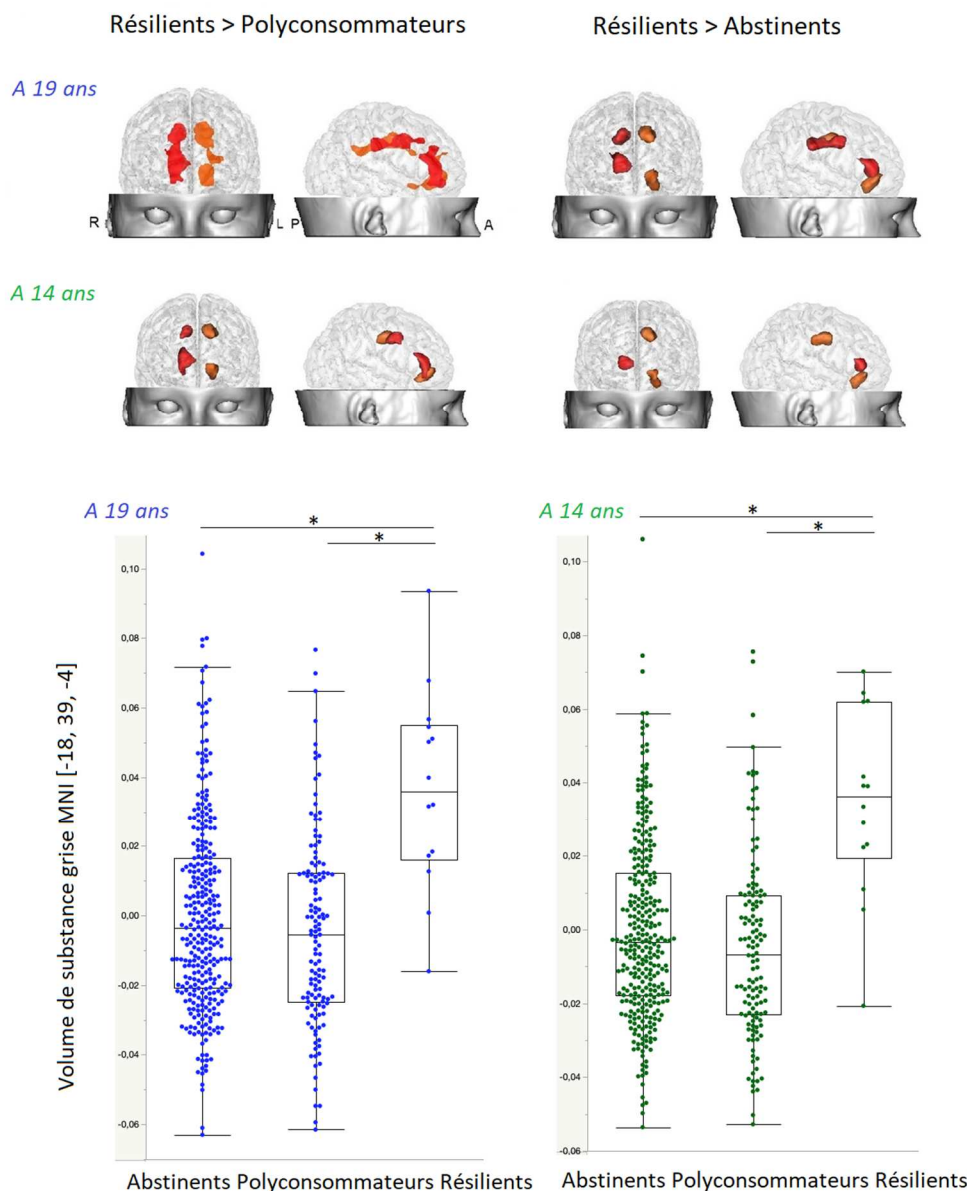
#### *Participants résilients vs poly-consommateurs*

Les comparaisons voxel-à-voxel des images de SG sur cerveau entier à l'âge de 19 ans ont identifié des volumes de SG plus larges chez les participants résilients que chez les participants poly-consommateurs dans le gyrus cingulaire droit (antérieur et moyen) et gauche (antérieur, moyen et postérieur), le gyrus frontal supérieur bilatéral et l'aire motrice supplémentaire droite, le COF médial droit, le noyau caudé bilatéral et le putamen gauche. À 14 ans, les participants résilients présentaient déjà des volumes de SG plus larges dans le gyrus cingulaire antérieur bilatéral, comparativement aux poly-consommateurs. Il n'y avait pas de région avec volume de SG plus large chez les participants poly-consommateurs par rapport aux participants résilients (**Figure 28 ; Tableau 4**).

#### *Participants résilients vs abstinents*

Les comparaisons voxel-à-voxel des images de SG sur cerveau entier à l'âge de 19 ans ont identifié des volumes de SG plus larges chez les participants résilients que chez les participants abstinents dans le noyau caudé droit et le gyrus cingulaire

(antérieur et moyen). À 14 ans, les participants résilients présentaient déjà un volume de SG plus grand que les participants abstinents dans le gyrus cingulaire antérieur droit et moyen gauche. Il n'y avait pas de région avec volume de SG plus large chez les participants abstinents par rapport aux participants résilients (**Figure 28 ; Tableau 5**).



**Figure 28** : Comparaisons des images de substance grise sur cerveau entier. Les résultats sont montrés à un seuil en hauteur de  $p < 0,001$  non corrigé et taille de cluster  $> 575$  voxels, pour illustration. Le graphe indique les volumes centrés à 19 ans (en bleu) et à 14 ans (en vert) dans le voxel MNI [-18, 39, -4] localisé dans le CCA gauche.

Région	Clusters		Pics	Coordonnées MNI			
	Taille (nombre de voxels)	<i>p</i> -value		<i>t</i> value	<i>p</i> -value	x	y
<b>A 19 ans</b>							
G gyrus cingulaire antérieur	1432	<b>0.0065</b>	5.67	<b>1.3262e-08</b>	-18	39	-4
G putamen/accumbens			3.64	1.4963e-04	-20	16	-12
G gyrus frontal supérieur			3.17	8.0853e-04	-15	51	24
D gyrus cingulaire antérieur	1909	<b>0.0022</b>	5.61	<b>1.8329e-08</b>	18	36	8
D gyrus frontal supérieur, segment médian			3.85	6.6853e-05	15	36	30
D gyrus orbital médian			3.56	2.0344e-04	18	42	-9
D noyau caudé			3.29	5.3220e-04	26	20	20
G gyrus cingulaire antérieur			3.11	9.8520e-04	-2	39	6
D gyrus cingulaire moyen	1758	<b>0.0031</b>	5.13	<b>2.1765e-07</b>	12	-27	32
D cortex moteur supplémentaire			3.82	7.4901e-05	15	21	39
G gyrus cingulaire moyen	2027	<b>0.0017</b>	4.74	<b>1.4465e-06</b>	-14	-8	44
G gyrus cingulaire postérieur			3.92	5.0574e-05	-15	-40	26
G noyau caudé			3.71	1.1746e-04	-21	15	26
<b>A 14 ans</b>							
G gyrus cingulaire antérieur	669	0.0423	5.30	<b>9.1482e-08</b>	-18	40	-4
D gyrus cingulaire antérieur	942	0.0188	4.99	<b>4.3498e-07</b>	18	36	8
D gyrus cingulaire moyen	677	0.0412	4.36	8.1414e-06	14	3	42
G gyrus cingulaire moyen	1040	0.0143	4.36	8.1906e-06	-16	-10	36

**Tableau 4** : Régions avec volumes de substance grise plus larges chez les résilients en comparaison avec les poly-consommateurs. Seuil en hauteur à  $p < 0,001$  non corrigé et taille de cluster  $> 575$  voxels ; les valeurs de *p* (en gras) sont significatives à  $p < 0,05$  FWE corrigé ; D : Droit ; G : Gauche ; Référentiel MNI : Institut Neurologique de Montréal (coordonnées x, y, z en mm). Taille de l'échantillon :  $n=14$  résilients et  $n=130$  poly-consommateurs.

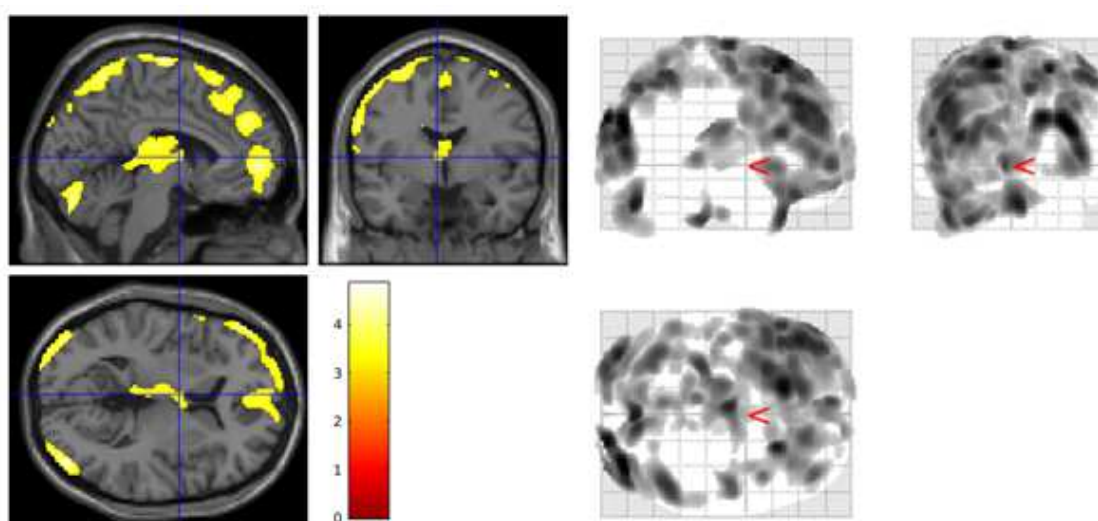
Région	Clusters		Pics		Coordonnées MNI		
	Taille (nombre de voxels)	<i>p</i> -value	<i>t</i> value	<i>p</i> -value	x	y	z
<b>A 19 ans</b>							
D gyrus cingulaire antérieur	1096	0.0147	5.61	<b>1.8223e-08</b>	16	36	8
D noyau caudé			3.29	5.3625e-04	26	20	20
D gyrus cingulaire moyen	1416	0.0067	5.16	<b>1.8476e-07</b>	12	-27	33
G gyrus cingulaire antérieur	764	0.0363	5.07	<b>2.9779e-07</b>	-18	38	-4
G gyrus cingulaire moyen	1472	<b>0.0059</b>	5.05	<b>3.1631e-07</b>	-14	-6	42
<b>A 14 ans</b>							
D gyrus cingulaire antérieur	671	0.0420	4.80	<b>1.1085e-06</b>	16	36	8
G gyrus cingulaire moyen	1206	0.0092	4.73	<b>1.5163e-06</b>	-12	-4	42
G gyrus cingulaire antérieur	601	0.0526	4.64	2.3308e-06	-18	38	-6

**Tableau 5** : Régions avec volumes de substance grise plus larges chez les résilients en comparaison avec les abstinentes.

Seuil en hauteur à  $p < 0.001$  non corrigé et taille de cluster  $> 575$  voxels ; les valeurs de  $p$  (en gras) sont significatives à  $p < 0,05$  FWE corrigé ; D : Droit ; G : Gauche ; Référentiel MNI : Institut Neurologique de Montréal (coordonnées x, y, z en mm). Taille de l'échantillon :  $n=14$  résilients et  $n=312$  abstinentes.

## 2) Analyses longitudinales

Nous n'avons pas détecté d'interaction dans le temps entre les résilients et les autres groupes. Cependant, il y avait une interaction significative entre les poly-consommateurs et les abstinents avec le temps, c'est-à-dire que les groupes avaient une évolution différente en particulier dans les lobes frontal, occipital, pariétal, dans certaines structures sous-corticales comme le thalamus et le noyau caudé gauche, et dans le cervelet (**Figure 29 ; Tableau 6**).



**Figure 29** : Régions avec réduction de volume de substance grise plus forte chez les poly-consommateurs que chez les abstinents avec le temps. Les adolescents poly-consommateurs ont un déclin plus abrupt de volume de substance grise corticale que les adolescents abstinents avec le temps. Seuil à  $p < 0,05$  FWE corrigé en hauteur et à  $p < 0,05$  non corrigé en étendue (taille du cluster  $> 575$  voxels), pour illustration dans la coordonnée MNI  $[-4.5, -3.0, 6.0]$ .

Région	Clusters		Pics	Coordonnées MNI					
	Taille (nombre de voxels)	<i>p</i> -value		<i>T</i> value	<i>p</i> -value	x	y	z	
D gyrus occipital moyen	4811	<b>4.9674e-06</b>	4,84	<b>8.9332e-07</b>	38	-86	22		
D occipital supérieur			4,69	<b>1.7998e-06</b>	20	-96	28		
D occipital inférieur			4,06	2.8865e-05	38	-96	-2		
D gyrus angulaire			3,68	1.2967e-04	48	-70	40		
D lobule pariétal supérieur			3,49	2.6882e-04	22	-64	58		
D lobule pariétal inférieur			3,47	2.8325e-04	57	-36	56		
G gyrus frontal supérieur	31925	<b>1.8648e-19</b>	4,76	<b>1.2969e-06</b>	-15	24	64		
D gyrus frontal supérieur			4,62	<b>2.5444e-06</b>	24	20	60		
G paracentral lobule			4,51	4.1314e-06	-3	-14	76		
G gyrus frontal moyen			4,49	4.5594e-06	-48	36	28		
G gyrus précentral			4,42	6.3208e-06	-28	12	66		
G gyrus frontal inférieur, pars triangularis			4,40	6.7225e-06	-56	21	18		
D precuneus			4,40	6.8786e-06	10	-76	48		
D lobule VII du vermis			2884	<b>1.6951e-04</b>	4,59	<b>2.8232e-06</b>	3	-78	-28
G crus I du cervelet					3,94	4.7165e-05	-34	-84	-32
D crus I du cervelet					3,72	1.1012e-04	10	-86	-24
G crus II du cervelet					3,48	2.7293e-04	-46	-72	-42
G gyrus occipital moyen			2435	<b>4.2806e-04</b>	4,55	<b>3.4318e-06</b>	-38	-90	16
G lobule VI du cervelet					664	0.0383	4,36	7.9732e-06	-30
G noyau caudé			2875	<b>1.7261e-04</b>	4,14	2.0499e-05	-16	-18	21
G gyrus lingual	4,00	3.7717e-05			-8	-36	2		
G thalamus	3,45	3.0340e-04			-4	-18	-2		
D thalamus			3,24	6.3833e-04	8	-18	0		

**Tableau 6** : Régions avec réductions de volume de substance grise plus marquées chez les poly-consommateurs que chez les abstinentes avec le temps. Seuil en hauteur à  $p < 0,001$  non corrigé et taille de cluster  $> 575$  ; les valeurs de  $p$  (en gras) sont significatives à  $p < 0,05$  FWE corrigé ; D : Droit ; G : Gauche ; Référentiel MNI : Institut Neurologique de Montréal (coordonnées  $x$ ,  $y$ ,  $z$  en mm). Taille de l'échantillon :  $n=130$  poly-consommateurs et  $n=312$  abstinentes.

### C. Analyses d'IRM de diffusion

La méthode transversale TBSS a été utilisée pour comparer les valeurs de FA dans trois faisceaux de SB adjacents à la région de différence principale rapportée dans les analyses de la VBM, c'est-à-dire le cingulum droit et gauche (partie cingulaire), le CC et la capsule interne (**Figure 30**).



**Figure 30** : Régions d'intérêt dans les analyses TBSS. Le cingulum partie cingulaire (en bleu), le corps calleux (en jaune), et la capsule interne (en vert).

Nous avons des trajectoires de consommation de substances multiples chez les adolescents résilients ( $n = 18$ ), les poly-consommateurs ( $n = 193$ ) et les adolescents abstinentes ( $n = 460$ ). Les étapes de QC au cours du prétraitement des images nous ont obligés à exclure un certain nombre d'acquisitions d'IRM pour les analyses TBSS de groupes. Ces analyses ont été effectués sur  $n = 15$  résilients,  $n = 128$  poly-consommateurs et  $n = 325$  abstinentes.

Les participants résilients ne différaient pas dans les valeurs de FA des deux autres groupes. En revanche, les participants abstinentes avaient une valeur de FA supérieure à celle des poly-consommateurs dans la capsule interne à 19 ans, mais pas à 14 ans. À 14 ans, les poly-consommateurs avaient une FA plus grande dans le CC mais plus à 19 ans (**Tableau 7**)



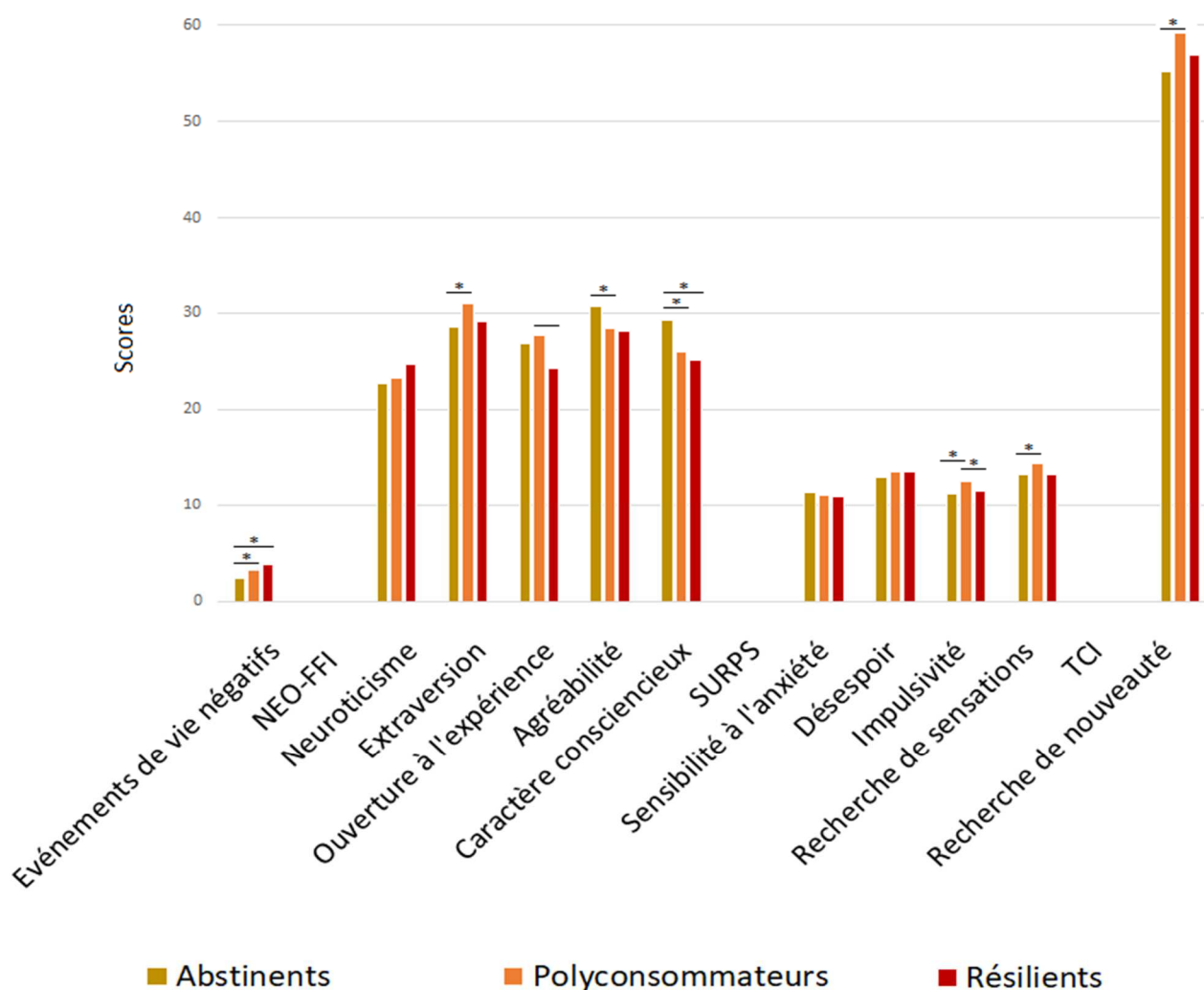
Région	A 19 ans						A 14 ans						
	Coordonnées						Coordonnées						
	Cluster	t value	p-value	MNI			Cluster	t value	p-value	MNI			
x				y	Z	x				y	z		
<b>Capsule interne</b>													
Abstinent > Conso	D	222	4.89	<b>0.0034</b>	67	107	86	18	2.66	0.709	24	-19	16
<b>Cingulum gauche</b>													
Conso > Abstinent	G	12	3.24	0.0339	-7	25	18	3	2.76	0.1048	-7	3	31
<b>Cingulum droit</b>													
Conso > Abstinent	D	3	3.15	0.0747	8	19	24	28	3.17	0.0129	8	18	26
<b>Corps calleux</b>													
Conso > Abstinent	G	1192	4.27	0.0127	-4	22	13	1765	4.2	<b>0.0113</b>	-9	27	9

**Tableau 7** : Comparaison d'Anisotropie Fractionnelle entre les participants poly-consommateurs (Conso) et Abstinentes à 19 et 14 ans. Les résultats sont présentés avec un seuil à  $p \leq 0.05$  TFCE corrigé ; les valeurs de p (en gras) sont significatives à  $p < 0.0125$  (0.05/4 Bonferroni corrigé). D : Droit ; G : Gauche ; Cluster : taille de cluster (nombre de voxels) ; Référentiel MNI : Institut Neurologique de Montréal (coordonnées x, y, z en mm). Taille de l'échantillon :  $n=128$  poly-consommateurs et  $n=325$  abstinentes.

## D. Analyses psychologiques

Nous avons comparé le nombre d'événements de vie négatifs (NLE) et des mesures de personnalité à l'aide de trois échelles validées (NEO-FFI, SURPS, TCI) sur les mêmes groupes de participants gardés pour les analyses VBM. Les **Figure 31** et **Tableau 8** montrent que les adolescents qui s'abstiennent ont eu, en moyenne, moins de NLE que les participants résilients et les poly-consommateurs au cours de leur vie. Les poly-consommateurs présentaient des scores d'extraversion (NEO-FFI), de recherche de sensations et d'impulsivité (SURPS), d'excitabilité exploratoire, d'impulsivité, d'extravagance, de désordre et de recherche de nouveauté (scores TCI-

R) plus élevés que les abstinents. A l'inverse, les participants abstinents avaient des scores plus élevés d'agréabilité et caractère consciencieux (NEO-FFI) que les poly-consommateurs. Dans le TCI-R, les participants résilients présentaient des scores d'impulsivité et d'extravagance supérieurs à ceux des participants abstinents (comme les poly-consommateurs), un score de caractère consciencieux inférieur à celui des abstinents, et un score d'impulsivité inférieur à celui des poly-consommateurs.



**Figure 31** : Caractéristiques psychologiques chez les abstinents, les poly-consommateurs et les résilients à l'âge de 14 ans. NEO-FFI, NEO Five-Factor Inventory. SURPS, Substance Use Risk Profile Scale. TCI, Temperament and Character Inventory. \* Les valeurs de  $p$  sont significatives à  $p < 0.0033$  (0.05/15 Bonferroni corrigé). Variables TCI non présentées : excitabilité, impulsivité, extravagance, désordre.

Caractéristiques (Moyenne ± SD)	Abstinent (1)	Persévérant (2)	Resilient (3)	p-value	Post-hoc
Nombre de sujets (N=456)	312	130	14		
Nombre d'EVN	2.45	3.52	3.86	<b>&lt;0.0001</b>	1<2 1<3
<b>NEO-FFI</b>					
Neuroticisme	22.73 (7.45)	23.20 (8.26)	24.64 (6.50)	0.5843	
Extraversion	28.59 (5.83)	31.06 (5.68)	29.14 (5.01)	<b>0.0003</b>	2>1
Ouverture à l'expérience	26.83 (5.50)	27.71 (5.95)	24.29 (7.96)	0.0686	
Agréabilité	30.70 (4.92)	28.41 (5.16)	28.07 (4.57)	<b>&lt;0.0001</b>	1>2
Caractère consciencieux	29.28 (7.11)	26.03 (6.67)	25.14 (6.46)	<b>&lt;0.0001</b>	2<1 3<1
<b>SURPS</b>					
Sensibilité à l'anxiété	11.38 (2.30)	11.05 (2.12)	10.93 (1.90)	0.3091	
Désespoir	12.99 (3.15)	13.52 (2.70)	13.57 (3.25)	0.2258	
Impulsivité	11.32 (1.97)	12.59 (1.97)	11.50 (1.16)	<b>&lt;0.0001</b>	2>3 2>1
Recherche de sensations	13.28 (2.59)	14.46 (2.33)	13.21 (2.46)	<b>&lt;0.0001</b>	2>1
<b>TCI</b>					
Excitabilité	33.76 (4.08)	35.43 (3.79)	34.14 (3.98)	<b>0.0004</b>	2>1
Impulsivité	25.03 (3.89)	27.23 (3.91)	27.50 (3.70)	<b>&lt;0.0001</b>	3>1 2>1
Extravagance	27.01 (3.79)	29.75 (4.54)	29.71(3.95)	<b>&lt;0.0001</b>	2>1 3>1
Désordre	21.35 (3.56)	23.67 (3.52)	22.79 (3.31)	<b>&lt;0.0001</b>	2>1
Recherche de nouveauté	55.12 (6.14)	59.10 (5.61)	56.93 (5.03)	<b>&lt;0.0001</b>	2>1

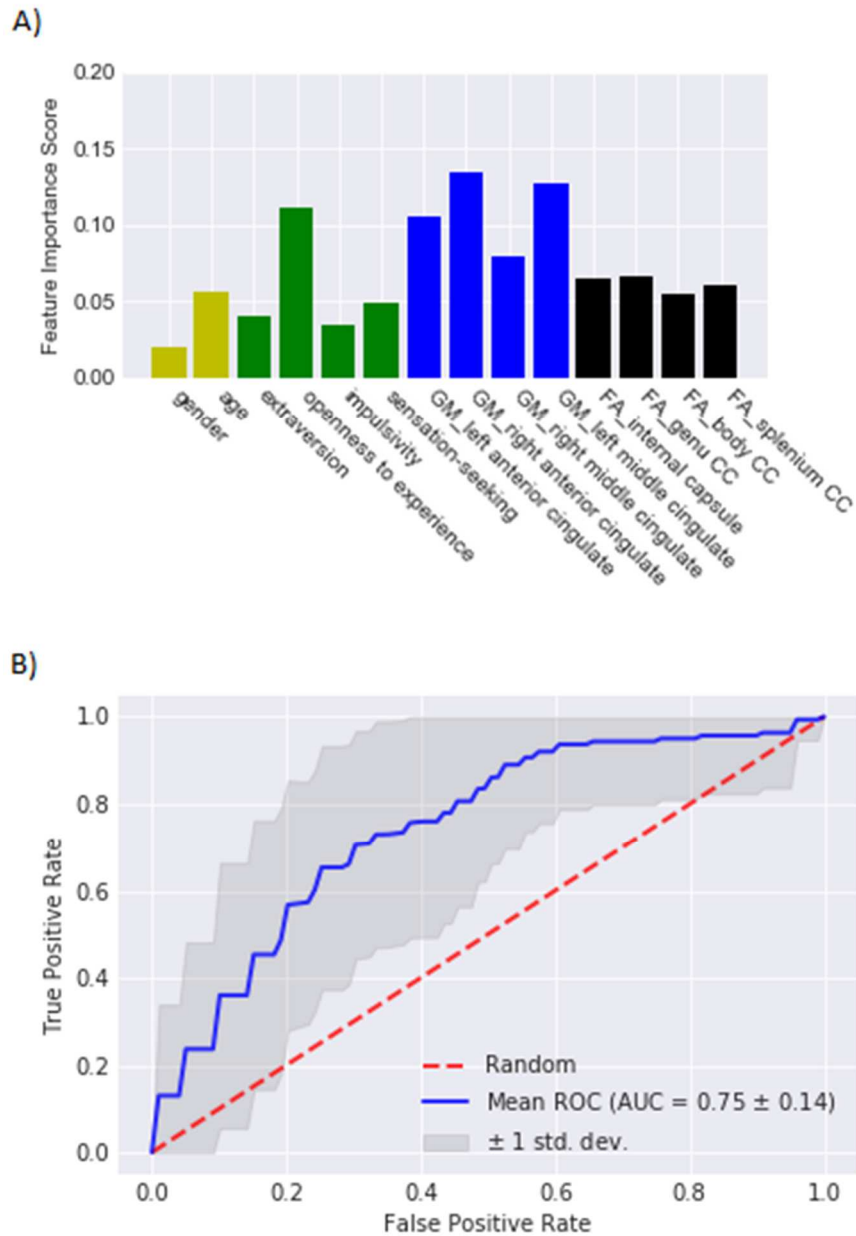
**Tableau 8** : Scores d'événements de vie négatifs (EVN) et de dimensions de personnalité chez les abstinents, les poly-consommateurs et les résilients à l'âge de 14 ans, et comparaisons statistiques. NEO-FFI, NEO Five-Factor Inventory. SURPS, Substance Use Risk Profile Scale. TCI-R, Temperament and Character Inventory Revised. Tests Anova à un facteur. Post-hoc t-tests. Les valeurs de p (en gras) sont significatives à  $p < 0,0033$  (Bonferroni corrigé c'est-à-dire divisé par le nombre de tests, à savoir 15).

## E. Modèle de prédiction

Nous avons cherché à établir un modèle prédiction, au niveau individuel, du devenir résilient ou poly-consommateur à 19 ans, d'après des mesures en neuroimagerie et de personnalité à 14 ans c'est-à-dire avant l'établissement des trajectoires.

Pour chaque modalité d'analyse (personnalité ; VBM ; TBSS), quatre caractéristiques différentes entre participants résilients et poly-consommateurs à 14 ans ont été incluses dans le modèle : genre et âge ; scores d'extraversion, ouverture à l'expérience, impulsivité, recherche de sensations ; volumes de SG dans le cingulaire antérieur et moyen bilatéral ; FA dans la capsule interne et dans les genou, corps, et splénium du CC. La **Figure 32** montre que le modèle *Random Forest* a donné une AUC de 0,76 (sensibilité de 80%, spécificité de 61% à un seuil donné). Les facteurs les plus prédictifs du résultat de consommation prolongée de substances multiples ou de résilience à 19 ans étaient les volumes de SG dans le gyrus bilatéral antérieur et moyen et la dimension de la personnalité « ouverture à l'expérience ». Le genre et l'âge, d'autres caractéristiques de la personnalité et de neuro-imagerie (c'est-à-dire les valeurs de FA) avaient des poids mineurs dans la prédiction.

Ces résultats ont donné lieu à une publication en cours de soumission à un journal international (**Annexe 12, p. 217**).



**Figure 32** : La classification prédictive a généré des prévisions de résultats individuels à 19 ans avec une précision de 75%, basées sur les caractéristiques neuro-imagerie et psychométrique mesurées à 14 ans. A) Variables (c'est-à-dire caractéristiques) et leur poids relatif dans le modèle. Les variables étaient, dans l'ordre : genre, âge, extraversion, ouverture à l'expérience (NEO-FFI), impulsivité, recherche de sensations (SURPS), volume de Matière Grise (GM) dans le cingulaire antérieur et moyen bilatéral, Anisotropie Fractionnelle (FA) dans la capsule interne, FA dans le genou, le corps et le splénium du corps calleux. B) La performance du modèle a été quantifiée en utilisant l'aire sous la courbe (AUC) de la courbe ROC qui compare la sensibilité à la spécificité à différents seuils de discrimination. L'AUC (0,76) de la courbe ROC quantifie la capacité du modèle à affecter correctement un participant au groupe.

## II. Histoire familiale d'alcoolodépendance

### A. Caractéristiques cliniques, psychométriques et neuropsychologiques

Le contrôle qualité des images anatomique a exclu des images avec anomalie bénigne (n=1), des artefacts des yeux (n=4) et de mouvements (n=1). Les volumes aberrants (n=4) et de covariance volumique (de chaque image à partir de la moyenne de l'échantillon) inférieure à deux déviations standards (n=8) quel qu'ils soient (MG, MB, LCR) ont été mis de côté de manière à générer un échantillon d'images prétraitées exploitables pour les analyses.

Ainsi, sur 91 acquisitions, 18 (19,8%) ont été exclues. L'échantillon restant pour les analyses cliniques, psychométriques, neurocognitives et d'imagerie anatomique était de n=73 soit n=37 participants ayant des antécédents familiaux de trouble lié à la consommation d'alcool (apparentés) et 36 contrôles sans antécédents familiaux d'alcoolodépendance. Les caractéristiques des participants sont présentées dans le **Tableau 9**.

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les groupes en fonction de l'âge, du genre et de la consommation d'alcool, de tabac, de cannabis et d'autres drogues ( $p > 0,05$ ). La différence dans la durée de scolarité représentait une différence moyenne de 1,0 an, ce qui est conforme aux critères d'inclusion des contrôles. En revanche, nous avons trouvé un score plus élevé dans l'exposition aux traumatismes dans l'enfance chez les apparentés par rapport aux contrôles ( $p = 0,001$ ).

Caractéristiques des participants	Apparentés	Contrôles	Apparentés vs. Contrôles	
	(n = 37) Moyenne (SE)	(n = 36) Moyenne (SE)	t <sup>μ</sup>	p <sup>μ</sup>
Age	24.3 (0.7)	24.4 (0.6)	-0.16	0.870
Scolarité (années)	13.9 (0.4)	14.9 (0.3)	-2.22	<b>0.030*</b>
	%	%	χ <sup>2</sup> β	p value β
Genre (homme)	37.8	44.4	0.33	0.566
Maltraitance & substances	Moyenne (SE)	Moyenne (SE)	t <sup>μ</sup>	p <sup>μ</sup>
Score CTQ	26.8 (2.2)	17.3 (1.4)	3.67	<b>0.001</b>
Nombre de verres d'alcool par semaine	2.2 (0.5)	1.8 (0.3)	0.57	0.572
Nombre de paquets-année (tabac)	2.3 (0.6)	1.7 (0.5)	0.83	0.410
	%	%	OR [95% CI] <sup>κ</sup>	p <sup>κ</sup>
Fumeurs	37.8	50.0	0.61 [0.24-1.55]	0.296
Cannabis vie entière	73.0	66.7	1.35 [0.50-3.68]	0.558
Drogues vie entière	27.0	25.0	1.11 [0.39-3.17]	0.844

**Tableau 9** : Caractéristiques des participants avec une histoire familiale d'alcoolodépendance (Apparentés) et sans histoire familiale d'alcoolodépendance (Contrôles). <sup>μ</sup> tests t de variance inégale. <sup>β</sup> test Chi-deux. <sup>κ</sup> régression logistique binaire. Les valeurs de p (en gras) sont statistiquement significatives (p<0,05).

Aucune différence significative entre les groupes dans les scores de recherche de sensations et d'impulsivité n'a été détectée (p>0,0036 Bonferroni corrigé) (**Tableau 10**). Dans le test de Hayling, les apparentés présentaient une augmentation du temps de latence par phrase, du temps de latence corrigé et une diminution du nombre de réponses exactes ; dans le test Go/No-Go, les apparentés faisaient plus d'erreurs (**Tableau 10**). La direction de ces différences indiquait une moindre inhibition de la réponse chez les participants apparentés par rapport aux contrôles (all p<0,001).

	Apparentés (n = 37)	Contrôles (n = 36)	Apparentés vs. Contrôles	
	Mean (SEM)	Mean (SEM)	$\beta$ (SE) <sup>μ</sup>	p value <sup>μ</sup>
<b>Echelle de recherche de sensations</b>				
Score total	20.9 (0.9)	20.9 (1.1)	-0.83 (1.57)	0.599
Goût pour les situations dangereuses	6.6 (0.3)	6.3 (0.3)	-0.85 (0.68)	0.214
Désinhibition	4.4 (0.4)	4.6 (0.4)	-0.36 (0.63)	0.568
Recherche de nouveauté	6.2 (0.4)	6.7 (0.5)	0.21 (0.49)	0.678
Intolérance à l'ennui	3.8 (0.3)	3.3 (0.3)	0.18 (0.52)	0.727
<b>Echelle d'impulsivité de Barratt</b>				
Score total	63.6 (1.7)	61.1 (1.2)	1.60 (2.22)	0.475
Score impulsivité attentionnelle	17.1 (0.5)	16.5 (0.5)	0.04 (0.81)	0.960
Score impulsivité motrice	22.2 (0.7)	21.4 (0.6)	0.52 (1.05)	0.620
Score difficulté de planification	24.3 (0.8)	23.3 (0.4)	1.03 (0.97)	0.292
<b>Test de Hayling</b>				
Temps de latence par phrase (sec.)	7.9 (0.4)	5.8 (0.2)	1.92 (0.41)	<b>&lt;0.001</b>
Temps de réponse corrigé	88.9 (8.7)	32.1 (1.9)	55.49 (9.97)	<b>&lt;0.001</b>
Pénalités	9.2 (1.2)	5.8 (0.9)	4.60 (1.66)	0.007
Nombre de réponses justes	8.0 (0.6)	13.4 (1.1)	-5.92 (1.34)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Test Go/No-Go Test</b>				
Nombre d'erreurs	1.62 (0.23)	0.47 (0.12)	1.17 (0.30)	<b>&lt;0.001</b>

**Tableau 10** : Comparaisons psychométriques et cognitives entre participants avec et sans histoire familiale d'alcoolodépendance.

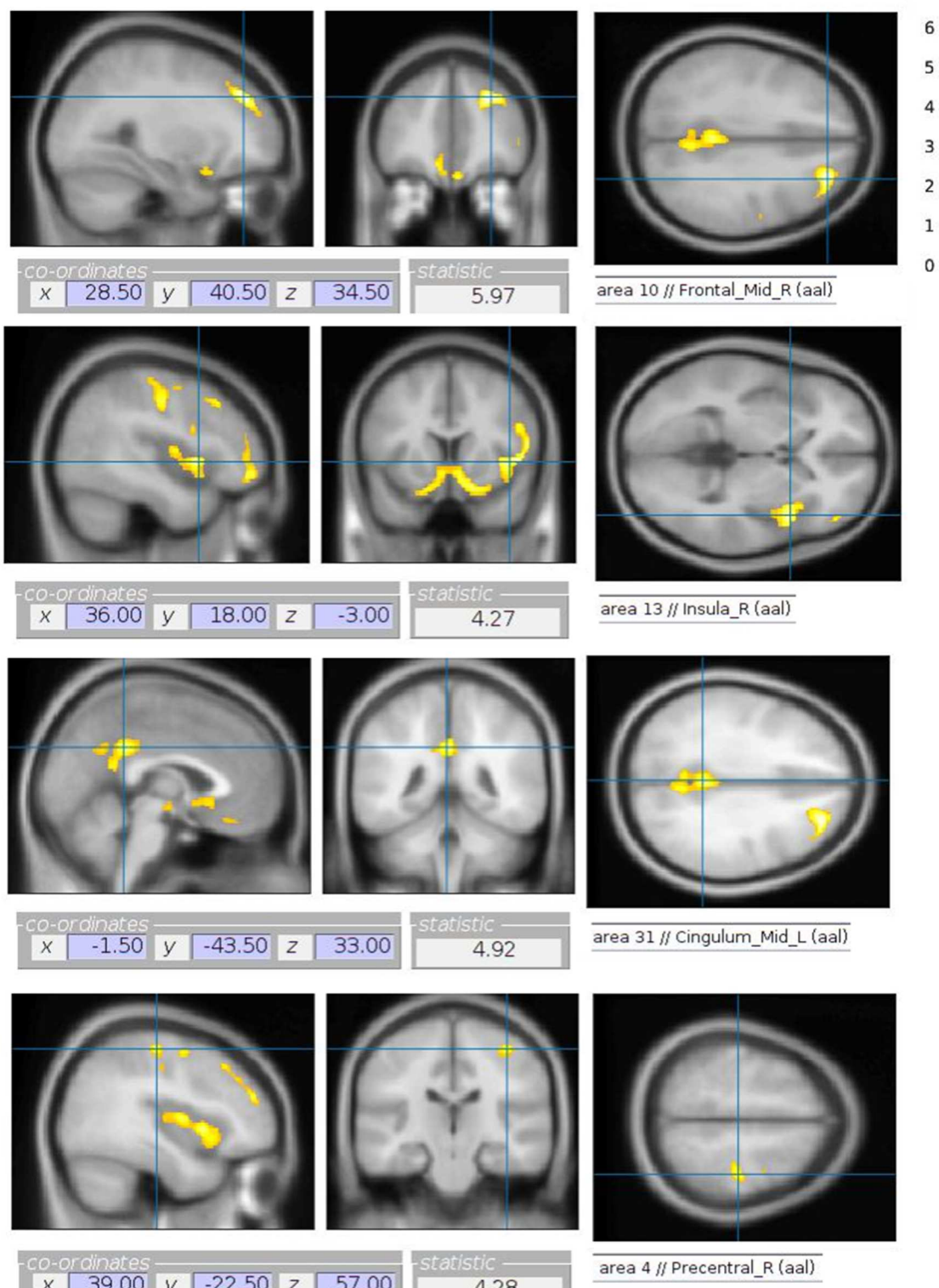
<sup>μ</sup> coefficients  $\beta$  et leurs erreurs standards estimés par un modèle de régression linéaire, et ajusté pour l'âge, le genre et le score au questionnaire des traumatismes dans l'enfance. Les valeurs de p en gras sont statistiquement significatives ( $p < 0.05/14 = 0.0036$  après correction de Bonferroni).



