



**HAL**  
open science

# Effets du sexe sur la maturation cérébrale et impacts sur la régulation émotionnelle à l'adolescence

Pauline Bezivin

► **To cite this version:**

Pauline Bezivin. Effets du sexe sur la maturation cérébrale et impacts sur la régulation émotionnelle à l'adolescence. Imagerie. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS205 . tel-02885750

**HAL Id: tel-02885750**

**<https://theses.hal.science/tel-02885750v1>**

Submitted on 1 Jul 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.

# Effets du sexe sur la maturation cérébrale et impacts sur la régulation émotionnelle à l'adolescence

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à la faculté de Médecine de l'Université Paris Sud  
dans l'unité de recherche 1000 « Imagerie et Psychiatrie »

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 à Gif-sur-Yvette, le 04 Juillet 2018, par

**Pauline Bezivin Frere**

## Composition du Jury :

<b>Agnès Linglart</b> PU-PH, Université Paris Sud, Inserm (U1169)	Présidente
<b>Fabrice Crivello</b> Directeur de recherche, CEA-CNRS (UMR 5293)	Rapporteur
<b>Christian Barillot</b> Directeur de recherche, INRIA-Inserm-CNRS (UMR 6074)	Rapporteur
<b>Jean-Luc Martinot</b> Directeur de recherche, Inserm (U1000)	Directeur de thèse
<b>Xavier Pennec</b> Directeur de recherche, INRIA (Asclepios)	Co-Directeur de thèse
<b>Hervé Lemaître</b> Ingénieur de recherche, Université Paris Sud (U1000)	Encadrant

# Remerciements

En tout premier lieu, je tiens à remercier les membres du jury. Je remercie le Professeur Agnès Linglart d'avoir brillamment présidé mon jury de thèse. Je remercie les Docteurs Fabrice Crivello et Christian Barillot pour la qualité de leurs rapports.

Mes remerciements sont ensuite chaleureusement dirigés vers le Docteur Hervé Lemaître, qui m'a encadrée du début à la fin. Sans toi ce travail n'aurait jamais pu être mené. Pour commencer, tu m'as permis d'obtenir mon financement de thèse. Ensuite, tu m'as initiée et formée aux logiciels utilisés dans l'équipe, et tu m'as convertie à R ! Ta patience et ta pédagogie ont porté leurs fruits, nous avons mis une pierre à l'édifice du traitement longitudinal des données d'imagerie ! Mais au-delà des aspects techniques, tu m'as épaulée dans différentes étapes de ma vie, et pour cela aussi je te remercie (au passage, Éléanore te remercie pour la poussette et le siège auto qui lui profitent bien 😊). Merci d'avoir cru en moi.

Je tiens à remercier le Docteur Jean-Luc Martinot, directeur de thèse et directeur de l'unité 1000, de m'avoir permis de réaliser cette thèse en m'accueillant dans son unité. L'expérience de la thèse est également une aventure humaine, au travers de laquelle j'ai pu grandement développer et améliorer mes capacités d'affirmation et de confiance en moi.

Je remercie le Docteur Xavier Pennec, co-directeur de thèse pour la collaboration mise en place avec Jean-Luc Martinot et Hervé Lemaître. Je remercie chaleureusement Mehdi Hadj-Hamou, qui a réalisé sa thèse sous la direction de Xavier Pennec, pour les échanges sur la méthode SVF, toutes les réunions téléphoniques et les visites au SHFJ. Je regrette que cette collaboration n'ait pu être plus fructueuse. Merci Mehdi pour nos échanges, pour ta gentillesse et nos longues discussions.

Mes remerciements vont ensuite à tous les membres de l'unité, avec qui j'ai pu échanger à différents niveaux.

Pour commencer, merci Irina et Manon, amies doctorantes, nous avons mené ce travail de thèse de front, en se serrant les coudes ! Respect et robustesse, que la force soit avec nous !

Merci à Chantal Gourlan. Nos rapports ont connu des hauts et des bas, mais nous terminons sur une bonne entente et j'en suis heureuse. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

Merci aux Docteurs Marie-Laure Paillère-Martinot et Éric Artiges, pour vos conseils avisés.