## B. Analyses d'IRM anatomique

Des comparaisons inter-groupes des cartes statistiques de SG ont montré que les participants apparentés avaient des volumes significativement plus petits que les contrôles dans quatre clusters (**Figure 33** ; **Tableau 11** ; **Figure 35**). En particulier, les réductions de volume de SG concernaient le gyrus frontal moyen droit, le gyrus frontal inférieur bilatéral, l'insula droite, le noyau accumbens bilatéral, le cortex olfactif bilatéral, le gyrus rectus bilatéral, le gyrus cingulaire moyen, le precuneus bilatéral ainsi que les gyri pré- et post-centraux droits. Il n'y avait pas de région avec volume de SG plus large chez les participants apparentés par rapport aux contrôles.

Nous n'avons pas détecté de différence dans les cartes de SB ni de LCR au seuil défini.



**Figure 33** : Comparaison des volumes de substance grise contrôles > apparentés. Les seuils de significativité étaient de  $p < 0,001$  non corrigé en hauteur et de  $p < 0,05$  FWE corrigé en étendue (taille de cluster > 520 voxels). Taille de l'échantillon :  $n=37$  apparentés et  $n=36$  contrôles

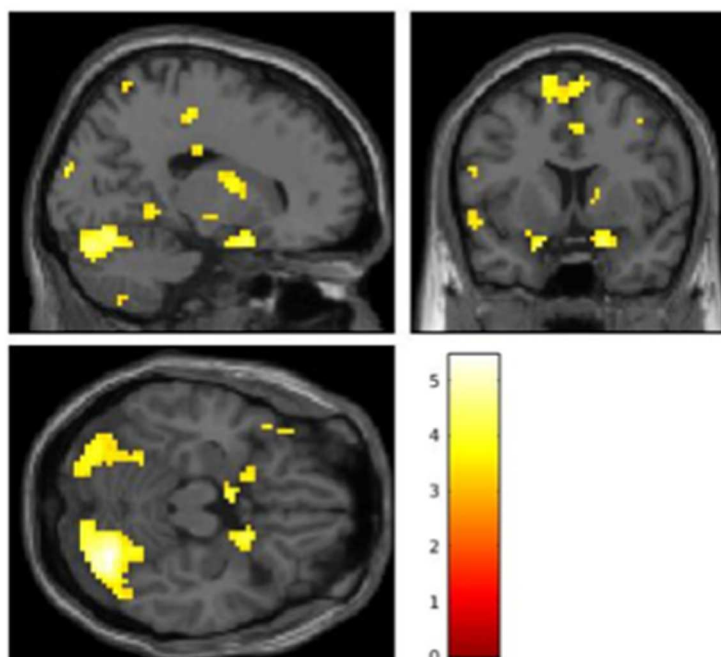
Région	Clusters			T	Pics	Coordonnées MNI		
	BA	Taille (nombre de voxels)	p value FWE corrigé		p value non corrigée	x	y	z
<b>Cluster 1</b>								
D gyrus frontal moyen	9	1368	<b>4.4072e-04</b>	5.97	<b>5.2166e-08</b>	28	40	34
D gyrus frontal inférieur								
Orbital	11			4.80	4.7218e-06	44	48	-9
Triangulaire	45			3.89	1.1968e-04	46	44	0
<b>Cluster 2</b>								
D gyrus frontal inférieur								
Operculaire	47	4599	<b>1.5614e-09</b>	5.79	<b>1.0702e-07</b>	48	10	2
Triangulaire				4.36	2.2891e-05	56	22	14
G gyrus frontal inférieur, Orbital	11			4.23	3.6739e-05	-16	10	-20
D cortex olfactif	47			5.04	1.9367e-06	18	10	-18
G cortex olfactif	32			4.59	1.0342e-05	-6	20	-10
D insula				4.82	4.3244e-06	40	-4	8
G gyrus rectus	11			4.18	4.4344e-05	-6	33	-16
D gyrus rectus	11			4.15	4.8556e-05	4	44	-21
D nucleus accumbens				4.51	1.3629e-05	8	10	-10
G nucleus accumbens				4.17	4.4885e-05	-6	12	-8
<b>Cluster 3</b>								
Cingulaire moyen/postérieur	31	1582	<b>1.5793e-04</b>	4.92	2.9949e-06	-2	-44	33
D precuneus	7			4.62	9.2786e-06	4	-54	21
G precuneus	31			4.21	3.8984e-05	-4	-57	32
D calcarine fissure/lingual				3.69	2.2512e-04	10	-60	10
<b>Cluster 4</b>								
D gyrus précentral	4	676	<b>0.0192</b>	4.47	1.5681e-05	44	-15	44
D gyrus frontal moyen	6			4.17	4.5851e-05	39	-3	54
D gyrus post-central				3.36	6.4635e-04	54	-8	36

**Tableau 11** : Régions avec volumes de substance grise plus élevés chez les contrôles (n=36) que chez les apparentés (n=37) d'après les comparaisons inter-groupes effectuées voxel-à-voxel sur cerveau entier. BA : aire de Brodmann (si région décrite par Brodmann) ; Référentiel MNI : Institut Neurologique de Montréal (coordonnées en mm) ; D : droite ; G : gauche. Seuil en étendue à p<0,05 FWE corrigé et seuil en hauteur à p<0,001 non corrigé. Les valeurs de p en gras statistiquement significatives (p<0,05 FWE corrigé). Taille de l'échantillon : n=37 apparentés et n=36 contrôles.

### C. Analyses d'IRM fonctionnelles lors d'une tâche de récompense

Concernant les images fonctionnelles, les images ont été exclues en cas de troncature (n=1), d'anomalie de signal (n=2), d'artefact majeur (n=1) et d'erreur de séquence (n=1). Les participants qui ne répondaient pas à toutes les conditions « pas de gain » (n=2) et qui n'avaient pas d'activation ou des cartes d'activation atypiques pour les contrastes moteurs étaient exclus (n=6). Ainsi, sur l'échantillon des analyses structurales de n=73, n=13 images (17,8%) n'ont pas été gardées. Dans l'ensemble, l'échantillon d'IRMf disponible pour les analyses de deuxième niveau était de n=60.

60 participants ont été inclus dans les analyses IRMf (31 participants apparentés et 29 contrôles). La **Figure 34** montre la carte d'activation moyenne dans l'échantillon complet pour le contraste d'anticipation d'un grand gain *versus* un petit gain.

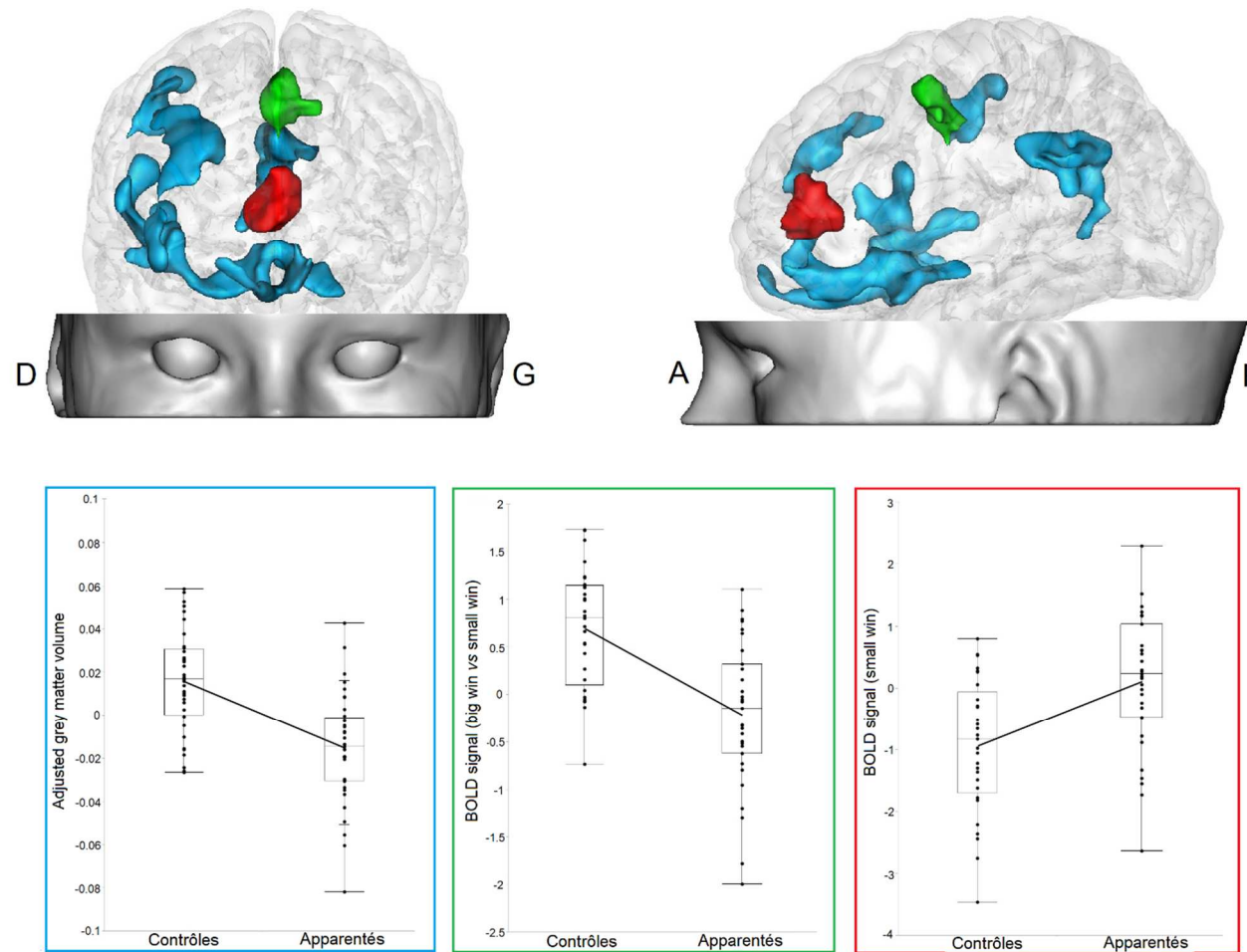


**Figure 34** : Carte d'activation globale pour le contraste d'anticipation d'un grand vs un petit gain dans l'échantillon entier (n=60). Les variables confondantes étaient l'âge, le genre et le score CTQ.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes dans leurs scores MID finaux (moyennes de 120,7s (SD = 35,1) et 114,3s (SD = 28,1) pour les participants apparentés et contrôles, respectivement,  $t = -0,12$ ,  $p = 0,90$ ). Les comparaisons entre les groupes ont indiqué que les contrôles avaient une activation significativement plus importante dans le cingulum moyen bilatéral et dans l'aire motrice supplémentaire droite par rapport aux participants apparentés (**Tableau 12 ; Figure 35**). En ce qui concerne l'activité cérébrale lors de l'anticipation d'une petite victoire, les participants apparentés présentaient une activité significativement plus importante que les contrôles dans le cingulum antérieur (**Tableau 12 ; Figure 35**).

Région	BA	Clusters		Pics		Coordonnées MNI		
		Taille (Nombre de voxels)	p value FWE	T	p value	x	y	z
<i>Contrôles &gt; apparentés</i>								
<b>Anticipation grand gain moins petit gain</b>								
D aire motrice supplémentaire	6	89	<b>0.037</b>	4.55	1.5088e-05	6	-1	53
D cingulum moyen				4.53	1.5867e-05	6	-7	47
G cingulum moyen				3.56	3.8850e-04	-6	-4	44
<i>Apparentés &gt; contrôles</i>								
<b>Anticipation d'un petit gain</b>								
Cingulum antérieur		166	<b>0.008</b>	4.94	3.7777e-06	0	38	8
<b>Anticipation d'un grand gain</b>								
Cingulum antérieur		63	0.157	4.80	6.3054e-06	0	29	2

**Tableau 12** : Régions avec changements de signal BOLD chez les participants apparentés et contrôles pendant l'anticipation d'un grand versus d'un petit gain, et pendant l'anticipation d'un petit / grand gain au cours d'une tâche de récompense. BA : aire de Brodmann (si région décrite par Brodmann) ; Référentiel MNI : Institut Neurologique de Montréal (coordonnées en mm) ; D : droite ; G : gauche. Seuil en étendue à  $p < 0,05$  FWE corrigé ; seuil en hauteur à  $p < 0,001$  non corrigé. Les valeurs de p en gras sont statistiquement significatives ( $p < 0,05$  FWE corrigé). Taille de l'échantillon :  $n=31$  apparentés et  $n=29$  contrôles

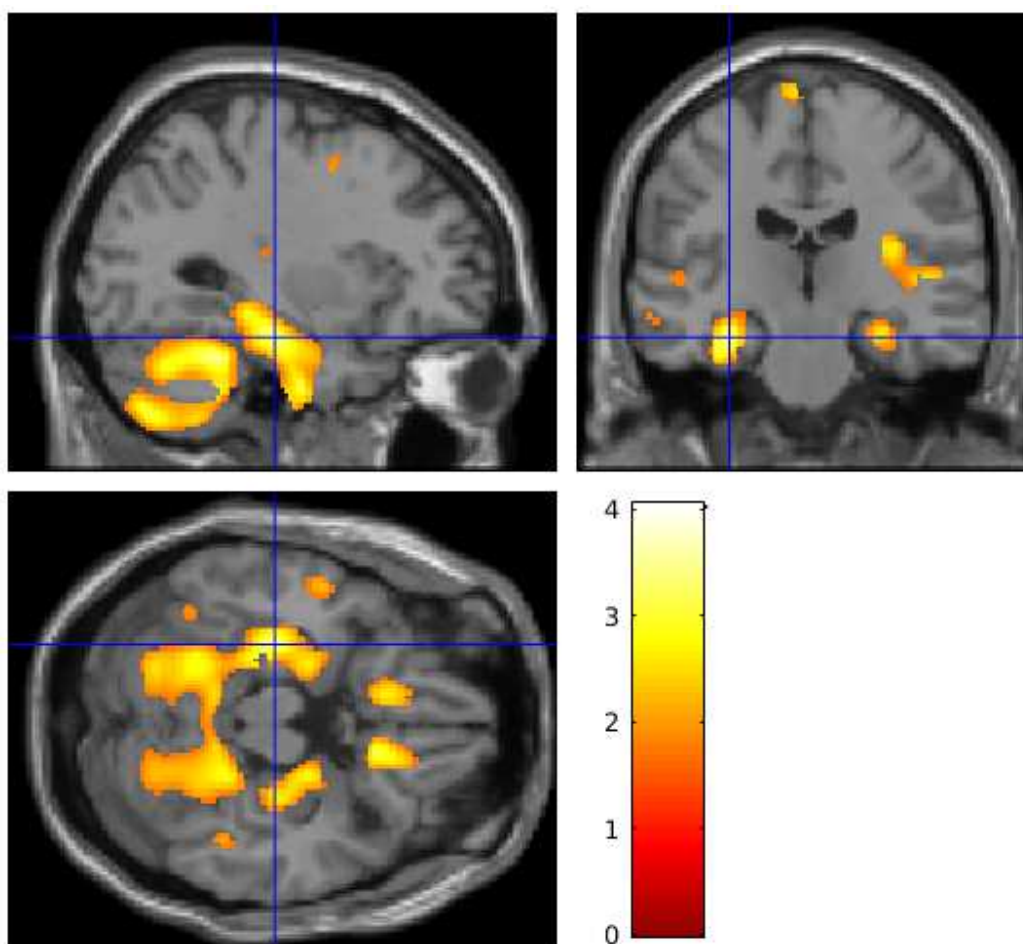


**Figure 35** : Régions avec différences significatives en volume de substance grise et en variation de signal BOLD pendant l'anticipation d'un grand vs petit gain lors de la MID entre les apparentés et les contrôles. Les apparentés présentaient de plus petits volumes de SG dans quatre clusters (couleur bleue) et une activation émoussée pendant l'anticipation d'un grand vs petit gain (couleur verte). En revanche, ils présentaient une plus forte activation pendant l'anticipation d'un petit gain (en rouge). Le seuil en étendue était à  $p < 0,05$  FWE corrigé et le seuil en hauteur était à  $p < 0,001$  non corrigé. Orientation D : Droit ; G : Gauche ; A : Antérieur ; P : Postérieur ; résolution  $1.5\text{mm}^3$  dans le référentiel MNI

## D. Corrélations entre données psychologiques et d'imagerie

### *L'effet du maltraitement sur la structure et l'activité du cerveau*

Nous avons observé une association négative entre le score CTQ et les volumes de SG dans l'hippocampe bilatéral, le gyrus parahippocampique gauche et le cervelet (**Figure 36** ; **Tableau 13**). De plus, nous avons observé une association positive entre le score CTQ et l'activation cérébrale lors du traitement de l'intensité de la récompense dans le gyrus parahippocampique bilatéral, les gyri fusiforme et lingual, le cervelet gauche et le gyrus frontal inférieur droit (**Figure 37** ; **Tableau 14**).

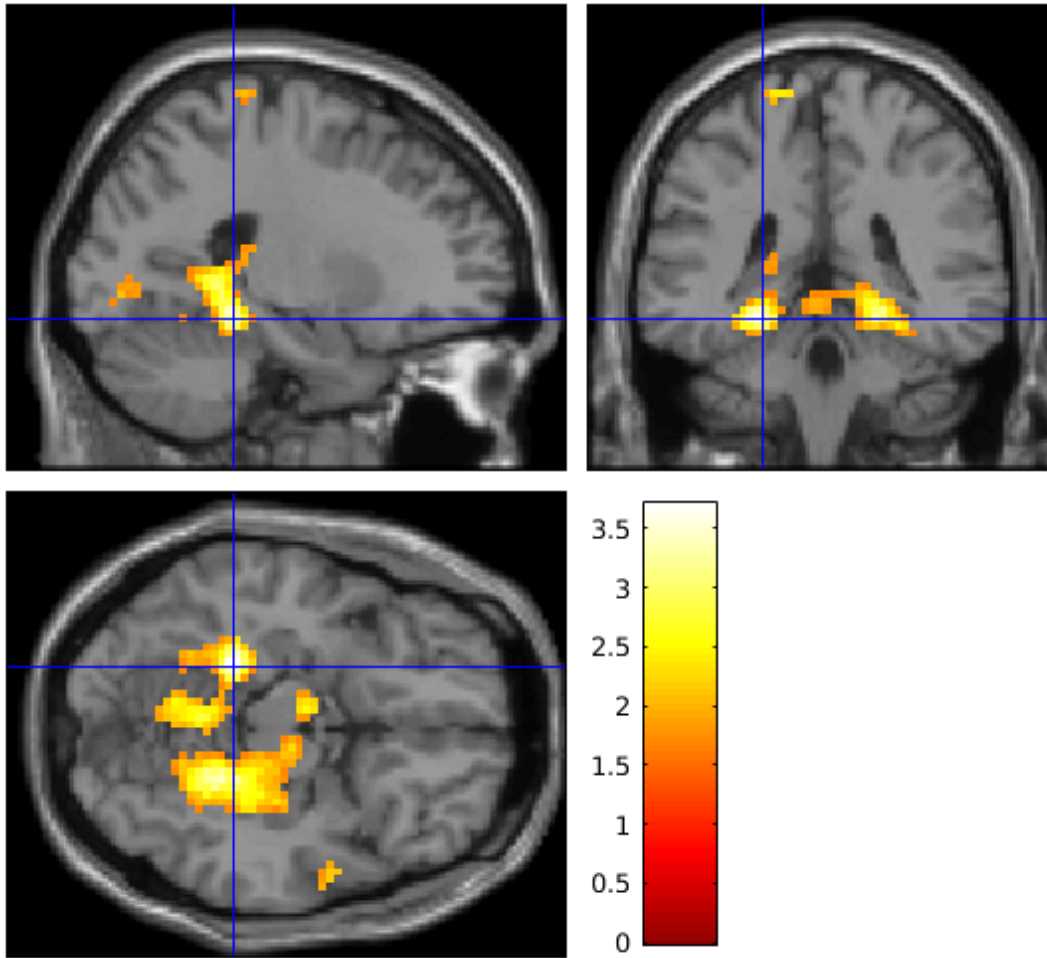


**Figure 36** : Effet du maltraitement sur la structure cérébrale des apparentés ( $n=37$ ). Seuil en hauteur à  $p<0,05$  non corrigé et taille de cluster  $> 350$  voxels. La barre de couleur indique la valeur de  $T$ . La localisation pointée est l'hippocampe gauche MNI [-30, -21, -20].



Région	Taille (voxels)	Clusters	T	Pics	Coordonnées MNI		
		p value		p value	x	y	z
G Inferior occipital cortex	623	0.2478	4.05	6.9897e-05	-45	-75	-3
G lobule VIII du cervelet	24147	<b>1.1495e-07</b>	3.58	3.2581e-04	-21	-64	-51
G lobule VI du cervelet			3.51	4.0466e-04	-28	-44	-27
D lobule VIII du cervelet			3.49	4.3177e-04	24	-52	-52
D lobule VIIB du cervelet			3.42	5.4515e-04	34	-69	-50
D crus II du cervelet			3.40	5.8653e-04	34	-72	-46
G crus II du cervelet			3.03	0.0018	-20	-78	-44
Lobule VII of vermis			3.04	0.0017	2	-68	-28
D hippocampe			3.30	7.8906e-04	30	-30	-9
G hippocampe			3.06	0.0016	-28	-32	-9
G gyrus parahippocampique			3.40	5.7426e-04	-30	-21	-20
G gyrus temporal moyen	1060	0.1369	3.49	4.4313e-04	-57	-10	-12
G gyrus temporal supérieur			2.44	0.0086	-46	-27	3
G gyrus temporal transverse			2.04	0.0224	-36	-28	12
D insula	871	0.1748	2.80	0.0033	34	-20	15
D gyrus temporal supérieur			2.66	0.0048	50	-20	3
D gyrus rectus	502	0.2988	3.32	7.3309e-04	12	21	-21
G gyrus rectus	375	0.3699	2.77	0.0036	-10	22	-21

**Tableau 13** : Régions avec corrélation négative entre volume de substance grise et score au questionnaire des Traumatismes dans l'enfance (CTQ) chez les participants sains avec histoire familiale d'alcoolodépendance (n=37). Référentiel MNI : Institut Neurologique de Montréal (coordonnées en mm) ; D : droite ; G : gauche. Seuil en hauteur à  $p < 0,05$  non corrigé et taille de cluster > 350 voxels. Les valeurs de p en gras sont statistiquement significatives ( $p < 0,05$  FWE).



**Figure 37** : Effet du maltraitement sur l'activité en réponse à un grand vs petit gain chez les apparentés ( $n=37$ ). Seuil en hauteur à  $p<0,05$  non corrigé et taille de cluster  $> 350$  voxels. La barre de couleur indique la valeur de T. La localisation pointée est le gyrus parahippocampique gauche MNI [-22, -38, -13].

Région	Clusters			Pics		Coordonnées MNI		
	Taille (voxels)	<i>p</i> value	<i>T</i>	<i>p</i> value	x	y	Z	
G gyrus fusiforme	1722	<b>2.0294e-04</b>	3.71	2.4649e-04	-24	-40	-13	
D Fusiform gyrus			2.81	0.0034	24	-55	-13	
D Lingual gyrus			2.80	0.0035	21	-52	-10	
G Lingual gyrus			3.42	5.9973e-04	-9	-67	-4	
G lobule IV, V du cervelet			3.33	7.9589e-04	-9	-58	-10	
D frontal gyrus inférieur, pars orbitalis			3.12	0.0014	30	-31	-13	
D gyrus parahippocampique			3.08	0.0016	24	-34	-10	
G gyrus parahippocampique			2.85	0.0031	-24	-49	2	

**Tableau 14** : Régions avec corrélation positive entre signal BOLD, en réponse à un grand vs petit gain, et score au questionnaire des Traumatismes dans l'enfance (CTQ) chez les participants sains avec histoire familiale d'alcoolodépendance ( $n=37$ ). Référentiel MNI : Institut Neurologique de Montréal (coordonnées en mm) ; D : droite ; G : gauche. Seuil en hauteur à  $p<0,05$  non corrigé et taille de cluster > 350 voxels. Les valeurs de *p* en gras sont statistiquement significatives ( $p<0,05$  FWE).

### *Corrélations entre les deux modalités de neuroimagerie*

Une corrélation positive a été détectée entre le volume de SG dans le cluster 3 (cingulaire moyen et precuneus) et le signal BOLD dans le cingulum bilatéral et l'aire motrice supplémentaire droite pour le contraste d'anticipation d'un grand gain *moins* un petit gain ( $r_s = 0,23$  ;  $p = 0,010$ ). Nous avons trouvé une corrélation négative entre le volume de SG dans le cluster 2 (gyrus frontal inférieur bilatéral, insula droite, noyau bilatéral accumbens, cortex olfactif bilatéral et gyrus rectus bilatéral) et le signal BOLD dans le cingulum antérieur pendant l'anticipation d'un petit gain ( $r_s = -0,20$  ;  $p < 0,024$ ) (**Annexe 13, p. 239**).

### *Corrélations entre la neuroimagerie fonctionnelle et la cognition*

Les corrélations entre le signal BOLD pour le contraste d'anticipation d'un grand gain *versus* d'un petit gain étaient positives avec le nombre de réponses précises au test de Hayling ( $r_s = 0,20$  ;  $p < 0,033$ ) et négatives avec le nombre d'erreurs dans le Test Go/No-Go ( $r_s = -0,24$  ;  $p < 0,018$ ). De plus, le signal BOLD durant l'anticipation d'un petit gain était corrélé positivement avec le temps de latence corrigé dans le test de Hayling ( $r_s = 0,18$  ;  $p < 0,04$ ) (**Annexe 13, p. 239**).

Ces résultats ont donné lieu à une publication en cours de soumission à un journal international (**Annexe 14, p. 241**).

## Partie 4 : DISCUSSION INTEGREE

### I. Rappel des hypothèses et résumé des résultats

L'objectif était d'étendre les connaissances sur la résilience et la vulnérabilité à l'addiction sur le plan neurobiologique, en recherchant des facteurs cérébraux mesurables en IRM multimodale ainsi que des facteurs psychologiques, cognitifs et environnementaux dans deux groupes jeunes exposés à des facteurs de risque et/ou de vulnérabilité différents. Des objectifs spécifiques ont été posés pour chacune des deux études : celle sur les trajectoires de poly-consommation (base de données IMAGEN) et celle sur le risque familial d'alcoolodépendance (base de données APPAL-RECCAP).

#### A. Trajectoires de poly-consommation

Nous faisons l'hypothèse que l'arrêt spontané ou la réduction marquée d'une consommation multiple et régulière de substances psychoactives chez l'adolescent de 19 ans était associée à des caractéristiques cérébrales telles que l'augmentation de volume de substance grise (SG) et/ou de la fraction d'anisotropie (FA) dans des régions fronto-limbiques, que celles-ci préexistaient à 14 ans et comptaient dans la prédiction du devenir résilient ou poly-consommateur persistant. L'objectif était de détecter des déterminants cérébraux structurels chez des sujets résilients par rapport à des sujets poly-consommateurs et abstinents, indépendamment de la nature des substances. Il s'agit de la première étude identifiant des caractéristiques de la structure

du cerveau susceptibles d'avoir un rôle protecteur contre la poursuite de l'usage prolongé de substances multiples à l'âge adulte.

Les résultats montrent qu'à 19 ans les adolescents résilients présentaient des volumes de SG significativement plus élevés que les adolescents poly-consommateurs et abstinents dans les régions cingulaires bilatérales – antérieure et moyenne – et dans le noyau caudé droit, mais aucune différence de FA dans le cingulum, la capsule interne et le corps calleux (CC), trois régions adjacentes au cortex cingulaire. Les participants résilients présentaient déjà de plus gros volumes dans des régions cingulaires à 14 ans, et ceux-ci figuraient parmi les caractéristiques les plus prédictives de la résilience à 19 ans plutôt que de la poly-consommation persistante dans un modèle de classification atteignant un taux de validité de plus de 75%.

Les comparaisons des traits de personnalité entre sujets poly-consommateurs et abstinents différençaient largement les deux groupes. Les poly-consommateurs avaient des scores (i) plus élevés d'extraversion, impulsivité, recherche de sensations, excitabilité exploratoire, extravagance, désordre, recherche de nouveauté ; (ii) moins élevés d'agréabilité et de caractère consciencieux que les abstinents. En longitudinal, nous avons également trouvé des différences de volumes de SG entre les groupes poly-consommateurs vs abstinents avec des poly-consommateurs présentant une pente plus forte de décroissance de substance grise corticale comme décrit dans la littérature (Pfefferbaum et al, 2017). Quant à la FA, elle était plus élevée dans le CC des sujets poly-consommateurs de 14 ans par rapport aux sujets abstinents, alors qu'à 19 ans cette observation n'a pas été retrouvée. En revanche, la FA est devenue plus élevée dans la capsule interne à 19 ans chez les participants abstinents par rapport aux poly-consommateurs.

## B. Histoire familiale d'alcoolodépendance

Nous faisons l'hypothèse qu'une histoire familiale d'alcoolodépendance était associée à des réductions de volume de substance grise et un déficit dans le traitement de l'intensité de la récompense dans la tâche MID. L'objectif était de déterminer si de jeunes adultes sains apparentés au premier degré d'individus alcoolodépendants présentaient des variations anatomo-fonctionnelles comparés à des contrôles sans antécédents familiaux d'alcoolodépendance, en prenant simultanément en compte plusieurs facteurs de confusion (en particulier : maltraitements, troubles psychiatriques et addictifs actuels et passés, exposition à l'alcoolodépendance maternelle) dans un échantillon hautement homogène.

Dans l'ensemble, l'étude du risque lié au fait d'être apparenté confirme et étend les résultats antérieurs sur la vulnérabilité à l'alcoolodépendance. Nous avons trouvé que les antécédents familiaux étaient associés à (i) un moindre volume de SG dans les régions frontales, limbiques et cingulaires, (ii) une activation émoussée dans le cortex cingulaire moyen pendant le traitement de l'intensité de la récompense, (iii) une activation plus forte lors de l'anticipation d'un petit gain dans le cortex cingulaire antérieur, et (iv) une performance moins bonne dans deux tests cognitifs d'inhibition (tests Hayling et Go/No-Go), en particulier un nombre plus important d'erreurs.

Nous avons confirmé que les individus adultes sains avec une histoire familiale d'alcoolodépendance ont des modifications discrètes et localisées de la structure cérébrale par rapport aux contrôles sans antécédents familiaux d'alcoolodépendance, comme décrites dans de précédentes études menées chez des adolescents (Benegal et al, 2007 ; Venkatasubramanian et al, 2007). Nous étendons la littérature sur des caractéristiques identifiées dans le nucleus accumbens bilatéral et l'insula, ainsi que

dans le traitement des récompenses et de leur intensité, marqué par des variations dans les régions cingulaires.

Contrairement aux études antérieures chez les adultes apparentés (Sjoerds et al, 2013) et chez les individus alcoolodépendants (Beresford et al, 2006), nous n'avons pas trouvé de plus petits volumes dans l'hippocampe dans ce groupe. Les participants présentaient des scores d'exposition à la maltraitance allant de nuls à modérés dans un questionnaire sur les traumatismes dans l'enfance. Ce score était la principale variable de confusion dans toutes les analyses statistiques. Or, la littérature montre que l'exposition à la maltraitance chez les enfants affecte le cerveau en développement dans de nombreuses régions, en particulier des réductions de volume ont été systématiquement retrouvées dans l'hippocampe (Teicher et al, 2016), ce que nous avons également mis en évidence dans l'étude même à des niveaux relatifs faibles d'exposition à la maltraitance.

## II. Résilience et Vulnérabilité

Dans cette partie, nous allons examiner si les résultats des deux études peuvent être comparés. D'abord, nous ferons un parallèle entre les résultats de neuroimagerie des études sur les trajectoires de consommations et le risque familial d'alcoolodépendance. Ensuite, nous aborderons les mesures psychologiques avec les traits de personnalité, puis les mesures environnementales avec les EVN et l'exposition aux maltraitements. Enfin, nous examinerons le poids de ces différents facteurs dans la résilience.

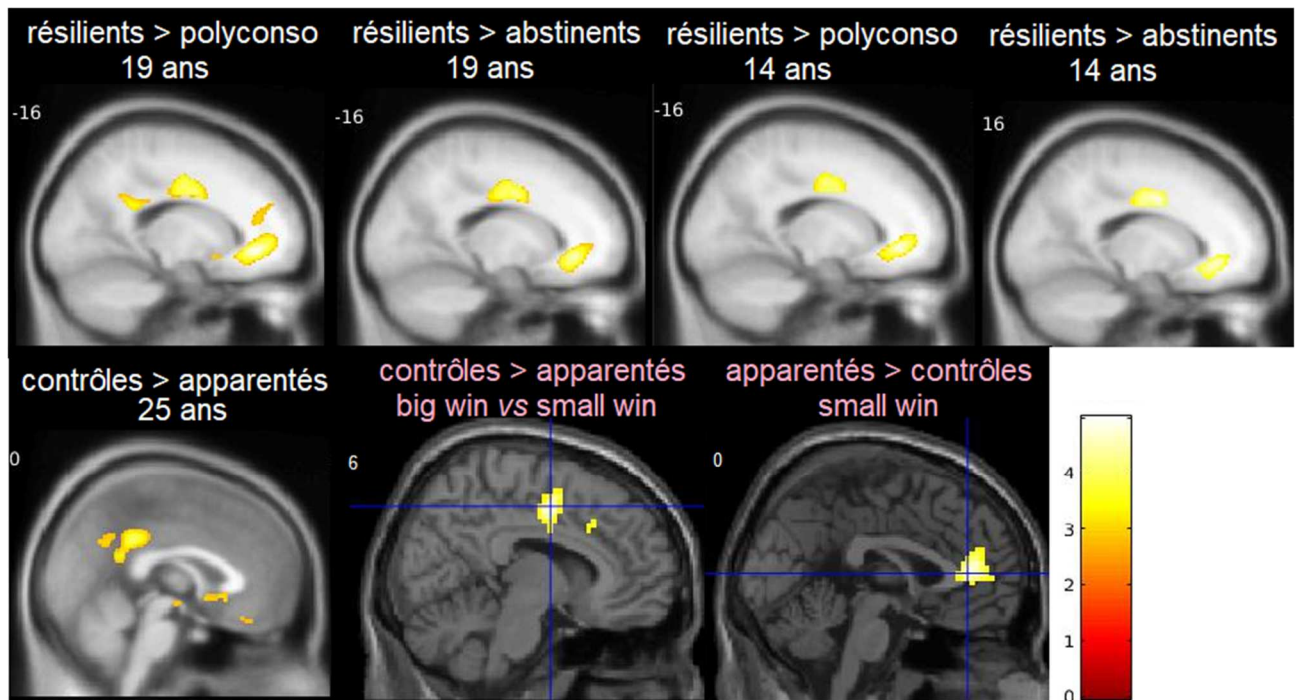


## A. Facteurs cérébraux

Nous discutons de régions identifiées en neuroimagerie à savoir le gyrus cingulaire, les gyri frontaux – supérieur, moyen et inférieur – ainsi que le striatum et l'insula.

### 1) Gyrus cingulaire

Les résultats des deux études mettent en lumière le gyrus cingulaire. D'une part, les sujets résilients à l'addiction présentaient des volumes de SG plus grands dans les parties antérieures et moyennes du gyrus cingulaire à 19 ans et à 14 ans par rapport aux sujets poly-consommateurs et abstinents, et dans la partie postérieure gauche à 19 ans comparés aux sujets poly-consommateurs. D'autre part chez les apparentés, nous avons mis en évidence un volume de SG plus petit dans le gyrus cingulaire postérieur et une activation émoussée lors du traitement de l'intensité de la récompense dans la partie moyenne du gyrus, ainsi qu'une activation plus forte dans sa partie antérieure lors de l'anticipation d'un petit gain (**Figure 38**).



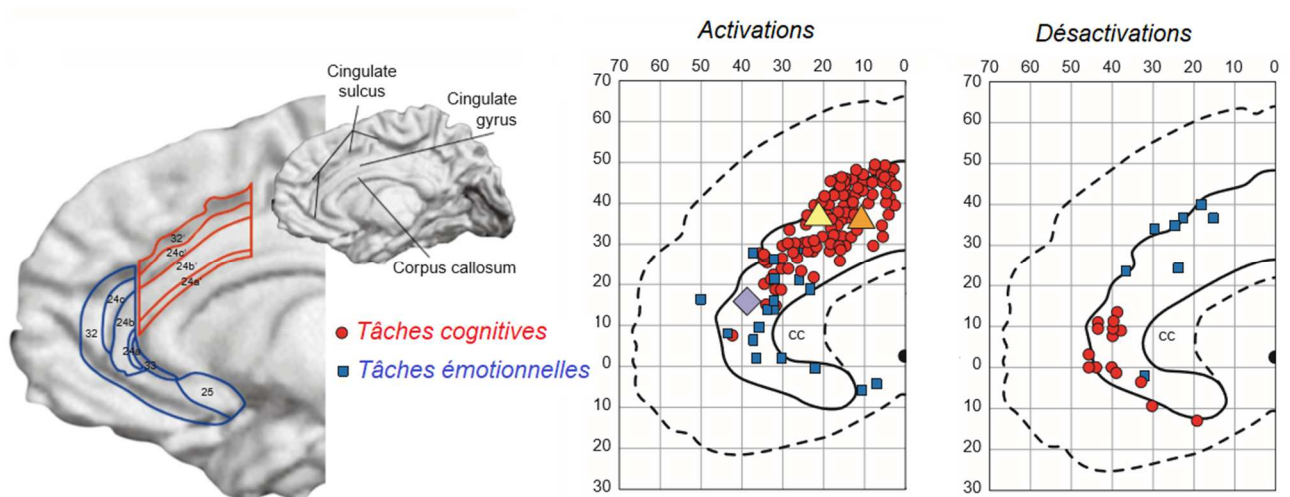
**Figure 38** : Résultats combinés des études dans la région cingulaire. Coupe sagittale, coordonnées x dans l'espace MNI. La barre de couleur indique la valeur de T.

Les localisations des variations cérébrales dans les deux études couvrent l'ensemble du gyrus cingulaire. Ainsi, nous avons recherché dans la littérature des données afin de comprendre sa place centrale dans des différences liées aux trajectoires de polyconsommation et au risque familial à l'alcoolodépendance.

Grande région dont la face dorsale longe le corps calleux, le gyrus cingulaire est une interface anatomique entre régions préfrontales et limbiques projetant de différents endroits vers les systèmes moteurs. Les études de neuroimagerie décrivent systématiquement les régions cingulaires antérieures et moyennes comme des épices *exécutifs* jouant un rôle dans la genèse des choix volontaires, adaptés selon l'évaluation de leurs résultats, permettant ainsi d'assimiler les informations disponibles pour guider une prise de décision adaptée notamment lorsque

l'environnement est changeant (Walton et al, 2007). Ces régions contrôlent la compétition entre les processus qui sont en conflit lors de l'exécution d'une tâche (Carter 1998), dans un contexte de conflits conscients (Dehaene et al, 2003). La région postérieure du gyrus cingulaire a été décrite comme *évaluative* plutôt impliquée dans l'orientation spatiale et la mémoire, probablement du fait de ses connexions avec les régions parahippocampiques (Vogt et al, 1992).

La partie frontale du gyrus cingulaire, identifiée par Brodmann en 1909 (**Annexe 15, p. 270**) dans son ensemble "cortex cingulaire antérieur", se décompose en plusieurs subdivisions avec notamment une composante "affective" (partie rostrale/ventrale) et une composante "cognitive" (partie dorsale) révélées dans les études en IRMf<sup>27</sup> (Bush et al, 2000) (**Figure 39**), mais aussi dans les études anatomiques (cytologie et connexions) et selon les liens avec différentes pathologies.



**Figure 39** : Subdivisions antérieure et moyenne du cortex cingulaire antérieur. Régions d'activations et désactivations reportées dans les études lorsque les

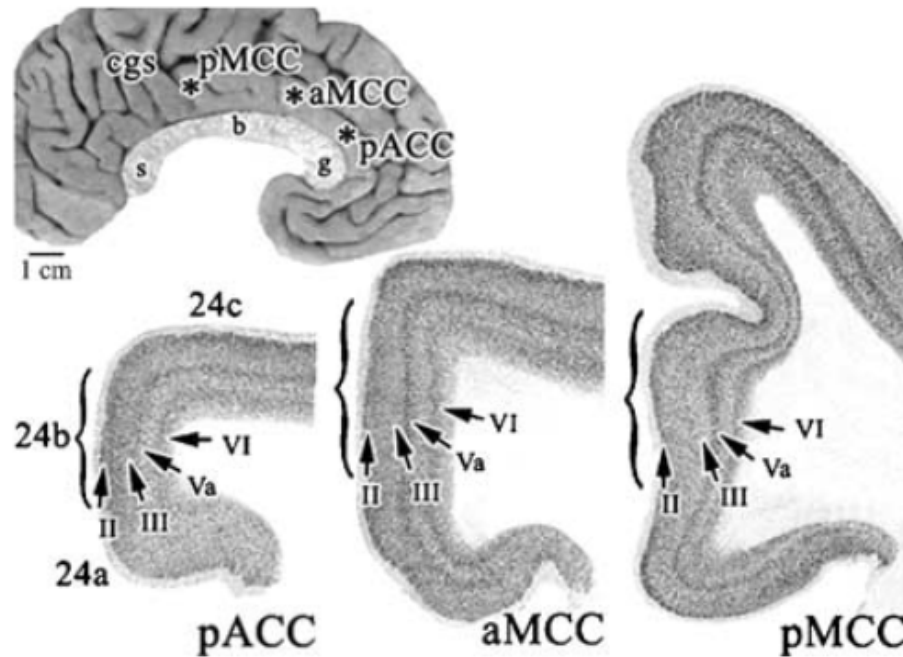
<sup>27</sup> Les techniques de neuroimagerie fonctionnelles en neurosciences cognitives, que sont la TEP et l'IRMf, permettent d'identifier les régions cérébrales recrutées pendant une tâche impliquant un processus cognitif donné (revue : Cabeza et Nyberg 1997).

*participants effectuent des tâches cognitives (couleur rouge) et des tâches émotionnelles (couleur bleue). Extrait de Bush et al, 2000*

La division affective comprend les aires 24 et 32 rostrales, ainsi que l'aire 33 et l'aire 25 péri-génuale. Elle entretient de nombreuses relations avec les régions striato- limbiques et une partie d'entre elles projette vers les noyaux moteurs du tronc cérébral autonome. En plus de réguler les fonctions autonomes et endocriniennes, elle participe à l'évaluation du contenu motivationnel et à l'attribution de la valence émotionnelle à des stimuli internes et externes, à l'apprentissage émotionnel conditionné et aux vocalisations associées à l'expression d'états internes (revues : Cabeza et Nyberg, 1997 ; Devinsky et al, 1995).

La division affective du cingulaire est plus volumineuse chez les sujets résilients par rapport aux sujets poly-consommateurs et abstinents à 19 ans. Les résilients pourraient posséder des caractéristiques spécifiques liées à l'attribution motivationnelle et émotionnelle de stimuli internes et externes, et celles-ci seraient préexistantes puisqu'ils présentaient déjà cette particularité morphologique à 14 ans.

Selon Smith (1907), la partie dorsale du CCA (dCCA), différenciée du CCA, prend l'appellation de cortex cingulaire moyen (CCM) dans sa partie antérieure (aCCM / dCCA) (revue : Vogt 2016 ; **Figure 40**).



**Figure 40** : Différenciation du Cortex Cingulaire Antérieur et du Cortex Cingulaire Moyen. Légendes : pACC : partie périgénuale du cortex cingulaire antérieur ; aMCC : partie antérieure du cortex cingulaire moyen ; pMCC : partie postérieure du cortex cingulaire moyen ; cgs: sulcus cingulaire ; corpus callosum : g: genu; b : body; s: splenium. Sections coronales ; \*surface médiale. Extrait de Vogt et al, 2003

La division cognitive comprend les aires 24 'et 32' dans leur partie dorsale, les aires motrices cingulaires dans le sulcus cingulaire et le cortex nociceptif. Le dCCA ou aCCM est le détecteur de conflit lors du traitement de l'information, en particulier dans des situations non routinières, de manière à recruter ensuite les aires/fonctions du contrôle cognitif (Botvinick et al, 2004). Les aires motrices cingulaires du CCM projettent vers la moelle épinière et le noyau rouge, et possèdent des fonctions prémotrices (revue : Devinsky et al, 1995). D'une part, la région prémotrice cingulaire *rostrale* du CCM est impliquée, en fonction d'un stimulus récompensant ou aversif (ex : nocif) d'un potentiel mouvement, dans la sélection et les associations d'action/renforcement (revue : Vogt 2016). D'autre part, l'aire prémotrice cingulaire *caudale* est impliquée dans l'orientation multisensorielle de la tête et du corps dans

l'espace (revue : Vogt 2016). De plus, le CCM serait impliqué dans l'évaluation de la nécessité d'une adaptation comportementale (Wessel et al, 2012).

La division cognitive du cingulaire est plus volumineuse chez les sujets résilients par rapport aux sujets poly-consommateurs et abstinents à 19 ans. Dans la littérature, un plus gros volume de SG dans le cingulum moyen était associé à une meilleure gestion des conflits cognitifs chez les individus sains (Parvaz et al, 2014). Alors que ces sujets étaient engagés dans une poly-consommation précoce, multiple et régulière depuis l'âge de 16 ou de 14 ans, les résilients ont réalisé un changement comportemental, en arrêtant ou diminuant leurs consommations. De plus, cette différence préexistait déjà à 14 ans, ce qui suggère une particularité intrinsèque.

Le gyrus cingulaire postérieur fait partie du « default mode network » et montre une activité accrue lors de récits de souvenirs autobiographiques ou de planifications pour le futur. Il est impliqué dans les représentations mentales de la localisation de soi et de son corps (Guterstam et al, 2017 ; Leech et Sharp 2014).

Des volumes de SG réduits dans la partie postérieure du CCM et dans le gyrus cingulaire postérieur ont été identifiés chez les participants apparentés comparés aux contrôles. Le cingulaire moyen a auparavant été identifié moins volumineux parmi des adolescents apparentés (Benegal et al, 2007) et affecté par les changements d'activité lors de tâches d'inhibition différemment que les contrôles en longitudinal (Hardee et al, 2014). De plus, nous avons montré qu'un volume réduit de SG dans le cingulaire moyen / postérieur corrélait avec une activation émoussée dans le cingulaire moyen pendant le traitement de l'intensité de la récompense, qui à son tour corrélait avec un plus grand nombre d'erreurs dans le test Go/No-Go de contrôle inhibiteur.

Une activité du gyrus cingulaire perturbée est associée à divers changements de comportements et à des troubles de la santé mentale, suggérant que l'altération fonctionnelle de cette région peut avoir des répercussions observables sur le fonctionnement de l'individu.

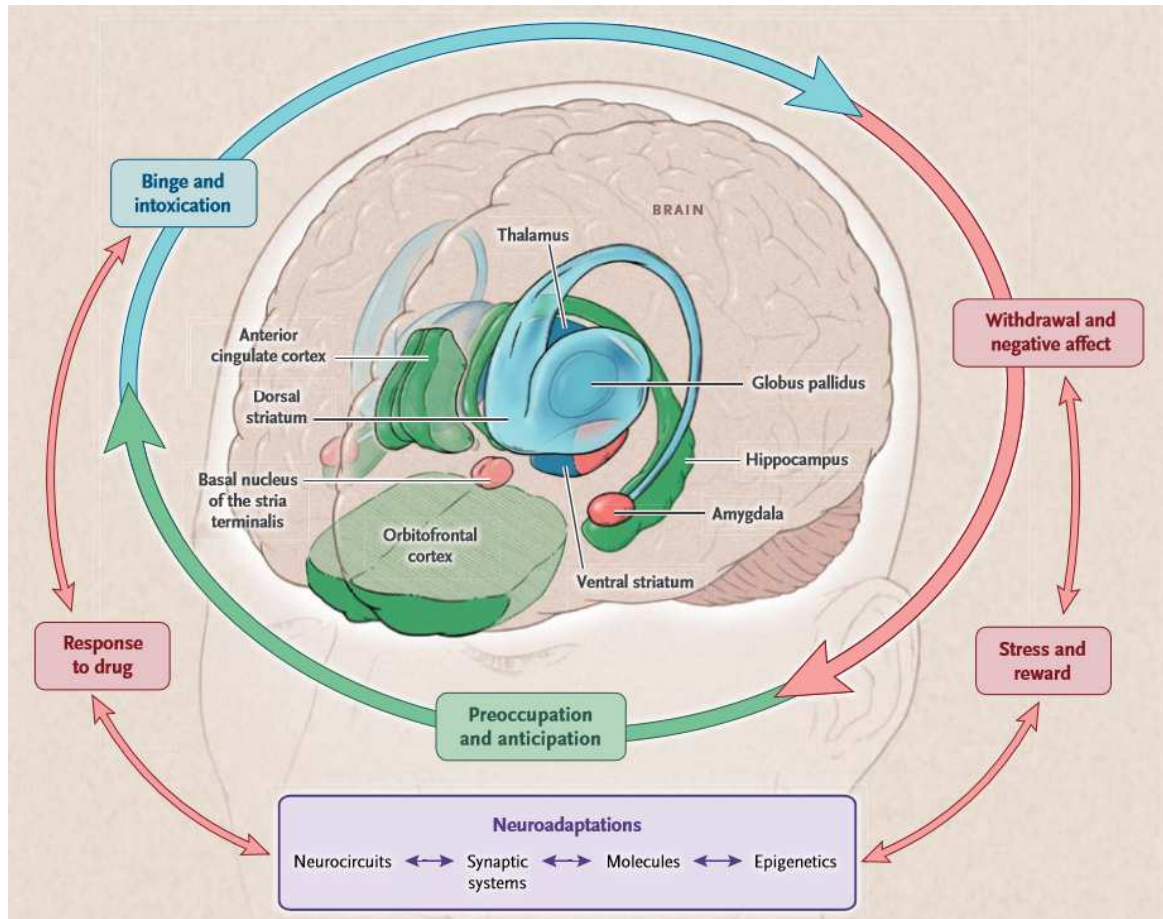
Une activité cingulaire excessive peut altérer la conscience, altérer l'état et l'expression affectifs et influencer sur l'activité squelettique et autonome (observées lors de convulsions affectant l'activité du cingulaire). Les patients ayant une épilepsie du cortex cingulaire présentent souvent des comportements psychopathes ou sociopathiques. D'autres exemples cliniques d'activité élevée du cortex cingulaire sont les tics, les troubles obsessionnels compulsifs et un comportement social aberrant (revue : Devinsky et al, 1995).

Inversement, la réduction de l'activité du cingulaire après un infarctus ou une intervention chirurgicale peut contribuer à des troubles du comportement, notamment un mutisme akinétique, une perte de conscience de soi et une dépression, une initiation motrice altérée, une réponse réduite à la douleur et un comportement social aberrant. Le rôle du cortex cingulaire dans la réponse à la douleur a été suggéré par les résultats d'ablation et par des études d'imagerie fonctionnelle au cours d'une stimulation somatique nocive (revue : Devinsky et al, 1995).

Le risque familial à l'alcoolodépendance était associé à des variations d'activité dans le gyrus cingulaire moyen (activation plus faible) et antérieur (activation plus forte) lors d'une tâche de récompense. Comme des changements importants d'activité dans cette région du cerveau aboutissent à un certain nombre de troubles comportementaux et psychiatriques (revue : Devinsky et al, 1995), les variations observées pourraient sous-tendre une vulnérabilité. Cependant, des variations discrètes ne sont pas toujours pathologiques. Par exemple dans une étude (Becker et al, 2018), l'auto-



efficacité à maintenir l'abstinence était positivement associée à l'activation dans le gyrus cingulaire pendant une tâche MID chez des individus alcoolodépendants sevrés. Chez le sujet dépendant, cette région est impliquée dans les phases de focalisation de l'attention et d'anticipation dans la dépendance (Volkow et al, 2016).



**Figure 41** : Représentation schématique du circuit de la récompense. En vert : le cortex préfrontal (orbitofrontal et cingulaire) et l'hippocampe (impliqués dans les phases de focalisation de l'attention et d'anticipation) ; En bleu : le striatum (binge/intoxication) et le thalamus ; En rose : l'amygdale (sevrage/effets négatifs). Extrait de Volkow et al, 2016

Le CCA interviendrait dans le processus décisionnel conscient pour refréner une conduite addictive dans le cadre thérapeutique de l'entretien motivationnel (Feldstein et al, 2011). Chez l'adulte, les interventions utilisant la méditation en pleine conscience



et les techniques de thérapie cognitivo-comportementales semblent être capables de renforcer la résilience (revue : Joyce et al, 2008). La méditation de pleine conscience, une technique alternative, améliore la régulation des émotions en réduisant l'activité de l'ACC (Tang et al, 2016) et a été utilisée avec succès dans les troubles addictifs (Garland et Howard 2018) et la prévention des rechutes dans la dépendance à l'alcool (Carpentier et al, 2015).

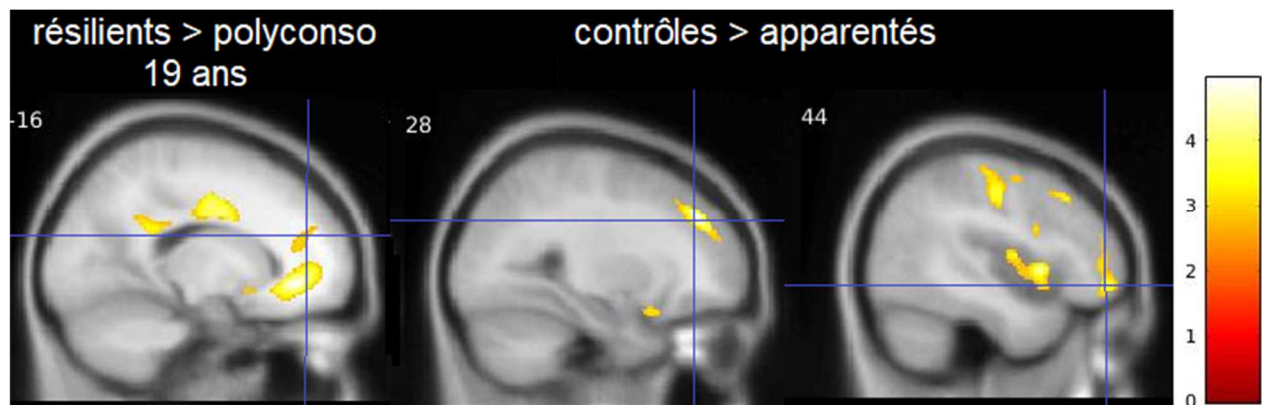
Au cours de l'anticipation d'un petit gain, les apparentés ont montré une hyperactivité par rapport aux témoins dans le CCA, ce qui pourrait traduire des signaux neuronaux liés au degré d'espérance d'une récompense (Shidara et Richmond 2002). Ce résultat suggère une réactivité importante aux petites récompenses (non liées à l'alcool) chez les apparentés et pourrait être un facteur cérébral protecteur. Dans l'étude en IRMf de Heitzeg *et al* (2008) qui avait différencié les adolescents et jeunes adultes apparentés d'alcoolodépendants en *vulnérables* ou *résilients* selon s'ils présentaient des problèmes d'alcool ou non, le groupe résilient présentait une plus forte activation fronto-striatale en réponse à des stimuli émotionnels. En revanche, une activation émoussée dans le cingulaire moyen (un grand gain vs un petit gain) impliquerait un déficit dans le traitement cognitif de la récompense. Liées à la prise de décision (Galandra et al, 2018), des altérations dans le calcul de la récompense attendue ont été identifiées chez des individus dépendants à l'alcool (Grodin et al, 2016 ; Hariri et al, 2006) et pourraient contribuer à la vulnérabilité au trouble d'usage d'alcool.

Si des *augmentations* volumiques dans le CCA et le CCM ont été identifiées chez les résilients à l'addiction à 19 et 14 ans, des *réductions* volumiques ont été retrouvées chez les apparentés dans le cortex cingulaire moyen et postérieur. Or ces régions sont

impliquées dans des fonctions distinctes. Pour résumer, la région antérieure est davantage liée au traitement émotionnel et motivationnels des stimuli, la région moyenne intervient comme un détecteur de conflits cognitifs, et la région postérieure s'inscrit dans la représentation de soi dans le temps et dans l'espace. En IRMf, la présence d'une activation plus forte chez les apparentés dans le CCA pourrait être un marqueur de protection chez ces sujets non-malades, alors qu'une activation émoussée dans cette région pourrait être un facteur de vulnérabilité, qui corrèle avec le nombre d'erreurs d'inhibition. La présence de marqueurs cérébraux de vulnérabilité n'exclut pas la présence de marqueurs de protection dans une population à risque d'addiction.

## 2) Gyri frontaux supérieur, moyen et inférieur

Les résultats indiquent des variations structurelles cérébrales dans les gyri frontaux supérieur, moyen et inférieur entre les groupes (**Figure 42**).



**Figure 42** : Résultats combinées des études dans les gyri frontaux supérieur, moyen et inférieur. Coupe sagittale, coordonnées x dans l'espace MNI. La barre de couleur indique la valeur de T.

Dans l'étude des trajectoires de consommation, le gyrus frontal supérieur bilatéral présentait un volume plus grand chez les adolescents résilients par rapport aux

adolescents poly-consommateurs, comme précédemment reporté chez des adolescents résilients exposés à l'adversité (Burt et al, 2016). Le lobe frontal est globalement impliqué dans des fonctions cérébrales exécutives et de contrôle, et en particulier le gyrus frontal supérieur connecte des régions impliquées dans des réseaux de contrôle cognitif (cingulaire antérieur et moyen), d'inhibition cognitive (gyrus frontal inférieur), et du contrôle moteur (thalamus, noyau caudé) (Li et al, 2013). Dans l'étude du risque familial à l'alcoolodépendance, des réductions de volume de SG ont été identifiées dans le gyrus frontal moyen droit chez les apparentés. Dans la littérature, le gyrus frontal moyen gauche présentait une activation émoussée lors d'une tâche d'inhibition Go/No-Go chez les adolescents apparentés naïfs d'alcool (Schweinsburg et al, 2004) et chez les adolescents apparentés consommateurs d'alcool (Heitzeg et al, 2014).

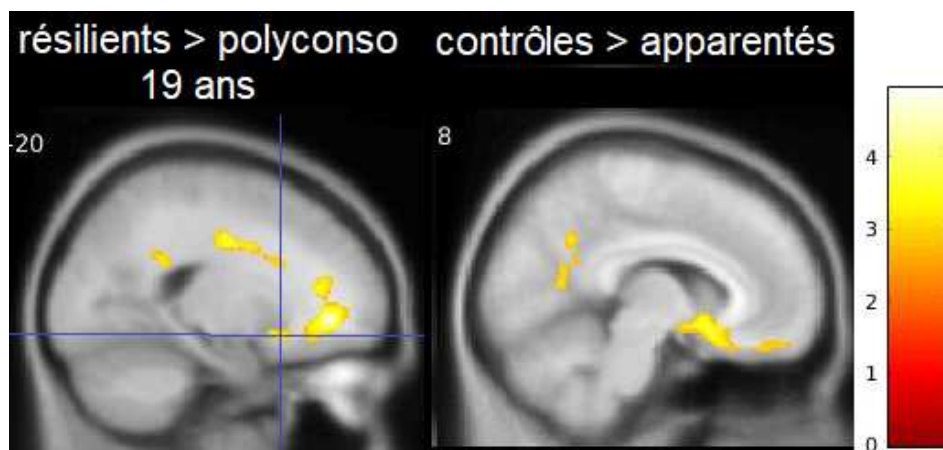
De plus, nous avons constaté une diminution de volume de SG dans le gyrus frontal **inférieur**, qui serait également impliqué dans les fonctions inhibitrices de la réponse (Aron et al, 2014). Chez les individus adultes avec un trouble d'usage d'alcool, un volume plus petit dans le gyrus frontal inférieur corrélait avec une moindre performance dans une tâche de signal-stop évaluant le contrôle inhibiteur (Wiers et al, 2015).

Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes sur la résilience (Burt et al, 2016) et la vulnérabilité (Schweinsburg et al, 2004 ; Heitzeg et al, 2014 ; Wiers et al, 2015). Les modifications dans les gyri frontaux sont différentielles entre les deux études. Chez les résilients des volumes plus larges ont été identifiés dans le gyrus frontal supérieur en comparaison avec les poly-consommateurs à 19 ans, chez les

apparentés des volumes plus petits ont été détectés dans les gyri frontaux moyen et inférieur en comparaison avec les contrôles.

### 3) Striatum et Insula

Alors que les résilients à l'addiction avaient de plus gros volumes de SG dans les noyaux caudés bilatéraux et le putamen gauche comparativement aux polyconsommateurs, les participants apparentés présentaient de plus petits volumes dans le noyau accumbens bilatéral comparativement aux contrôles (**Figure 43**).



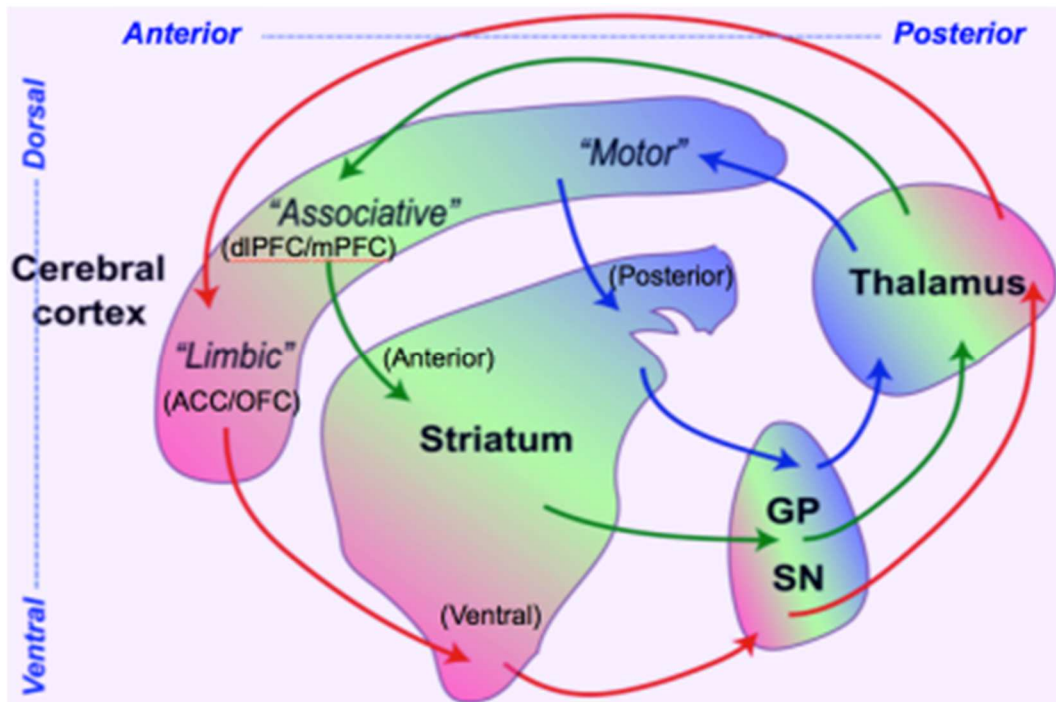
**Figure 43** : Résultats combinées des études dans le striatum. Coupe sagittale, coordonnées x dans l'espace MNI. La barre de couleur indique la valeur de T.

Le striatum joue un rôle majeur dans le circuit de la récompense et dans la dépendance (Volkow et al, 2016). Il fait partie des noyaux gris centraux qui sont un ensemble de structures sous-corticales essentiels au fonctionnement. Le striatum (parties ventrale et dorsale) est essentiel dans les processus motivationnels, la cognition et le comportement moteur volontaire (Brown et al, 2011). Il se décompose en deux sous-régions dorsolatérale (ou sensorimotrice) et dorsomédiale (ou associative) qui diffèrent

notamment par leur connectivité anatomique (**Figure 44**). Sur le plan fonctionnel, les études en IRMf s'accordent sur une organisation similaire chez l'homme (Lehéricy et Gerardin 2002). Ces sous-régions sont impliquées dans des comportements différents. Le striatum ventral<sup>28</sup> est impliqué dans la motivation, le striatum dorsolatéral est essentiel pour la formation des habitudes dictées par un stimulus et le striatum dorsomédial est impliqué dans les actions orientées vers les objectifs (revue : Yin et Knowlton, 2006). Néanmoins distinctes, ces sous-régions fonctionnent ensemble chez l'adulte sain comme chez l'adulte dépendant (revue : Yin et Knowlton, 2006). La phase d'intoxication est associée au fonctionnement du striatum (Volkow et al, 2016) ; cette phase implique des processus motivationnels de recherche de la substance ainsi que la mise en œuvre et la réalisation d'un mouvement jusqu'à la fin de l'intoxication. Or des activations de ces régions dans la motivation, la préparation et l'exécution du mouvement, respectivement, ont été précédemment identifiées (Gerardin et al, 2004).

---

<sup>28</sup> *Le noyau caudé et le putamen forment un ensemble fonctionnel appelé (néo)striatum. Ils sont anatomiquement partiellement séparés chez les primates par un faisceau d'axones rejoignant le cortex : la capsule interne. Le noyau caudé est constitué d'une tête volumineuse et d'un corps qui s'amenuise progressivement, en longeant latéralement la courbe du ventricule latéral. Le putamen occupe une position plus latérale, en regard de la tête du noyau caudé qu'il rejoint au niveau de son extrémité rostrale. A ce niveau, la partie ventrale du noyau caudé et donc du striatum, qui établit des connexions avec le système limbique, est appelée noyau accumbens (Nicola 2006).*



**Figure 44** : Schéma de l'organisation anatomo-fonctionnelle du striatum. Il se compose d'une partie limbique ventrale (en rose), d'une partie associative antérieure (en vert) et d'une partie motrice postérieure (en bleu). Extrait de <https://umemorilab.wordpress.com/research-interests/>

Des recherches antérieures menées chez des individus avec trouble de l'usage d'alcool ont montré des volumes réduits dans le noyau caudé et le putamen par rapport aux témoins (Sullivan et al, 2005). Cependant, une grande proportion des individus alcoolodépendants fume du tabac (Chanraud et al, 2007), or l'usage de cigarettes dans la vie entière est associé à un volume réduit du Nac gauche et à un plus large volume du putamen gauche, lui-même associé à un âge plus précoce d'initiation tabagique (Das et al, 2012). Par conséquent, il est difficile de déterminer si les variations sont dues à l'alcool ou au tabac, ou au deux.

Par ailleurs, une activation émoussée dans le nucleus accumbens a été retrouvée chez les adolescents apparentés petits consommateurs d'alcool vs gros consommateurs d'alcool à haut risque d'addiction et de troubles externalisés,

suggérant qu'une plus faible activation lors de l'anticipation de la récompense serait un marqueur de résilience. Cette conclusion est corroborée par l'observation d'une réactivité plus forte à des stimuli tabagiques dans le striatum dorsal et dans l'insula droite chez les fumeurs qui rechutaient ; ces deux régions travailleraient de concert pour maintenir la dépendance à la nicotine (Janes et al, 2017). L'insula, une partie de la région paralimbique, était également réduite du côté droit chez les participants apparentés. Considérant que cette région était réduite chez les individus avec trouble de l'usage d'alcool (Chanraud et al, 2007), le caractère préexistant de cette particularité chez les individus apparentés a été proposé dans cette étude. Il serait intéressant d'examiner si ces différences structurelles liées à la vulnérabilité à l'alcoolodépendance peuvent être identifiées dans d'autres troubles addictifs. Naqvi et al (2007) ont montré que les fumeurs de tabac présentant des lésions impliquant l'insula étaient plus susceptibles d'arrêter de fumer facilement, sans rechute ni un fort *craving*. Une autre étude avec des fumeurs a montré que l'activation dans l'insula droite était négativement corrélée avec la sévérité de la dépendance (Artiges et al, 2009).

D'une part, nous avons identifié des volumes plus larges dans le noyau caudé bilatéral et le putamen gauche des sujets résilients par rapport à des sujets poly-consommateurs, et dans le noyau caudé droit par rapport à des sujets abstinents à 19 ans. Cette particularité morphométrique n'était pas préexistante à l'âge de 14 ans. D'autre part, nous avons mis en évidence des réductions de volume dans le noyau accumbens bilatéral et dans l'insula droite chez des sujets apparentés d'individus alcoolodépendants, deux caractéristiques nouvellement identifiées dans cette population vulnérable à notre connaissance. Chez les alcoolodépendants, un déficit de volume dans ces régions a également été identifié (Sullivan et al, 2005 ; Chanraud

et al, 2007), par conséquent notre résultat suggère que ces variations seraient des marqueurs de vulnérabilité. Dans la dépendance au tabac, un plus petit volume et une activation moindre de l'insula étaient protecteurs (Naqvi et al, 2007 ; Artiges et al, 2009). Bien que l'addiction au tabac et à l'alcool aient des caractéristiques cérébrales qui se recoupent mais sont néanmoins distinctes, nous pouvons suggérer un rôle protecteur de l'anomalie volumique dans l'insula.

## B. Traits de personnalité

Dans l'étude des trajectoires de consommation, les caractéristiques psychologiques différencient nettement les usagers de substances multiples des abstinents. Les poly-consommateurs ont des scores (i) plus élevés d'extraversion, impulsivité, recherche de sensations, excitabilité exploratoire, extravagance, désordre, recherche de nouveauté ; (ii) moins élevés d'agréabilité et de caractère consciencieux que les abstinents. Les résilients avaient, à 14 ans, des scores moins élevés d'impulsivité et d'ouverture à l'expérience que les poly-consommateurs.

Les niveaux élevés d'extraversion (NEO-FFI) chez les poly-consommateurs par rapport aux abstinents est intéressante car ces observations ont été décrites chez les *expérimentateurs* de tabac; en revanche la *dépendance* à la nicotine est associée à de *faibles* niveaux d'extraversion (Kendler et al, 1999). Dans la littérature, le score de neuroticisme est élevé chez les expérimentateurs comme chez les individus dépendants au tabac (Kendler et al, 1999), ce que nous observons dans la présente sous-étude IMAGEN mais pas de manière significative. D'ailleurs, les résilients tendent à avoir des plus hauts scores de neuroticisme que les deux autres groupes (résilients > polyconsommateurs > abstinents (NS)). Or c'est une caractéristique inversement



associée à la résilience dans le modèle de Masten, et l'ouverture à l'expérience l'est positivement (Shiner et Masten, 2012). Ici, les résilients sont moins ouverts à l'expérience que les poly-consommateurs. Cela souligne l'importance de différencier la résilience "générale" de la résilience à un trouble addictif ou psychiatrique spécifique.

Au niveau comportemental, des dérégulations du contrôle inhibiteur ont été rapportées dans les études fonctionnelles existantes sur les adolescents apparentés (Schweinsburg et al, 2004 ; Hardee et al, 2014), ce que l'on retrouve dans notre échantillon puisque les apparentés ont des performances moins bonnes par rapport aux contrôles dans les deux tâches cognitives d'inhibition. Bien que le contrôle inhibiteur ait été identifié comme une composante principale de l'impulsivité (Verdejo-Garcia et al. 2008 ; Dick et al. 2010), nous n'avons pas trouvé de différences significatives ni dans les scores d'impulsivité ni de recherche de sensations entre les apparentés et les contrôles. Cependant, un déficit de contrôle inhibiteur est, dans la vulnérabilité à l'addiction, associé aux dysfonctionnements du circuit de la récompense (Volkow et Morales 2015).

En résumé, des scores de dimension de personnalité d'impulsivité et de recherche de sensations moins élevés étaient des facteurs protecteurs communs aux résilients et aux apparentés. En revanche les poly-consommateurs présentaient un grand nombre de facteurs de risque psychologiques comme décrit précédemment dans littérature (Ioverno et al, 2018 ; Hamdan-Mansour et al, 2018 ; Conrod et al, 2000 ; MacKillop et al, 2007 ; revue : Dawe et al, 2004 ; Shin et al, 2012 ; Cloninger et al, 1988 ; Masse et Tremblay 1997).

### C. Événements de vie négatifs et maltraitements

L'exposition aux facteurs environnementaux mesurés dans les deux études est différentielle entre les groupes. Dans les parcours de poly-consommation, les résilients (n=3,86) et les poly-consommateurs (n=3,52) avaient des scores plus élevés d'EVN que les abstinents (n=2,45) sur vie entière. Dans l'étude de l'histoire familiale d'alcoolodépendance, les apparentés avaient également des scores plus élevés de maltraitance que les non-apparentés (n=26,8 et n=17,3 ; respectivement), même si ces scores restaient modérés.

Les événements stressants pendant l'enfance sont associés à l'expérimentation de substances à l'adolescence (Somaini et al, 2011) et sont considérés comme un prédicteur bien établi de la dépendance (Enoch 2011). La littérature concorde avec nos résultats puisque les poly-consommateurs comme les résilients, qui sont d'anciens poly-consommateurs, ont des scores d'EVN plus élevés que les abstinents.

Les scores d'exposition à des facteurs environnementaux corroborent notre concept de résilience. En effet, la capacité de résilience s'exprime dans un environnement défavorable, ce qui signifie que l'exposition modérée à des facteurs de risque peut avoir un impact positif (Masten 2001). L'arrêt spontané de la poly-consommation et la résistance à une vulnérabilité d'origine familiale sont associés à des facteurs de risque. En revanche, nous supposons que d'autres facteurs familiaux ou environnementaux non mesurés dans ces études jouent un rôle de protection, et sont impliqués dans l'expression de la résilience.

## D. Poids relatifs des différents facteurs

Les phénotypes liés aux risques d'addiction ont été explorés au moyen des données comportementales, cliniques, cognitives, et de neuro-imagerie dans nos études. Chez l'adolescent, des études longitudinales antérieures ont montré que les particularités structurelles du cerveau prédisaient des problèmes liés à l'alcool (Cheetham et al, 2014) et l'initiation au cannabis (Cheetham et al, 2012). Comme les facteurs de protection décrits dans la littérature sont majoritairement psychologiques et corrèlent avec des mesures cérébrales (Pan et al, 2016 ; Wang et al, 2016 ; Gupta et al, 2017 ; Dolcos et al, 2016), nous avons établi la valeur prédictive de phénotypes cérébraux et psychologiques mesurés à 14 ans dans le maintien d'une poly-consommation régulière ou de l'émergence de la résilience à 19 ans. Le modèle de prédiction montre que des caractéristiques de la macrostructure (volume de SG dans le gyrus cingulaire) et le facteur psychologique d'ouverture à l'expérience prévalaient dans l'émergence de la résilience 5 ans plus tard, à la fois sur les caractéristiques microstructurales (FA dans la capsule interne et CC) et sur les caractéristiques psychologiques établies dans de précédentes études (impulsivité et recherche de sensations). Ce modèle était valide à 75% des cas. Les 25% restant pourraient être relatifs à des facteurs socio-environnementaux et familiaux qui ont démontré leur importante influence dans la vulnérabilité et la résilience.

Chez les apparentés, nous ignorons si les participants vont développer un trouble de l'usage d'alcool au cours de leur vie. En dépit de la présence de marqueurs cérébraux de vulnérabilité observables en neuroimagerie et d'un nombre d'erreurs plus grands dans les tâches cognitives évaluant le contrôle inhibiteur, ils présentent des facteurs

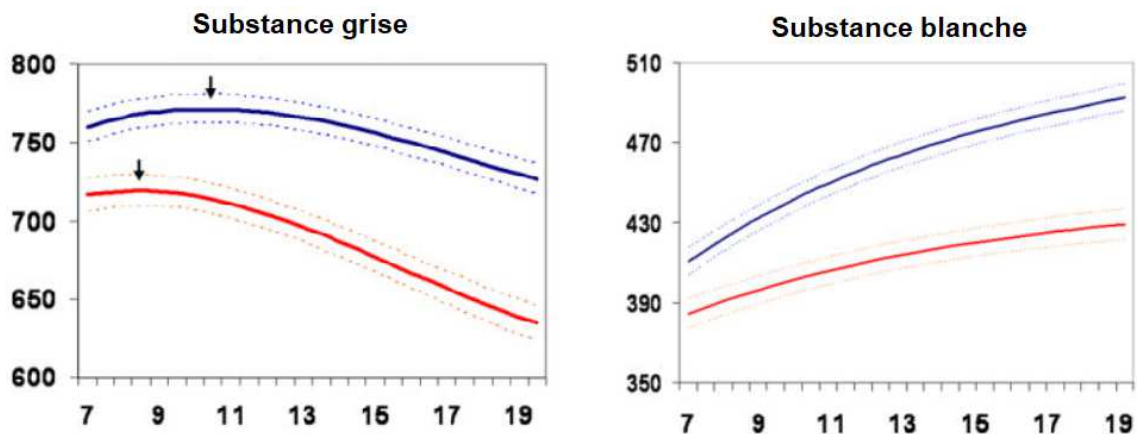
de protection psychologiques (absence de variations dans les scores d'impulsivité et de recherche de sensations). Or, les facteurs cérébraux et psychologiques semblent tenir une place équivalente dans l'engagement dans des conduites addictives (Büchel et al, 2017).

### III. Considérations sur la Résilience chez l'adolescent

La résilience peut se développer différemment selon les individus, leurs caractéristiques individuelles, en fonction des étapes du développement psychologique, du cycle de vie et des circonstances socio-environnementales (Anaut 2005). L'étude de son expression à l'adolescence est particulière puisque le cerveau est en développement. D'abord, j'évoquerai la résilience et la vulnérabilité en lien avec la maturation cérébrale, puis la dimension temporelle dans la résilience.

#### A. Maturation cérébrale

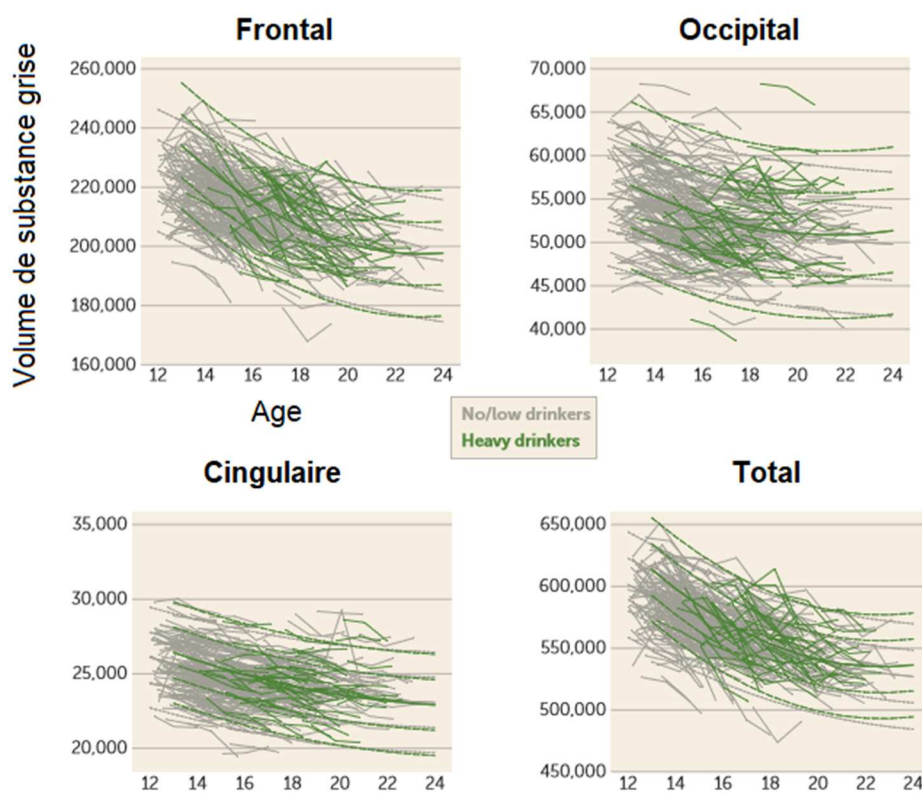
Les échantillons sont composés de jeunes adultes (19 ans dans IMAGEN et 25 ans dans APPAL-RECCAP) pour lesquels la maturation cérébrale reste importante. En effet, c'est à l'adolescence que la décroissance du volume de substance grise est la plus forte du fait de l'élagage des synapses les moins actives (Huttenlocher et Dabholkar 1997). Chez l'adolescent, les régions phylogénétiquement plus anciennes comme les régions limbiques mûrent plus vite que les aires corticales. Globalement, l'adolescence se caractérise par une diminution de volume de SG et une augmentation de la SB (Lenroot et al, 2007 ; **Figure 45**).



**Figure 45** : Volume moyen cérébral de SG et SB en fonction de l'âge chez les adolescents garçons (en bleu) et filles (en rouge). Echantillons garçons  $n=475$  et filles  $n=354$ . Modifié d'après Lenroot et al, 2007

Les relations sociales jouent un rôle important dans la résilience tout au long de la vie (Masten et Barnes 2018). Le développement du cerveau à l'adolescence est lié aux interactions sociales concomitantes, qui impliquent des capacités d'adaptation. Une hypothèse sociale a été élaborée dans la résilience à l'addiction chez l'adolescent (revue : Cousijn et al, 2018). Ils passent du temps avec leurs pairs, et les occasions de s'engager dans des expérimentations de substances sont plus fréquentes. Cette période est marquée par l'exploration de nouveaux groupes sociaux et de nouveaux comportements, et une diminution du contrôle parental. Cette hypothèse a été élaborée comme suit. Puisque l'environnement social et le développement neurocognitif ont un rôle majeur dans l'usage de substances à l'adolescence, ils pourraient tout aussi bien être associés à la résilience à l'addiction (revue : Cousijn et al, 2018). De plus, le gyrus cingulaire moyen serait impliqué dans les interactions sociales, en particulier dans l'anticipation et le suivi du résultat lors de décisions prises en interaction avec d'autres personnes (Apps et al, 2013).

L'exposition chronique aux substances d'abus induit des modifications de la physiologie cérébrale, dès l'adolescence. Les sujets poly-consommateurs ont un déclin plus abrupt du volume de substance grise que les sujets abstinents dans les lobes frontal, occipital, pariétal, dans certaines structures sous-corticales comme le thalamus et le noyau caudé gauche, et dans le cervelet, comme précédemment décrit dans une étude (Pfefferbaum et al, 2017 ; **Figure 46**).



**Figure 46** : Régions avec réductions de volume de substance grise plus abruptes chez les adolescents gros consommateurs d'alcool (n=62) que chez les abstinents/petits consommateurs (n=356). Ces niveaux sont déterminés par le maximum de verres par jour et de verres pour une occasion, et varient en fonction de l'âge. Modifié d'après Pfefferbaum et al, 2017

Cette observation montre que l'exposition à l'alcool engendre des perturbations du développement cérébral à l'adolescence.

De plus, les résultats sur la substance blanche révèlent une maturation différentielle entre les poly-consommateurs et les abstinents. Alors que des valeurs plus élevées de FA dans le CC ont été observées à 14 ans chez les poly-consommateurs par rapport aux participants abstinents, à 19 ans, la valeur de FA était plus élevée chez les participants abstinents que chez les poly-consommateurs dans la capsule interne. La consommation de substances psychoactives à l'adolescence peut nuire à l'élagage synaptique et à la myélinisation qui se poursuivent au début de l'âge adulte. Comme suggéré précédemment pour l'alcool (Chanraud et al, 2009), des changements relatifs à la consommation de substances pourraient se produire en premier lieu dans la substance blanche; par conséquent, les modifications de la substance blanche dans le CC et dans la capsule interne pourraient être les prémices de changements durables induits par une substance.