Merci à Rubén et à Catherine pour votre gentillesse et votre bonne humeur.

Merci aux Docteurs André Galinowski et Arnaud Coez, pour les échanges fort intéressants que nous avons pu avoir, et votre gentillesse sans nom. Ce fut un réel plaisir de vous connaître.

Merci à Hortense, Aveline et Pascal, arrivés en milieu et fin de parcours, pour votre gentillesse et votre soutien.

Merci à Hélène Vulser pour ta gentillesse et pour participer à la pérennité de mon travail en utilisant le traitement longitudinal pour ton projet.

Merci à l'équipe de Necker, pour les échanges au cours des 4 années, et pour votre aide pour mes répétitions de ma soutenance de thèse.

Au sein du Service Hospitalier Frédéric Joliot, je tiens à remercier les personnes que nous avons côtoyées au café et au déjeuner principalement : Isabelle, Christophe, Hayet, Karima et Alexandra, et pour les sincères amitiés qui sont nées de ces rencontres !

J'adresse de sincères et chaleureux remerciements à Frédéric LIGIER et Angèle MANCIET pour leurs legs à la Fondation de France, qui ont permis de financer l'intégralité de mon travail de thèse. Je remercie ainsi la Fondation de France d'avoir cru en mon projet.

Je remercie tous les participants à l'étude IMAGEN. Grâce à eux, nous pouvons mener des études approfondies sur le développement cérébral et cognitif à l'adolescence. Merci pour votre générosité, en nous fournissant une base de données conséquente.

Je remercie Vincent, ami de longue date, qui m'a ouvert les portes de la recherche académique, en m'aidant à trouver mon stage de 4<sup>ème</sup> année d'école d'ingénieur dans son unité de recherche.

Pour finir, je tiens à remercier tous les membres de ma famille pour avoir toujours cru en moi.

Dorian, un mariage, une maison et un bébé avec toi, que de changements pendant ce travail de thèse ! Grâce à ton soutien, j'ai pu mener tous les combats de front, et pour cela, je te remercie du fond du cœur. Nous formons une équipe de choc !

Mes parents, vous avez toujours cru en moi et en mes compétences. Vous m'avez toujours encouragée à dépasser mes limites, en m'apprenant à prendre confiance en moi. Pour tout ce que vous m'avez toujours apporté, je vous remercie. Je remercie également mon frère et ma sœur, qui n'ont jamais douté de mes capacités.

A mes parents et mes beaux-parents, un grand merci du fond du cœur pour votre soutien inconditionnel, et votre aide précieuse et inéluctable pendant cette dernière année de thèse, ou la gestion d'un bébé et de la rédaction d'une thèse s'est révélée bien plus sportive et acrobatique que je ne l'aurais imaginé...

Une mention spéciale pour ma maman, qui a relu l'intégralité de ce manuscrit de thèse pour corriger les fautes d'orthographe et de frappe, aidée de mon papa. Bravo, je mesure grandement l'ampleur de cette tâche ! Et merci !!

Les derniers remerciements pour clore ce chapitre vont à ma fille, qui depuis sa naissance illumine mon cœur et me comble de bonheur...