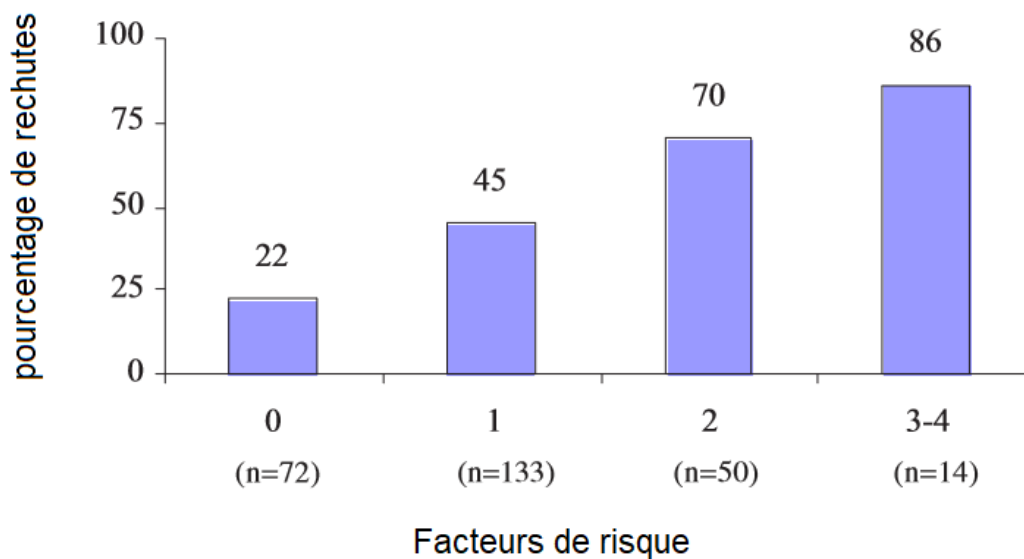
De plus, chez l'adulte, l'affaiblissement des facultés neuro-plastiques pourraient faciliter la transition vers la dépendance. Une étude (Kasanetz et al, 2010) s'est focalisée sur une forme de plasticité synaptique (dépression neuronale à long terme) caractérisant des neurones dans le noyau accumbens chez le rat adulte. Les animaux qui développent progressivement les caractéristiques comportementales de dépendance ont une déficience permanente à cette forme de plasticité tandis que la dépression neuronale à long terme est progressivement rétablie chez des rats non dépendants.

Par conséquent, la période d'intense maturation à l'adolescence se caractérise par une forte neuroplasticité qui pourrait expliquer la capacité à résister à la dépendance.

## B. Trajectoires de résilience

Dans les deux études, nous étudions la résilience à un moment donné. On ne sait pas si les participants vont développer un TUS caractérisé au sens du DSM-5 au cours de leur vie. Cependant, la préexistence de facteurs cérébraux qui sous-tendent la résilience et/ou la vulnérabilité peut probablement donner des indices sur les trajectoires de résilience, puisque les facteurs environnementaux deviennent moins importants que les facteurs génétiques au fil du temps (Kendler et al, 2012 ; Kendler et al, 2008). Même si les études transversales montrent que les taux de rémission spontanée à l'addiction sont élevés chez le jeune adulte, la littérature scientifique montre que chez l'adulte avec trouble de l'usage d'alcool, ceux qui sont traités pharmacologiquement ont de meilleurs taux d'abstinence sur le long terme et donc moins de rechutes (Weisner et al, 2003 ; Hughes 2003 ; Moos et Moos, 2006). De plus, le nombre de facteurs de risque semble être un paramètre essentiel dans la prédiction de la rechute (**Figure 47**).





**Figure 47** : Pourcentages de rechutes parmi les individus initialement en rémission de troubles d'usage d'alcool en fonction du nombre de facteurs de risque. Plus ce nombre augmente plus le risque de rechutes augmente parmi ceux qui avaient atteint la rémission. Ces facteurs de risque sont très variés. Modifié d'après Moos et Moos 2006

Dans l'étude du risque familial d'alcoolodépendance, les apparentés présentaient des facteurs cérébraux de vulnérabilité. Ils ont été exposés à des niveaux modérés de maltraitances. Même si la plupart d'entre eux ont déjà consommé de l'alcool, ils n'ont pas développé de trouble de l'usage d'alcool. Nous supposons qu'ils n'ont pas d'autres facteurs de risque, et qu'ils ont des facteurs de protection, comme par exemple l'absence d'une forte impulsivité, mais probablement aussi d'autres facteurs environnementaux protecteurs.

## IV. Limitations

Certaines limitations concernant la conception des études et l'échantillonnage, l'approche méthodologique ainsi que les mesures psychométriques et d'imagerie cérébrale sont mises en évidence.

### A. Conception et échantillonnage

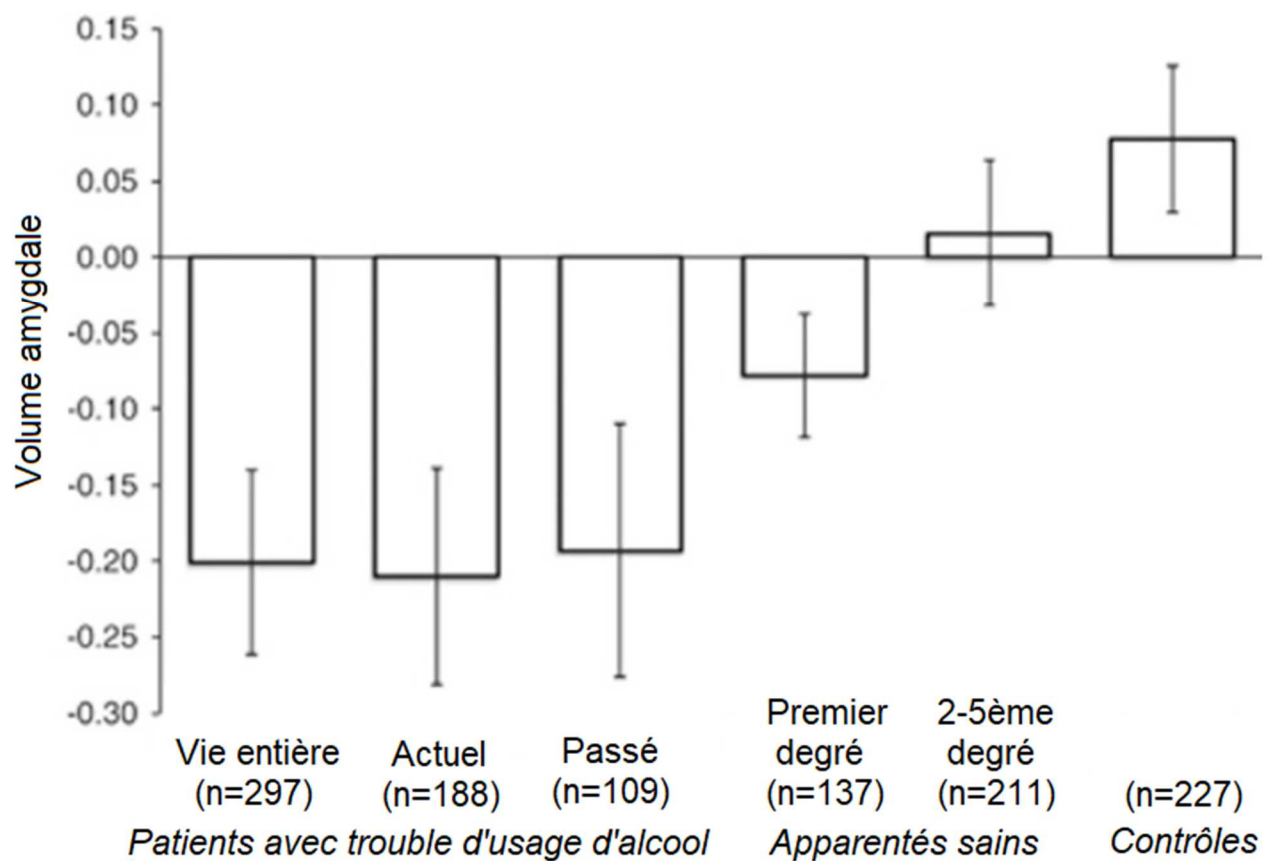
#### 1) Conception des études

L'étude liée à l'histoire familiale d'alcoolodépendance comprenait l'inclusion d'apparentés de patients alcoolodépendants, un échantillon hautement sélectionné pour atteindre l'homogénéisation avec les contrôles sur le plan clinique, afin d'étudier le plus spécifiquement possible les marqueurs de vulnérabilité. Cependant, des différences d'exposition à des maltraitances dans l'enfance (modérées) existaient entre les groupes, du fait de leur prévalence dans les familles avec au moins deux parents alcoolodépendants au premier et second degré. Puisque l'exposition aux maltraitances est associée à des modifications cérébrales et en particulier des déficits de volume dans l'hippocampe (Teicher et al, 2016), nous avons pris en compte le score CTQ comme facteur de confusion dans les analyses statistiques. Même si ces scores étaient relativement faibles, nous avons détecté une corrélation négative entre le volume de l'hippocampe et le score CTQ ainsi qu'une corrélation positive entre l'activation de l'hippocampe lors du traitement de l'intensité de la récompense et le score CTQ. Cette conception de l'étude nous a permis de rechercher des marqueurs de vulnérabilité.

La force de l'étude sur les trajectoires est sa caractéristique naturaliste. En effet nous n'avons pas exclu les participants présentant des troubles psychiatriques, puisque cet échantillon jeune est issu de la population générale, et nous avons choisi de travailler sur la poly-consommation, réalité clinique et sociologique surtout chez l'adolescent (Tomczyk et al, 2016 ; Redonnet et al, 2012). Afin de gérer la complexité réelle des troubles psychiatriques et addictifs, les modèles statistiques d'Intelligence Artificielle (IA) permettent de traiter de multiples et larges banques de données. Par exemple, les techniques de *machine learning* peuvent encourager les études naturalistes, puisqu'il devient possible de traiter un grand nombre de mesures et d'identifier des prédicteurs. Ici, nous avons exploré un certain nombre de facteurs dans un modèle de classification. Même si nous n'avons pas utilisé une liste exhaustive de facteurs potentiellement prédictifs, cette recherche constitue une première tentative d'application à la résilience en addictologie.

Dans l'étude des trajectoires de consommation, nous n'avons pas pu mesurer le degré de dépendance (s'il y en avait une). Or, la gravité de la dépendance semble avoir une place importante dans le processus de résilience (Klingemann et al, 2009). En effet, les individus qui arrêtent spontanément présenteraient des niveaux de dépendance moins élevés. Dans APPAL-RECCAP, la majorité des évaluations ont été réalisées en face-à-face et la recherche de troubles cliniquement significatifs sont une force de l'étude. De plus, aucun des participants ne présentait de trouble addictif ou psychiatrique (mesuré par la DIGS). Dans cette étude, il aurait été intéressant de former un troisième groupe de patients alcoolodépendants. Une étude a précédemment inclus trois groupes de sujets, à savoir les patients alcoolodépendants, les apparentés et les contrôles (Dager et al, 2015 ; **Figure 48**). Les auteurs ont observé

que les sujets apparentés au premier degré présentaient des volumes réduits dans l'amygdale comparativement aux contrôles. Cette réduction de volume chez les apparentés était trois fois plus importante chez les patients alcoolodépendants. Ainsi, la particularité morphologique préexistait chez les individus apparentés, et s'amplifiait lorsque l'individu était dépendant. Cette étude a permis de démêler les changements préexistants de volume de l'amygdale de ceux dus aux conséquences de la dépendance à l'alcool.



**Figure 48** : Volume moyen de l'amygdale chez des individus avec trouble de l'usage d'alcool, actuels ou passés, chez des apparentés sains, et chez des contrôles sans histoire familiale. Volumes normalisés, ajustés sur l'âge, le genre, le volume intra-crânial.

## 2) Taille des échantillons

La première limitation dans l'étude sur les trajectoires de poly-consommation est le petit nombre de participants résilients ( $n=14$  dans les analyses VBM et  $n=15$  dans les analyses TBSS), sélectionnés pour une poly-consommation à 14 et/ou 16 ans et un arrêt ou une réduction marquée à 19 ans. Plusieurs raisons sont ici explicitées. Premièrement, la rareté de cette caractéristique dans notre cohorte, la rigueur des critères d'inclusion et les processus de contrôle-qualité expliquent la petite taille de l'échantillon actuel d'adolescents se désengageant spontanément de la consommation de plusieurs substances. L'homogénéité de ce sous-groupe a permis de détecter les caractéristiques cérébrales de résilience. Cependant, sa généralisation dans la population générale est inconnue, dans la mesure où aucune enquête épidémiologique sur l'arrêt spontané chez les adolescents n'est disponible, et cette condition pourrait être liée à une initiation plus précoce des substances d'abus chez les adolescents. Néanmoins, les groupes de poly-consommateurs ( $n = 130$  et  $n = 128$ ) et d'abstinents ( $n = 312$  et  $n = 325$ ) dans les analyses de neuro-imagerie restaient relativement importants. En outre, le modèle prédictif a confirmé la validité du sous-groupe résilient, car la classification individuelle sur plusieurs caractéristiques a atteint une précision significative.

## B. Approche méthodologique

A l'aide d'une approche *quantitative*, nous avons identifié les éléments neurobiologiques, de personnalité, et environnementaux associés à la résilience. Cette approche est complémentaire des théories de la résilience qui s'opèrent en tant que

processus psychodynamique. Nous n'avons pas récolté de données sur les raisons, les motivations, et le cheminement psychologique associés à l'arrêt spontané ou à la résistance à l'addiction. Certaines études ont utilisé une approche *qualitative* dans l'étude de la résilience dans des groupes d'enfants (Moe et al, 2007)<sup>29</sup> et de jeunes adultes (Tebes et al, 2004).

## C. Mesures psychométriques

Plusieurs biais liés à la collection des données psychologiques sont à souligner, et concernent les deux études. Ces biais sont ceux de sélection, de déclaration et de mémoire.

### 1) Biais de sélection

Pour IMAGEN, les grandes enquêtes internationales menées en population générale ont tendance à sous-représenter les personnes les plus marginalisées (parce qu'elles sont, par exemple, moins souvent scolarisées que les autres dans le cas d'enquêtes en milieu scolaire), chez lesquelles il est pourtant probable que la proportion des usagers de substances psychoactives est plus importante.

---

<sup>29</sup> *Moe et al (2007) ont rassemblé des données provenant de 50 interviews d'enfants (7-13 ans) apparentés à des parents souffrant d'addiction, qui présentent leur point de vue sur la résilience. Parce que la résilience est un concept difficile à saisir pour des enfants, les questions étaient tournées de manière à les rendre compréhensible, par exemple "Qu'est-ce qui aide les enfants à avoir une belle vie ?" A cette question, tous les enfants répondaient que les parents ne doivent pas prendre d'alcool ou de drogues, et eux non plus. Du côté des ressources de l'enfant, la possibilité d'exprimer ses sentiments (à des personnes de confiance, des amis), de savoir la vérité sur l'addiction de leur parent, ainsi qu'une bonne attitude et des activités (école, loisirs, travail) étaient des éléments de discours récurrents.*

Pour APPAL-RECCAP, nous avons sélectionné un échantillon hautement homogène afin de rechercher des marqueurs de vulnérabilité. Cependant, l'échantillon n'est peut-être pas représentatif de la population étudiée. La conception de nombreux protocoles de recherche clinique impose une sélection de participants présentant le trouble d'intérêt, et excluant les autres troubles, afin de caractériser ce trouble d'intérêt. Cependant, les résultats peuvent être éloignés de la réalité des caractéristiques des populations étudiées<sup>30</sup>.

## 2) Biais de déclaration

Concernant les substances d'abus, la consommation d'alcool peut être surestimée chez les adolescents, alors que les consommations d'usage de cannabis (et les autres substances illicites) ont tendance à être sous-estimées (INSERM 2008).

## 3) Biais de mémoire

Il existe également un biais de mémoire puisque le recueil est rétrospectif, et plus les informations sont lointaines (ex : questionnaire de traumatisme dans l'enfance), plus le biais de mémoire est accentué.

Pour contrer les biais de déclaration et de mémoire, des outils impliquant des mesures en temps réel pourraient permettre d'éviter certains biais dans le recueil des données (Pal et al, 2016).

---

<sup>30</sup> Dans le cas de certains essais cliniques dans lesquels les individus sont hautement sélectionnés, la commercialisation du médicament peut engendrer un certain nombre de complications, face à la complexité des comorbidités et des niveaux de sévérité, et le gain thérapeutique peut s'avérer être différent. Il faut aussi tenir compte du fait que les cas cliniques les plus sévères (présentant des comorbidités psychiatriques et/ou addictives) sont plus fréquemment perdus de vue des études de recherche. En clinique, le taux d'observance est également plus faible chez les patients présentant des comorbidités (Weisner et al, 2003).

## D. Mesures en IRM

La même tâche d'IRM fonctionnelle sollicitant le circuit de la récompense a été passée dans les deux études. Ses forces sont sa validité et sa passation hautement standardisée. Plusieurs limitations y sont associées.

Premièrement, c'est une version modifiée de la tâche MID initiale (Knutson et al, 2000) qui ne comporte pas la dimension de perte de gain. Dans notre approche, les participants pouvaient soit gagner des récompenses (essais à 2 ou 10 points) soit ne pas en gagner (essais à 0 point). La dimension "punitive" qui consiste à soustraire des points en cas d'échecs n'a pas été modélisée, et reste intéressante dans l'étude des addictions (Martin et al, 2014), et donc probablement dans l'étude de la résilience à l'addiction. Deuxièmement, cette tâche a été raccourcie de 11 minutes à 7 minutes pour limiter le temps de passation de l'IRM et donc le confort des participants. Au lieu de 66 essais initiaux, 42 essais ont été passés. Nous avons perdu en nombre d'images donc en puissance statistique (valeur de  $t$  diminuée d'un quart par rapport à la version longue). Il y a une perte de sensibilité. Troisièmement, la tâche MID a été conçue comme une tâche de récompense monétaire. Cependant, la réglementation française (comités d'éthique) ne permet pas de fournir une somme d'argent en espèces, variable car dépendante du nombre de points accumulés lors de la tâche, à la sortie de l'IRM. Les participants seraient moins motivés dans cette tâche et les activations dans le nucleus accumbens plus faibles. Quatrièmement, nous avons utilisé le même *template* intégré dans SPM12 pour l'étape de normalisation spatiale au cours du prétraitement des images (IMAGEN 19 ans, IMAGEN 14 ans, APPAL-RECCAP 25 ans). Or des variations de la structure cérébrale interne pourraient exister entre un adulte et un



adolescent. Nous aurions pu soit utiliser un recalage non linéaire par la méthode DARTEL (Ashburner 2007) sur nos échantillons soit créer un *template* adolescent généré avec TOM8 (<http://www.neuro.uni-jena.de/software/tom/>).

## V. Conclusions et Perspectives

### A. Conclusion intégrée

Les différences observées en IRM cérébrale chez les sujets résilients comparés aux sujets poly-consommateurs et aux abstinents, et chez les apparentés de patients alcoolodépendants comparés à des contrôles sans histoire familiale d'alcoolisme, sont souvent contradictoires. Des régions communes ont été identifiées (gyrus cingulaire, gyrus frontal, striatum / insula) mais la localisation précise des variations peut être dans des sous-régions différentes. D'abord, des augmentations de volume de substance grise dans le cortex cingulaire antérieur et moyen ont été identifiées chez les résilients à l'addiction à 19 et 14 ans, et des réductions de volume de substance grise ont été détectées dans le cortex cingulaire moyen et postérieur chez les apparentés. Cette particularité chez les résilients était déjà présente avant l'établissement des trajectoires. Ces résultats corroborent notre hypothèse que des marqueurs préexistent à l'expression de la résilience comme dans la vulnérabilité à l'addiction. De plus, ils comptent parmi les prédicteurs les plus importants dans la prédiction de l'émergence de la résilience. Ensuite, chez les résilients un volume plus large dans le gyrus frontal supérieur a été identifié comparativement aux poly-consommateurs à 19 ans, chez les apparentés des volumes plus petits dans les gyri frontaux moyen et inférieur ont été mis en évidence. Enfin, nous avons identifié d'une

part de plus larges volumes de substance grise dans le noyau caudé bilatéral et le putamen gauche des sujets résilients par rapport à des sujets poly-consommateurs à 19 ans, et dans le noyau caudé droit par rapport à des sujets abstinents à 19 ans, et d'autre part, des réductions de volume dans le noyau accumbens bilatéral et dans l'insula droite chez les sujets apparentés, deux caractéristiques nouvellement identifiées dans cette population. En IRMf, une activation plus forte chez les apparentés dans le cortex cingulaire antérieur pourrait être un marqueur de protection chez ces sujets non-malades, et une activation émoussée dans le cortex cingulaire moyen pourrait être un facteur de vulnérabilité, qui corrèle avec le nombre d'erreurs d'inhibition. Les marqueurs cérébraux de vulnérabilité et de protection pourraient donc coexister chez des individus à risque d'addiction. De plus, ils diffèrent selon les risques auxquels sont exposés les individus (accès précoce à de multiples substances vs génétique). A l'inverse, les différences de traits de personnalité et de facteurs environnementaux se recoupaient dans les deux études. En effet, les scores d'impulsivité et de recherche de sensations étaient moins élevés chez les résilients comme chez les apparentés comparés à leurs groupes respectifs. Ces facteurs de protection étaient communs. De plus, les résilients étaient davantage exposés à des événements de vie négatifs que les abstinents, et les apparentés avaient des scores de maltraitances plus élevés que les contrôles. En dépit de la présence de facteurs de risque d'ordre génétique, neural et neuropsychologique chez les apparentés, l'absence de déviations psychologiques (impulsivité, recherche de sensations) et environnementales (scores CTQ nuls à modérés) apparaissaient faire partie d'un ensemble de facteurs de protection.

## B. Conclusion générale

En conclusion, les champs des neurosciences et de la neurobiologie sont sous-représentés dans les études sur de la résilience (Curtis et Cicchetti 2003). Le modèle dopaminergique est le modèle prédominant dans l'étude des addictions. L'approche essentiellement centrée sur la pathologie et les symptômes, la vulnérabilité et les facteurs de risque, confine le champ de vue. Malgré quatre décennies d'efforts de recherche intenses sur la dopamine, cette piste de recherche n'a jusqu'à présent pas conduit à de nouveaux traitements. Certains auteurs suggèrent de revenir à une vision plus objective du rôle de la dopamine dans la dépendance (revue : Nutt et al, 2015). D'autres décrivent les « rides » de l'hypothèse dopaminergique des addictions (Dani 2003). En tous cas, il apparaît essentiel de rechercher des modèles complémentaires. Or les variations régionales dans le cerveau observées chez les sujets résilients pourraient être intégrées dans les modèles. La neuroimagerie offre un vaste champ de recherche scientifique qui peut être appliquée au développement de la psychopathologie et peut apporter des éléments de réponses quant à l'interface entre neurobiologie et résilience.

Les études de recherche sur la résilience sont plus rares dans le domaine des addictions (Cadet 2016) et en particulier chez l'adolescent à risque (Morris 2018). Les découvertes du support biologique de la résilience pourraient élargir la portée des innovations thérapeutiques dans le domaine. Ici, l'identification de variations discrètes et localisées de la structure cérébrale dans le gyrus cingulaire, qui connecte des régions sous-corticales et frontales du circuit de la récompense, pourrait alimenter des modèles thérapeutiques mieux adaptés mettant en évidence, par exemple, des

interventions cognitives ciblant les fonctions cingulaires chez les adolescents les plus à risque d'addiction.

Plusieurs études montrent que l'aide extérieure fonctionne chez le jeune consommateur d'alcool et de cannabis, que ce soit l'aide familiale et communautaire (Johnson et al, 1998), ou des interventions extérieures de professionnels de santé, même brèves (Borsari et Carey 2000 ; Tanner-Smith et Lipsey 2015 ; Teeters et al, 2015 ; Mahu et al, 2015). L'Entretien Motivationnel (Miller et Rollnick 2012) est une intervention prometteuse chez les adolescents consommateurs de substances (revue : Barnett et al, 2012) en particulier lorsque les réflexions positives du thérapeute, en fonctionnant comme un "modèle", sont en faveur du changement du comportement (Barnett et al, 2014 ; Osilla et al, 2015 ; D'Amico et al, 2015). Des interventions élaborées d'après la personnalité des adolescents à risque présentant des troubles comorbides tels que les troubles externalisés et internalisés ont également apportés des résultats (Perrier-Ménard et al, 2017 ; revue : Conrod 2016).

En perspective, nos études contribuent à souligner la nécessité de rechercher des caractéristiques biologiques liées à la résilience chez l'homme afin d'alimenter la recherche sur les fonctions impliquées dans ce processus, dans le but d'améliorer les modalités d'interventions existantes en se basant sur la neuroimagerie en lien avec la neuro-cognition.

## Références

- Aburn G, Gott M, Hoare K. What is resilience? An Integrative Review of the empirical literature. *Journal of Advanced Nursing*. 2016 May 1;72(5):980–1000.
- Alim TN, Lawson WB, Feder A, Iacoviello BM, Saxena S, Bailey CR, et al. Resilience to meet the challenge of addiction: psychobiology and clinical considerations. *Alcohol Res*. 2012;34(4):506–15.
- Amstadter AB, Myers JM, Kendler KS. Psychiatric resilience: longitudinal twin study. *British Journal of Psychiatry*. 2014 Oct;205(04):275–80.
- Anaut M. Le concept de résilience et ses applications cliniques. *Recherche en soins infirmiers*. 2005;(82):4–11.
- Andrews MM, Meda SA, Thomas AD, Potenza MN, Krystal JH, Worhunsky P, et al. Individuals Family History Positive for Alcoholism Show fMRI Differences in Reward Sensitivity that are Related to Impulsivity Factors. *Biol Psychiatry*. 2011 Apr 1;69(7):675–83.
- Anker JJ, Carroll ME. The Role of Progestins in the Behavioral Effects of Cocaine and Other Drugs of Abuse: Human and Animal Research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Nov;35(2):315–33.
- Anthony EJ, Cohler BJ. *The Invulnerable Child*. Guilford Press; 1987. 450 p.
- Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 1994;2: 244-268.
- Anthony, E. (1974). The syndrome of the psychologically invulnerable child. In E. Anthony & C. Koupernik C. (Eds.). *The child in his family: children at psychiatric risk* (pp. 201-230). New York, NY: Wiley.
- APA American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Ed. 4. *Revised* Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
- Apps MAJ, Lockwood PL, Balsters JH. The role of the midcingulate cortex in monitoring others' decisions. *Front Neurosci*. 2013;7:251.
- Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. 2014 Apr;18(4):177–85.
- Artiges E, Ricalens E, Berthoz S, Krebs M-O, Penttilä J, Trichard C, et al. IMAGING STUDY: Exposure to smoking cues during an emotion recognition task can modulate limbic fMRI activation in cigarette smokers. *Addiction Biology*. 2009;14(4):469–77.
- Ary DV, Duncan TE, Duncan SC, Hops H. Adolescent problem behavior: the influence of parents and peers. *Behav Res Ther*. 1999 Mar;37(3):217–30.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805–21.
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*. 2007 Oct;38(1):95–113.
- Ashburner J. SPM: A history. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62–248(2):791–800.
- Ashtari M, Avants B, Cyckowski L, Cervellione KL, Roofeh D, Cook P, et al. Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiatr Res*. 2011 Aug;45(8):1055–66.

- Attaiaa L-A, Beck F, Richard J-B, Marimoutou C, Mayet A. Relationships between substance initiation sequence and further substance use: A French nationwide retrospective study. *Addictive Behaviors*. 2016 Jun 1;57:1–5.
- Balodis IM, Potenza MN. Anticipatory reward processing in addicted populations: a focus on the monetary incentive delay task. *Biol Psychiatry*. 2015 Mar 1;77(5):434–44.
- Barbaccia ML, Bosio A, Lucchi L, Spano PF, Trabucchi M. Neuronal mechanisms regulating ethanol effects on the dopaminergic system. *Life Sci*. 1982 Jun 21;30(25):2163–70.
- Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;66(3):238–44.
- Barnett E, Moyers TB, Sussman S, Smith C, Rohrbach LA, Sun P, et al. From counselor skill to decreased marijuana use: does change talk matter? *J Subst Abuse Treat*. 2014 Apr;46(4):498–505.
- Barnett E, Sussman S, Smith C, Rohrbach LA, Spruijt-Metz D. Motivational Interviewing for adolescent substance use: a review of the literature. *Addict Behav*. 2012 Dec;37(12):1325–34.
- Barrett SP, Darredeau C, Pihl RO. Patterns of simultaneous polysubstance use in drug using university students. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Jun;21(4):255–63.
- Baum A, Garofalo JP, Yali AM. Socioeconomic status and chronic stress. Does stress account for SES effects on health? *Ann N Y Acad Sci*. 1999;896:131–44.
- Baylé FJ, Bourdel MC, Caci H, Gorwood P, Chignon JM, Adés J, et al. [Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10)]. *Can J Psychiatry*. 2000 Mar;45(2):156–65.
- Beck A, Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, et al. Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 15;66(8):734–42.
- Becker A, Gerchen MF, Kirsch M, Hoffmann S, Kiefer F, Kirsch P. Striatal reward sensitivity predicts therapy-related neural changes in alcohol addiction. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Apr;268(3):231–42.
- Becker JB, Hu M. Sex Differences in Drug Abuse. *Front Neuroendocrinol*. 2008 Jan;29(1):36–47.
- Beitchman JH, Adlaf EM, Atkinson L, Douglas L, Massak A, Kenaszchuk C. Psychiatric and Substance Use Disorders in Late Adolescence: The Role of Risk and Perceived Social Support. *The American Journal on Addictions*. 2005 Mar 4;14(2):124–38.
- Benegal V, Antony G, Venkatasubramanian G, Jayakumar PN. Gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addict Biol*. 2007 Mar;12(1):122–32.
- Beresford TP, Arciniegas DB, Alfors J, Clapp L, Martin B, Du Y, et al. Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Nov;30(11):1866–70.
- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 1994 Aug;151(8):1132–6.
- Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*. 2011 Jan;41(1):33–40.
- Bjork JM, Knutson B, Hommer DW. Incentive-elicited striatal activation in adolescent children of alcoholics. *Addiction*. 2008 Aug 1;103(8):1308–19.

- Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ*. 1995 Jan 21;310(6973):170.
- Boileau I, Assaad J-M, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse*. 49(4):226–31.
- Bonanno G.A. (2004) Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *American Psychologist* 59(1), 20–8.
- Bornstein PE, Clayton PJ, Halikas JA, Maurice WL, Robins E. The Depression of Widowhood after Thirteen Months. *The British Journal of Psychiatry*. 1973 May 1;122(5):561–6.
- Borsari B, Carey KB. Effects of a brief motivational intervention with college student drinkers. *J Consult Clin Psychol*. 2000 Aug;68(4):728–33. Barnett et al, 2014.
- Borsari B, Carey KB. Peer influences on college drinking: A review of the research. *Journal of Substance Abuse*. 2001 Dec 1;13(4):391–424.
- Bossong MG, Mehta MA, van Berckel BNM, Howes OD, Kahn RS, Stokes PRA. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Aug;232(15):2723–9.
- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004 Dec;8(12):539–46.
- Bowlby J. *Maternal Care and Mental Health*. World Health Organization, Palais des nations, Geneva. 1952.
- Brodie MS, Shefner SA, Dunwiddie TV. Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro. *Brain Res*. 1990 Jan 29;508(1):65–9.
- Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead RE, Allen-Martinez Z, Scheibal D, Abrams AL, et al. Ventral striatal dopamine release in response to smoking a regular vs a denicotinized cigarette. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jan;34(2):282–9.
- Brown HD, McCutcheon JE, Cone JJ, Ragozzino ME, Roitman MF. Primary food reward and reward predictive stimuli evoke different patterns of phasic dopamine signaling throughout the striatum. *Eur J Neurosci*. 2011 Dec;34(12):1997–2006.
- Büchel C, Peters J, Banaschewski T, Bokde ALW, Bromberg U, Conrod PJ, et al. Blunted ventral striatal responses to anticipated rewards foreshadow problematic drug use in novelty-seeking adolescents. *Nat Commun*. 2017 Feb 21;8.
- Burdzovic Andreas J, Pape H, Bretteville-Jensen AL. Who are the adolescents saying ‘No’ to cannabis offers. *Drug Alcohol Depend*. 2016 01;163:64–70.
- Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*. 1996 Apr;34(4):263–72.
- Burt KB, Whelan R, Conrod PJ, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, et al. Structural brain correlates of adolescent resilience. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 Nov;57(11):1287–96.
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. 2000 Jun 1;4(6):215–22.
- Cabeza R, Nyberg L. *Imaging Cognition: An Empirical Review of PET Studies with Normal Subjects*. *J Cogn*

- Neurosci. 1997 Jan;9(1):1–26.
- Cadet JL. Epigenetics of Stress, Addiction, and Resilience: Therapeutic Implications. *Mol Neurobiol.* 2016;53(1):545–60.
- Camenga DR, Kong G, Bagot K, Hoff RA, Potenza MN, Krishnan-Sarin S. Marijuana, Alcohol Use and Attempted Smoking Cessation in Adolescent Boys and Girls. *Subst Abus.* 2014;35(4):381–6.
- Carlsson A. Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Annu Rev Neurosci.* 1987;10:19–40.
- Carlsson A. Thirty years of dopamine research. *Adv Neurol.* 1993;60:1–10.
- Carnevali L, Koenig J, Sgoifo A, Ottaviani C. Autonomic and Brain Morphological Predictors of Stress Resilience. *Front Neurosci.* 2018;12:228.
- Carpentier D, Romo L, Bouthillon-Heitzmann P, Limosin F. Mindfulness-based-relapse prevention (MBRP): Evaluation of the impact of a group of Mindfulness Therapy in alcohol relapse prevention for alcohol use disorders. *Encephale.* 2015 Dec;41(6):521–6.
- Carter CS. Anterior Cingulate Cortex, Error Detection, and the Online Monitoring of Performance. *Science.* 1998 May 1;280(5364):747–9.
- Caspi A, Begg D, Dickson N, Harrington H, Langley J, Moffitt TE, et al. Personality differences predict health-risk behaviors in young adulthood: evidence from a longitudinal study. *J Pers Soc Psychol.* 1997 Nov;73(5):1052–63.
- Champagne FA, Meaney MJ. Transgenerational Effects of Social Environment on Variations in Maternal Care and Behavioral Response to Novelty. *Behavioral Neuroscience.* 2007, 121(6):1353-1363.
- Chan GCK, Kelly AB, Carroll A, Williams JW. Peer drug use and adolescent polysubstance use: Do parenting and school factors moderate this association? *Addict Behav.* 2017 Jan;64:78–81.
- Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin H-J, et al. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Feb;32(2):429–38.
- Chanraud S, Leroy C, Martelli C, Kostogianni N, Delain F, Aubin H-J, et al. Episodic Memory in Detoxified Alcoholics: Contribution of Grey Matter Microstructure Alteration. *PLoS One.* 2009 Aug 26;4(8).
- Chapman TF, Mannuzza S, Klein DF, Fyer AJ. Effects of informant mental disorder on psychiatric family history data. *Am J Psychiatry.* 1994 Apr;151(4):574–9.
- Charlet K, Rosenthal A, Lohoff FW, Heinz A, Beck A. Imaging resilience and recovery in alcohol dependence. *Addiction.* 2018 Oct;113(10):1933–50.
- Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry.* 2004 Feb;161(2):195–216.
- Charpentier J, Dziedzic M, West J, Oberlin BG, Eiler WJA, Saykin AJ, et al. Externalizing personality traits, empathy, and gray matter volume in healthy young drinkers. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2016 Feb 28;248:64–72.
- Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons J, Yücel M, Lubman DI. Volumetric differences in the anterior cingulate cortex prospectively predict alcohol-related problems in adolescence. *Psychopharmacology.* 2014 Apr;231(8):1731–42.



- Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons JG, Yücel M, Lubman DI. Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 15;71(8):684–92.
- Chen K, Kendler DB. The natural history of drug use from adolescence to the mid-thirties in a general population sample. *Am J Public Health*. 1995 Jan;85(1):41–7.
- Chung T, Geier C, Luna B, Pajtek S, Terwilliger R, Thatcher D, et al. Enhancing response inhibition by incentive: comparison of adolescents with and without substance use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2011 May 1;115(1–2):43–50.
- Chung T, Maisto SA. Relapse to alcohol and other drug use in treated adolescents: Review and reconsideration of relapse as a change point in clinical course. *Clinical Psychology Review*. 2006 Mar 1;26(2):149–61.
- Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M. Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcohol Clin Exp Res*. 1988 Aug;12(4):494–505.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Dec;50(12):975–90.
- Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: The Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety*. 2003 Sep 1;18(2):76–82.
- Conrod PJ, Pihl RO, Stewart SH, Dongier M. Validation of a system of classifying female substance abusers on the basis of personality and motivational risk factors for substance abuse. *Psychol Addict Behav*. 2000 Sep;14(3):243–56.
- Conrod PJ, Pihl RO, Vassileva J. Differential sensitivity to alcohol reinforcement in groups of men at risk for distinct alcoholism subtypes. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 May;22(3):585–97.
- Conrod PJ. Personality-Targeted Interventions for Substance Use and Misuse. *Current Addiction Reports*. 2016 Dec;3(4):426–36.
- Costa PT, McCrae RR. Domains and facets: hierarchical personality assessment using the revised NEO personality inventory. *J Pers Assess*. 1995 Feb;64(1):21–50.
- Cousijn J, Luijten M, Feldstein Ewing SW. Adolescent resilience to addiction: a social plasticity hypothesis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Jan;2(1):69–78.
- Crow TJ. A map of the rat mesencephalon for electrical self-stimulation. *Brain Res*. 1972 Jan 28;36(2):265–73.
- Cservenka A, Gillespie AJ, Michael PG, Nagel BJ. Family History Density of Alcoholism Relates to Left Nucleus Accumbens Volume in Adolescent Girls. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. 2015 Jan;76(1):47–56.
- Cservenka A, Nagel BJ. Risky decision-making: an fMRI study of youth at high risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Apr;36(4):604–15.
- Cservenka A. Neurobiological Phenotypes Associated with a Family History of Alcoholism. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Jan 1;158:8–21.
- CURTIS WJ, CICCHETTI D. Moving research on resilience into the 21st century: Theoretical and methodological considerations in examining the biological contributors to resilience. *Development and Psychopathology [Internet]*. 2003

Cyrulnik B, Duval P. *Psychanalyse et Résilience*. Odile Jacob; 2006. 314 p. Lemay M. Déterminismes et résilience. *Empan*. 2005 Dec 1;no57(1):77–86.

Cyrulnik B, Jorland G. *Résilience: Connaissances de bases*. Odile Jacob; 2012. 225 p.

Cyrulnik B. Boris Cyrulnik – La résilience dans les situations extrêmes, UnivNantes 2015 <https://www.youtube.com/watch?v=AM4JSsNIJ3E>

Cyrulnik B. *Un Merveilleux Malheur*. Odile Jacob; 1999. 256 p.

D'Amico EJ, Houck JM, Hunter SB, Miles JNV, Osilla KC, Ewing BA. Group motivational interviewing for adolescents: change talk and alcohol and marijuana outcomes. *J Consult Clin Psychol*. 2015 Feb;83(1):68–80.

Dager AD, McKay DR, Kent JW, Curran JE, Knowles E, Sprooten E, et al. Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jan;40(2):412–20.

Damásio BF, Borsa JC, da Silva JP. 14-item resilience scale (RS-14): psychometric properties of the Brazilian version. *J Nurs Meas*. 2011;19(3):131–45.

Dani JA. Roles of dopamine signaling in nicotine addiction. *Mol Psychiatry*. 2003 Mar;8(3):255–6.

Das D, Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev PS, Eastaer S. Lifetime cigarette smoking is associated with striatal volume measures. *Addict Biol*. 2012 Jul;17(4):817–25.

Dawe S, Gullo MJ, Loxton NJ. Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of impulsivity: Implications for substance misuse. *Addictive Behaviors*. 2004 Sep 1;29(7):1389–405.

Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, Chou PS, Huang B, Ruan WJ. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001–2002. *Addiction*. 2005 Mar 1;100(3):281–92.

De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, et al. Hippocampal Volume in Adolescent-Onset Alcohol Use Disorders. *AJP*. 2000 May 1;157(5):737–44.

De Bellis MD, Narasimhan A, Thatcher DL, Keshavan MS, Soloff P, Clark DB. Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Sep;29(9):1590–600.

de Bruijn C, van den Brink W, de Graaf R, Vollebergh WAM. The three year course of alcohol use disorders in the general population: DSM-IV, ICD-10 and the Craving Withdrawal Model. *Addiction*. 2006 Mar;101(3):385–92.

Dehaene S, Artiges E, Naccache L, Martelli C, Viard A, Schürhoff F, et al. Conscious and subliminal conflicts in normal subjects and patients with schizophrenia: the role of the anterior cingulate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Nov 11;100(23):13722–7.

Delage M, Cyrulnik B. *Famille et résilience*. Odile Jacob; 2010. 364 p.

Delisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, et al. A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J*. 2006 May 9;3:17.

Dennison M, Whittle S, Yücel M, Byrne ML, Schwartz O, Simmons JG, et al. Trait positive affect is associated with hippocampal volume and change in caudate volume across adolescence. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2015 Mar;15(1):80–94.

Dervaux A, Laqueille X. Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features. *Encephale*. 2008

Jun;34(3):299–305.

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 1995 Feb;118(1):279–306.

Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Jul;85(14):5274–8.

Dick DM, Smith G, Olausson P, Mitchell SH, Leeman RF, O'Malley SS, et al. Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addict Biol*. 2010 Apr;15(2):217–26.

Didier B. Facteurs de résilience dans les toxicodépendances. *Psychotropes* Vol 9; 2003/1. 126 p.

Dolcos S, Hu Y, Iordan AD, Moore M, Dolcos F. Optimism and the brain: trait optimism mediates the protective role of the orbitofrontal cortex gray matter volume against anxiety. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Feb;11(2):263–71.

Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jul 12;113(28):7900–5.

EMCDDA 2003. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Rapport annuel 2003: Etat du phénomène de la drogue dans l'Union Européenne et en Norvège. <http://ar2003.emcdda.europa.eu/fr/page075-fr.html>

Enoch M-A. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Mar;214(1):17–31.

ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators, Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, et al. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004 Jun;109(s420):47–54.