# Sommaire

<b>Remerciements .....</b>	<b>1</b>
<b>Sommaire .....</b>	<b>4</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>10</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>1<sup>ère</sup> partie : État de l’art .....</b>	<b>17</b>
<b>Chapitre 1. Puberté, cerveau et régulation émotionnelle.....</b>	<b>18</b>
<b>1  Adolescence et puberté.....</b>	<b>19</b>
1.1 L’adolescence.....	19
1.2 La puberté.....	20
<b>2  Anatomie cérébrale.....</b>	<b>24</b>
2.1 Echelle microscopique de la structure cérébrale.....	25
2.2 Echelle macroscopique de la structure cérébrale.....	27
<b>3  La régulation émotionnelle .....</b>	<b>33</b>
3.1 Définition.....	33
3.2 Régulation émotionnelle positive.....	35
3.1 Régulation émotionnelle négative.....	36
<b>Chapitre 2. L’imagerie cérébrale anatomique .....</b>	<b>37</b>
<b>1  Imagerie pondérée en T1 : observation de la macrostructure cérébrale .....</b>	<b>39</b>
1.1 Principes de l’imagerie pondérée en T1.....	39
1.2 Limitations de l’imagerie pondérée en T1.....	40
<b>2  Imagerie de diffusion : observation de la microstructure cérébrale.....</b>	<b>41</b>
2.1 Principes de l’imagerie de diffusion .....	41
2.2 Tenseurs de diffusion .....	43
2.3 Tractographie.....	45
2.4 Limitations de l’imagerie de diffusion .....	45
<b>3  Traitements et analyses des images de la structure cérébrale.....</b>	<b>46</b>
3.1 Recalage et atlas .....	46
3.2 Traitements des images pondérées en T1.....	50
3.3 Traitements des images de diffusion .....	54
3.4 Analyses statistiques voxel à voxel.....	55
<b>4  Approche longitudinale.....</b>	<b>56</b>
4.1 De l’effet de groupe à l’approche individuelle .....	57
4.2 Neuroimagerie longitudinale .....	59

<b>Chapitre 3. Maturation cérébrale et effets du sexe.....</b>	<b>62</b>
<b>1  Développement cérébral .....</b>	<b>64</b>
1.1 Développement cérébral embryonnaire .....	64
1.2 Développement cérébral de l'enfant .....	66
<b>2  Maturation cérébrale .....</b>	<b>69</b>
2.1 Maturation cérébrale de la macrostructure.....	69
2.2 Maturation cérébrale de la microstructure.....	76
<b>Chapitre 4. Maturation de la régulation émotionnelle et effets du sexe.....</b>	<b>84</b>
<b>1  Le système limbique .....</b>	<b>85</b>
1.1 Historique.....	85
1.2 Description du système limbique.....	88
<b>2  Maturation différentielle et régulation émotionnelle.....</b>	<b>90</b>
2.1 La régulation émotionnelle à l'échelle neuroanatomique .....	90
2.2 Synchronisation différentielle de maturation : le modèle des systèmes doubles .....	91
2.3 Conséquences de l'asynchronie maturationnelle du système double .....	92
<b>3  Régulation émotionnelle et effets du sexe.....</b>	<b>94</b>
3.1 Maturation du système limbique et régulation émotionnelle à la puberté.....	94
3.2 Effets du sexe sur la régulation émotionnelle à la puberté.....	95
<b>Chapitre 5. Hypothèses et Objectifs .....</b>	<b>97</b>
<b>1  Problématique.....</b>	<b>98</b>
<b>2  Hypothèses.....</b>	<b>98</b>
<b>3  Objectifs.....</b>	<b>98</b>
<b>2<sup>ème</sup> partie : Méthodologie .....</b>	<b>99</b>
<b>Chapitre 1. Sujets étudiés .....</b>	<b>100</b>
<b>1  Étude IMAGEN.....</b>	<b>101</b>
<b>2  Suivi longitudinal et échantillon de données.....</b>	<b>101</b>
<b>Chapitre 2. Données multimodales de la structure cérébrale .....</b>	<b>103</b>
<b>1  Acquisition .....</b>	<b>105</b>
1.1 Imagerie pondérée en T1 .....	105
1.2 Imagerie de diffusion.....	105
<b>2  Prétraitement et contrôle qualité.....</b>	<b>106</b>
2.1 Imagerie pondérée en T1 .....	106
2.2 Imagerie de diffusion.....	108