ESPAD Report 2015. Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. The ESPAD Group. 2015.

Fadda F, Mosca E, Colombo G, Gessa GL. Alcohol-preferring rats: genetic sensitivity to alcohol-induced stimulation of dopamine metabolism. *Physiol Behav*. 1990 Apr;47(4):727–9.

Farmer RF, Gau JM, Seeley JR, Kosty DB, Sher KJ, Lewinsohn PM. Internalizing and Externalizing Disorders as Predictors of Alcohol Use Disorder Onset during Three Developmental Periods. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Jul 1;164:38–46.

Feldstein Ewing SW, Filbey FM, Hendershot CS, McEachern AD, Hutchison KE. Proposed model of the neurobiological mechanisms underlying psychosocial alcohol interventions: the example of motivational interviewing. *J Stud Alcohol Drugs*. 2011 Nov;72(6):903–16.

Filzmoser P, Garrett RG, Reimann C. Multivariate outlier detection in exploration geochemistry. *Comput Geosci*. 2005;31:579–587.

Fiore MC, Novotny TE, Pierce JP, Giovino GA, Hatziandreu EJ, Newcomb PA, et al. Methods used to quit smoking in the United States. Do cessation programs help? *JAMA*. 1990 May 23;263(20):2760–5.

Frere P. Effets du sexe sur la maturation cérébrale et impacts sur la régulation émotionnelle à l'adolescence. Thèse de doctorat de Sciences de la vie et de la santé 2018.

Freud A, Burlingham DT. *War and Children*. Medical War Books 1943. Lulu Press, Inc; 2015. 115 p.

- Galandra C, Basso G, Cappa S, Canessa N. The alcoholic brain: neural bases of impaired reward-based decision-making in alcohol use disorders. *Neurol Sci*. 2018 Mar 1;39(3):423–35.
- Galinowski A, Miranda R, Lemaitre H, Martinot M-LP, Artiges E, Vulser H, et al. Resilience and corpus callosum microstructure in adolescence. *Psychological Medicine*. 2015 Aug;45(11):2285–94.
- Garland EL, Howard MO. Mindfulness-based treatment of addiction: current state of the field and envisioning the next wave of research. *Addict Sci Clin Pract [Internet]*. 2018 [cited 2018 Nov 8];13.
- Gerard JM, Buehler C, Franck K, Anderson O. In the eyes of the beholder: cognitive appraisals as mediators of the association between interparental conflict and youth maladjustment. *J Fam Psychol*. 2005 Sep;19(3):376–84.
- Gerardin E, Pochon J-B, Poline J-B, Tremblay L, Van de Moortele P-F, Levy R, Dubois B, Le Bihan D, Lehericy S. Distinct striatal regions support movement selection, preparation and execution: *NeuroReport*. 2004 Oct;15(15):2327–31.
- Gerfen CR. Theneostriatalmosaic:multipleleve aof compartmental organization. 1992;15(4):7.
- Gessa GL, Muntoni F, Collu M, Vargiu L, Mereu G. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res*. 1985 Nov 25;348(1):201–3.
- Glahn DC, Lovallo WR, Fox PT. Reduced Amygdala Activation in Young Adults at High Risk of Alcoholism: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Biological Psychiatry*. 2007 Jun;61(11):1306–9.
- Goel N, Workman JL, Lee TT, Innala L, Viau V. Sex differences in the HPA axis. *Compr Physiol*. 2014 Jul;4(3):1121–55.
- Gogliettino AR, Potenza MN, Yip SW. White matter development and tobacco smoking in young adults: A systematic review with recommendations for future research. *Drug Alcohol Depend*. 2016 May 1;162:26–33.
- Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*. 2005 Jul;6(7):521–32.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxelbased morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*. 2001;14:21–36.
- Goodman A. Addiction: definition and implications. *Br J Addict*. 1990 Nov;85(11):1403–8.
- Granfield R, Cloud W. The Elephant That No One Sees: Natural Recovery among Middle-Class Addicts. *Journal of Drug Issues*. 1996 Jan 1;26(1):45–61.
- Grant BF, Dawson DA. Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse*. 1998;10(2):163–73.
- Grant BF, Stinson FS, Harford T. The 5-year course of alcohol abuse among young adults. *Journal of Substance Abuse*. 2001 Oct 1;13(3):229–38.
- Grodin EN, Steckler LE, Momenan R. Altered Striatal Response During Effort-Based Valuation and Motivation in Alcohol-Dependent Individuals. *Alcohol Alcohol*. 2016 Nov;51(6):638–46.
- Grucza RA, Robert Cloninger C, Bucholz KK, Constantino JN, Schuckit MI, Dick DM, et al. Novelty seeking as a moderator of familial risk for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Jul;30(7):1176–83.
- Gupta A, Love A, Kilpatrick LA, Labus JS, Bhatt R, Chang L, et al. Morphological brain measures of cortico-limbic

inhibition related to resilience. *J Neurosci Res*. 2017 Sep;95(9):1760–75.

Guterstam A, Björnsdotter M, Gentile G, Ehrsson HH. Posterior Cingulate Cortex Integrates the Senses of Self-Location and Body Ownership. *Current Biology*. 2015 Jun 1;25(11):1416–25.

Haglund MEM, Nestadt PS, Cooper NS, Southwick SM, Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience: Relevance to prevention and treatment of stress-related psychopathology. *Development and Psychopathology*. 2007 Aug 20;19:889.

Hamdan-Mansour AM, Mahmoud KF, Al Shibi AN, Arabiat DH. Impulsivity and Sensation-Seeking Personality Traits as Predictors of Substance Use Among University Students. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2018 Jan 1;56(1):57–63.

Hanson KL, Medina KL, Nagel BJ, Spadoni AD, Gorlick A, Tapert SF. Hippocampal volumes in adolescents with and without a family history of alcoholism. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010 May;36(3):161–7.

Hardee JE, Weiland BJ, Nichols TE, Welsh RC, Soules ME, Steinberg DB, et al. Development of impulse control circuitry in children of alcoholics. *Biol Psychiatry*. 2014 Nov 1;76(9):708–16.

Hariri AR, Brown SM, Williamson DE, Flory JD, Wit H de, Manuck SB. Preference for Immediate over Delayed Rewards Is Associated with Magnitude of Ventral Striatal Activity. *J Neurosci*. 2006 Dec 20;26(51):13213–7.

Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug 1;170(8):834–51.

Heitzeg MM, Nigg JT, Yau W-YW, Zubieta J-K, Zucker RA. Affective circuitry and risk for alcoholism in late adolescence: differences in frontostriatal responses between vulnerable and resilient children of alcoholic parents. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Mar;32(3):414–26.

Heitzeg MM, Nigg JT, Yau W-YW, Zucker RA, Zubieta J-K. Striatal dysfunction marks preexisting risk and medial prefrontal dysfunction is related to problem drinking in children of alcoholics. *Biol Psychiatry*. 2010 Aug 1;68(3):287–95.

Hill KG, Hawkins JD, Catalano RF, Abbott RD, Guo J. Family influences on the risk of daily smoking initiation. *J Adolesc Health*. 2005 Sep;37(3):202–10.

Hill SY, De Bellis MD, Keshavan MS, Lowers L, Shen S, Hall J, et al. Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism. *Biol Psychiatry*. 2001 Jun 1;49(11):894–905.

Hill SY, Wang S, Carter H, McDermott MD, Zezza N, Stiffler S. Amygdala Volume in Offspring from Multiplex for Alcohol Dependence Families: The Moderating Influence of Childhood Environment and 5-HTTLPR Variation. *J Alcohol Drug Depend*. 2013 Dec 12;Suppl 1.

Hill SY, Wang S, Carter H, Tessner K, Holmes B, McDermott M, et al. Cerebellum volume in high-risk offspring from multiplex alcohol dependence families: association with allelic variation in GABRA2 and BDNF. *Psychiatry Res*. 2011 Dec 30;194(3):304–13.

Hill SY, Wang S, Kostelnik B, Carter H, Holmes B, McDermott M, et al. Disruption of orbitofrontal cortex laterality in offspring from multiplex alcohol dependence families. *Biol Psychiatry*. 2009 Jan 15;65(2):129–36.

Hinkle LE, Carver ST, Plakun A. Slow Heart Rates and Increased Risk of Cardiac Death in Middle-Aged Men. *Arch Intern Med*. 1972 May 1;129(5):732–48.

- Hughes JR. Motivating and Helping Smokers to Stop Smoking. *J Gen Intern Med.* 2003 Dec;18(12):1053–7.
- Huston PE. Neglected Approach to Cause and Treatment of Psychotic Depression. *Archives of General Psychiatry.* 1971 Jun 1;24(6):505.
- Huttenlocher, PR & Dabholkar, AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 1997;387(2), p.167-178.
- INSERM 2008 <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=6>
- INSERM 2014. Dossier d'informations : Addictions du plaisir à la dépendance. <https://www.inserm.fr/information-enseignant/dossiers-information/addictions>
- Ioverno S, Baiocco R, Laghi F, Verrastro V, Odorifero C, Dittrich M. Interpersonal and Intrapersonal Differences among Adolescent Nonsmokers, Ex-Smokers, and Smokers. *Subst Use Misuse.* 2018 21;53(4):606–9.
- Jacobus J, McQueeney T, Bava S, Schweinsburg BC, Frank LR, Yang TT, et al. White Matter Integrity in Adolescents with Histories of Marijuana Use and Binge Drinking. *Neurotoxicol Teratol.* 2009;31(6):349–55
- Jacobus J, Squeglia LM, Infante MA, Castro N, Brumback T, Meruelo AD, et al. Neuropsychological performance in adolescent marijuana users with co-occurring alcohol use: A three-year longitudinal study. *Neuropsychology.* 2015b Nov;29(6):829–43.
- Jacobus J, Squeglia LM, Meruelo AD, Castro N, Brumback T, Giedd JN, et al. Cortical Thickness in Adolescent Marijuana and Alcohol Users: A Three-Year Prospective Study from Adolescence to Young Adulthood. *Dev Cogn Neurosci.* 2015a Dec;16:101–9
- Jacobus J, Tapert SF. Effects of Cannabis on the Adolescent Brain. *Curr Pharm Des.* 2014;20(13):2186–93.
- Janes AC, Gilman JM, Radoman M, Pachas G, Fava M, Evins AE. Revisiting the role of the insula and smoking cue-reactivity in relapse: A replication and extension of neuroimaging findings. *Drug Alcohol Depend.* 2017 01;179:8–12.
- Johnson K, Bryant DD, Collins DA, Noe TD, Strader TN, Berbaum M. Preventing and reducing alcohol and other drug use among high-risk youths by increasing family resilience. *Soc Work.* 1998 Jul;43(4):297–308.
- Jones SA, Morales AM, Nagel BJ. Resilience to Risk for Psychopathology: The Role of White Matter Microstructural Development in Adolescence. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2018 Aug 27;
- Joyce S, Shand F, Tighe J, Laurent SJ, Bryant RA, Harvey SB. Road to resilience: a systematic review and meta-analysis of resilience training programmes and interventions. *BMJ Open [Internet].* 2018 Jun 14 [cited 2018 Nov 8];8(6).
- Kahler CW, Borland R, Hyland A, McKee SA, O'Connor RJ, Fong GT, et al. Quitting smoking and change in alcohol consumption in the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Jul 1;110(1–2):101–7.
- Kamarajan C, Porjesz B, Jones KA, Choi K, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, et al. Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. *Biol Psychol.* 2005 Jul;69(3):353–73.
- Kasanez F, Deroche-Gamonet V, Berson N, Balado E, Lafourcade M, Manzoni O, et al. Transition to addiction is associated with a persistent impairment in synaptic plasticity. *Science.* 2010 Jun 25;328(5986):1709–12.
- Kegeles LS, Horga G, Ghazzaoui R, Rosengard R, Ojeil N, Xu X, et al. Enhanced Striatal Dopamine Release to Expectation of Alcohol: A Potential Risk Factor for Alcohol Use Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci*

Neuroimaging. 2018 Apr 21;

Kendler KS, Chen X, Dick D, Maes H, Gillespie N, Neale MC, et al. Recent advances in the genetic epidemiology and molecular genetics of substance use disorders. *Nat Neurosci*. 2012 Jan 26;15(2):181–9.

Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Use and Abuse/Dependence of Cannabis, Cocaine, Hallucinogens, Sedatives, Stimulants, and Opiates in Male Twins. *American Journal of Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):687–95.

Kendler KS, Myers J. Addiction resistance: Definition, validation and association with mastery. *Drug & Alcohol Dependence*. 2015 Sep 1;154:236–42.

Kendler KS, Myers JM, Neale MC. A multidimensional twin study of mental health in women. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):506–13.

Kendler KS, Neale MC, Heath AC, Kessler RC, Eaves LJ. A twin-family study of alcoholism in women. *Am J Psychiatry*. 1994 May;151(5):707–15.

Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, Corey LA, Gardner CO, Prescott CA. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med*. 1999 Mar;29(2):299–308.

Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and Environmental Influences on Alcohol, Caffeine, Cannabis, and Nicotine Use From Early Adolescence to Middle Adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Jun;65(6):674–82.

Klingemann H, Sobell MB, Sobell LC. Continuities and changes in self-change research: Self-change research review. *Addiction*. 2009 Nov 17;105(9):1510–8.

Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D. fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage*. 2000 Jul;12(1):20–7.

Laplanche J, Pontalis JB. *Vocabulaire de la psychanalyse*. Presses Universitaires de France; 1967. 525 p.

Laqueille X, Liot K. Addictions : définitions et principes thérapeutiques. *L'information psychiatrique*. 2009/7(85). 90 p.

Larm P, Hodgins S, Tengström A, Larsson A. Trajectories of resilience over 25 years of individuals who as adolescents consulted for substance misuse and a matched comparison group. *Addiction*. 2010 Jul;105(7):1216–25.

Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*. 2014 Jan;137(Pt 1):12–32.

Lehéricy S, Gerardin E. Normal functional imaging of the basal ganglia. *Epileptic Disord*. 2002 Dec;4 Suppl 3:S23–30.

Lemay M. Déterminismes et résilience. *Empan*. 2005 Dec 1;no57(1):77–86.

Lemay M. La Résilience devant la violence. *Revue québécoise de psychologie*, vol. 22, n° 1, 2001. p. 135–148.

Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, et al. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage*. 2007 Jul 15;36(4):1065–73.

Li W, Qin W, Liu H, Fan L, Wang J, Jiang T, et al. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *NeuroImage*. 2013 Sep 1;78:46–58.

- Lisdahl KM, Thayer R, Squeglia LM, McQueeney TM, Tapert SF. Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Res.* 2013 Jan 30;211(1):17–23.
- Loas G, Verrier A, Flament MF, Perez-Diaz F, Corcos M, Halfon O, et al. Factorial structure of the Sensation-Seeking Scale-Form V: confirmatory factorial analyses in nonclinical and clinical samples. *Can J Psychiatry.* 2001 Nov;46(9):850–5.
- Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, et al. Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res.* 2011 Jun 20;220(1):164–72.
- Luthar SS, Cicchetti D, Becker B. The Construct of Resilience: A Critical Evaluation and Guidelines for Future Work. *Child Dev.* 2000;71(3):543–62.
- Luthar SS. Vulnerability and Resilience: A Study of High-Risk Adolescents. *Child Dev.* 1991 Jun;62(3):600–16.
- MacKillop J, Mattson RE, Anderson Mackillop EJ, Castelda BA, Donovan PJ. Multidimensional assessment of impulsivity in undergraduate hazardous drinkers and controls. *J Stud Alcohol Drugs.* 2007 Nov;68(6):785–8.
- Maes HH, Sullivan PF, Bulik CM, Neale MC, Prescott CA, Eaves LJ, et al. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med.* 2004 Oct;34(7):1251–61.
- Mahu IT, Doucet C, O’Leary-Barrett M, Conrod PJ. Can cannabis use be prevented by targeting personality risk in schools? Twenty-four-month outcome of the adventure trial on cannabis use: a cluster-randomized controlled trial. *Addiction.* 2015 Oct;110(10):1625–33.
- Martin LE, Cox LS, Brooks WM, Savage CR. Winning and losing: differences in reward and punishment sensitivity between smokers and nonsmokers. *Brain Behav.* 2014 Nov;4(6):915–24.
- Masse LC, Tremblay RE. Behavior of boys in kindergarten and the onset of substance use during adolescence. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Jan;54(1):62–8.
- Masten AS, Barnes AJ. Resilience in Children: Developmental Perspectives. *Children (Basel)* [Internet]. 2018 Jul 17 [cited 2018 Aug 17];5(7).
- Masten AS, Coatsworth JD. The development of competence in favorable and unfavorable environments. Lessons from research on successful children. *Am Psychol.* 1998 Feb;53(2):205–20.
- Masten AS, Garmezy N. Risk, Vulnerability, and Protective Factors in Developmental Psychopathology. In: *Advances in Clinical Child Psychology* [Internet]. Springer, Boston, MA; 1985 [cited 2018 Aug 5]. p. 1–52. (*Advances in Clinical Child Psychology*).
- Masten AS. Global Perspectives on Resilience in Children and Youth. *Child Development.* 2014 Jan 1;85(1):6–20.
- Masten AS. Ordinary magic. Resilience processes in development. *Am Psychol.* 2001 Mar;56(3):227–38.
- McCarty CA, Ebel BE, Garrison MM, DiGiuseppe DL, Christakis DA, Rivara FP. Continuity of binge and harmful drinking from late adolescence to early adulthood. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):714–9.
- McGue M, Iacono WG, Legrand LN, Elkins I. Origins and consequences of age at first drink. II. Familial risk and heritability. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001 Aug;25(8):1166–73.
- McKelvey KL, Ramo DE, Delucchi K, Rubinstein ML. Polydrug use among urban adolescent cigarette smokers. *Addictive Behaviors.* 2017 Mar 1;66:145–50.



McLaughlin KA, Greif Green J, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood adversities and first onset of psychiatric disorders in a national sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(11):1151-60.

McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Jacobus J, Bava S, Frank LR, et al. Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Jul;33(7):1278–85.

Medina KL, McQueeney T, Nagel BJ, Hanson KL, Yang TT, Tapert SF. Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: Subtle gender effects. *Addict Biol*. 2009 Sep;14(4):457–68.

Medina KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Effects of Alcohol and Combined Marijuana and Alcohol Use During Adolescence on Hippocampal Volume and Asymmetry. *Neurotoxicol Teratol*. 2007;29(1):141-52.

Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, et al. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Nov;55(11):973–9.

Merikangas KR. The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychol Med*. 1990 Feb;20(1):11–22.

Merline AC, O'Malley PM, Schulenberg JE, Bachman JG, Johnston LD. Substance use among adults 35 years of age: prevalence, adulthood predictors, and impact of adolescent substance use. *Am J Public Health*. 2004 Jan;94(1):96–102.

Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: Helping people change*. 3rd ed. New York: Guilford Press; 2012.

Moe J, Johnson JL, Wade W. Resilience in Children of Substance Users: In Their Own Words. *Substance Use & Misuse*. 2007 Jan;42(2–3):381–98.

Montagu KA. Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature*. 1957 Aug 3;180(4579):244–5.

Moolten M, Kornetsky C. Oral self-administration of ethanol and not experimenter-administered ethanol facilitates rewarding electrical brain stimulation. *Alcohol*. 1990 Jun;7(3):221–5.

Moos RH, Moos BS. Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction*. 2006 Feb;101(2):212–22.

Morris AS, Squeglia LM, Jacobus J, Silk JS. Adolescent Brain Development: Implications for Understanding Risk and Resilience Processes Through Neuroimaging Research. *Journal of Research on Adolescence*. 2018 ;28(1):4-9.

Moyer A, Finney JW. Outcomes for untreated individuals involved in randomized trials of alcohol treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2002 Oct;23(3):247–52.

Müller KU, Gan G, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, Büchel C, et al. No differences in ventral striatum responsivity between adolescents with a positive family history of alcoholism and controls. *Addict Biol*. 2015 May;20(3):534–45.

Murphy LB, Moriarty AE. *Vulnerability, coping and growth from infancy to adolescence*. Oxford, England: Yale U Press; 1976. xxiii, 460. (Vulnerability, coping and growth from infancy to adolescence).

Nagel BJ, Schweinsburg AD, Phan V, Tapert SF. Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res*. 2005 Aug 30;139(3):181–90.

Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *Science*. 2007 Jan 26;315(5811):531–4.

- Nees F, Tzschope J, Patrick CJ, Vollstädt-Klein S, Steiner S, Poustka L, et al. Determinants of early alcohol use in healthy adolescents: the differential contribution of neuroimaging and psychological factors. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Mar;37(4):986–95.
- Neighbors C, Lee CM, Lewis MA, Fossos N, Larimer ME. Are Social Norms the Best Predictor of Outcomes Among Heavy-Drinking College Students? *J Stud Alcohol Drugs*. 2007 Jul;68(4):556–65.
- Newcomb MD, Huba GJ, Bentler PM. A Multidimensional Assessment of Stressful Life Events among Adolescents: Derivation and Correlates. *Journal of Health and Social Behavior*. 1981;22(4):400-415.
- Nicola SM. The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology*. 2007 Mar 2;191(3):521–50.
- Nurnberger JI, Wiegand R, Bucholz K, O'Connor S, Meyer ET, Reich T, et al. A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Dec;61(12):1246–56.
- Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PRA. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci*. 2015 May;16(5):305–12.
- Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954 Dec;47(6):419–27.
- Olievenstein C. *La drogue ou la vie*. 1983. Paris, Robert Laffont. 260 p.
- OMS 2017. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic, 2017. [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2017/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2017/en/)
- OMS 2018a. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. 450 p. [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/gsr\\_2018/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en/)
- OMS 2018b. World Health Organization. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Osilla KC, Ortiz JA, Miles JNV, Pedersen ER, Houck JM, D'Amico EJ. How group factors affect adolescent change talk and substance use outcomes: implications for motivational interviewing training. *J Couns Psychol*. 2015 Jan;62(1):79–86.
- Pal R, Mendelson J, Clavier O, Baggott MJ, Coyle J, Galloway GP. Development and Testing of a Smartphone-Based Cognitive/Neuropsychological Evaluation System for Substance Abusers. *J Psychoactive Drugs*. 2016 Oct;48(4):288–94.
- Pan W, Liu C, Yang Q, Gu Y, Yin S, Chen A. The neural basis of trait self-esteem revealed by the amplitude of low-frequency fluctuations and resting state functional connectivity. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Mar;11(3):367–76.
- Parvaz MA, Maloney T, Moeller SJ, Malaker P, Konova AB, Alia-Klein N, et al. Multimodal evidence of regional midcingulate gray matter volume underlying conflict monitoring. *NeuroImage: Clinical*. 2014;5:10–8.
- Perrier-Ménard E, Castellanos-Ryan N, O'Leary-Barrett M, Girard A, Conrod PJ. The impact of youth internalising and externalising symptom severity on the effectiveness of brief personality-targeted interventions for substance misuse: A cluster randomised trial. *Addict Behav*. 2017;75:138–44.
- Pfefferbaum A, Kwon D, Brumback T, Thompson WK, Cummins K, Tapert SF, et al. Altered Brain Developmental Trajectories in Adolescents After Initiating Drinking. *AJP*. 2017 Oct 31;appi.ajp.2017.17040469.

- Phillips G, Willner P, Muscat R. Reward-dependent suppression or facilitation of consummatory behaviour by raclopride. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;105(3):355–60.
- Piccolo LR, Noble KG, Pediatric Imaging, Neurocognition, and Genetics Study. Perceived stress is associated with smaller hippocampal volume in adolescence. *Psychophysiology*. 2018 May;55(5):e13025.
- Pidoplichko VI, DeBiasi M, Williams JT, Dani JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature*. 1997 Nov;390(6658):401–4.
- Radke-Yarrow M, Brown E. Resilience and vulnerability in children of multiple-risk families. *Development and Psychopathology*. 2009 Sep 9;5:581.
- Redonnet B, Chollet A, Fombonne E, Bowes L, Melchior M. Tobacco, alcohol, cannabis and other illegal drug use among young adults: the socioeconomic context. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Mar 1;121(3):231–9.
- Resilience and Vulnerability: Adaptation in the Context of Childhood Adversities. Edited by Suniya Luthar. New York: Cambridge University Press 2003, 574 pp).
- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993 Dec;18(3):247–91.
- Rohde P, Lewinsohn PM, Kahler CW, Seeley JR, Brown RA. Natural Course of Alcohol Use Disorders From Adolescence to Young Adulthood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2001 Jan 1;40(1):83–90.
- Rolland JP, Parker WD, Stumpf H. A Psychometric Examination of the French Translations of NEO-PI-R and NEO-FFI. *Journal of Personality Assessment*. 1998 Oct 1;71(2):269–91.
- Rosenberg, M. (1965). *Society and the adolescent self-image*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. *Science*. 1987 Jul 10;237(4811):143–9.
- Rudzinski K, McDonough P, Gartner R, Strike C. Is there room for resilience? A scoping review and critique of substance use literature and its utilization of the concept of resilience. *Subst Abuse Treat Prev Policy [Internet]*. 2017 Sep 15 [cited 2017 Nov 20];12.
- Russell M, Cooper ML, Frone MR. The Influence of Sociodemographic Characteristics on Familial Alcohol Problems: Data from a Community Sample. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1990 Apr;14(2):221–6.
- Russell VA, Lamm MC, Taljaard JJ. Effect of ethanol on [3H]dopamine release in rat nucleus accumbens and striatal slices. *Neurochem Res*. 1988 May;13(5):487–92.
- Russo SJ, Murrough JW, Han M-H, Charney DS, Nestler EJ. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci*. 2012 Nov;15(11):1475–84.
- Rüther T, Bobes J, De Hert M, Svensson TH, Mann K, Batra A, Gorwood P, Möller HJ. European Psychiatric Association. EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiatry*. 2014;29(2):65-82.
- Rutter M. Resilience concepts and findings: implications for family therapy. *Journal of Family Therapy*. 1999 May;21(2):119–44.
- Rutter M. Resilience in the face of adversity. Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 1985 Dec 1;147(6):598–611.

- Rutter M. Resilience: Some conceptual considerations. *Journal of Adolescent Health*. 1993 Dec;14(8):626–31.
- Ryff CD, Love GD, Essex MJ, Singer B. Resilience in Adulthood and Later Life. In: Lomranz J, editor. *Handbook of Aging and Mental Health* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1998 [cited 2018 Nov 8]. p. 69–96.
- Samson HH, Tolliver GA, Haraguchi M, Hodge CW. Alcohol Self-Administration: Role of Mesolimbic Dopamine. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1992;654(1):242–53.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993 Jun;88(6):791–804.
- Schneider S, Peters J, Bromberg U, Brassens S, Miedl SF, Banaschewski T, et al. Risk Taking and the Adolescent Reward System: A Potential Common Link to Substance Abuse. *AJP*. 2012 Jan 1;169(1):39–46.
- Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, Elmenhorst D, Lang M, Winz OH, et al. Mesolimbic Functional Magnetic Resonance Imaging Activations during Reward Anticipation Correlate with Reward-Related Ventral Striatal Dopamine Release. *J Neurosci*. 2008 Dec 24;28(52):14311–9.
- Schuckit MA, Hesselbrock V, Tipp J, Anthenelli R, Bucholz K, Radzimirski S. A comparison of DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10 substance use disorders diagnoses in 1922 men and women subjects in the COGA study. Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Addiction*. 1994 Dec;89(12):1629–38.
- Schulz R, Heckhausen J. A life span model of successful aging. *Am Psychol*. 1996 Jul;51(7):702–14.
- Schumann G, Loth E, Banaschewski T, Barbot A, Barker G, Büchel C, et al. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2010 Dec;15(12):1128–39.
- Schutte KK, Moos RH, Brennan PL. Predictors of untreated remission from late-life drinking problems. *J Stud Alcohol*. 2006 May;67(3):354–62.
- Schweinsburg AD, Paulus MP, Barlett VC, Killeen LA, Caldwell LC, Pulido C, et al. An FMRI study of response inhibition in youths with a family history of alcoholism. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1021:391–4.
- Scott KM, Smith DR, Ellis PM. Prospectively ascertained child maltreatment and its association with DSM-IV mental disorders in young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Jul;67(7):712–9.
- Sher KJ, Walitzer KS, Wood PK, Brent EE. Characteristics of children of alcoholics: Putative risk factors, substance use and abuse, and psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*. 1991;100(4):427–48.
- Shidara M, Richmond BJ. Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science*. 2002 May 31;296(5573):1709–11.
- Shin SH, Hong HG, Jeon S-M. Personality and Alcohol Use: The Role of Impulsivity. *Addict Behav*. 2012 Jan;37(1):102–7.
- Shiner RL, Masten AS. Childhood personality as a harbinger of competence and resilience in adulthood. *Development and Psychopathology*. 2012 Apr 17;24:507–28.
- Sjoerds Z, Tol M-JV, Brink W van den, Wee NJAV der, Buchem MAV, Aleman A, et al. Family history of alcohol dependence and gray matter abnormalities in non-alcoholic adults. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2013 Dec 1;14(8):565–73.
- Slutske WS. Why is natural recovery so common for addictive disorders? *Addiction*. 2010 Sep;105(9):1520–1; discussion 1524.

- Smith JL, Mattick RP, Jamadar SD, Iredale JM. Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: A meta-analysis. *Drug & Alcohol Dependence*. 2014 Dec 1;145:1–33.
- Smith KW, Gierski F, Andre J, Dowell NG, Cercignani M, Naassila M, et al. Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addiction Biology*. 2017 Mar 1;22(2):490–501.
- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006 Jul 15;31(4):1487–505.
- Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. 2009;44:83–98.
- Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143–55.
- Sobell LC, Cunningham JA, Sobell MB. Recovery from alcohol problems with and without treatment: prevalence in two population surveys. *American Journal of Public Health*. 1996 Jul;86(7):966–72.
- Sobell LC, Ellingstad TP, Sobell MB. Natural recovery from alcohol and drug problems: methodological review of the research with suggestions for future directions. *Addiction*. 2000 May;95(5):749–64.
- Solnit AJ. Theoretical and practical aspects of risks and vulnerabilities in infancy. *Child Abuse Negl*. 1984;8(2):133–44.
- Solomon SD, Davidson JR. Trauma: prevalence, impairment, service use, and cost. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 9:5–11.
- Somaini L, Donnini C, Manfredini M, Raggi MA, Saracino MA, Gerra ML, et al. Adverse childhood experiences (ACEs), genetic polymorphisms and neurochemical correlates in experimentation with psychotropic drugs among adolescents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Aug;35(8):1771–8.
- Squeglia LM, Ball TM, Jacobus J, Brumback T, McKenna BS, Nguyen-Louie TT, et al. Neural Predictors of Initiating Alcohol Use during Adolescence. *Am J Psychiatry*. 2017 Feb 1;174(2):172–85.
- Squeglia LM, Tapert SF, Sullivan EV, Jacobus J, Meloy MJ, Rohlfing T, et al. Brain Development in Heavy Drinking Adolescents. *Am J Psychiatry*. 2015 Jun 1;172(6):531–42.
- Stall R, Biernacki P. Spontaneous remission from the problematic use of substances: an inductive model derived from a comparative analysis of the alcohol, opiate, tobacco, and food/obesity literatures. *Int J Addict*. 1986 Jan;21(1):1–23.
- Staudinger U, Marsiske M, B. Baltes P. Resilience and reserve capacity in later adulthood: Potentials and limits of development across the life span. *Developmental Psychopathology: Vol 2 Risk, Disorder, and Adaptation*. 1995 Jan 1;2.
- Stewart J. Thoughts on the interpretation of responses to drug-related stimuli. *Addiction*. 1999 Mar;94(3):344–6.
- Sullivan EV, Deshmukh A, De Rosa E, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Striatal and forebrain nuclei volumes: contribution to motor function and working memory deficits in alcoholism. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 1;57(7):768–76.
- Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lim KO, et al. Contribution of alcohol abuse to cerebellar volume deficits in men with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Sep;57(9):894–902.
- Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res*. 1999;1 Suppl 2:S51–57; discussion S69–70.

- Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, et al. Mental Disorders as Risk factors for Substance Use, Abuse and Dependence: Results from the 10-year Follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction*. 2010 Jun;105(6):1117–28.
- Tang Y-Y, Tang R, Posner MI. Mindfulness meditation improves emotion regulation and reduces drug abuse. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Jun 1;163 Suppl 1:S13-18.
- Tanner-Smith EE, Lipsey MW. Brief alcohol interventions for adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat*. 2015 Apr;51:1–18.
- Tebes JK, Irish JT, Puglisi Vasquez MJ, Perkins DV. Cognitive Transformation as a Marker of Resilience. *Substance Use & Misuse*. 2004 Apr 30;39:769–88.
- Teeters JB, Borsari B, Martens MP, Murphy JG. Brief Motivational Interventions Are Associated With Reductions in Alcohol-Impaired Driving Among College Drinkers. *J Stud Alcohol Drugs*. 2015 Sep;76(5):700–9.
- Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci*. 2016 19;17(10):652–66.
- Thayer RE, YorkWilliams S, Karoly HC, Sabbineni A, Ewing SF, Bryan AD, et al. Structural neuroimaging correlates of alcohol and cannabis use in adolescents and adults. *Addiction*. 2017 Dec 1;112(12):2144–54.
- Tilson EC, McBride CM, Lipkus IM, Catalano RF. Testing the interaction between parent-child relationship factors and parent smoking to predict youth smoking. *J Adolesc Health*. 2004 Sep;35(3):182–9.
- Tomczyk S, Isensee B, Hanewinkel R. Latent classes of polysubstance use among adolescents—a systematic review. *Drug & Alcohol Dependence*. 2016 Mar 1;160:12–29.
- Tucker JA, Simpson CA. The Recovery Spectrum. *Alcohol Res Health*. 2011;33(4):371–9.
- UNODC 2018. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2018. <https://www.unodc.org/wdr2018/en/topics.html>
- Vaillant GE. Involuntary coping mechanisms: a psychodynamic perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011 Sep;13(3):366–70.
- van Harmelen A-L, Kievit RA, Ioannidis K, Neufeld S, Jones PB, Bullmore E, et al. Adolescent friendships predict later resilient functioning across psychosocial domains in a healthy community cohort. *Psychol Med*. 2017 Oct;47(13):2312–22.
- Venkatasubramanian G, Anthony G, Reddy US, Reddy VV, Jayakumar PN, Benegal V. Corpus callosum abnormalities associated with greater externalizing behaviors in subjects at high risk for alcohol dependence. *Psychiatry Res*. 2007 Dec 15;156(3):209–15.
- Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(4):777–810.
- Vliementhart J, Noppe G, van Rossum EFC, Koper JW, Raat H, van den Akker ELT. Socioeconomic status in children is associated with hair cortisol levels as a biological measure of chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Mar;65:9–14.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*. 1992 Dec;2(6):435–43.

- Vogt BA. Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases. *J Chem Neuroanat.* 2016 Jul;74:28–46.
- Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med.* 2016 Jan 28;374(4):363–71.
- Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015 Aug 13;162(4):712–25.
- Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Sep 13;108(37):15037–42.
- Von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Höfler M, Sonntag H, Wittchen HU. The natural course of cannabis use, abuse and dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Nov 1;64(3):347–61.
- Vulser H, Paillère Martinot M-L, Artiges E, Miranda R, Penttilä J, Grimmer Y, et al. Early Variations in White Matter Microstructure and Depression Outcome in Adolescents With Subthreshold Depression. *Am J Psychiatry.* 2018 Aug 16;appiajp201817070825.
- Vulser H. Etude en Imagerie par Résonance Magnétique des substrats neuro-anatomiques de la dépression sub-syndromique chez l'adolescent. Thèse de doctorat de Neurosciences 2016.
- Waaktaar T, Torgersen S. How resilient are resilience scales? The Big Five scales outperform resilience scales in predicting adjustment in adolescents. *Scandinavian Journal of Psychology.* 2010 Apr 1;51(2):157–63.
- Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage.* 2007 Jul 1;36(3):630–44.
- Waller M.A. (2003) Resilience in Ecosystemic Context: Evolution of the Concept. *American Journal of Orthopsychiatry* 71(3), 290–297.
- Walton ME, Croxson PL, Behrens TEJ, Kennerley SW, Rushworth MFS. Adaptive decision making and value in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage.* 2007;36 Suppl 2:T142-154.
- Wang H-Y, Wang T-S, Chen Y-C. Diversities of behavioral traits and neuropsychological function in different substance addiction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017 Aug 1;78:82–7.
- Wang Y, Gupta A, Liu Z, Zhang H, Escolar ML, Gilmore JH, et al. DTI registration in atlas based fiber analysis of infantile Krabbe disease. *NeuroImage.* 2011 Apr 15;55(4):1577–86.
- Wang Y, Zhang L, Kong X, Hong Y, Cheon B, Liu J. Pathway to neural resilience: Self-esteem buffers against deleterious effects of poverty on the hippocampus. *Human Brain Mapping.* 2016 Nov 1;37(11):3757–66.
- Wechsler H, Dowdall GW, Davenport A, Castillo S. Correlates of college student binge drinking. *Am J Public Health.* 1995 Jul;85(7):921–6.
- Weiland BJ, Thayer RE, Depue BE, Sabbineni A, Bryan AD, Hutchison KE. Daily marijuana use is not associated with brain morphometric measures in adolescents or adults. *J Neurosci.* 2015 Jan 28;35(4):1505–12.
- Weisner C, Matzger H, Kaskutas LA. How important is treatment? One-year outcomes of treated and untreated alcohol-dependent individuals. *Addiction.* 2003 Jul;98(7):901–11.
- Wells JE, Horwood LJ, Fergusson DM. Stability and instability in alcohol diagnosis from ages 18 to 21 and ages 21 to 25 years. *Drug and Alcohol Dependence.* 2006 Feb 1;81(2):157–65.

- Wennber P, Andersson T, Bohman M. Psychosocial characteristics at age 10; differentiating between adult alcohol use pathways: a prospective longitudinal study. *Addict Behav.* 2002 Feb;27(1):115–30.
- Werner EE, Smith RS. A Report from the Kauai Longitudinal Study. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry.* 1979 Mar;18(2):292–306.
- Werner EE. Vulnerable but invincible: High risk children from birth to adulthood. *European Child & Adolescent Psychiatry.* 1996;5(S1):47–51.
- Wessel JR, Danielmeier C, Morton JB, Ullsperger M. Surprise and error: common neuronal architecture for the processing of errors and novelty. *J Neurosci.* 2012 May 30;32(22):7528–37.
- Whelan R, Watts R, Orr CA, Althoff RR, Artiges E, Banaschewski T, et al. Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. *Nature.* 2014 Aug 14;512(7513):185–9.
- Whittle S, Vijayakumar N, Simmons JG, Dennison M, Schwartz O, Pantelis C, et al. Role of Positive Parenting in the Association Between Neighborhood Social Disadvantage and Brain Development Across Adolescence. *JAMA Psychiatry.* 2017 Aug 1;74(8):824–32.
- Wiers CE, Gawron CK, Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Lindenmeyer J, et al. Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is related to stop-signal task performance in alcohol-dependent patients. *Psychiatry Res.* 2015 Aug 30;233(2):125–30.
- Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev.* 1987 Oct;94(4):469–92.
- Woicik PA, Stewart SH, Pihl RO, Conrod PJ. The Substance Use Risk Profile Scale: a scale measuring traits linked to reinforcement-specific substance use profiles. *Addict Behav.* 2009 Dec;34(12):1042–55.
- Wood MD, Read JP, Palfai TP, Stevenson JF. Social influence processes and college student drinking: the mediational role of alcohol outcome expectancies. *J Stud Alcohol.* 2001 Jan;62(1):32–43.
- Yau W-YW, Zubieta J-K, Weiland BJ, Samudra PG, Zucker RA, Heitzeg MM. Nucleus accumbens response to incentive stimuli anticipation in children of alcoholics: relationships with precursive behavioral risk and lifetime alcohol use. *J Neurosci.* 2012 Feb 15;32(7):2544–51.
- Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience.* 2006 Jun;7(6):464–76.
- Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience.* 2006 Jun;7(6):464–76.
- Youngblade LM, Theokas C, Schulenberg J, Curry L, Huang I-C, Novak M. Risk and promotive factors in families, schools, and communities: a contextual model of positive youth development in adolescence. *Pediatrics.* 2007 Feb;119 Suppl 1:S47-53.
- Zacher M, Bayly M, Brennan E, Dono J, Miller C, Durkin S, Scollo M, Wakefield M. Personal tobacco pack display before and after the introduction of plain packaging with larger pictorial health warnings in Australia: an observational study of outdoor café strips. *Addiction.* 2014 Apr;109(4):653-62.
- Zuckerman M. Sensation seeking and the endogenous deficit theory of drug abuse. *NIDA Res Monogr.* 1986;74:59–70.

## Annexes



## Annexe 1 : Les agents neurochimiques de la réponse au stress aigu (Charney 2004)

Neurochemical	Acute Effects	Brain Regions	Key Functional Interactions	Association With Resilience
Cortisol	Mobilized energy, increased arousal, focused attention, fear memory formation, fear learning	Prefrontal cortex, hippocampus, amygdala, hypothalamus	Increases amygdala corticotropin-releasing hormone (CRH), increases hypothalamic CRH	Stress-induced increase constrained by negative feedback by means of glucocorticoid receptor and mineral corticoid receptors
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	Counteracts deleterious effects of high cortisol neuroprotection; has positive mood effects	Largely unknown; hypothalamus	Antiglucocorticoid actions	High DHEA-cortisol ratios may have preventive effects regarding PTSD and depression
CRH	Activated fear behaviors, increased arousal, increased motor activity, inhibited neurovegetative function, reduced reward expectations	Prefrontal cortex, cingulate cortex, amygdala, nucleus accumbens, hippocampus, hypothalamus, bed nucleus of the stria terminalis, periaqueductal gray matter, locus coeruleus, dorsal raphe	CRH-1 receptor anxiogenic, CRH-2 receptor anxiolytic, increases cortisol and DHEA, activates locus coeruleus-norepinephrine system	Reduced CRH release, adaptive changes in CRH-1 and CRH-2 receptors
Locus coeruleus-norepinephrine system	General alarm function activated by extrinsic and intrinsic threat; increased arousal, increased attention, fear memory formation, facilitated motor response	Prefrontal cortex, amygdala, hippocampus, hypothalamus	Activates sympathetic axis, inhibits parasympathetic outflow, stimulates hypothalamic CRH	Reduced responsiveness of locus coeruleus-norepinephrine system
Neuropeptide Y	Anxiolytic; counteracts the stress-related effects of CRH and the locus coeruleus-norepinephrine system; impairs fear memory	Amygdala, hippocampus, hypothalamus, septum, periaqueductal gray matter, locus coeruleus	Reduces CRH-related actions at amygdala, reduces rate of firing of locus coeruleus	Adaptive increase in amygdala neuropeptide Y is associated with reduced stress-induced anxiety and depression
Galanin	Anxiolytic; counteracts the stress-induced effects of the locus coeruleus-norepinephrine system; impairs fear conditioning	Prefrontal cortex, amygdala, hippocampus, hypothalamus, locus coeruleus	Reduces the anxiogenic effects of locus coeruleus-norepinephrine system activation	Adaptive increase in amygdala galanin is associated with reduced stress-induced anxiety and depression
Dopamine	High prefrontal cortex and low nucleus accumbens dopamine levels are associated with anhedonic and helpless behaviors	Prefrontal cortex, nucleus accumbens, amygdala	Reciprocal interactions between cortical and subcortical dopamine systems	Cortical and subcortical dopamine systems remain in optimal window of activity to preserve functions involving reward and extinction of fear
Serotonin (5-HT)	Mixed effects: 5-HT stimulation of 5-HT <sub>2</sub> receptors is anxiogenic; 5-HT stimulation of 5-HT <sub>1A</sub> receptors is anxiolytic	Prefrontal cortex, amygdala, hippocampus, dorsal raphe	High levels of cortisol decrease in 5-HT <sub>1A</sub> receptors	High activity of postsynaptic 5-HT <sub>1A</sub> receptors may facilitate recovery
Benzodiazepine receptors	Acute stress down-regulation of cortical benzodiazepine receptors	Prefrontal cortex, hippocampus	May be relationship between decreased 5-HT <sub>1A</sub> and decreased benzodiazepine receptor function	Resistance to stress-induced down-regulation of benzodiazepine receptors
Testosterone	Stress-induced decrease in assertive behavior and increase in depression	Hypothalamus	CRH decreases testosterone levels	Increase in testosterone may promote increased energy and active coping and reduce depression symptoms
Estrogen	Acute increases in estrogen may dampen hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and norepinephrine responses to stress	Hypothalamus, hippocampus	Estrogen increases function of benzodiazepine receptors and decreases function of 5-HT <sub>1A</sub> receptors	Short-term increases in estrogen may attenuate effects of stress-induced HPA axis and noradrenergic system activation

**Annexe 2** : Échelle de Résilience Connor-Davidson (Connor et Davidson 2003)

---

Item no.	Description
1	Able to adapt to change
2	Close and secure relationships
3	Sometimes fate or God can help
4	Can deal with whatever comes
5	Past success gives confidence for new challenge
6	See the humorous side of things
7	Coping with stress strengthens
8	Tend to bounce back after illness or hardship
9	Things happen for a reason
10	Best effort no matter what
11	You can achieve your goals
12	When things look hopeless, I don't give up
13	Know where to turn for help
14	Under pressure, focus and think clearly
15	Prefer to take the lead in problem solving
16	Not easily discouraged by failure
17	Think of self as strong person
18	Make unpopular or difficult decisions
19	Can handle unpleasant feelings
20	Have to act on a hunch
21	Strong sense of purpose
22	In control of your life
23	I like challenges
24	You work to attain your goals
25	Pride in your achievements

---

**Annexe 3** : Critères d'abus et de dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV)

- Critères d'abus du DSM-IV

A – Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisées par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absence, exclusion temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;
2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) ;
3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;
4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par des effets de la substance (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B – Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

- Critères de dépendance du DSM-IV

Les critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV correspondent à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. la substance est souvent prise en quantité plus importante ou plus longtemps que prévu ;
2. incapacité de diminuer ou contrôler la consommation malgré un désir persistant d'arrêter ;
3. apparition d'un sevrage à l'arrêt de la consommation ou consommation d'autres substances pour éviter un syndrome de sevrage ;
4. existence d'une tolérance aux effets de la substance : à dose constante, l'effet de la substance diminue, ou besoin de doses plus fortes pour obtenir le même effet qu'auparavant ;
5. beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à se remettre de ses effets ;
6. réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'utilisation de la substance ;
7. persistance de la consommation malgré des conséquences néfastes psychiques ou physiques évidentes.

#### **Annexe 4 : Etudes sur la rémission chez l'adulte (18-65 ans)**

Les données provenant de deux enquêtes de population (Canada et États-Unis) d'adultes en population générale ont révélé que plus de trois quarts (**77,5% et 77,7%**) de ceux qui étaient en rémission pour des problèmes d'alcool depuis un an ou plus avaient arrêté sans aide ni traitement. Un pourcentage non négligeable (38% and 63%) a reporté continuer de boire mais avec modération après avoir réussi à arrêter. Les auteurs précisent que les types de problèmes d'alcool signalés dans les enquêtes sont rarement aussi sévères que ceux des cas cliniques (Sobell et al, 1996).

D'ailleurs, dans les études de recherche, les cas les plus sévères sont souvent exclus par les critères d'éligibilité qui restreignent le nombre de comorbidités et, s'ils sont inclus, les critères caractérisant les individus les plus sévèrement malades (voir critères de trouble de l'usage) les rendent plus à risque d'être perdus de vue au fil des évaluations.

Aux Pays-Bas, une étude prospective (De Bruijn et al, 2006) a recueilli des données en trois vagues (1996, 1997 et 1999) à partir d'un échantillon initial de n=6041 participants âgés de 18 à 64 ans. Les abus d'alcool ont montré une trajectoire favorable avec un taux de rémission de **81%** à 1 an, et **85%** à 3 ans. Les dépendants ont eu un niveau de rémission (considéré comme

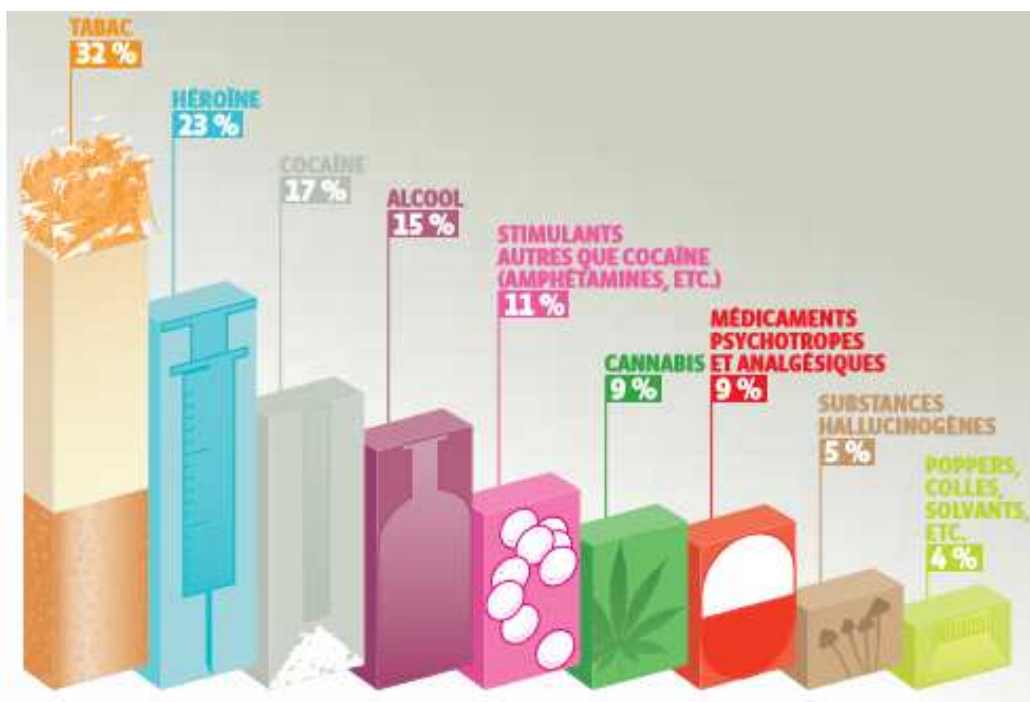


absence de dépendance) de **67%** à 1 an, et **74%** à 3 ans. Les sujets qui étaient en rémission à un an de suivi ont présenté, à 3 ans de suivi, des taux de rechute de 0 à 14% pour la dépendance et de 4 à 12% pour les abus.

Chez des adultes suivis longitudinalement (51-65 ans), Schutte et al (2006) reportent que **73%** des buveurs plus âgés ont atteint la rémission sans traitement formel pour des problèmes d'alcool. Comparativement aux rémissions assistées, les rémissions spontanées étaient plus présentes chez les femmes, ayant plus d'années d'études, ayant atteint leur pic de consommation d'alcool et qui avaient cessé de développer de nouveaux problèmes d'alcool plus tôt, ayant bu des quantités plus faibles et présentant moins d'antécédents de dépression. Une étude a examiné le taux de rémission chez des sujets non traités ayant participé à des essais cliniques randomisés de traitement pour les troubles d'usage d'alcool (ceux sur la liste d'attente, ceux n'ayant pas reçu de traitement et ceux ayant reçu un placebo Le taux moyen d'abstinence était de 21% (Moyer et Finney, 2001)

Pour le tabac, les taux de rémission donnés sont de **80 à 90%** (Fiore et al, 1990).

#### Annexe 5 : Pouvoir addictif des substances psychoactives.



*Pourcentage moyen de consommateurs développant une addiction à la substance donnée. Selon les critères DSM-III. N=8098 participants de 15-54 ans. Image CNRS & INSERM 2014 ; d'après Anthony et al, 1994*

**Annexe 6** : Etudes n'ayant pas contrôlé si les apparentés présentaient eux-mêmes un trouble de l'usage d'alcool actuel ou passé.

Chez des adolescents et jeunes adultes issus de familles multiplex d'abus ou de dépendance à l'alcool, des réductions volumiques ont été reportées dans l'**amygdale** (Hill et al, 2001 ; Hill et al, 2013) comme chez les alcoolodépendants (Wrase et al, 2008) ; des réductions volumiques dans le **COF** (Hill et al. 2009) ; une augmentation de volume **cervelet** (Hill et al, 2011) alors qu'il est diminué chez les alcoolodépendants (Sullivan et al, 2000).

Chez l'adolescent apparenté effectuant une tâche de Go/No-Go, une absence de désactivation caudale ventrale lors d'une inhibition réussie a été identifiée (Heitzeg et al., 2010) ; et différentes tendances de changement d'activité avec l'âge au niveau du cingulum moyen, du gyrus frontal et du noyau caudé (Hardee et al, 2014) comparativement à des contrôles sans histoire familiale d'alcoolodépendance.

**Annexe 7** : AUDIT

Ce questionnaire te permet d'évaluer toi-même ta consommation d'alcool.

1. Avec quelle fréquence consommes-tu des boissons contenant de l'alcool ?
2. Combien de verres bois-tu un jour ordinaire où tu bois de l'alcool ?
3. Combien de fois t'arrive-t-il de boire six verres ou plus au cours d'une même occasion ?
4. Au cours des douze derniers mois, combien de fois as-tu observé que tu n'étais plus capable de t'arrêter après avoir commencé à boire ?
5. Au cours des douze derniers mois, combien de fois la consommation d'alcool t'a-t-elle empêché(e) de faire ce qu'on attendait normalement de toi ?
6. Au cours des douze derniers mois, combien de fois as-tu ressenti de la culpabilité ou des regrets après avoir bu ?
7. Au cours des douze derniers mois, combien de fois as-tu été incapable de te souvenir de ce qu'il s'était passé la nuit précédente parce que tu avais bu ?
8. T'es-tu blessé(e) ou as-tu blessé quelqu'un parce que tu avais bu ?
9. Un proche, un(e) ami(e), un médecin ou un autre professionnel de santé s'est-t-il déjà inquiété de ta consommation d'alcool et t'a-t-il conseillé de la diminuer ?
10. Merci d'avoir bien voulu répondre à ces questions- Bravo !

**Annexe 8** : les 16 items permettant de calculer le score d'événements de vie *négatifs*  
(Galinowski et al, 2015).

item	Negative Life Events
1	Parents divorced
2	Family accident or illness
4	Got in trouble with the law
8	Death in family
9	Face broke out with pimples
11	Started seeing a therapist
14	Got or made pregnant
19	Got in trouble at school
20	Got or gave sexually transmitted disease
22	Family had money problems
24	Parents argued or fought
25	Ran away from home
30	Broke up with boy/girlfriend
31	Family moved
34	Parent remarried
35	Had a gay experience
36	Gained a lot of weight
37	Serious accident or illness
39	Parent abused alcohol

**Reference:** Newcomb MD, Huba GJ, Bentler PM (1981): A multidimensional assessment of stressful life events among adolescents: derivation and correlates. *J Health Soc Beh* 22: 400–415.

## Annexe 9 : SURPS

Choisissez la phrase qui vous correspond le plus dans l'échelle suivante en cliquant sur le bouton correspondant

1. Je suis satisfait(e).
  - Tout à fait en désaccord
  - En désaccord
  - D'accord
  - Tout à fait d'accord
2. Je ne réfléchis pas toujours avant de parler.
3. J'aimerais faire du parachute.
4. Je suis heureux(se).
5. Je fais souvent des choses que je regrette ensuite d'avoir faites.
6. J'aime les expériences nouvelles et excitantes même quand elles ne sont pas classiques.
7. J'ai confiance en mon avenir.
8. J'ai peur d'avoir le vertige ou de m'évanouir.
9. J'aime faire des choses qui me font un peu peur.
10. Cela me fait peur lorsque j'entends mon cœur qui bat plus fort.
11. D'habitude, je ne réfléchis pas avant de faire quelque chose.
12. J'aimerais apprendre à conduire une moto.
13. Je suis fier(e) de ce que j'ai accompli.
14. J'ai peur lorsque je suis trop nerveux(se).
15. En général, je suis une personne impulsive.
16. Je suis intéressé(e) par certaines expériences, même si elles sont illégales.
17. J'ai l'impression d'être un(e) raté(e).
18. J'ai peur lorsque je ressens des sensations physiques inhabituelles.
19. J'aimerais faire de grandes randonnées dans des endroits sauvages et inhabités.
20. Je me sens bien.
21. J'ai peur quand je n'arrive pas à me concentrer sur une tâche.
22. Je sens qu'il faut que je sois un peu manipulateur/manipulatrice pour obtenir ce que je veux.
23. Je suis très enthousiaste par rapport à mon avenir.



## Annexe 10 : Questionnaire sur les traumatismes d'enfance

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

Jamais vrai

Rarement vrai

Parfois vrai

Souvent vrai

Très souvent vrai

*Alors que je grandissais...*

Je n'avais pas assez à manger

Je savais qu'il y avait quelqu'un pour prendre soin de moi et me protéger.

Les personnes de ma famille me disaient que j'étais « stupide », « paresseux(se) » ou encore « moche ».

Mes parents étaient trop saouls ou drogués pour s'occuper de la famille.

Il y avait quelqu'un dans ma famille qui m'aidait à me sentir important(e) ou spécial(e).

Je devais porter des vêtements sales.

Je me suis senti(e) aimé(e).

Je me disais que mes parents auraient préféré que je ne sois pas né(e).

Quelqu'un dans ma famille m'a frappé(e) tellement fort que j'ai dû voir un docteur ou aller à l'hôpital.

Je ne souhaitais pas changer quoi que ce soit à propos de ma famille.

Des personnes de ma famille me frappaient si fort que ça me laissait des bleus ou des cicatrices.

On me punissait à coup de ceinture, de planche, de corde, ou d'un autre objet dur.

Les personnes de ma famille s'occupaient les unes des autres.

Les personnes de ma famille me disaient des choses blessantes ou insultantes.

Je pense qu'on m'a battu(e).

J'ai eu une enfance parfaite.

On m'a frappé(e) ou battu(e) tellement fort que des personnes comme un professeur, un voisin ou un docteur l'ont remarqué.

Je sentais que quelqu'un dans ma famille me détestait.

Les personnes de ma famille tenaient les unes aux autres.

Quelqu'un a essayé de me toucher de façon sexuelle, ou a essayé de m'amener à le/la toucher.

Quelqu'un a menacé de me faire du mal ou de dire des mensonges sur moi si je ne faisais pas quelque chose de sexuel avec lui/elle.

J'ai eu la meilleure famille du monde.

Quelqu'un a essayé de me faire faire des choses sexuelles ou regarder des choses sexuelles.

Quelqu'un m'a harcelé(e) sexuellement.

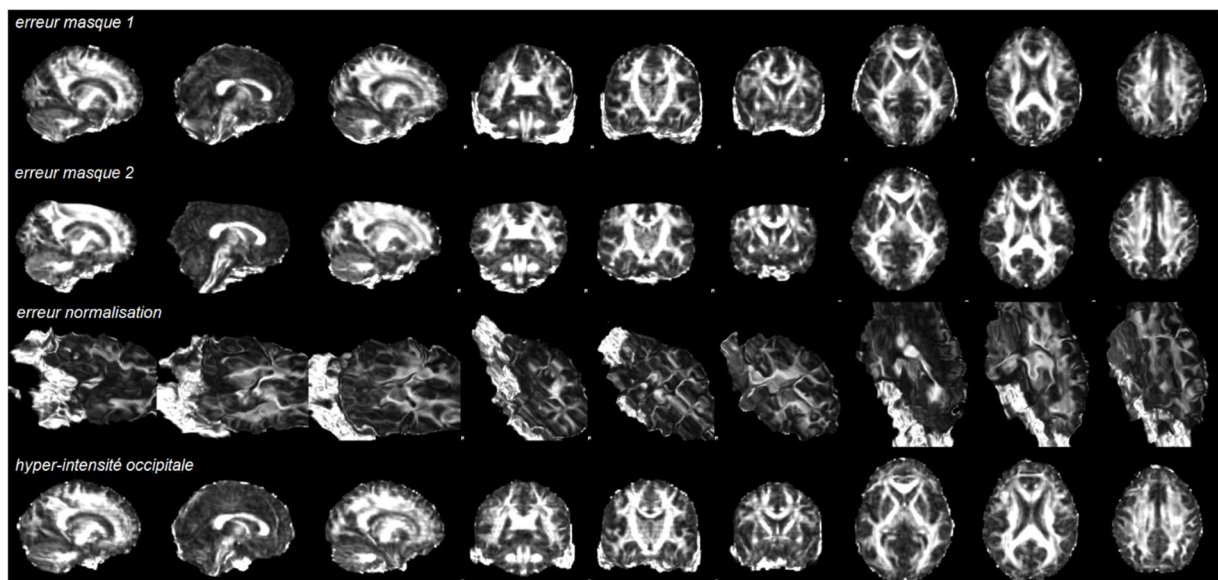
Je pense qu'on m'a harcelé(e) psychologiquement.

Il y avait quelqu'un pour m'amener chez le docteur si j'en avais besoin.

Je pense qu'on a abusé de moi sexuellement.

Ma famille m'a apporté force et soutien.

**Annexe 11** : Exemples d'images de diffusion normalisées ne passant pas le contrôle-qualité



**Title**

Neuroimaging adolescent resilience to addiction: a longitudinal study of brain structure.

**Authors**

Irina Filippi<sup>1</sup>, André Galinowski<sup>1</sup>, Hervé Lemaître<sup>1</sup>, Christian Massot<sup>1</sup>, Pascal Zille<sup>1</sup>, Pauline Frere<sup>1</sup>, Ruben Miranda<sup>1,3</sup>, Stella Guldner<sup>4</sup>, Helene Vulser<sup>1</sup>, Marie-Laure Paillère-Martinot<sup>1</sup>, Erin Burke Quinlan<sup>5</sup>, Anna Cattrell<sup>5</sup>, Sylvane Desrivieres<sup>5</sup>, Penny Gowland<sup>6</sup>, Arun Bokde<sup>7</sup>, Hugh Garavan<sup>8</sup>, Andreas Heinz<sup>9</sup>, Henrik Walter<sup>9</sup>, Laura Daedelow<sup>9</sup>, Christian Büchel<sup>10</sup>, Uli Bromberg<sup>10</sup>, Patricia J. Conrod<sup>11</sup>, Herta Flor<sup>12</sup>, Tobias Banaschewski<sup>13</sup>, Frauke Nees<sup>12</sup>, Stefan Heintz<sup>12</sup>, Michael Smolka<sup>14</sup>, Nora Vetter<sup>14</sup>, Dimitri Papadopoulos-Orfanos<sup>15</sup>, Robert Whelan<sup>16</sup>, Louise Poustka<sup>17</sup>, Tomas Paus<sup>18</sup>, Gunter Schumann<sup>5</sup>, Eric Artiges<sup>1,2</sup>, and Jean-Luc Martinot<sup>1,19</sup>; for the IMAGEN consortium.

<sup>1</sup> INSERM UMR 1000 NeuroImaging and Psychiatry, Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Gif-sur-Yvette, France

<sup>2</sup> Groupe Hospitalier Nord Essonne, Service de Psychiatrie 91G16, Orsay, France

<sup>3</sup> AP-HP, Paul Brousse Hospital, Department of Psychiatry and Addictology, Villejuif, France

<sup>4</sup> Institute of Cognitive and Clinical Neuroscience, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

<sup>5</sup> MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Research Centre, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, De Crespigny Park, London SE5 8AF, United Kingdom.

<sup>6</sup> Sir Peter Mansfield Imaging Centre, School of Physics and Astronomy, University of Nottingham, University Park, Nottingham, UK NG7 2RD

<sup>7</sup> Discipline of Psychiatry, School of Medicine and Trinity College Institute of Neurosciences, Trinity College, Dublin, Ireland.

<sup>8</sup> Department of Psychiatry, University of Vermont College of Medicine, Burlington, Vermont, USA.

<sup>9</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charite- Univ Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

<sup>10</sup> Department of Systems Neuroscience, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, Hamburg, 20246, Germany.

<sup>11</sup> Department of Psychiatry, Université de Montreal, CHU Ste Justine Hospital, Montréal, Québec, Canada.

<sup>12</sup> Department of Cognitive and Clinical Neuroscience, Central Institute for Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Square J5, 68159 Mannheim, Germany.

<sup>13</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute for Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Square J5, 68159 Mannheim, Germany.

<sup>14</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität Dresden, Würzburger Str. 35, 01187 Dresden, Germany.

<sup>15</sup> CEA Saclay, DSV, I2BM, Neurospin bat 145, 91191 Gif-sur-Yvette, France.

<sup>16</sup> School of Psychology and Global Brain Health Institute, University College Dublin, G202 Newman Building, Belfield, Dublin 0004, Ireland.

<sup>17</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Centre Göttingen, von-Siebold-Str. 5, Göttingen, 37075, Germany.

<sup>18</sup> Rotman Research Institute, Baycrest Health Sciences, and Departments of Psychology and Psychiatry, University of Toronto, 3560 Bathurst Street, Toronto, Ontario, Canada.

<sup>19</sup> Centre de Neuro-Imagerie de Recherche - Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France.

### **Corresponding author**

Prof. Dr. Jean-Luc Martinot

INSERM Unit 1000 Neuroimaging & Psychiatry

Digiteo-labs, rue Noetzlin, 91190 Gif-sur-Yvette, France

Tel: +33 1 69 15 44 07 / Fax: +33 1 69 15 45 39 / Email: [jean-luc.martinot@inserm.fr](mailto:jean-luc.martinot@inserm.fr)

### **Running head**

MRI in adolescents resilient to addiction

### **Word count**

3485

### **Declarations of interest**

Dr Banascheski has served as an advisor or consultant to Bristol-Myers Squibb, Desitin Arzneimittel, Eli Lilly, Medice, Novartis, Pfizer, Shire, UCB, and Vifor Pharma; he has received conference attendance support, conference support, or speaking fees from Eli Lilly, Janssen McNeil, Medice, Novartis, Shire, and UCB. Dr Gowland has received a research grant from Lyndra and an honorarium paid to her employer from GlaxoSmithKline. Dr Poustka has received conference attendance support or speaking fees from Medice, Novartis, and Shire. Dr Walter has received a speaking honorarium from Servier. The present work is unrelated to

these relationships. The other authors have no potential conflicts of interest or biomedical financial disclosures to make.

## **Abstract**

**Aims:** To investigate brain structural imaging markers denoting protection of adolescents against continuation of multiple-substance use (i.e. evidencing resilience capacity).

**Design:** Community-based cohort study with longitudinal follow-up of self-reported substance use at ages 14, 16 and 19 and structural neuroimaging data collected at ages 14 and 19.

**Setting:** The 8-center IMAGEN study provided individual trajectories of alcohol use (Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) score), tobacco use and cannabis use (European School Survey Project on Alcohol and other Drugs (ESPAD)) from which we extracted multiple-substance use trajectories.

**Participants:** The current analysis included groups of multiple-substance trajectories of resilient adolescents (n=18), enduring users (n=193) and abstinent adolescents (n=460).

**Measurements:** Grey matter volumes were compared on the whole brain at age 19, and retrospectively at age 14, using voxel-based morphometry (SPM12) and tract-based spatial statistics (FSL5.0.9) assessed regional fractional anisotropy. Based on neuro-imaging and personality features at age 14, we tested an individual-level predictive model of outcome into sustained multiple-substance use or resilience at age 19.

**Findings:** Resilient adolescents had larger grey matter volumes in the bilateral cingulate gyrus and in the right caudate nucleus compared with both enduring users and abstinent adolescents at age 19 ( $p < 0.05$  corrected). No difference in regional fractional anisotropy was detected in resilient participants. The larger cingulate volumes pre-existed in resilient participants at age 14 ( $p < 0.05$  corrected) and were among the best predictors of the individual outcome into continuation of multiple-substance use or resilience to addiction at age 19 (Area Under the Curve AUC=0.76).

**Conclusions:** These findings extend the literature about spontaneous recovery from substance use as a form of resilience. Adolescents recovering from multiple-substance use displayed localised macrostructural neuro-imaging variations. This provides new insights into the neuro-biological underpinnings of the emergence of adolescent resilience to addiction.

## **Introduction**

Multiple use of psychoactive substances is a sociological [1] and clinical reality in patients who frequently display co-occurrence of substance-use disorders (SUD) [2]. Multiple-substance use in adolescence is a strong predictor of addiction [3-5]. However, the interaction of that evolution into continuation of multiple-substance use in early adulthood or into resilience to SUD with the adolescent brain maturation remains unknown.

Neuroimaging studies showed that resilient adolescents defined as having low risk of psychopathology despite exposure to *negative* life events (NLE) displayed higher fractional anisotropy (FA) in the corpus callosum (CC) [6]. Resilient adolescents expressing “competence” (e.g. social and academic) in face of adversity had larger grey matter volumes (GMV) in the middle frontal gyrus and in the superior frontal gyrus [7]. In the field of addiction science, resilience has been studied in abstaining adolescents who resisted to engagement in substance use despite having received possibilities to use [8-10]. Nevertheless, multiple-substance adolescent users suffer experiences that carry a markedly increased risk for the development of SUD, thus spontaneous recovery also reflects resilience [11]. This definition was retained in the present study regarding multiple use of the psychoactive substances among the most common in adolescents: alcohol, tobacco and cannabis [12].

Few studies document multiple-substance use in its naturalistic aspect [13-15] although particularly frequent in adolescents [1; 4]. Transversal magnetic resonance (MR) investigation of brain structure in adolescents with SUD reported a constellation of abnormalities in fronto-limbic regions partially overlapping from one substance to another [16-23]. Regarding grey matter, both users of alcohol [16-21] and cannabis [22; 23] showed GMV reductions in hippocampus and prefrontal cortex, but cannabis users also showed no change [24-26] and larger volume [27] in that area. Regarding white-matter integrity, FA in the CC was higher in tobacco users [28] and lower in alcohol users [29; 30] while cannabis remains controversial [31; 32]. In addition, longitudinal studies suggested pre-existing characteristics in young users of alcohol [33; 34] and cannabis [35] that may predict later use or initiation. Deciphering whether recovery from multiple-substance use, i.e. cessation or marked reduction in late adolescence, is associated with brain structure features and whether those are present before substance use, remains at stake.

We *a priori* hypothesized that adolescents resilient to addiction would display brain larger GMV and higher FA as denoted in previous studies of resilient adolescents, within SUD-related fronto-limbic regions.

Herein, the aim of the study was to investigate brain correlates of resilience in adolescents from a large cohort followed longitudinally [36]. The main objective was to explore transversally

GMV on the whole brain and FA in adjacent white-matter tracts in resilient adolescents with respect to enduring users and abstaining participants, at both 19 and 14 years old. The secondary objectives were (i) to test longitudinally if the maturational course of grey matter was different in resilient participants (ii) to identify psychometric features linked to that capacity and (iii) to assess the weight of neuro-imaging and personality features at age 14 in predicting sustained multiple-substance use or resilience at age 19.

## **Methods**

### **Participants**

The IMAGEN cohort is composed of 1345 healthy adolescents followed longitudinally at ages 14, 16 and 19 in their respective site across Europe (London, Nottingham, Dublin, Berlin, Hamburg, Mannheim, Paris and Dresden). Non-inclusion criteria at age 14 included prenatal exposure to alcohol, major neurodevelopmental and psychiatric disorders, and any contraindications for MR imaging. A detailed description of recruitment and assessment methods has been published [36]. At ages 14, 16 and 19 participants answered to validated questionnaires *via* a computer-based platform (<https://www.delosis.com/psytools/overview.html>). At ages 14 and 19, participants had MR imaging sessions in their respective site, and Time-Line Follow-back interviews to query participants face-to-face about drug intake in the past month.

The protocol of the study was approved by the respective ethics committees in the different countries. All participants signed informed consent after receiving full information on the study.

### **Extraction of multiple-substance use trajectories**

The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) is a 10-item self-questionnaire which investigates alcohol use frequency, quantity and severity [37]. The *ESPAD* (European School Survey Project on Alcohol and other Drugs, <http://www.espad.org>) collects information on different licit and illicit substances during given time periods. Both AUDIT and ESPAD responses were used to homogenize “degrees” of use across substances: “0” for no use; “1” for occasional use; “2” for regular use. *Alcohol*. AUDIT score: “0” if = 0, “1” between 1 - 6 for girls and 1 - 7 for boys, “2” if >6 for girls and >7 for boys. *Tobacco*. ESPAD item «How frequently have you smoked cigarettes during the last 30 days?» : “0” for never, “1” between one cigarette per month and one per week, “2” daily use. *Cannabis*. ESPAD item «On how many occasions over the last 12 months have you used marijuana or hashish?» : “0” for never, “1” between 1 - 3 occasions, “2” if ≥4 occasions. Further elaboration of trajectories is detailed in **Section S1**. The abstinent group did neither use cannabis nor tobacco nor alcohol (or alcohol occasionally) at 14, 16 and 19. The enduring users regularly used at least two



substances at age 19 from 14 or 16. The resilient group had regular multiple-substance use at 14 and/or 16 and dampened use (occasional or no use) at age 19 for both substances.

### **Structural brain imaging**

Acquisitions of high-resolution MR images were conducted on 3 Tesla scanners from three manufacturers (Siemens; Philips; General Electrics). The imaging protocols comparability in the different scanners was ensured through an optimal standardization [36].

#### *Anatomical T1-weighted MR imaging*

The Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) sequence based on the ADNI protocol was carried out with the following parameters: sagittal slice plane, Repetition Time (TR) = 2.3 seconds (s), Echo Time (TE) = 2.93 milliseconds (ms), 256x256 matrix, 160 slices, voxel size 1.1mm<sup>3</sup>. T1 dataset preprocessing steps and statistical analyses were run using the VBM method in the SPM12 software ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12)). Visual quality-control on images preceded spatial normalization and segmentation into grey matter, white matter, cerebrospinal fluid, bone, soft tissue and background - by fitting iteratively onto the MNI (Montreal Neurological Institute) tissue probability maps [38]. Per participant, the total intracranial volume was computed from segmented images. Outlier volumes were put aside. Modulation step compensated spatial normalisation deformations. Images have been 10-mm full-width at half-maximum Gaussian kernel smoothed.

#### *Diffusion-tensor imaging (DTI)*

The diffusion tensor images were acquired using an echo planar imaging sequence with 4 b-value=0 s/mm<sup>2</sup> and 32 diffusion encoding directions with b-value=1300 s/mm<sup>2</sup>, 60 oblique-axial slices parallel to the anterior commissure/posterior commissure line, TR=15s, TE≈104ms, 128x128 matrix, field of view 307x307mm, voxel size 2.4mm<sup>3</sup>. Diffusion dataset preprocessing steps were run using FMRIB Diffusion Toolbox in the FSL5.0.9 software ([www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)). Details are provided in **Section S2**.

### **Negative life events (NLE) and Personality**

Each participant was assessed with questionnaires on life events and personality dimensions. From the Life-Events Questionnaire [42], a score of NLE was computed [6]. Three questionnaires assessed personality dimensions: (i) the 60-item Neuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory–NEO-FFI which indexes dimensions of extraversion, agreeableness, conscientiousness, neuroticism, and openness to experience [43]; (ii) the Substance Use Risk Profile Scale–SURPS with anxiety sensitivity, hopelessness, impulsivity, and sensation seeking subscales [44]; (iii) the Temperament and Character Inventory–TCI-R



which examines among other dimensions exploratory excitability, impulsiveness, extraversion, disorderliness and novelty-seeking subscales [45].

## Statistical analyses

### *Voxel-based morphometry (VBM)*

At ages 19 and 14, cross-sectional comparisons were performed between-groups (resilient, enduring and abstinent) with voxel-wise two-sample *t*-tests on whole-brain grey matter images within the framework of the general linear model with age, gender, T1 acquisition type (i.e. scanner manufacturers and/or software level to account for inter-scanner variance) and total intracranial volume as confounding variables. Significance thresholds were set for height threshold at  $p < 0.05$  family-wise error (FWE) corrected for multiple comparisons and for extent threshold at  $p < 0.05$  uncorrected (cluster size  $> 575$ ). The SPM extension Neuromorphometrics (<http://www.neuromorphometrics.com/>) was used to localise the differences. The Anatomist/Brainvisa was used to create the figure (<http://brainvisa.info/>). A flexible factorial model comprising the grey matter images at both ages was run to explore interaction between groups across time (i.e. longitudinal analyses) with the same significance thresholds.

### *Tract-based spatial statistics (TBSS)*

The Johns Hopkins University (JHU) atlas [46] was used to create masks of white-matter tracts adjacent to the main region-of-difference reported in VBM analyses. At ages 19 and 14, cross-sectional comparisons were performed between-groups with voxel-wise two-sample *t*-tests on FA maps in the framework of the general linear model using a randomization-based method (5000 permutations) with age, gender and DTI acquisition type as confounding variables. Statistical thresholds were *a priori* set at  $p < 0.0125$  FWE corrected (0.05 Bonferroni corrected i.e. divided by the number of tracts, i.e. 4) and threshold-free cluster enhancement corrected.

### *Negative life events (NLE) and Personality*

The NLE score and the personality dimension scores were compared between groups. Statistical analyses were performed using the JMP software (<https://www.jmp.com>). Statistical significance was determined using a two-sided alpha *a priori* set at 0.0033 (0.05 Bonferroni corrected i.e. divided by the number of tests, i.e. 15). If significant, one-way Anova tests were followed by post-hoc two-sample *t*-tests.

### *Individual-level predictions*

Random forests classification is a non-linear model which generated individual outcome predictions at age 19 based on variables (i.e. features) identified at age 14. We extracted the signal of grey matter at voxel maximum in each region-of-difference, and the mean FA value within the tracts on interest. Further details are described in **Section S3**. The predictive

accuracy was measured by computing the Area Under the Curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve, using class probabilities provided by the random forest classifier across the processing. Significance threshold was set at  $p < 0.05$ .

## **Results**

### **Multiple-substance trajectories and participant's characteristics**

**Table 1** describes patterns of multiple-substance use for resilient adolescents ( $n=18$ ), enduring users ( $n=193$ ) and abstinent adolescents ( $n=460$ ). The rate of spontaneous recovery among regular users represented 8.5% at age 19. Participants were excluded along quality-control processes on MR acquisitions (**Table 1**). Participants' characteristics of the VBM sample are presented in **Table S1**. The prescription drugs used by resilient participants in the past month were Paracetamol (1 participant), Paracetamol and Amoxicillin (1 participant) and Ibuprofen (1 participant).

### **Voxel-based Morphometry (VBM)**

#### *Resilient participants vs. enduring users*

Whole-brain voxel-based comparisons of grey matter images at age 19 detected larger GMV in resilient participants compared with enduring users in the right cingulate gyrus (anterior and middle), the left cingulate gyrus (anterior, middle, posterior), the bilateral superior frontal gyrus and the right supplementary motor cortex, the right medial orbital cortex, the bilateral caudate nucleus and the left putamen. At age 14, resilient participants already had larger GMV compared with enduring users in the bilateral anterior cingulate gyrus. There was no region of larger GMV in enduring users compared with resilient participants (**Figure 1; Table 2**).

#### *Resilient vs. abstinent participants*

Whole-brain voxel-based comparisons of grey matter images at age 19 showed larger GMV in resilient participants compared with abstaining participants in the right caudate nucleus, the right cingulate gyrus (anterior and middle), the left cingulate gyrus (anterior and middle). At age 14, resilient participants already had larger GMV compared with abstinent participants in the right anterior and left middle cingulate gyri. There was no region of larger GMV in abstaining compared with resilient participants (**Figure 1; Table 3**).

#### *Enduring users vs. abstinent participants*

No difference in GMV was detected between enduring users and abstinent participants.

#### *Longitudinal analyses*

There was no interaction between resilient and the other groups across time. However, there

was a significant interaction between enduring users and abstinent participants across time (**Figure S1**).

### **Tract-based spatial statistics (TBSS)**

We investigated FA values in white matter tracts adjacent to the main region-of-difference reported in VBM analyses, i.e. the right and left cingulum (cingulate part); the corpus callosum (CC); the internal capsule (**Figure S2; Table S2**). Resilient participants did not differ in FA values from the two other groups. At age 19 however, abstinent participants had higher FA than enduring users in the internal capsule but not at age 14. At age 14, enduring users had higher FA values than abstinent participants in the CC but not at age 19.

### **Negative life events (NLE) and Personality**

**Table 4** shows that abstaining adolescents had faced fewer NLE than resilient participants and enduring users. Enduring users had higher scores of extraversion (NEO-FFI), sensation-seeking and impulsivity (SURPS), exploratory excitability, impulsiveness, extravagance, disorderliness and novelty-seeking (all scores of TCI-R) than abstinent participants at age 14. Compared with enduring users and resilient participants, abstinent participants had higher scores of agreeableness and conscientiousness in the NEO-FFI. In the TCI-R, resilient participants had higher scores of impulsiveness and extravagance than abstinent participants (as enduring users had) but lower impulsivity score than enduring users.

### **Individual-level predictions**

For each analyses modality (personality; VBM; TBSS), four features differing between resilient participants and enduring users at age 14 were included in the model along with gender and age: scores of extraversion, openness to experience, impulsivity, sensation-seeking; GMV in bilateral anterior and middle cingulate; FA in the internal capsule and in the genu, body, splenium of the CC. **Figure 2** shows that the final random forests model resulted in an AUC of 0.76 (sensitivity of 80%, specificity of 61% at a given threshold). The strongest predictors of the outcome of sustained multiple-substance use or resilience at age 19 were GMV in the bilateral anterior and middle cingulate gyrus, and the “openness to experience” personality dimension. Gender, age, other personality and neuro-imaging features (i.e. FA values) had minor weights in the prediction.

## **Discussion**

This neuroimaging study aimed to detect structural determinants in resilient adolescents compared with enduring users and abstinent adolescents according to multiple-substance use trajectories independent from the nature of substances. This is the first report of brain structural correlates that might protect adolescents from continuation of sustained multiple-substance use. At age 19, resilient adolescents had significantly larger GMV than both enduring users and abstinent participants in the bilateral cingulate regions and in the right caudate nucleus, but no difference in FA in the cingulum (cingulate part), the internal capsule and the CC. Resilient participants displayed the same pattern of larger cingulate volumes at age 14, that were among the most predictive features of the outcome of resilience at age 19 rather than sustained multiple-substance use. The present study thus lends further credence to our earlier suggestion that cerebral determinants matter in the emergence of adolescent resilience [6].

Consistently with the literature, exposure to NLE was greater in both resilient and enduring groups than in the abstinent group [6]. Indeed, stressful life events in adolescence are associated with experimentation of substances and considered as a well-established predictor of addiction [47; 48]. Also, capacity of resilience is thought to express itself in an adverse environment so that exposure to potential risk factors can have a positive impact [49]. Herein, resilience emerging as a spontaneous recovery from substance use may be triggered by various reasons comprising the occurrence of a significant life event [50].

We report on a small sample of adolescents recovering early, before age 19, from multiple-substance use, a very scarce characteristic still undocumented in epidemiology surveys. Recent evidence points the decreasing age of initiation to addictive substances in juveniles [51]. According to a survey in the 90s, the end of the second decade is commonly associated with peaks of initiation of tobacco, alcohol and cannabis, and the natural course of substance use shows spontaneous recovery occurring later, with rates reaching 6% for alcohol, 42% for tobacco and 69% for cannabis at ages 28-29 [52]. The prevalence of alcohol abuse rose from 14% at age 18 to 18% at age 21, then dropped to 10% at 25 [53] while cannabis use declines earlier [52; 54]. Previous findings reported that cessation of one substance is more difficult to achieve for adolescents frequently co-using multiple substances [3], highlighting the need of information on multiple-substance recovering individuals.