3	<b>Analyse longitudinale multimodale voxel-à-voxel.....</b>	<b>109</b>
3.1	Imagerie pondérée en T1 .....	109
3.2	Imagerie de diffusion.....	117
4	<b>Analyse longitudinale des trajectoires (SVF).....</b>	<b>124</b>
4.1	Traitement longitudinal des données .....	124
4.2	Définition des régions d'intérêt.....	126
	<b>Chapitre 3. Recueil des données comportementales.....</b>	<b>128</b>
1	<b>Recueil des données pubertaires et de consommation.....</b>	<b>129</b>
1.1	Mesure de la puberté .....	129
1.2	Mesure de la consommation d'alcool.....	130
2	<b>Recueil des données de neuropsychologie .....</b>	<b>130</b>
2.1	Mesure du développement et du bien-être de l'adolescent .....	130
2.2	Mesure des points forts et des points faibles de l'adolescent.....	131
2.3	Mesure des traits de personnalité positifs de l'adolescent .....	131
	<b>Chapitre 4. Statistiques.....</b>	<b>132</b>
1	<b>Définition de l'échantillon final .....</b>	<b>133</b>
2	<b>Analyses « cerveau entier » .....</b>	<b>133</b>
2.1	Analyses VBM .....	133
2.2	Analyse TBSS .....	134
2.3	Analyse SVF en imagerie pondérée en T1 .....	134
3	<b>Modèles linéaires mixtes.....</b>	<b>137</b>
3.1	Données de neuroimagerie .....	137
3.2	Données comportementales.....	138
4	<b>Médiations causales .....</b>	<b>138</b>
	<b>3<sup>ème</sup> partie : Résultats .....</b>	<b>140</b>
	<b>Chapitre 1. Données démographiques.....</b>	<b>141</b>
1	<b>Analyse longitudinale multimodale voxel-à-voxel.....</b>	<b>142</b>
2	<b>Analyse longitudinale des trajectoires SVF .....</b>	<b>142</b>
	<b>Chapitre 2. Analyses des données de neuroimagerie.....</b>	<b>143</b>
1	<b>Étude multimodale .....</b>	<b>144</b>
1.1	Volumes et paramètres de diffusion globaux .....	144
1.2	Macrostructure.....	146
1.3	Microstructure.....	154

2  Étude des trajectoires SVF.....	158
2.1 Changements longitudinaux volumiques.....	158
2.2 Dimorphisme sexuel des trajectoires de maturation cérébrale .....	161
<b>Chapitre 3. Analyses des données comportementales .....</b>	<b>164</b>
1  Effets du sexe et de la puberté sur les changements comportementaux... 165	
1.1. Effets du sexe et de la puberté sur le développement et le bien-être de l'adolescent ....	165
1.2. Effets du sexe et de la puberté sur les points forts et les points faibles de l'adolescent	166
1.3. Effets du sexe et de la puberté sur les traits de caractère positifs de l'adolescent .....	167
2  Corrélations entre des mesures émotionnelles positives et négatives.....	168
<b>Chapitre 4. Analyses de médiation causale .....</b>	<b>169</b>
1  Médiations entre maturation macrostructurelle du système limbique et régulation émotionnelle.....	170
2  Médiations entre maturation microstructurelle du système limbique et régulation émotionnelle.....	174
<b>Discussion .....</b>	<b>175</b>
1  Résumé des résultats principaux.....	176
2  Maturation de la régulation émotionnelle et effets du sexe .....	176
2.1 Les traits de personnalité positifs.....	176
2.2 Médiation par le système limbique.....	177
3  Maturation cérébrale et effets du sexe.....	178
3.1 Maturation générale.....	178
3.2 Dimorphisme sexuel de la maturation de la macrostructure.....	180
3.3 Dimorphisme sexuel du système double.....	181
3.4 Dimorphisme sexuel de la maturation de la microstructure.....	182
3.5 Dimorphisme sexuel des trajectoires de maturation cérébrale .....	183
4  Méthodologie .....	184
4.1 Aspect longitudinal.....	184
4.2 Analyse des trajectoires .....	185
<b>Limitations.....</b>	<b>186</b>
1  Utilisation du PDS .....	187
2  Analyse longitudinale .....	187
3  Utilisation du questionnaire YSI.....	187
4  Analyses multimodales .....	188