Here, differences in resilient adolescents when compared not only with the enduring users but also with the abstinent group corroborated our construct of resilience, since abstaining and resilient participants also differed. The superior frontal gyrus was larger in resilient adolescents compared with enduring users, as previously identified in other resilient adolescents [7]. The larger bilateral cingulate in resilient participants at both ages 19 and 14 is a new finding.

Neuroimaging studies consistently describe cingulate regions as epicentres that play a role in the genesis of voluntary choices, guidance on evaluating their outcome, notably when the environment is changing [55]. Anatomically, the whole cingulate gyrus receives information from prefrontal and limbic regions, and directly connect to the motor system. Particularly, the anterior subdivision of the cingulate cortex (ACC) is involved in emotional regulation [56; 57] in the context of conscious conflicts [58]. Also associated with reward-based cognitive processes [e.g. 59] and involved in preoccupation and anticipation phases of addictive process [60], the ACC is thought to intervene after sessions with the therapist in conscious decision-making process to refrain addiction in the context of psychosocial therapy with motivational interviewing [61].

The present findings substantiate the view that some differences in substance users or resilient individuals pre-exist in early adolescence. No difference was detected in longitudinal analyses comparing resilient participants and the other groups, therefore strengthen the pre-existing nature of such characteristics. Prior research showed that brain structural particularities predict alcohol-related problems [34] and cannabis initiation [35] in adolescents. Prospectively, we used after Squeglia and colleagues [33] a random forest statistical technique that is superior to other machine learning techniques to generate individual-level prediction models. Here, the model provided evidence that macrostructure features (GMV in the cingulate gyrus) prevailed over both microstructural (FA in the internal capsule and in the CC) and psychometric features (extraversion, impulsivity and sensation-seeking) in predicting subsequent sustained multiple-substance use or emergence of resilience at age 19, and the “openness to experience” also accounted importantly. However, psychometric features (extraversion, sensation-seeking, impulsivity, exploratory excitability, impulsiveness, extravagance, disorderliness, novelty-seeking) widely differentiated multiple-substance users and abstinent participants at age 14, consistent with the typical characterization of single-substance users [17; 44; 62].

Regarding white-matter integrity, the absence of difference in FA in the CC is discrepant with previous findings in resilient adolescents with low risk of psychopathology despite exposure to NLE [6]. While higher FA values in the CC was observed at age 14 in enduring users compared with abstinent participants, at age 19, FA value was higher in abstinent participants than in enduring users in the internal capsule. Substance use during adolescence may interfere with healthy synaptic pruning and myelination that continue into early adulthood. As previously suggested for alcohol [63], changes relative to substance use might occur first in the white matter therefore FA changes in the CC and in the internal capsule might relate to the premises of sustainable substance-induced changes.

Some limitations are highlighted.

First, the smallness of the present sample of adolescents recovering spontaneously from multiple-substance use is accounted for by the scarcity of this characteristic in our cohort, the stringency of the inclusion criteria and quality-control processes. The homogeneity of this subgroup should allow for detecting brain imaging features of resilience. However, its generalizability in the general population is unknown much as no epidemiological survey is available on spontaneous recovery from multiple-substance use in adolescents, and whether this condition might relate with earlier initiation. Nevertheless, the groups of enduring users (n=130 and n=128) and abstinent participants (n=312 and n=325) in the neuro-imaging analyses remained relatively large. In addition, the predictive model confirmed the validity of the resilient subgroup since individual classification upon several features reached significant accuracy. This should foster further studies encompassing analyses contrasting small samples of well characterized individuals and larger cohorts.

Second, we collected declarative data from participants (i.e. self-report questionnaires) that might contain uncertain information, possibly increasing the risk of erroneous inferences, although we refocused the information by making groups. Regarding the AUDIT questionnaire, which provides a clinical score of problematic alcohol use, optimal thresholds vary according to age and setting [64] but we used the standard threshold at ages 19 and 14.

Third, we assumed that the resilient participants were spontaneously recovering because the cohort is not a clinical population. Besides, neither hospitalisation nor medication for SUD were reported in the past month in that subgroup.

Finally, we focused on the three most commonly used substances: alcohol, tobacco and cannabis. Therefore, the other substances were not studied.

To conclude, a most striking fact emerging from the literature is probably the paucity of neuroimaging work conducted on resilience underlain by biological traits. This study encourages works on resilience even less investigated in the field of addiction science. Herein, the identification of discrete and localised variations in brain structure in spontaneously recovering adolescents might fuel therapeutic models highlighting for instance cognitive interventions targeting cingulate functions in multiple-substance adolescent users. The anterior and middle cingulate interface basal ganglia and prefrontal cortex, both key regions of the reward system. Therefore, such insights into resilience may broaden the focus and promote extended models comprising not only addiction-related, but also resilience-related regional brain variations.

## **Acknowledgements**

This work was supported by grants from the European Union–funded Sixth Framework Programme Integrated Project IMAGEN (Reinforcement-Related Behaviour in Normal Brain Function and Psychopathology) (LSHM-CT-2007-037286), the Medical Research Council Grant “Developmental pathways into adolescent substance abuse” (93558) and Consortium on Vulnerability to Externalizing Disorders and Addictions [c-VEDA] (MR/N000390/1), the National Institute for Health Research, South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King’s College London, the Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF grants 01GS08152, 01EV0711, eMED SysAlc01ZX1311A, Forschungsnetz AERIAL), and the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG grants SM 80/7-1, SM 80/7-2, SFB 940/1). Authors acknowledge support from the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM, grant 2014 DPA 20140629802), the Fédération pour la recherche sur le cerveau (FRC, grant 2016 C16/0932A01), the Fondation de l’avenir (2017 AP-RM-17-013), the Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (2016-MILDECA-UP13-01). Authors also thank the Strasbourg University for study promotion in France, Aveline Aouidad and Sarah Stillman for their advices.

## **References**

1. Tomczyk S, Isensee B, Hanewinkel R. Latent classes of polysubstance use among adolescents—a systematic review. *Drug & Alcohol Dependence*. 2016 Mar 1;160:12–29.
2. Hasin DS, O’Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug 1;170(8):834–51.
3. Camenga DR, Kong G, Bagot K, Hoff RA, Potenza MN, Krishnan-Sarin S. Marijuana, Alcohol Use and Attempted Smoking Cessation in Adolescent Boys and Girls. *Subst Abus*. 2014;35(4):381–6.
4. McKelvey KL, Ramo DE, Delucchi K, Rubinstein ML. Polydrug use among urban adolescent cigarette smokers. *Addictive Behaviors*. 2017 Mar 1;66:145–50.
5. Attaiaa L-A, Beck F, Richard J-B, Marimoutou C, Mayet A. Relationships between substance initiation sequence and further substance use: A French nationwide retrospective study. *Addictive Behaviors*. 2016 Jun 1;57:1–5.
6. Galinowski A, Miranda R, Lemaitre H, Martinot M-LP, Artiges E, Vulser H, et al. Resilience and corpus callosum microstructure in adolescence. *Psychological Medicine*. 2015 Aug;45(11):2285–94.
7. Burt KB, Whelan R, Conrod PJ, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, et al. Structural brain correlates of adolescent resilience. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 Nov;57(11):1287–96.



8. Rudzinski K, McDonough P, Gartner R, Strike C. Is there room for resilience? A scoping review and critique of substance use literature and its utilization of the concept of resilience. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2017 Sep 15;12.
9. Burdzovic Andreas J, Pape H, Bretteville-Jensen AL. Who are the adolescents saying 'No' to cannabis offers. *Drug Alcohol Depend*. 2016 01;163:64–70.
10. Chan GCK, Kelly AB, Carroll A, Williams JW. Peer drug use and adolescent polysubstance use: Do parenting and school factors moderate this association? *Addict Behav*. 2017 Jan;64:78–81.
11. Rutter M. Resilience concepts and findings: implications for family therapy. *Journal of Family Therapy*. 1999 May;21(2):119–44.
12. Redonnet B, Chollet A, Fombonne E, Bowes L, Melchior M. Tobacco, alcohol, cannabis and other illegal drug use among young adults: the socioeconomic context. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Mar 1;121(3):231–9.
13. Jacobus J, McQueeney T, Bava S, Schweinsburg BC, Frank LR, Yang TT, et al. White Matter Integrity in Adolescents with Histories of Marijuana Use and Binge Drinking. *Neurotoxicol Teratol*. 2009;31(6):349–55
14. Jacobus J, Squeglia LM, Infante MA, Castro N, Brumback T, Meruelo AD, et al. Neuropsychological performance in adolescent marijuana users with co-occurring alcohol use: A three-year longitudinal study. *Neuropsychology*. 2015 Nov;29(6):829–43.
15. Jacobus J, Squeglia LM, Meruelo AD, Castro N, Brumback T, Giedd JN, et al. Cortical Thickness in Adolescent Marijuana and Alcohol Users: A Three-Year Prospective Study from Adolescence to Young Adulthood. *Dev Cogn Neurosci*. 2015 Dec;16:101–9
16. De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, et al. Hippocampal Volume in Adolescent-Onset Alcohol Use Disorders. *AJP*. 2000 May 1;157(5):737–44.
17. De Bellis MD, Narasimhan A, Thatcher DL, Keshavan MS, Soloff P, Clark DB. Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Sep;29(9):1590–600.
18. Nagel BJ, Schweinsburg AD, Phan V, Tapert SF. Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res*. 2005 Aug 30;139(3):181–90.
19. Lisdahl KM, Thayer R, Squeglia LM, McQueeney TM, Tapert SF. Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Res*. 2013 Jan 30;211(1):17–23.
20. Whelan R, Watts R, Orr CA, Althoff RR, Artiges E, Banaschewski T, et al. Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. *Nature*. 2014 Aug 14;512(7513):185–9.
21. Squeglia LM, Tapert SF, Sullivan EV, Jacobus J, Meloy MJ, Rohlfing T, et al. Brain Development in Heavy Drinking Adolescents. *Am J Psychiatry*. 2015 Jun 1;172(6):531-42.



22. Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, et al. Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res.* 2011 Jun 20;220(1):164–72.
23. Ashtari M, Avants B, Cyckowski L, Cervellione KL, Roofeh D, Cook P, et al. Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiatr Res.* 2011 Aug;45(8):1055–66.
24. Medina KL, McQueeney T, Nagel BJ, Hanson KL, Yang TT, Tapert SF. Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: Subtle gender effects. *Addict Biol.* 2009 Sep;14(4):457–68.
25. Weiland BJ, Thayer RE, Depue BE, Sabbineni A, Bryan AD, Hutchison KE. Daily marijuana use is not associated with brain morphometric measures in adolescents or adults. *J Neurosci.* 2015 Jan 28;35(4):1505–12.
26. Thayer RE, YorkWilliams S, Karoly HC, Sabbineni A, Ewing SF, Bryan AD, et al. Structural neuroimaging correlates of alcohol and cannabis use in adolescents and adults. *Addiction.* 2017 Dec 1;112(12):2144–54.
27. Medina KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Effects of Alcohol and Combined Marijuana and Alcohol Use During Adolescence on Hippocampal Volume and Asymmetry. *Neurotoxicol Teratol.* 2007;29(1):141–52.
28. Gogliettino AR, Potenza MN, Yip SW. White matter development and tobacco smoking in young adults: A systematic review with recommendations for future research. *Drug Alcohol Depend.* 2016 May 1;162:26–33.
29. McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Jacobus J, Bava S, Frank LR, et al. Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 Jul;33(7):1278–85.
30. Smith KW, Gierski F, Andre J, Dowell NG, Cercignani M, Naassila M, et al. Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addiction Biology.* 2017 Mar 1;22(2):490–501.
31. Delisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, et al. A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J.* 2006 May 9;3:17.
32. Jacobus J, Tapert SF. Effects of Cannabis on the Adolescent Brain. *Curr Pharm Des.* 2014;20(13):2186–93.
33. Squeglia LM, Ball TM, Jacobus J, Brumback T, McKenna BS, Nguyen-Louie TT, et al. Neural Predictors of Initiating Alcohol Use during Adolescence. *Am J Psychiatry.* 2017 Feb 1;174(2):172–85.
34. Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons J, Yücel M, Lubman DI. Volumetric differences in the anterior cingulate cortex prospectively predict alcohol-related problems in adolescence. *Psychopharmacology.* 2014 Apr;231(8):1731–42.

35. Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons JG, Yücel M, Lubman DI. Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 15;71(8):684–92.
36. Schumann G, Loth E, Banaschewski T, Barbot A, Barker G, Büchel C, et al. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2010 Dec;15(12):112839.
37. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993 Jun;88(6):791804.
38. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805–21.
39. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143–55.
40. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006 Jul 15;31(4):1487–505.
41. Wang Y, Gupta A, Liu Z, Zhang H, Escolar ML, Gilmore JH, et al. DTI registration in atlas based fiber analysis of infantile Krabbe disease. *NeuroImage*. 2011 Apr 15;55(4):1577–86.
42. Newcomb MD, Huba GJ, Bentler PM. A Multidimensional Assessment of Stressful Life Events among Adolescents: Derivation and Correlates. *Journal of Health and Social Behavior*. 1981;22(4):400-415.
43. Costa PT, McCrae RR. Domains and facets: hierarchical personality assessment using the revised NEO personality inventory. *J Pers Assess*. 1995 Feb;64(1):21–50.
44. Woicik PA, Stewart SH, Pihl RO, Conrod PJ. The Substance Use Risk Profile Scale: a scale measuring traits linked to reinforcement-specific substance use profiles. *Addict Behav*. 2009 Dec;34(12):1042–55.
45. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Dec;50(12):975–90.
46. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007 Jul 1;36(3):630–44.
47. Enoch M-A. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Mar;214(1):17–31.
48. Somaini L, Donnini C, Manfredini M, Raggi MA, Saracino MA, Gerra ML, et al. Adverse childhood experiences (ACEs), genetic polymorphisms and neurochemical correlates in experimentation with psychotropic drugs among adolescents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Aug;35(8):1771–8.

49. Masten AS. Ordinary magic. Resilience processes in development. *Am Psychol*. 2001 Mar;56(3):227–38.
50. Stall R, Biernacki P. Spontaneous remission from the problematic use of substances: an inductive model derived from a comparative analysis of the alcohol, opiate, tobacco, and food/obesity literatures. *Int J Addict*. 1986 Jan;21(1):1–23.
51. ESPAD Report 2015. Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. The ESPAD Group. 2015.
52. Chen K, Kandel DB. The natural history of drug use from adolescence to the mid-thirties in a general population sample. *Am J Public Health*. 1995 Jan;85(1):41–7.
53. Wells JE, Horwood LJ, Fergusson DM. Stability and instability in alcohol diagnosis from ages 18 to 21 and ages 21 to 25 years. *Drug and Alcohol Dependence*. 2006 Feb 1;81(2):157–65.
54. Von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Höfler M, Sonntag H, Wittchen HU. The natural course of cannabis use, abuse and dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend*. 2001 Nov 1;64(3):347–61.
55. Walton ME, Croxson PL, Behrens TEJ, Kennerley SW, Rushworth MFS. Adaptive decision making and value in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage*. 2007;36 Suppl 2:T142-154.
56. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. 2000 Jun 1;4(6):215–22.
57. Vogt BA. Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases. *J Chem Neuroanat*. 2016 Jul;74:28–46.
58. Dehaene S, Artiges E, Naccache L, Martelli C, Viard A, Schürhoff F, et al. Conscious and subliminal conflicts in normal subjects and patients with schizophrenia: the role of the anterior cingulate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Nov 11;100(23):13722–7.
59. Shidara M, Richmond BJ. Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science*. 2002 May 31;296(5573):1709–11.
60. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):363–71.
61. Feldstein Ewing SW, Filbey FM, Hendershot CS, McEachern AD, Hutchison KE. Proposed model of the neurobiological mechanisms underlying psychosocial alcohol interventions: the example of motivational interviewing. *J Stud Alcohol Drugs*. 2011 Nov;72(6):903–16.
62. Büchel C, Peters J, Banaschewski T, Bokde ALW, Bromberg U, Conrod PJ, et al. Blunted ventral striatal responses to anticipated rewards foreshadow problematic drug use in novelty-seeking adolescents. *Nat Commun*. 2017 Feb 21;8.
63. Chanraud S, Leroy C, Martelli C, Kostogianni N, Delain F, Aubin H-J, et al. Episodic Memory in Detoxified Alcoholics: Contribution of Grey Matter Microstructure Alteration. *PLoS One*. 2009 Aug 26;4(8).
64. Reinert DF, Allen JP. The alcohol use disorders identification test: an update of research findings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Feb;31(2):18599.

**Table 1. Participant numbers according to the longitudinal trajectories of multiple substance-use.**

	Trajectories of multiple-substance use					T1 dataset			DTI dataset	
Groups (participant numbers and proportions within each group)	Alcohol & Cannabis	Alcohol & Tobacco	Cannabis & Tobacco	Alcohol, Tobacco & Cannabis	Multiple-substance groups	Images available at ages 19 and 14	Quality control passed	Outlier volume detection	Images available at ages 19 and 14	Quality control passed
«Abstinent» group Non-user, or occasional for alcohol	NA	NA	NA	460 100%	460*	410	337	312	373	325
«Enduring» group Continuity in their use, occasional or regular users	53 27.5%	36 18.7%	44 22.8%	60 31.1%	193*	164	137	130	145	128
«Resilient» group Reduction or stop from a regular use	8 44.4%	4 22.2%	4 22.2%	2 11.1%	18*	17	14	14	15	15

Initial sample size n=1345; \*pool of participants for quality-control processes of anatomical T1-weighted (T1) and diffusion-tensor (DTI) images.

**Table 2. Regions with larger grey matter volumes in resilient participants compared with enduring users, at ages 19 and 14.**

Region	Cluster level		Peak level		MNI coordinates		
	Cluster size (voxel number)	<i>p</i> -value	<i>t</i> value	<i>p</i> -value	x	y	z
<b>19 year olds</b>							
L anterior cingulate gyrus	1432	<b>0.0065*</b>	5.67	<b>1.3262e-08*</b>	-18	39	-4
L putamen/accumbens			3.64	1.4963e-04	-20	16	-12
L superior frontal gyrus			3.17	8.0853e-04	-15	51	24
R anterior cingulate gyrus	1909	<b>0.0022*</b>	5.61	<b>1.8329e-08*</b>	18	36	8
R superior frontal gyrus, medial segment			3.85	6.6853e-05	15	36	30
R medial orbital gyrus			3.56	2.0344e-04	18	42	-9
R caudate			3.29	5.3220e-04	26	20	20
L anterior cingulate gyrus			3.11	9.8520e-04	-2	39	6
R middle cingulate gyrus	1758	<b>0.0031*</b>	5.13	<b>2.1765e-07*</b>	12	-27	32
R supplementary motor cortex			3.82	7.4901e-05	15	21	39
L middle cingulate gyrus	2027	<b>0.0017*</b>	4.74	<b>1.4465e-06*</b>	-14	-8	44
L posterior cingulate gyrus			3.92	5.0574e-05	-15	-40	26
L caudate			3.71	1.1746e-04	-21	15	26
<b>14 year olds</b>							
L anterior cingulate gyrus	669	0.0423	5.30	<b>9.1482e-08*</b>	-18	40	-4
R anterior cingulate gyrus	942	0.0188	4.99	<b>4.3498e-07*</b>	18	36	8
R middle cingulate gyrus	677	0.0412	4.36	8.1414e-06	14	3	42
L middle cingulate gyrus	1040	0.0143	4.36	8.1906e-06	-16	-10	36

Height threshold at  $p < 0.001$  uncorrected and cluster size  $> 575$  voxels; \**p* values in bold are significant at  $p < 0.05$  family-wise error corrected for multiple comparisons; R: Right; L: Left; MNI: Montreal Neurological Institute (coordinates x, y, z in mm); Sample size: n=14 resilient participants and n=130 enduring users.

**Table 3. Regions with larger grey matter volumes in resilient compared with abstinent participants, at ages 19 and 14.**

Region	Cluster level		Peak level		MNI coordinates		
	Cluster size (voxel number)	<i>p</i> -value	<i>t</i> value	<i>p</i> -value	x	y	z
<b><i>19 year olds</i></b>							
R anterior cingulate gyrus	1096	0.0147	5.61	<b>1.8223e-08*</b>	16	36	8
R caudate			3.29	5.3625e-04	26	20	20
R middle cingulate gyrus	1416	0.0067	5.16	<b>1.8476e-07*</b>	12	-27	33
L anterior cingulate gyrus	764	0.0363	5.07	<b>2.9779e-07*</b>	-18	38	-4
L middle cingulate gyrus	1472	<b>0.0059*</b>	5.05	<b>3.1631e-07*</b>	-14	-6	42
<b><i>14 year olds</i></b>							
R anterior cingulate gyrus	671	0.0420	4.80	<b>1.1085e-06*</b>	16	36	8
L middle cingulate gyrus	1206	0.0092	4.73	<b>1.5163e-06*</b>	-12	-4	42
L anterior cingulate gyrus	601	0.0526	4.64	2.3308e-06	-18	38	-6

Height threshold at  $p < 0.001$  uncorrected and cluster size  $> 575$  voxels; \* $p$  values in bold are significant at  $p < 0.05$  family-wise error corrected for multiple comparisons; R: Right; L: Left; MNI: Montreal Neurological Institute (coordinates x, y, z in mm); Sample size:  $n = 14$  resilient participants and  $n = 312$  abstinent participants.

**Table 4. Comparisons of personality features between abstinent participants, enduring users, and resilient participants, at age 14.**

Characteristics, mean (SD)	Abstinent (1)	Enduring (2)	Resilient (3)	<i>p</i> -value	Post-hoc
Participant number N = 456	312	130	14		
Negative life events	2.45	3.52	3.86	<b>&lt;0.0001*</b>	1<2 1<3
<b>NEO-FFI</b>					
Neuroticism	22.73 (7.45)	23.20 (8.26)	24.64 (6.50)	0.5843	
Extraversion	28.59 (5.83)	31.06 (5.68)	29.14 (5.01)	<b>0.0003*</b>	2>1
Openness to experience	26.83 (5.50)	27.71 (5.95)	24.29 (7.96)	0.0686	
Agreeableness	30.70 (4.92)	28.41 (5.16)	28.07 (4.57)	<b>&lt;0.0001*</b>	1>2
Conscientiousness	29.28 (7.11)	26.03 (6.67)	25.14 (6.46)	<b>&lt;0.0001*</b>	2<1 3<1
<b>SURPS</b>					
Anxiety sensitivity	11.38 (2.30)	11.05 (2.12)	10.93 (1.90)	0.3091	
Hopelessness	12.99 (3.15)	13.52 (2.70)	13.57 (3.25)	0.2258	
Impulsivity	11.32 (1.97)	12.59 (1.97)	11.50 (1.16)	<b>&lt;0.0001*</b>	2>3 2>1
Sensation seeking	13.28 (2.59)	14.46 (2.33)	13.21 (2.46)	<b>&lt;0.0001*</b>	2>1
<b>TCI-R</b>					
Exploratory excitability	33.76 (4.08)	35.43 (3.79)	34.14 (3.98)	<b>0.0004*</b>	2>1
Impulsiveness	25.03 (3.89)	27.23 (3.91)	27.50 (3.70)	<b>&lt;0.0001*</b>	3>1 2>1
Extravagance	27.01 (3.79)	29.75 (4.54)	29.71(3.95)	<b>&lt;0.0001*</b>	2>1

					3>1
Disorderliness	21.35 (3.56)	23.67 (3.52)	22.79 (3.31)	<b>&lt;0.0001*</b>	2>1
Novelty-seeking	55.12 (6.14)	59.10 (5.61)	56.93 (5.03)	<b>&lt;0.0001*</b>	2>1

---

NEO-FFI, Neuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory; SURPS, Substance Use Risk Profile Scale; TCI-R, Temperament and Character Inventory Revised. A one sample Anova model was used to compare the scores between groups. Post-hoc two-sample *t*-tests were performed if significant; \**p* values in bold are significant at  $p < 0.0033$  (i.e. 0.05 Bonferroni corrected i.e. divided by the number of tests, i.e. 15).



Annexe 13 : Associations entre mesures cognitive et mesures de neuroimagerie dans l'échantillon complet.

MEASUREMENTS	Cluster 1 <sup>y</sup>	Cluster 2 <sup>y</sup>	Cluster 3 <sup>y</sup>	Cluster 4 <sup>y</sup>	Difference in anticipation between a big win and a small win	Anticipation of a small win
	$\beta$ (SE) <sup>u</sup>	$\beta$ (SE) <sup>u</sup>	$\beta$ (SE) <sup>u</sup>	$\beta$ (SE) <sup>u</sup>	$\beta$ (SE) <sup>u</sup>	$\beta$ (SE) <sup>u</sup>
<b>Trail Making Test (TMT)</b>						
<b>TMT A</b>						
Time (seconds)	-0.37 (1.10)	-1.03 (0.94)	-1.71 (0.91)	-0.20 (1.07)	0.01 (0.09)	-0.52 (0.82)
Number of errors	0.06 (0.05)	0.01 (0.04)	0.02 (0.04)	0.02 (0.05)	-0.01 (0.01)	-0.01 (0.04)
<b>TMT B</b>						
Time (seconds)	-4.14 (4.35)	-3.15 (3.76)	-2.17 (3.70)	-2.44 (4.27)	0.27 (0.31)	-2.50 (2.80)
Number of errors	-0.11 (0.12)	-0.15 (0.10)	-0.04 (0.10)	-0.18 (0.11)	-0.01 (0.01)	-0.01 (0.09)
<b>Stroop Tests</b>						
<b>Words</b>						
Time (seconds)	-0.39 (1.05)	0.53 (0.91)	0.24 (0.89)	0.28 (1.03)	0.09 (0.09)	0.03 (0.84)
Number of errors	0.04 (0.04)	-0.04 (0.04)	-0.01 (0.03)	0.01 (0.04)	-0.01 (0.01)	0.03 (0.03)
<b>Colors</b>						
Time (seconds)	-1.18 (1.46)	-0.30 (1.26)	-0.96 (1.23)	-1.14 (1.42)	0.03 (0.13)	-0.96 (1.15)
Number of errors	-0.05 (0.11)	-0.16 (0.09)	-0.09 (0.09)	-0.11 (0.10)	-0.01 (0.01)	0.10 (0.08)
<b>Word-color interference</b>						
Time (seconds)	-2.42 (2.87)	-0.24 (2.49)	-2.24 (2.43)	-2.03 (2.80)	0.04 (0.24)	-3.08 (2.16)
Number of errors	-0.31 (0.30)	-0.48 (0.25)	-0.29 (0.25)	-0.47 (0.29)	-0.03 (0.03)	0.43 (0.24)
<b>Hayling Sentence Completion Test</b>						
Time response per sentence (seconds)	0.27 (0.29)	0.08 (0.25)	0.10 (0.25)	0.18 (0.28)	-0.03 (0.02)	0.03 (0.20)
Corrected time response	-4.77 (7.37)	-7.72 (6.32)	-2.00 (6.25)	-4.75 (7.20)	-0.93 (0.68)	<b>15.47 (5.89)*</b>
Penalties	-0.18 (1.08)	-0.76 (0.93)	-1.47 (0.89)	-1.16 (1.04)	-0.07 (0.07)	0.43 (0.67)

<b>Number of accurate responses</b>	0.29 (0.93)	0.14 (0.81)	0.53 (0.79)	0.65 (0.91)	<b>0.20 (0.07)**</b>	-1.00 (0.64)
<b>Go/No-go Visual Reaction Time</b>						
<b>Number of errors</b>	-0.26 (0.20)	-0.30 (0.17)	-0.28 (0.17)	-0.22 (0.20)	<b>-0.04 (0.02)*</b>	0.18 (0.16)
<b>Wisconsin Card Sorting Test</b>						
<b>Number of categories</b>	0.06 (0.09)	0.10 (0.08)	0.03 (0.08)	0.08 (0.09)	<b>0.02 (0.01)*</b>	0.01 (0.07)
<b>Total number of errors</b>	-0.09 (0.38)	0.18 (0.33)	0.07 (0.32)	0.11 (0.37)	0.03 (0.03)	-0.13 (0.31)
<b>Number of perseverative errors</b>	<b>-0.73 (0.35)*</b>	-0.41 (0.31)	-0.40 (0.30)	-0.27 (0.35)	-0.01 (0.03)	0.04 (0.26)
<b>Number of non-perseverative errors</b>	0.29 (0.35)	0.48 (0.30)	0.41 (0.30)	0.31 (0.35)	0.03 (0.03)	-0.06 (0.27)
<b>Iowa Gambling Task</b>						
<b>Time (milliseconds)</b>	-129.2 (103.9)	-155.5 (88.8)	-105.7 (88.1)	-89.5 (102.1)	-19.0 (8.5)	150.5 (77.6)
<b>Score</b>	-210.9 (220.4)	-264.1 (189.0)	-233.8 (185.8)	-231.7 (214.9)	12.8 (17.6)	-142.2 (159.2)

<sup>u</sup>  $\beta$  coefficients and their standard errors were estimated through linear regression and adjusted for age, sex and Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) total score.

<sup>¥</sup> Cluster values correspond to the mean grey matter signal values of all voxels that composed that cluster and is computed for each participant (n=73). Clusters 1 to 4 are clusters of grey matter volume difference in individuals with a family history of alcohol use disorder and without. Cluster 1 includes part of the right middle frontal gyrus and the orbital and triangular parts of the right inferior frontal gyrus; Cluster 2 comprises the opercular and triangular parts of the right inferior frontal gyrus, the orbital part of the left inferior frontal gyrus, the bilateral olfactory cortex, the right insula, the bilateral gyrus rectus and the bilateral nucleus accumbens; Cluster 3 includes the cingulum middle/posterior, the right and left precuneus and the right calcarine fissure/lingual; Cluster 4 comprises the right precentral gyrus, the right middle frontal gyrus and the right postcentral gyrus; "Difference in anticipation between a big win and a small win" corresponds to the mean fMRI bold signal values in the cluster of difference which comprises part of the right supplementary motor area, the right and the left middle cingulum (during anticipation of a hit big win *minus* a hit small win in the MID task); "Anticipation of a small win" corresponds to the mean fMRI bold signal values in the region of difference which is in the anterior cingulum (during anticipation of a hit small win in the MID task).

\* two-sided  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ .

*P* values in bold are statistically significant (alpha set *a priori* at 0.05).

## **Annexe 14** : Article sur les apparentés à risque familial d'alcoolodépendance

**Title:** Structural and functional neural correlates of vulnerability to alcohol use disorder in healthy first-degree relatives: beyond confounding effect of childhood maltreatment.

**Running Head:** Neural correlates of vulnerability to AUD

### **Authors**

Irina Filippi<sup>1</sup>, Nicolas Hoertel<sup>2,3,5\*</sup>, Eric Artiges<sup>1,6\*</sup>, Guillaume Airagnes<sup>2,3,4\*</sup>, Christophe Guerin-Langlois<sup>2,3</sup>, Anne-Sophie Seigneurie<sup>2,3</sup>, Pauline Bezivin Frere<sup>1</sup>, Manon Dubol<sup>1</sup>, François Guillon<sup>2,3</sup>, Hervé Lemaître<sup>1</sup>, Mehdi Rahim<sup>7</sup>, Jean-Luc Martinot<sup>1\*\*</sup>, Frédéric Limosin<sup>2,3,5\*\*</sup>.

<sup>1</sup> INSERM Unit 1000 "Neuroimaging & Psychiatry", University Paris Sud, University Paris Saclay, University Paris Descartes. Digiteo-labs, Gif-sur-Yvette, France.

<sup>2</sup> Department of Psychiatry and Addictology, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

<sup>3</sup> Paris Descartes University, Pôles de recherche et d'enseignement supérieur Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

<sup>4</sup> INSERM UMS 011, Population-based Epidemiological Cohorts, Villejuif, France; Inserm UMR 1168, VIMA, Villejuif, France.

<sup>5</sup> INSERM UMR 894, Psychiatry and Neurosciences Center, Paris, France.

<sup>6</sup> GH Nord Essonne, Department of Psychiatry 91G16, Orsay Hospital, Orsay, France.

<sup>7</sup> CEA, DSV, I2BM, Neurospin, Gif-sur-Yvette, France.

\* Authors contributed equally

\*\* Authors contributed equally.

## Abstract

**Background:** The study of vulnerability to Alcohol Use Disorder (AUD) has identified neuroimaging structural and functional variations in alcohol-naïve relatives of AUD individuals (FH+) compared to controls having no family history of AUD (FH-) which might reflect inheritable features. However, prior research did not account simultaneously for some prevalent confounding factors. Therefore, we aimed to investigate the brain structure and reward-related neural response in FH+ individuals having no severe childhood maltreatment exposure, neither any psychiatric and substance use disorder, nor a prenatal exposure to maternal AUD.

**Methods:** We used a 3T MRI coupled with a voxel-based method to investigate grey matter volumes (GMV) in the whole brain and activation in response to big win *versus* small win during a Monetary Incentive Delay task. Participants also performed tests of inhibition outside the scanner (Go/No-Go and Hayling tests). The Childhood Trauma Questionnaire score was used as confounding variable in the analyses to account for the remaining variance between groups.

**Results:** We found that compared to FH- controls (n=36), FH+ participants (n=37) had smaller GMV in the frontal, limbic and cingulate regions; a blunted activation in the middle cingulum during the processing of reward magnitude; and deficits in the accuracy of the inhibition processes and in the latency of the act of control.

**Conclusions:** In healthy relatives of AUD, structural and functional variations are confirmed and extended in brain regions involved in reward processes. These findings highlight the confounding effect of childhood maltreatment among the other confounders in the study of vulnerability to AUD.

## Keywords

Alcohol Use Disorder; Childhood Trauma Questionnaire; Monetary Incentive Delay task; Relatives; Voxel-Based Morphometry; Vulnerability

## Introduction

Alcohol use disorder (AUD) is a leading cause of mortality, morbidity and disability worldwide (Gowing *et al.* 2015). Vulnerability to AUD has been attributed to genetic predisposition for up to 40 to 60% (Bienvenu *et al.* 2011), hence this risk in first-degree relatives of AUD individuals is much greater than in the general population (Nurnberger *et al.* 2004). Neuroimaging studies conducted among AUD individuals showed intrinsic particularities entangled with the neurotoxic effects of alcohol use (Dupuy and Chanraud 2016). Hence, investigations in first-degree adolescent relatives provided evidence of brain structural (Hill *et al.* 2001; Benegal *et al.* 2007; Hill *et al.* 2009; Hill *et al.* 2011; Cservenka 2016) and functional (Schweinsburg *et al.* 2004; Heitzeg *et al.* 2010; Cservenka and Nagel 2012; Hardee *et al.* 2014) correlates of vulnerability to AUD. In addition, there are prevalent confounders which may affect brain maturation in that population such as childhood maltreatment which is associated with psychopathology and risk of substance abuse. Therefore, the previous findings need to be re-evaluated to consider its prepotent influence on structural deficits, involving the hippocampus among other regions (Teicher *et al.* 2016).

AUD individuals indeed displayed grey matter volume (GMV) reductions in the hippocampus (e.g. Beresford *et al.* 2006), amygdala (Wrase *et al.* 2008), insula (Chanraud *et al.* 2007), caudate and putamen (Sullivan *et al.* 2005), cerebellum (Sullivan *et al.* 2000) as well as in the brainstem (Pfefferbaum *et al.* 2002) compared to healthy controls assessed with magnetic resonance imaging (MRI). GMV reductions were also observed in adolescents having a family history of AUD (called FH+) compared to those having no family history of AUD (called FH-) in the right amygdala (Hill *et al.* 2001), parahippocampal gyrus, thalamus, cingulum, superior frontal gyrus (Benegal *et al.* 2007), orbitofrontal cortex (Hill *et al.* 2009) and cerebellum (Hill *et al.* 2011). In FH+ healthy adults, GMV reductions have also been reported in the parahippocampal gyrus (Sjoerds *et al.* 2013) and amygdala (Dager *et al.* 2015).

The most acknowledged mechanisms of vulnerability to addiction include functional deregulations of the reward system (Volkow *et al.* 2016), intricately linked to deficits of inhibition (Volkow and Morales 2015). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) showed that short-term detoxified AUD individuals (Beck *et al.* 2009) and FH+ adults (Andrews *et al.* 2011; Yau *et al.* 2012) had blunted activations in the ventral striatum during reward anticipation while performing a Monetary Incentive Delay (MID) task (Balodis and Potenza 2015). FH+ adolescents did not show variations of reward-related neural response (Björk *et al.* 2008;

Muller *et al.* 2015) but had a blunted brain activation to inhibition during Go/No-Go fMRI tasks (Schweinsburg *et al.* 2004; Heitzeg *et al.* 2010; Hardee *et al.* 2014).

Although some previous studies controlled for the effect of maltreatment exposure (Sjoerds *et al.* 2013), any psychiatric and addictive disorder (Schweinsburg *et al.* 2004; Cservenka and Nagel 2012), maternal AUD (Hill *et al.* 2009; Cservenka and Nagel 2012; Muller *et al.* 2015) or foetal alcohol syndrome (Björk *et al.* 2008; Heitzeg *et al.* 2010; Hardee *et al.* 2014), it is still unknown whether brain structural and functional features observed in FH+ individuals persist when controlling simultaneously for these confounding factors. Moreover, there have been calls for structural neuroimaging research on healthy FH+ adults for whose inhibitory control deficits have been described in cognitive tests (Gierski *et al.* 2013), since developmental maturation is still ongoing in adolescents (Mills *et al.* 2014). In addition, previous studies on brain structure mostly predefined regions of interest, having possibly neglected some correlates of vulnerability to AUD. Finally, although deficits in differentiating big *versus* small rewards were reported in other addictive disorders (Lole and Gonsalvez 2017) and impairments in the computation of expected value have been identified in alcohol-dependent individuals (Hariri *et al.* 2006; Grodin *et al.* 2016), it is unknown whether they contribute to vulnerability to AUD.

To address these limitations, we aimed to explore the brain structure and the processing of reward magnitude in a highly homogeneous sample of adult first-degree relatives of AUD individuals having no prevalent confounding factors (i.e., severe maltreatment exposure, any psychiatric or substance use disorder, maternal AUD exposure). We used a 3.0 Tesla magnetic resonance scanner and privileged a whole-brain approach in neuroimaging analyses. We also assessed inhibitory control and trait impulsivity. The Childhood Trauma Questionnaire score was used as confounding variable in the statistical analyses. We hypothesized smaller GMV in FH+ individuals in regions previously identified except for those consistently identified as affected by maltreatment exposure (i.e. hippocampus). We also hypothesized deficits in neural response to big *versus* small rewards during the MID task and poorer inhibition in cognitive tests in FH+ as compared to FH- participants.

## **Materials and methods**

### *Participants' characteristics*

Participants were recruited in the Department of Psychiatry and Addictology of the Coeuron-Celton Hospital (Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France). The inclusion criteria were as follows: age ranging between 18 (age of civil majority) and 35; French native language; right-handed according to the Edinburgh Handedness Inventory scale. Healthy relatives of AUD individuals (i.e., FH+) were defined as having two or more first or second-degree relatives with AUD including necessarily the father since inheritability to AUD has been found to be especially paternal (McGue *et al.* 2001), and excluding the mother to prevent foetal exposure to maternal AUD. Controls (i.e., FH-) were defined as having no family history of AUD in neither first nor second-degree relatives.

Since we aimed to identify brain correlates of vulnerability to AUD rather than those of alcohol use *per se*, we considered the following exclusion criteria for the whole sample assessed using the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS): past and current psychiatric diagnoses including abuse of or dependence to alcohol or other substances except tobacco according to DSM IV-TR criteria (American Psychiatric Association 2000). Using the DIGS, participants were also excluded if they fulfilled at least one of the following conditions: more than three alcohol intakes or six drinks per week, more than one episode of binge drinking over the past year and/or more than ten episodes in their lifetime; cannabis use in the last three months; use of prescription psychoactive drugs in the last six months; severe exposition to childhood maltreatment defined as having a Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) total score > 69 (Bernstein and Fink 1998). In addition to the excluded participants with maternal AUD, volunteers with a suspected foetal alcohol syndrome were not admitted to the trial. This was the case if the participant reported an at-risk maternal alcohol use during pregnancy or having a generalized deficit in the processing and integration of information revealed by neurocognitive examination (Kodituwakku 2009).

Exclusion criteria also involved other significant medical conditions such as medical events in perinatal history (perinatal foetal distress or prematurity of more than three weeks); any clinically significant or unstable disease; organic diseases affecting the central nervous system such as neurocognitive disorders, intellectual disabilities, history of head trauma with loss of consciousness and/or requiring hospitalization or meningoencephalitis; and MRI contra-indications.

The protocol of the study was approved by the Ile-De-France VIII ethics committee and by the National Agency of Security for French biomedical researches. All participants signed an informed consent after receiving full information on the study.

### *Data collection*

- *Family history of AUD, clinical and psychometric data*

Assessments have been performed face-to-face by the investigators. Family history of AUD was examined using the Family Informant Schedule and Criteria (FISC). Axis I psychiatric and substance use disorders were assessed with the DIGS. Maltreatment exposure was assessed with the CTQ. Sensation seeking was assessed with the Sensation-Seeking Scale-Form V of Zuckerman (Loas *et al.* 2001). Trait impulsivity was assessed with the Barratt Impulsivity Scale (version 11) (Baylé *et al.* 2000). Age, gender and education (in number of years of schooling) were also collected.

- *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

Acquisitions of high-resolution images were conducted with a 3.0 Tesla Siemens Trio scanner and a 12-channel coil at CENIR-ICM platform, Pitié-Salpêtrière Hospital (Paris, France). Pre-processing steps as well as statistical analyses were run with the Statistical Parametric Mapping software (SPM12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, UK).