Conclusion et Perspectives.....	189
1  Conclusion.....	190
2  Perspectives .....	191
Bibliographie .....	193
Annexes .....	210
1  Principes de l’Imagerie par Résonance Magnétique .....	211
1.1 Principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) .....	211
1.2 Relaxation des composantes de l’aimantation et écho du signal.....	213
1.3 Encodage spatial du signal RMN et contrastes .....	214
2  Critères d’inclusion, de non-inclusion et d’exclusion des participants du projet IMAGEN.....	216
3  PDS : questionnaire sur l’échelle de développement pubertaire .....	217
4  AUDIT: questionnaire sur la consommation d’alcool.....	220
5  DAWBA : version pour l’adolescent. Questions relatives à la dépression	222
6  Questionnaire sur les points forts et les points faibles .....	226
7  Questionnaire sur les attributs positifs .....	227
8  Sélection de l’échantillon pour l’étude multimodale.....	228
9  Localisation des régions d’intérêt permettant la reconstruction de la partie cingulaire du cingulum sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007).....	229
10  Localisation des régions d’intérêt permettant la reconstruction de la partie hippocampique du cingulum sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007).....	230
11  Localisation des régions d’intérêt permettant la reconstruction du faisceau unciné sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007).....	231
12  Interaction Sexe par PDS dans la substance grise et la blanche.....	232
Liste des figures.....	235
Liste des tableaux.....	242
Article soumis à Cerebral Cortex .....	244

# Liste des abréviations

**3D** : Tridimensionnel  
**AD** : *Axial Diffusivity* ou Diffusivité Axiale  
**AIC** : *Akaike Information Criterion*  
**AUDIT** : *Alcohol Use Disorders Identification Test*  
**DAWBA** : *Development And Well-Being Assessment*  
**DSM** : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux  
**FA** : *Fractional Anisotropy* ou Fraction d'Anisotropie  
**FSH**: *Follicle-Stimulating Hormone* ou hormone folliculo-stimulante  
**FSL** : FMRIB software library  
**FWE** : *Family-Wise Error*  
**GnRH** : *Gonadotrophin-Releasing Hormone* ou gonadotrophine  
**IRM** : Imagerie par résonance magnétique  
**JHU** : *Johns Hopkins University* (atlas)  
**LCR** : Liquide céphalo-rachidien  
**LH** : *Luteinizing Hormone* ou hormone lutéinisante  
**MD** : Mean Diffusivity ou Diffusivité Moyenne  
**MID** : Monetary Incentive Delay Task  
**MNI** : Montreal Neurologic Institute  
**PDS** : Pubertal Development Scale  
**PFC** : *Prefrontal Cortex* ou Cortex préfrontal  
**RD** : *Radial Diffusivity* ou Diffusivité Radiale  
**RMN** : Résonance magnétique nucléaire  
**SB** : Substance blanche  
**SDQ** : *Strengths and Difficulties Questionnaire*  
**SG** : Substance grise  
**SPM** : Statistical Parametric Mapping  
**SVF** : *Stationary Velocity Fields*  
**T** : Tesla (3T : 3 Tesla)  
**TBSS**: *Tract-Based Spatial Statistic*  
**TE** : Temps d'écho  
**TFCE**: *Threshold-free cluster enhancement*  
**TG** : Tissus Grassex  
**TPM** : *Tissue Probability Maps* ou cartes de probabilités tissulaires  
**TR** : Temps de répétition  
**VBM**: *Voxel-based Morphometry*  
**WFU**: *Wake Forest University*

# Introduction

Ce travail de thèse est consacré à l'étude en imagerie multimodale longitudinale des effets du sexe sur la maturation cérébrale au cours de l'adolescence, avec un intérêt particulier pour la maturation du système limbique. Le principal objectif est d'établir un lien entre le dimorphisme sexuel de la régulation émotionnelle et de la maturation cérébrale du système limbique.

Ce projet repose sur l'exploitation d'une base de données acquise sur des adolescents à 14 ans et suivis à 16 ans, dont les données en imagerie anatomique et de diffusion et les données comportementales ont été acquises à chaque temps.

L'adolescence est une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte qui se réfère à la maturation des comportements sociaux et cognitifs adultes (Sisk and Foster 2004). Cette période se caractérise par d'importants changements pubertaires et le passage du cerveau immature de l'enfant au cerveau mature de l'adulte (Spear 2000). L'adolescence est aussi une période où de nombreuses différences sexuelles émergent, tant au niveau cérébral que comportemental. Le genre étant un phénotype qui décrit en terme de comportement, le fait de se sentir féminin ou masculin (Belfi et al. 2014), l'étude des différences biologiques entre les filles et les garçons est définie par les effets du sexe.

La puberté, liée aux changements hormonaux, est en partie responsable du développement cérébral et cognitif (Spear 2000; Blakemore et al. 2010). Bien qu'il soit facile à quantifier et indépendant du sexe, l'âge seul n'explique que partiellement l'âge pubertaire et le décalage pubertaire différentiel entre les filles et les garçons. De ce fait, tenir compte du stade pubertaire plutôt que de l'âge semble une stratégie plus adaptée pour étudier les effets du sexe et de la maturation pendant l'adolescence.

A l'adolescence, la maturation cérébrale implique des changements anatomiques globaux et régionaux subtils, et estimer la morphologie exacte de certaines structures au cours du développement post-pubertaire est par conséquent difficile. L'effet du dimorphisme sexuel sur la maturation cérébrale n'a été que très peu exploré de façon prospective par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les effets du sexe sur la maturation macrostructurelle cérébrale ont été décrits par un volume global de substance grise suivant une courbe de maturation en « U inversé », atteignant un pic de croissance plus tôt chez les filles que chez les garçons, suivi d'une diminution volumique plus prononcée chez les filles (Giedd et al. 1999; Lenroot et al. 2007; Aubert-Broche et al. 2013). Des trajectoires de maturation régionale illustrant le dimorphisme sexuel ont également été rapportées, notamment dans le système limbique avec l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal où les filles présentent un pic de maturation plus précoce par rapport aux garçons (Goddings et al. 2014). D'un autre côté, le volume global de substance blanche suit une augmentation linéaire plus forte chez les garçons que chez les filles. De plus, le dimorphisme sexuel de la microstructure de la substance blanche, étudié avec l'imagerie par diffusion, donne des résultats moins cohérents (Tamnes et al. 2017). Certaines études ont rapporté des différences sexuelles dans la maturation de la microstructure (Schmithorst et al. 2008; Herting et al. 2012; Wang et al. 2012; Simmonds et al. 2014; Seunarine et al. 2016) tandis que d'autres études ont rapporté peu ou pas d'interaction significative entre l'âge et le sexe (Eluvathingal et al. 2007; Bava et al. 2010; Giorgio et al. 2010).

Ces informations sur le dimorphisme sexuel de la maturation cérébrale sont indispensables pour servir de références aux recherches sur la régulation émotionnelle interagissant avec le développement et dont l'évolution peut varier au décours de la puberté.

Les troubles affectifs sont aussi sensibles au dimorphisme sexuel, avec une prévalence deux fois plus importante chez les filles après l'adolescence alors que le sex-ratio est paritaire pendant l'enfance (Angold et al. 1998, 1999; Angold and Costello 2006). Les régions limbiques précédemment citées ont été impliquées dans l'hypothèse d'un « décalage développemental », suggérant que les structures sous-corticales mûrissent plus tôt que les structures corticales, conduisant au comportement stéréotypé des adolescents (Mills et al. 2014). Simmonds et al. (2014) ont constaté que les connexions fronto-temporales et limbiques (c'est-à-dire le faisceau unciné, le faisceau longitudinal supérieur et le cingulum) continuent leur maturation plus tard que la plupart des faisceaux de substance blanche qui mûrissent pendant l'enfance. Dans le cas du système limbique, ce décalage de maturation pourrait être lié à l'augmentation de la réactivité et de la sensibilité émotionnelles, augmentant ainsi le risque de développer des troubles affectifs durant l'adolescence (Casey et al. 2008).