- *Structural brain imaging*

The anatomical 3D-T1-weighted sequence was carried out with the following parameters: sagittal slice plane, Repetition Time (TR)=2.3 seconds (s), Echo Time (TE)=2.93 milliseconds (ms), 256 x 256 view matrix, 160 slices, voxel size=1.1 x 1.1 x 1.1 mm and duration=554s. A quality control has been conducted on T1 dataset composed of images with a benign abnormality (n=1), artefacts of eyes (n=4) and head (n=1) which were excluded. The images were spatially normalized and segmented onto the MNI (Montreal Neurological Institute) tissue probability maps (TPM) into grey matter, white matter, cerebrospinal fluid, bone, soft tissue, background images - by fitting iteratively to TPM voxel's intensities (Ashburner and Friston 2000). Outlier volumes (n=4) and outlier covariance volumes (n=8) were put aside to control for well-done segmentation and homogenize the sample. A homemade modulation



compensated normalization deformations, and images were 10-mm full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian kernel smoothed. Thus, out of 91 acquisitions, 18 (19.8%) were excluded. The remaining sample for analysis was composed of N=73 participants.

- *Functional brain imaging*

An Echo-Planar Imaging sequence acquired 40 descending axial slices parallel to the anterior-posterior commissure for each n=191 time-series, with parameters thickness=2.4 millimeters (mm), TR=2.2s, TE=30ms, matrix size 64 x 64, voxel size=3.4 x 3.4 x 2.4 mm and duration=427s. The first scans were intrinsically not acquired due to intensity variations. Participants' blood oxygen level-dependent (BOLD) signal time course was recorded while performing an event-related revised MID task (Knutson *et al.* 2000). This task displayed sequences of clue, target and feedback phases. The clue indicated the amount of the gain and the participants were instructed to respond upon appearance of the target which was 4s after the clue. Response was followed by a 1.5s visual feedback informing the participants of their trial result. There were 42 trials (14 no wins; 14 small wins; 14 big wins).

A visual quality control has also been conducted on functional data. Images were excluded in cases of truncation (n=1), signal abnormality (n=2), major artefact (n=1) and sequence error (n=1). Per participant, pre-processing steps included timing correction of the 40 slices per volume; rigid body realignment of the 191 volumes to the mean image; nonlinear normalization to MNI standardized space, intensity bias correction, writing of 3mm<sup>3</sup> voxel-wrapped images which were finally 10-mm FWHM Gaussian filtered. Moreover, first-level analyses of BOLD signal changes were performed by adding anticipations and feedbacks as explanatory variables in the intra-subject model along with six motion realignment-computed parameters and derivatives. The canonical hemodynamic response function (HRF) accounted for lag between event onsets and effective BOLD signal changes. Participants not responding to all 'no win' conditions (n=2) and with no or atypical BOLD signals in response to handgrip press were excluded (n=6). Thus, out of the sample of 73 acquisitions, 13 (17.8%) were removed. Overall, the fMRI sample available for the second-level analyses was composed of N=60 participants.

- *Cognitive assessments of inhibition*

*The Go/No-Go Test.* The Go and No-Go stimuli were always preceded by a fixation stimulus that appeared at the centre of the monitor. The circles that appeared at the top right and bottom left corners served as Go stimuli, to which the participants had to respond by pressing a button as quickly as possible. The No-Go stimuli, to which the participants were asked to withhold their response, appeared at the top left and bottom right corners. After a non-recorded practice phase, the experiment consisted of twenty Go and No-Go trials. The participants were instructed to press a button as quickly as possible whenever they saw a circle in either the top right or bottom left corner. Details of this task are described elsewhere (Kamarajan *et al.* 2005). Our dependent variable was the number of errors during the Go/No-Go test.

*The Hayling Test.* The Hayling test has two parts (Burgess and Shallice 1996). In the first part, participants had to complete unfinished sentences by using the most congruent word (e.g. “London is a very beautiful TOWN”). Conversely, in the second part, participants had to complete the unfinished sentences with an incongruent word (e.g. “He mailed his letter and forgot to put SCISSORS”). Our dependent variables were the time latency, number of penalties and correct answers.

### *Statistical analyses*

For all statistical analyses, age, gender and CTQ score were included as confounding variables to account for residual variance between and within groups.

Voxel-Based Morphometry (VBM) analysis of grey matter images consisted of between-group voxel-to-voxel *t*-tests across the whole brain. The global GMV was added in the statistical model. An explicit mean mask of the whole sample delimited the regions to analyse. We used the toolbox xjView (<http://www.alivelearn.net/xjview>) to localise the regions of difference. Statistical maps had height threshold at  $p < 0.001$  uncorrected and extent threshold at  $p < 0.05$  family-wise error (FWE) corrected for multiple comparisons (cluster size  $> 520$  voxels).

Between-group comparisons of BOLD signal maps were also performed as voxel-to-voxel *t*-tests across the whole brain for the contrast of anticipation of “big win *minus* small win” (Nees *et al.* 2012; Büchel *et al.* 2017) to assess neural response to the processing of reward magnitude; as well as for the two conditions independently, i.e. anticipation of a big win and anticipation of a small win. Statistical maps had height threshold at  $p < 0.001$  uncorrected and extent threshold at  $p < 0.05$  FWE corrected (cluster size  $> 80$  voxels) (Eklund *et al.* 2016). The BrainVISA/Anatomist software (<http://brainvisa.info>) was used to build the figure which displays both structural and functional results.

The confounding effects of the CTQ score on GMV and BOLD signal in the FH+ group have been examined at a less stringent height threshold. Significance was set at height threshold at  $p < 0.05$  uncorrected and extent threshold at  $p < 0.05$  FWE corrected (cluster size  $> 350$  voxels).

Continuous variables are presented as their mean values and standard errors (SE). Categorical variables are presented as percentages. Between-group differences regarding individual factors were tested using unequal variance *t*-tests when the dependent variable was continuous, and with univariate logistic regression analysis when the dependent variable was categorical. Between-group multivariable analyses were performed using linear regression when the dependent variable was continuous and using logistic regression when the dependent variable was binary. Statistical significance for cognitive data was determined using a two-sided alpha *a priori* set at 0.0036 (0.05 Bonferroni corrected i.e. divided by the number of tests, i.e. 14) to reduce the risk of inflation of the type 1 error rate.

In order to examine potential correlations between neuroimaging modalities in the full sample, we extracted the mean grey matter and BOLD signals from regions significantly different between FH+ and FH- participants in neuroimaging results. In order to examine potential correlations between functional and cognitive measures in the full sample, we used the mean BOLD signal of the regions significantly different between FH+ and FH- participants in functional imaging results and cognitive measures differing between groups. Correlations were examined using Spearman's rho tests ( $r_s$ ), a non-parametric measure of statistical dependence between the rankings of two continuous variables. Statistical significance was determined using a two-sided alpha *a priori* set at 0.05.

## Results

### *Participants' characteristics*

There were 73 participants included in the psychometric, structural neuroimaging and cognitive analyses; 37 participants with a family history of alcohol use disorder (FH+) and 36 controls (FH-). Participants' characteristics are given in **Table 1**. The total duration of education showed a non-clinically significant mean difference of 1.0 year. We found no significant between-group differences in age, gender, and substance use (all  $p > 0.05$ ). However, we found a significantly greater severity of childhood trauma exposure in FH+ participants compared to FH- controls ( $p = 0.001$ ).

### *Voxel-Based Morphometry analyses*

Between-group comparison of grey matter images showed that FH+ participants had significantly smaller GMV than controls in four clusters (**Table 2; Figure 1**) comprising the right middle frontal gyrus, bilateral inferior frontal gyrus, right insula, bilateral nucleus accumbens, bilateral olfactory cortex, bilateral gyrus rectus, middle cingulate, bilateral precuneus and, right pre- and post-central gyri. There was no region of larger GMV in FH+ participants compared to FH- controls. The confounding effects of the CTQ score in the FH+ group are shown in **Supplemental Figure 1; Supplemental Table 1**. There were significant negative associations between CTQ score and GMV volumes in the bilateral cerebellum, bilateral hippocampus and left para-hippocampal gyrus.

### *Functional brain imaging analyses*

There were 60 participants included in the fMRI analyses (31 FH+ and 29 FH-). There was no significant between-group difference in their delayed final MID scores (means of 120.7s (SD=35.1) and 114.3s (SD=28.1) for FH+ and FH- participants, respectively;  $t=-0.12$ ;  $p=0.90$ ). Between-group comparisons indicated that FH- controls had a significantly greater activation in the bilateral middle cingulum and right supplementary motor area (SMA) compared to FH+ participants (**Table 3; Figure 1**). As to the brain activity during anticipation of a small win, FH+ participants exhibited a significant greater activity than FH- controls in the anterior cingulum (**Table 3; Figure 1**). The confounding effects of the CTQ score in the FH+ group are shown in **Supplemental Figure 2; Supplemental Table 2**. There were significant positive associations between CTQ score and brain activation during processing of reward magnitude in the bilateral parahippocampal gyrus, bilateral fusiform and lingual gyri, left cerebellum, right inferior frontal gyrus.

### *Cognitive measures*

No significant between-group differences in sensation-seeking and impulsivity scores were observed ( $p>0.0036$  Bonferroni corrected) (**Table 4**). In the Hayling test, we found that FH+ participants showed significant increases in time response per sentence and corrected time response, and a lower number of accurate responses; in the Go/No-Go test, they made more errors than controls (all  $p<0.001$ ) (**Table 4**).

### *Correlations between both neuroimaging modalities*

We performed additional secondary analyses to examine potential correlations between both neuroimaging modalities. A positive correlation was detected between GMV in cluster 3 (middle cingulate and bilateral precuneus) and BOLD signal in bilateral middle cingulum and right SMA for the contrast of anticipation of a “big win *minus* a small win” ( $r_s=0.23$ ;  $p=0.010$ ). We found a negative correlation between GMV in cluster 2 (bilateral inferior frontal gyrus, right insula, bilateral nucleus accumbens, bilateral olfactory cortex and bilateral gyrus rectus) and BOLD signal in anterior cingulum during anticipation of a small win ( $r_s=-0.20$ ;  $p<0.024$ ).

### *Correlations between functional neuroimaging and cognitive measures*

The correlation between the BOLD signal for the contrast of anticipation of a “big win *minus* a small win” was positive with the number of accurate responses at the Hayling test ( $r_s=0.20$ ;  $p<0.033$ ) and negative with the number of errors in the Go/No-Go task ( $r_s=-0.24$ ;  $p<0.018$ ). In addition, the BOLD signal during anticipation of a small win correlated positively with the corrected time response in the Hayling test ( $r_s=0.18$ ;  $p<0.043$ ).

## **Discussion**

This study sought to determine whether healthy adult first-degree relatives of individuals with AUD (FH+) differ from controls having no family history of AUD (FH-) in grey matter volumes (GMV), in brain response to big *versus* small win during a Monetary Incentive Delay (MID) task, and in inhibition performance (Hayling and Go/No-Go tests). We ruled out the confounding effects of childhood maltreatment, and of any psychiatric or addictive disorder, and of prenatal exposure to maternal AUD. We found that family history of AUD was associated with i) smaller GMV in the frontal, limbic and cingulate regions, ii) a blunted activation in the middle cingulum during the processing of reward magnitude; and iii) deficits in the accuracy of the inhibition processes and in the latency of the act of control. Overall, present findings confirm and extend previous reports on vulnerability to AUD.

On one hand, our findings are in line with previous studies conducted on FH+ adolescents that showed GMV deficits in FH+ individuals compared to FH- controls (Hill *et al.* 2001; Benegal *et al.* 2007; Hill *et al.* 2009; Hill *et al.* 2011). Moreover, the middle cingulum was at the intersect of the brain structural (i.e. smaller GMV) and functional (i.e. blunted activation) results. This

region, consistently involved in cognitive tasks (Bush *et al.* 2000), was previously reported smaller among FH+ adolescents (Benegal *et al.* 2007) and affected by different developmental changes during inhibition tasks compared to FH- controls (Hardee *et al.* 2014). Moreover, the smaller GMV in the middle cingulum and precuneus correlated with the blunted activation in the middle cingulum during the processing of reward magnitude, which in turn correlated with the lower performances in both tests of inhibition.

On the other hand, we did not find smaller hippocampus in FH+ participants when controlling for the residual score of childhood maltreatment as the main confounding variable, unlike previous studies in FH+ adolescents (Hill *et al.* 2001; Benegal *et al.* 2007) and in AUD individuals (Beresford *et al.* 2006; Wrase *et al.* 2008). Childhood maltreatment exposure is known to impact the developing brain in numerous brain regions, the most consistently one being the hippocampus (Teicher *et al.* 2016). Consistently, we highlighted here the significant effect of relatively low maltreatment exposure in FH+ participants (mean CTQ score=26.8) on both brain structure and activity of the hippocampal and cerebellar regions.

Using the whole-brain method instead of the region-of-interest approach, additional brain regions were detected compared to earlier studies with FH+ individuals. We found that FH+ participants had smaller GMV in the bilateral nucleus accumbens, a core region of the reward system and in the addictive processes. Prior research conducted among AUD individuals showed GMV reductions in the caudate nucleus and putamen compared to healthy controls (Sullivan *et al.* 2005), supporting the hypothesis that this variation might pre-exist.

Other additional findings (e.g. GMV reductions in the right insula, right precentral and right postcentral gyri) are in line with the asymmetrical findings previously observed in AUD individuals. Indeed, several reports of volume reductions affecting mostly the right hemisphere, yielded the “right hemisphere hypothesis” (Ellis and Oscar-Berman 1989; Oscar-Berman and Marinković 2007); this observation was not reported for the hippocampus (Beresford *et al.* 2006) however. The latter comes from findings of impairments in cognitive functions for which the right hemisphere is generally more specialized than the left hemisphere (Jones and Parsons 1971).

The insula, part of the paralimbic region, was reduced in the present sample of FH+ participants on the right side, as previously described in AUD individuals (Chanraud *et al.* 2007), thus the issue of its pre-existing nature is raised. It would be interesting to examine whether neuroimaging differences linked to AUD vulnerability may be identified in other

addictive disorders. Naqvi *et al.* (2007) showed that tobacco smokers with damage involving the insula were more likely to stop smoking without any relapse or persistence of a “craving” or the urge to smoke. Another study with smokers showed that activation in the right insula correlated negatively with addiction severity (Artiges *et al.* 2009).

In regards of brain function, despite similar MID-task performance between groups, FH+ participants had a blunted activation in the middle cingulum in response to the processing of reward magnitude that can be interpreted as a deficit in differentiating a big win from a small win. Deficits in computation of expected value are linked to impaired reward-based decision making (Galandra *et al.* 2018) and may contribute to vulnerability to AUD. However, FH+ individuals showed an overactivity of the anterior cingulum compared to FH- controls; this region is thought to translate neural signals related to degree of reward expectancy (Shidara and Richmond 2002) and is involved in the reward system (Volkow *et al.* 2016). Self-efficacy to abstain was positively associated with neural response in the anterior cingulum during the MID anticipation phase among detoxified AUD individuals (Becker *et al.* 2018), and might denote a protective factor to AUD.

Deregulations of the inhibitory control have been largely reported in functional studies of FH+ adolescents (Schweinsburg *et al.* 2004; Heitzeg *et al.* 2010; Hardee *et al.* 2014). We confirmed that the FH+ group had deficits compared to the FH- group in both cognitive tasks of inhibition, supporting the validity of the present sample. Deficient inhibitory control indicates a greater likelihood that a response will be executed rather than withheld (Schachar *et al.* 1993). Although inhibitory control has been identified as a main component of impulsivity (Verdejo-Garcia *et al.* 2008), we did not find significant between-group differences neither for the Barratt Impulsivity Scale score nor for the Sensation-Seeking Scale score. This suggests that the present FH+ participants did not have trait impulsivity but rather impairments of inhibitory control (e.g. prepotent response inhibition, resistance to distractor interference, resistance to proactive interference) (Dick *et al.* 2010).

Despite the strengths of the study design involving participants with fewer confounding factors than previous studies, this design aiming to examine more specifically brain correlates of vulnerability to AUD, had some limitations. Firstly, there was no group of AUD individuals to compare with the FH+ participants. This would allow to disentangle the neural correlates of vulnerability to AUD from the mixed effects of alcohol intoxication observed in AUD individuals. Secondly, although we excluded participants with severe exposition to childhood maltreatment, FH+ participants still had substantially higher CTQ scores mostly because of its high



prevalence in alcohol-dependent families. Therefore, we included the CTQ score as confounding variable in the statistical analyses. Moreover, the CTQ is well validated and largely used to assess childhood maltreatment in these various forms (Hoertel *et al.* 2015; McMahon *et al.* 2018) but this self-questionnaire remains subjective and retrospective. Thirdly, we cannot exclude potential brain and/or cognitive alterations due to past low alcohol use or low foetal alcohol exposure since we excluded participants with AUD, and maternal AUD exposure. And finally, structural and functional neuroimaging results can possibly be influenced by other environmental confounding factors.

In summary, we showed that adult first-degree relatives of AUD individuals display GMV reductions in the frontal, limbic and cingulate regions as well as a blunted activation in the middle cingulum in response to the processing of reward magnitude during a MID task. Moreover, our findings highlight pre-existing structural deficits in the nucleus accumbens and right insula, both regions involved in addiction processes. Consistently associated with maltreatments, hippocampal deficits were not detected since we took into account the effect of childhood maltreatment, in addition to any clinically significant disorder and exposure to maternal AUD. Therefore, this study highlights the need to control for the confounding effect of childhood maltreatment in the study of vulnerability to AUD.



## Acknowledgements

We would like to thank the team of CENIR – Centre for NeuroImaging Research, ICM - Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. We would also like to thank the IMAGEN consortium that provided the revised version of the Monetary Incentive Delay task and Joelle Francis for her advices.

## Financial support

This research was supported by a grant from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique, 2011, P110132), a grant from the Fondation pour la Recherche Médicale (2014, DPA 20140629802), a grant from the Fédération pour la Recherche sur le Cerveau. The study was sponsored by Assistance Publique Hopitaux de Paris, represented by the HEGP Clinical Research Unit (Pr Gilles Chatellier).

## Conflict of interest

Frédéric Limosin has received speaker and consulting fees from Astra Zeneca, Euthérapie-Servier, Janssen, Lundbeck, Otsuka Pharmaceuticals and Roche. The present work is unrelated to these relationships. Other authors have no conflicts of interest or financial disclosures to make.

## Ethical standards

The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

## References

**American Psychiatric Association** (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV, 4<sup>th</sup> Ed Revised. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

**Andrews MM, Meda SA, Thomas AD, Potenza MN, Krystal JH, Worhunsky P, Stevens MC, O'Malley S, Book GA, Reynolds B, Pearlson GD** (2011). Individuals family history positive for alcoholism show functional magnetic resonance imaging differences in reward sensitivity that are related to impulsivity factors. *Biological Psychiatry* 69(7): 675–683.

- Artiges E, Ricalens E, Berthoz S, Krebs M-O, Penttilä J, Trichard C, Martinot JL** (2009). Imaging study: Exposure to smoking cues during an emotion recognition task can modulate limbic fMRI activation in cigarette smokers. *Addiction Biology* 14(4): 469–477.
- Ashburner J, Friston KJ** (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage* 11(6 Pt 1): 805–821.
- Balodis IM, Potenza MN** (2015). Anticipatory reward processing in addicted populations: a focus on the monetary incentive delay task. *Biological Psychiatry* 77(5): 434–444.
- Baylé FJ, Bourdel MC, Caci H, Gorwood P, Chignon JM, Adés J, Léo H** (2000). Factor analysis of French translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10). *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 45(2): 156–165.
- Beck A, Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J** (2009). Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biological Psychiatry* 66(8): 734–742.
- Becker A, Gerchen MF, Kirsch M, Hoffmann S, Kiefer F, Kirsch P** (2018). Striatal reward sensitivity predicts therapy-related neural changes in alcohol addiction. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 268(3): 231–242.
- Benegal V, Antony G, Venkatasubramanian G, Jayakumar PN** (2007). Gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addiction Biology* 12(1): 122–132.
- Beresford TP, Arciniegas DB, Alfors J, Clapp L, Martin B, Du Y, Liu D, Shen D, Davatzikos C** (2006). Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 30(11): 1866–1870.
- Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J** (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *The American Journal of Psychiatry* 151(8): 1132–1136.
- Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS** (2011). Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychological Medicine* 41(1): 33–40.
- Bjork JM, Knutson B, Hommer DW** (2008). Incentive-elicited striatal activation in adolescent children of alcoholics. *Addiction* 103(8): 1308–1319.
- Büchel C, Peters J, Banaschewski T, Bokde ALW, Bromberg U, Conrod PJ, Flor H,**

**Papadopoulos D, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Walter H, Ittermann B, Mann K, Martinot JL, Paillère-Martinot ML, Nees F, Paus T, Pausova Z, Poustka L, Rietschel M, Robbins TW, Smolka MN, Gallinat J, Schumann G, Knutson B** (2017). Blunted ventral striatal responses to anticipated rewards foreshadow problematic drug use in novelty-seeking adolescents. *Nature Communications* 8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5321762/>

**Burgess PW, Shallice T** (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 34(4): 263–272.

**Bush G, Luu P, Posner MI** (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 4(6): 215–222.

**Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin HJ, Reynaud M, Martinot JL** (2007). Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 32(2): 429–438.

**Cservenka A** (2016). Neurobiological Phenotypes Associated with a Family History of Alcoholism. *Drug and alcohol dependence* 158: 8–21.

**Cservenka A, Nagel BJ** (2012). Risky decision-making: an fMRI study of youth at high risk for alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 36(4): 604–615.

**Dager AD, McKay DR, Kent JW, Curran JE, Knowles E, Sprooten E, Göring HHH, Dyer TD, Pearlson GD, Olvera RL, Fox PT, Lavallo WR, Duggirala R, Almasy L, Blangero J, Glahn DC** (2015). Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 40(2): 412–420.

**Dick DM, Smith G, Olausson P, Mitchell SH, Leeman RF, O'Malley SS, Sher K** (2010). Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addiction Biology* 15(2): 217–226.

**Dupuy M, Chanraud S** (2016). Imaging the Addicted Brain: Alcohol. *International Review of Neurobiology* 129: 1–31.

**Eklund A, Nichols TE, Knutsson H** (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113(28): 7900–7905.

**Ellis RJ, Oscar-Berman M** (1989). Alcoholism, aging, and functional cerebral asymmetries. *Psychological Bulletin* 106(1): 128–147.

**Galandra C, Basso G, Cappa S, Canessa N** (2018). The alcoholic brain: neural bases of impaired reward-based decision-making in alcohol use disorders. *Neurological Sciences* 39(3): 423–435.

**Gierski F, Hubsch B, Stefaniak N, Benzerouk F, Cuervo-Lombard C, Bera-Potelle C, Cohen R, Kahn J-P, Limosin F** (2013). Executive functions in adult offspring of alcohol-dependent probands: toward a cognitive endophenotype? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 37 Suppl 1: E356-363.

**Gowing LR, Ali RL, Allsop S, Marsden J, Turf EE, West R, Witton J** (2015). Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction (Abingdon, England)* 110(6): 904–919.

**Grodin EN, Steckler LE, Momenan R** (2016). Altered Striatal Response During Effort-Based Valuation and Motivation in Alcohol-Dependent Individuals. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 51(6): 638–646.

**Hardee JE, Weiland BJ, Nichols TE, Welsh RC, Soules ME, Steinberg DB, Zubieta J-K, Zucker RA, Heitzeg MM** (2014). Development of impulse control circuitry in children of alcoholics. *Biological Psychiatry* 76(9): 708–716.

**Hariri AR, Brown SM, Williamson DE, Flory JD, de Wit H, Manuck SB** (2006). Preference for Immediate over Delayed Rewards Is Associated with Magnitude of Ventral Striatal Activity. *Journal of Neuroscience* 26(51): 13213–13217.

**Heitzeg MM, Nigg JT, Yau W-YW, Zucker RA, Zubieta J-K** (2010). Striatal dysfunction marks preexisting risk and medial prefrontal dysfunction is related to problem drinking in children of alcoholics. *Biological Psychiatry* 68(3): 287–295.

**Hill SY, De Bellis MD, Keshavan MS, Lowers L, Shen S, Hall J, Pitts T** (2001). Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism. *Biological Psychiatry* 49(11): 894–905.

**Hill SY, Wang S, Carter H, Tessner K, Holmes B, McDermott M, Zezza N, Stiffler S** (2011). Cerebellum volume in high-risk offspring from multiplex alcohol dependence families: association with allelic variation in GABRA2 and BDNF. *Psychiatry Research* 194(3): 304–313.

**Hill SY, Wang S, Kostelnik B, Carter H, Holmes B, McDermott M, Zezza N, Stiffler S,**

**Keshavan MS** (2009). Disruption of orbitofrontal cortex laterality in offspring from multiplex alcohol dependence families. *Biological Psychiatry* 65(2): 129–136.

**Hoertel N, Franco S, Wall MM, Oquendo MA, Wang S, Limosin F, Blanco C** (2015). Childhood maltreatment and risk of suicide attempt: a nationally representative study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 76(7): 916–923; quiz 923.

**Jones B, Parsons OA** (1971). Impaired Abstracting Ability in Chronic Alcoholics. *Archives of General Psychiatry* 24(1): 71–75.

**Kamarajan C, Porjesz B, Jones KA, Choi K, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, Rangaswamy M, Stimus AT, Begleiter H** (2005). Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. *Biological Psychology* 69(3): 353–373.

**Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D** (2000). fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *NeuroImage* 12(1): 20–27.

**Kodituwakku PW** (2009). Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Developmental Disabilities Research Reviews* 15(3): 218–224.

**Loas G, Verrier A, Flament MF, Perez-Diaz F, Corcos M, Halfon O, Lang F, Bizouard P, Venisse JL, Guelfi JD, Jeammet P** (2001). Factorial structure of the Sensation-Seeking Scale-Form V: confirmatory factorial analyses in nonclinical and clinical samples. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 46(9): 850–855.

**Lole L, Gonsalvez CJ** (2017). Does size matter? An examination of problem gamblers' skin conductance responses to large and small magnitude rewards. *Psychophysiology* 54(10): 1541–1548.

**McGue M, Iacono WG, Legrand LN, Elkins I** (2001). Origins and consequences of age at first drink. II. Familial risk and heritability. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 25(8): 1166–1173.

**McMahon K, Hoertel N, Olfson M, Wall M, Wang S, Blanco C** (2018). Childhood maltreatment and impulsivity as predictors of interpersonal violence, self-injury and suicide attempts: A national study. *Psychiatry Research* 18(269): 386–393.

**Mills KL, Tamnes CK** (2014). Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development. *Developmental Cognitive Neuroscience* 9: 172–190.

**Mitchell JM, Fields HL, D'Esposito M, Boettiger CA** (2005). Impulsive responding in

alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 29(12): 2158–2169.

**Müller KU, Gan G, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, Büchel C, Conrod P, Fauth-Bühler M, Flor H, Gallinat J, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Lawrence C, Loth E, Mann K, Martinot JL, Nees F, Paus T, Pausova Z, Rietschel M, Ströhle A, Struve M, Schumann G, Smolka MN and IMAGEN Consortium (2015).** No differences in ventral striatum responsivity between adolescents with a positive family history of alcoholism and controls. *Addiction Biology* 20(3): 534–545.

**Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A (2007).** Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *Science (New York, N.Y.)* 315(5811): 531–534.

**Nees F, Tzschoppe J, Patrick CJ, Vollstädt-Klein S, Steiner S, Poustka L, Banaschewski T, Barker GJ, Büchel C, Conrod PJ, Garavan H, Heinz A, Gallinat J, Lathrop M, Mann K, Artiges E, Paus T, Poline JB, Robbins TW, Rietschel M, Smolka MN, Spanagel R, Struve M, Loth E, Schumann G, Flor H (2012).** Determinants of Early Alcohol Use In Healthy Adolescents: The Differential Contribution of Neuroimaging and Psychological Factors. *Neuropsychopharmacology* 37(4): 986–995.

**Nurnberger JI, Wiegand R, Bucholz K, O'Connor S, Meyer ET, Reich T, Rice J, Schuckit M, King L, Petti T, Bierut L, Hinrichs AL, Kuperman S, Hesselbrock V, Porjesz B (2004).** A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Archives of General Psychiatry* 61(12): 1246–1256.

**Oscar-Berman M, Marinković K (2007).** Alcohol: Effects on Neurobehavioral Functions and the Brain. *Neuropsychology review* 17(3): 239–257.

**Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Serventi KL, Sullivan EV (2002).** Corpus callosum, pons, and cortical white matter in alcoholic women. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 26(3): 400–406.

**Schachar RJ, Tannock R, Logan G (1993).** Inhibitory control, impulsiveness, and attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review* 13(8): 721–739.

**Schweinsburg AD, Paulus MP, Barlett VC, Killeen LA, Caldwell LC, Pulido C, Brown SA, Tapert SF (2004).** An fMRI study of response inhibition in youths with a family history of alcoholism. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1021: 391–394.

**Shidara M, Richmond BJ (2002).** Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science (New York, N.Y.)* 296(5573): 1709–1711.



**Sjoerds Z, Tol M-JV, Brink W van den, Wee NJAV der, Buchem MAV, Aleman A, Penninx BWJH, Veltman DJ** (2013). Family history of alcohol dependence and gray matter abnormalities in non-alcoholic adults. *The World Journal of Biological Psychiatry* 14(8): 565–573.

**Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lim KO, Pfefferbaum A** (2000). Contribution of alcohol abuse to cerebellar volume deficits in men with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 57(9): 894–902.

**Sullivan EV, Deshmukh A, De Rosa E, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A** (2005). Striatal and forebrain nuclei volumes: contribution to motor function and working memory deficits in alcoholism. *Biological Psychiatry* 57(7): 768–776.

**Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K** (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature Reviews. Neuroscience* 17(10): 652–666.

**Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L** (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32(4): 777–810.

**Volkow ND, Koob GF, McLellan AT** (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *The New England Journal of Medicine* 374(4): 363–371.

**Volkow ND, Morales M** (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162(4): 712–725.

**Wrase J, Makris N, Braus DF, Mann K, Smolka MN, Kennedy DN, Caviness VS, Hodge SM, Tang L, Albaugh M, Ziegler DA, Davis OC, Kissling C, Schumann G, Breiter HC, Heinz A** (2008). Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. *The American Journal of Psychiatry* 165(9): 1179–1184.

**Yau WYW, Zubieta JK, Weiland BJ, Samudra PG, Zucker RA, Heitzeg MM** (2012). Nucleus accumbens response to incentive stimuli anticipation in children of alcoholics: relationships with precursive behavioral risk and lifetime alcohol use. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32(7): 2544–2551.

**Table 1. Comparisons of sociodemographic characteristics between participants with (FH+) and without use disorder.**

	FH+ participants <sup>a</sup>	FH- participants <sup>a</sup>
	(n = 37)	(n = 36)
<b>Sociodemographic characteristics</b>	<b>Mean (SEM)</b>	<b>Mean (SEM)</b>
Age	24.3 (0.7)	24.4 (0.6)
Education (number of years of schooling)	13.9 (0.4)	14.9 (0.3)
	%	%
Gender (men)	37.8	44.4
<b>Childhood trauma exposure and substance use</b>	<b>Mean (SEM)</b>	<b>Mean (SEM)</b>
CTQ total score	26.8 (2.2)	17.3 (1.4)
Number of standard alcoholic drinks per week	2.2 (0.5)	1.8 (0.3)



Number of pack-years of smoking	2.3 (0.6)	1.7 (0.5)	0.83	0.410
	%	%	<b>OR [95% CI] <sup>κ</sup></b>	<b>p value <sup>κ</sup></b>
Smokers	37.8	50.0	0.61 [0.24-1.55]	0.296
Lifetime cannabis use	73.0	66.7	1.35 [0.50-3.68]	0.558
Lifetime use of any other drugs	27.0	25.0	1.11 [0.39-3.17]	0.844

<sup>a</sup> Participants with a family history of alcohol use disorder had to have two or more first or second-degree relatives with alcohol use disorder (FH+) – including necessarily the father and excluding the mother. Controls had to have no family history of alcohol use disorder in neither first nor second degree relatives (FH-).

<sup>μ</sup> Estimates and p values were obtained using unequal variance t-tests.

<sup>β</sup> Estimates and p values were obtained using  $\chi^2$  tests

<sup>κ</sup> Crude odds ratios were obtained using binary logistic regression models. p values in bold are statistically significant (alpha set at 0.05).

**Table 2. Regions of reduction in grey matter volume in participants having a family history of alcohol use disorder (FH+) compared to controls (FH-).**

Region	Cluster level		Peak level		MNI Coordinates			
	BA	Cluster size (in voxels)	<i>p</i> value FWE corrected	<i>T</i>	<i>p</i> value uncorrected	x	y	z
<b>Cluster 1</b>								
R middle frontal gyrus	9	1368	<b>4.4072e-04</b>	5.97	<b>5.2166e-08</b>	28	40	34
R inferior frontal gyrus								
Orbital part	11			4.80	4.7218e-06	44	48	-9
Triangular part	45			3.89	1.1968e-04	46	44	0
<b>Cluster 2</b>								
R inferior frontal gyrus								
Opercular part	47	4599	<b>1.5614e-09</b>	5.79	<b>1.0702e-07</b>	48	10	2
Triangular part				4.36	2.2891e-05	56	22	14
L inferior frontal gyrus, Orbital part	11			4.23	3.6739e-05	-16	10	-20
R olfactory cortex	47			5.04	1.9367e-06	18	10	-18
L olfactory cortex	32			4.59	1.0342e-05	-6	20	-10

R insula				4.82	4.3244e-06	40	-4	8
L gyrus rectus	11			4.18	4.4344e-05	-6	33	-16
R gyrus rectus	11			4.15	4.8556e-05	4	44	-21
R nucleus accumbens				4.51	1.3629e-05	8	10	-10
L nucleus accumbens				4.17	4.4885e-05	-6	12	-8

**Cluster 3**

---

Cingulum middle/posterior	31	1582	<b>1.5793e-04</b>	4.92	2.9949e-06	-2	-44	33
R precuneus	7			4.62	9.2786e-06	4	-54	21
L precuneus	31			4.21	3.8984e-05	-4	-57	32
R Calcarine fissure/lingual				3.69	2.2512e-04	10	-60	10

**Cluster 4**

---

R precentral gyus	4	676	<b>0.0192</b>	4.47	1.5681e-05	44	-15	44
R middle frontal gyrus	6			4.17	4.5851e-05	39	-3	54
R postcentral gyrus				3.36	6.4635e-04	54	-8	36

---

BA: Brodmann Area (if region described by Brodmann); MNI: Montreal Neurological Institute (coordinates in mm); R: Right; L: Left; Extent threshold at  $p < 0.05$  Family-Wise Error (FWE) corrected; Height threshold at  $p < 0.001$  uncorrected.  $p$  values in bold are statistically significant ( $p < 0.05$  FWE corrected). Sample size:  $n = 37$  FH+ and  $n = 36$  FH-.

**Table 3. Regions of BOLD signal changes in participants having a family history of alcohol use disorder (FH+) compared to controls (FH-) during a Monetary Incentive Delay (MID) task.**

Region	Cluster level			Peak Level		MNI Coordinates		
	BA	Cluster Size (in voxels)	p value FWE corrected	T	p value uncorrected	x	y	z
<b>Activation in FH- greater than in FH+</b>								
<b>Big win minus small win</b>								
R supplementary motor area	6	89	<b>0.037</b>	4.55	1.5088e-05	6	-1	53
R middle cingulum				4.53	1.5867e-05	6	-7	47
<b>Activation in FH+ greater than in FH-</b>								
<b>Anticipation of a small win</b>								
Anterior cingulum		166	<b>0.008</b>	4.94	3.7777e-06	0	38	8
<b>Anticipation of a big win</b>								

Anterior cingulum	63	0.157	4.80	6.3054e-06	0	29	2
-------------------	----	-------	------	------------	---	----	---

---

BA: Brodmann Area (if region described by Brodmann); MNI: Montreal Neurological Institute (coordinates in mm); R: Right; L: Left; Extent threshold at  $p < 0.05$  Family-Wise Error (FWE) corrected; Height threshold at  $p < 0.001$  uncorrected.  $p$  values in bold are statistically significant ( $p < 0.05$  FWE corrected). Sample size:  $n = 31$  FH+ and  $n = 29$  FH-.

**Figure 1. Brain regions of differences in grey matter volumes and bold signal changes during anticipation of reward in a MID task between individuals with and without a family history of alcohol use disorder.**



Participants with a positive family history of alcohol use disorder (FH+) presented smaller grey matter volumes in four clusters (blue colour) compared to participants having no family history of alcohol use disorder (FH-). FH+ individuals also had a blunted activation in response to big win *minus* a small win (green colour) and a greater activation during anticipation of a small win (red colour) compared to FH- controls during the MID anticipation phase. Extent threshold was set at  $p < 0.05$  Family-Wise Error corrected; Height threshold was set at  $p < 0.001$  uncorrected. Orientation R: Right; L: Left; A: Anterior; P: Posterior; voxel resolution 1.5x1.5x1.5 mm; Montreal Neurological Institute space. Sample size: n=37 FH+ and n=36 FH- in the structural analyses; n=31 FH+ and n=29 FH- individuals in the functional analyses.

**Table 4. Comparing cognitive measures between participants with and without a family history of alcohol use disorder.**

	FH+ participants <sup>a</sup> (n = 37)	FH- participants <sup>a</sup> (n = 36)	FH+ participants vs FH- participants	
	Mean (SEM)	Mean (SEM)	$\beta$ (SE) <sup>µ</sup>	p value <sup>µ</sup>
<b>Sensation Seeking Scale</b>				
Total score	20.9 (0.9)	20.9 (1.1)	-0.83 (1.57)	0.599
Thrill seeking	6.6 (0.3)	6.3 (0.3)	-0.85 (0.68)	0.214
Inhibition	4.4 (0.4)	4.6 (0.4)	-0.36 (0.63)	0.568
Experience	6.2 (0.4)	6.7 (0.5)	0.21 (0.49)	0.678
Boredom Susceptibility	3.8 (0.3)	3.3 (0.3)	0.18 (0.52)	0.727
<b>Barratt Impulsiveness Scale</b>				
Total score	63.6 (1.7)	61.1 (1.2)	1.60 (2.22)	0.475
Attentional score	17.1 (0.5)	16.5 (0.5)	0.04 (0.81)	0.960
Motor score	22.2 (0.7)	21.4 (0.6)	0.52 (1.05)	0.620
Nonplanning score	24.3 (0.8)	23.3 (0.4)	1.03 (0.97)	0.292
<b>Hayling Sentence Completion Test</b>				
Time response per sentence (seconds)	7.9 (0.4)	5.8 (0.2)	1.92 (0.41)	<b>&lt;0.001</b>
Corrected time response	88.9 (8.7)	32.1 (1.9)	55.49 (9.97)	<b>&lt;0.001</b>
Penalties	9.2 (1.2)	5.8 (0.9)	4.60 (1.66)	0.007
Number of accurate responses	8.0 (0.6)	13.4 (1.1)	-5.92 (1.34)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Go/No-Go Test</b>				
Number of errors	1.62 (0.23)	0.47 (0.12)	1.17 (0.30)	<b>&lt;0.001</b>

<sup>a</sup> Participants with a family history of alcohol use disorder had to have two or more first or second-degree relatives with alcohol use disorder (FH+) – including necessarily the father and excluding the mother. Controls had no family history of alcohol use disorder in neither first nor second degree relatives (FH-).

<sup>µ</sup>  $\beta$  coefficients and their standard errors were estimated through linear regression and adjusted for age, gender and Childhood Trauma Questionnaire total score. p values in bold are statistically significant (alpha set *a priori* at 0.05/14=0.0036 Bonferroni corrected).





**Titre :** Résilience et Vulnérabilité : Biomarqueurs en IRM cérébrale dans des groupes à risque d'addiction.

**Mots clés :** Résilience, Vulnérabilité, Addiction, Biomarqueurs, IRM

**Résumé :** Ce travail de thèse est consacré à l'étude des bases neurobiologiques de la résilience et de la vulnérabilité dans des groupes d'adolescents et de jeunes adultes à risque d'addiction qui sont au cœur des campagnes de prévention des conduites addictives. Même si la recherche en addictologie a permis des avancées majeures dans la compréhension des bases cérébrales de l'addiction, très peu de recherches se sont portées sur ceux qui arrivent à arrêter ou à résister en dépit de la présence de facteurs de risque et de vulnérabilité. L'objectif était de rechercher des modifications de la structure cérébrale associées à l'interruption spontanée de la poly-consommation ainsi que des modifications anatomo-fonctionnelles associées à une histoire familiale d'alcoolodépendance.

A l'aide de logiciels de traitement d'images acquises en imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique, de diffusion, et fonctionnelle sollicitant le circuit de la récompense, nous avons mis en évidence des variations anatomiques et fonctionnelles discrètes en particulier dans le gyrus cingulaire, région clé du cerveau qui relie les structures frontales et sous-corticales impliquées dans le circuit de la récompense. La découverte de facteurs cérébraux sous-jacents à l'expression de la résilience et de la vulnérabilité pourrait alimenter de nouveaux modèles de recherche et thérapeutiques ciblant par exemple la réhabilitation des fonctions cingulaires chez les plus à risque.

**Title :** Resilience and Vulnerability : MRI biomarkers in groups at risk of addiction.

**Keywords :** Resilience, Vulnerability, Addiction, Biomarkers, MRI

**Abstract :** This thesis is devoted to the study of the neurobiological bases of resilience and vulnerability in groups of adolescents and young adults at risk of addiction who are at the heart of prevention campaigns of addictive behaviours. Although addiction research has led to major advances in the understanding of the bases of addiction, very little research has been conducted on those who are able to stop or resist despite the presence of risk and vulnerability factors. The main objective was to investigate changes in brain structure associated with spontaneous recovery from multiple-substance use as well as structural and functional changes associated with a family history of alcohol-dependence.

Magnetic resonance images (MRI) were acquired using sequences of anatomical, diffusion, and functional that solicits the reward system. We have demonstrated discreet anatomical and functional variations, particularly in the cingulate gyrus, a key brain region that connects the frontal and subcortical structures involved in the reward system. These advances regarding the neurobiological underpinnings of resilience and vulnerability could fuel new research and therapeutic models targeting for instance the rehabilitation of cingulate functions in at-risk individuals.