Les recherches sur la dérégulation émotionnelle pendant l'adolescence sont fortement orientées vers la symptomatologie émotionnelle (comme la dépression, les troubles bipolaires et les troubles anxieux), plutôt que sur les traits de personnalité positifs (par exemple la générosité, la fiabilité, le sens de l'humour) liés au bien-être de l'adolescent. Ces traits de personnalité pourraient avoir un rôle protecteur sur les troubles émotionnels (Gillham et al. 2011; Vidal-Ribas et al. 2015). De même que pour la maturation cérébrale, la puberté joue un rôle important dans la dérégulation émotionnelle, avec des risques de psychopathologie accrus en cas de maturation trop précoce chez les filles ou trop tardive chez les garçons (Graber 2013).

Dans la littérature, la plupart des résultats portant sur la maturation cérébrale proviennent d'études transversales sur de grands échantillons de sujets ou avec un large écart d'âge (Koolschijn and Crone 2013; Satterthwaite et al. 2014; Menzies et al. 2015). Bien qu'informatives, les études transversales sont limitées car elles fournissent que des tendances de trajectoire, ne pouvant pas tenir compte de la variation individuelle. Les données longitudinales en imagerie nécessitent l'utilisation de méthodes adaptées pour contrôler et analyser les variations de positionnement spatial des images acquises à différents intervalles de temps. De plus, les études longitudinales actuellement existantes n'incluent pas de grands échantillons (Bava et al. 2010; Giorgio et al. 2010; Dennison et al. 2013) ni une large tranche d'âge ni de dimorphisme sexuel en raison de la non-parité de leurs échantillons (Bava et al. 2010; Giorgio et al. 2010; Lebel and Beaulieu 2011; Wierenga et al. 2014).

Ce projet a bénéficié d'une large cohorte longitudinale d'adolescents pour étudier les effets du sexe et de la puberté sur les changements cérébraux et comportementaux durant l'adolescence, à l'aide de plusieurs méthodes de recalage.

La première partie de cette thèse sera dédiée au contexte bibliographique où nous présenterons tout d'abord les notions de puberté, d'anatomie cérébrale et de régulation émotionnelle, et comment ces trois axes sont étroitement liés. Les chapitres suivants seront focalisés sur l'imagerie neuroanatomique, les effets du sexe sur le développement et la maturation cérébrale puis sur le système limbique et la régulation émotionnelle.

La deuxième partie de cette thèse exposera les sujets étudiés et les méthodes mises en œuvre pour répondre à la problématique.

Les résultats seront présentés dans une troisième partie avant d'être discutés dans une quatrième partie.

Ce projet de thèse a mené à la soumission d'un article en premier auteur dans le journal *Cerebral Cortex* : « Sex effects on structural maturation of the limbic system and outcomes on emotional regulation during adolescence ».

Une partie de l'activité de thèse a été consacrée à une collaboration avec le laboratoire Asclepios de l'INRIA à Sophia-Antipolis, plus particulièrement avec Xavier Pennec et son doctorant Mehdi Hadj-Hamou. L'intérêt de cette collaboration était d'appliquer leur méthode de recalage diffeomorphe innovante, validée sur le vieillissement, pour étudier la maturation cérébrale.

Cette collaboration a mené à la préparation d'un article, à soumettre dans NeuroImage : « Beyond Volumetry : Deformation-based Morphometry for the differential analysis of sexual dimorphism during adolescence ».

# 1<sup>ère</sup> partie : État de l'art

Chapitre 1. Puberté, cerveau et régulation émotionnelle.....	18
Chapitre 2. L'imagerie cérébrale anatomique .....	37
Chapitre 3. Maturation cérébrale et effets du sexe.....	62
Chapitre 4. Maturation de la régulation émotionnelle et effets du sexe.....	84
Chapitre 5. Hypothèses et Objectifs .....	97

# Chapitre 1. Puberté, cerveau et régulation émotionnelle

L'objectif de ce premier chapitre est de présenter la puberté, le cerveau et la régulation émotionnelle. Ces trois axes étant au cœur de ce travail de thèse, il est essentiel d'en présenter les aspects généraux afin de définir le contexte général dans lequel s'inscrit cette thèse. Chaque thématique sera approfondie dans les chapitres suivants.

<b>1  Adolescence et puberté .....</b>	<b>19</b>
1.1 L'adolescence.....	19
1.2 La puberté.....	20
1.2.1 Maturation physique corporelle.....	21
1.2.2 Maturation hormonale.....	23
1.2.3 Maturation cérébrale .....	24
<b>2  Anatomie cérébrale .....</b>	<b>24</b>
2.1 Echelle microscopique de la structure cérébrale.....	25
2.1.1 Les neurones .....	25
2.1.2 Les cellules gliales.....	26
2.2 Echelle macroscopique de la structure cérébrale.....	27
2.2.1 La substance grise.....	27
a. <i>Le néocortex et les noyaux gris centraux .....</i>	<i>27</i>
b. <i>Le système limbique .....</i>	<i>30</i>
c. <i>Le cervelet et le tronc cérébral.....</i>	<i>30</i>
2.2.2 La substance blanche.....	31
a. <i>Les fibres de projection.....</i>	<i>31</i>
b. <i>Les fibres commissurales.....</i>	<i>32</i>
c. <i>Les fibres d'association.....</i>	<i>32</i>
<b>3  La régulation émotionnelle.....</b>	<b>33</b>
3.1 Définition.....	33
3.2 Régulation émotionnelle positive.....	35
3.1 Régulation émotionnelle négative.....	36

## 1| Adolescence et puberté

L'adolescence est une période de la vie entre l'enfance et l'âge adulte où de nombreux changements opèrent, tant au niveau physique, psychologique, comportemental, social ou environnemental (Goddings et al. 2012). Historiquement, le terme adolescence est dérivé du latin *adolescere*, dont le participe présent *adolescens* signifie grandir, alors que le participe passé *adultus* signifie adulte. Ceci montre bien à quel point l'adolescence représente un tournant dans la vie de tout un chacun afin de franchir le cap de l'âge adulte. Elle représente une partie importante de la vie, où nombre de changements et de décisions impacteront à jamais le projet de vie future. C'est pourquoi l'adolescence est une période d'étude qui suscite et soulève nombre d'interrogations quant au développement de l'être humain.

Cependant, il est important de bien différencier « adolescence » et « puberté ». La puberté fait référence à la maturation hormonale alors que l'adolescence fait référence à la maturation sociale et cognitive vers l'âge adulte (Sisk and Foster 2004). Une définition précise et développée de ces deux termes permettra au lecteur d'appréhender les différences entre l'âge réel et l'âge pubertaire. Cette vision éclairée permet de bien saisir l'importance de tenir compte de l'âge pubertaire dans des études sur la maturation cérébrale et comportementale à l'adolescence.

### 1.1 L'adolescence

L'adolescence est une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte, illustrée par un processus complexe de maturation où d'importants changements biologiques apparaissent, entraînant une maturation sexuelle, une croissance pubertaire et l'activation des fonctions reproductives (Sizonenko 1989). Conceptuellement, l'adolescence est définie comme une période de transition entre la maturation sexuelle et l'acquisition des rôles et des responsabilités des adultes, commençant par des changements physiques et biologiques liés à la puberté et s'achevant avec des responsabilités sociales et sociétales (Dahl 2004). L'adolescence est communément située entre 12 et 18 ans (Spear 2000), mais aucun consensus n'a jusqu'à présent été apposé quant aux âges exacts. Des facteurs externes tels que l'environnement familial ou le status socioéconomique jouent un rôle important dans les processus de maturation.

L'adolescence est une période développementale qui reflète de nombreux paradoxes. À l'adolescence, les capacités physiques et mentales sont à leur apogée. Les jeunes ont surmonté les fragilités de l'enfance mais n'ont pas encore entamé les déclin de l'âge adulte. L'environnement social aussi change. L'adolescent passe davantage de temps avec des jeunes de son âge plutôt qu'avec des adultes et les conflits entre l'adolescent et ses parents augmentent (Casey et al. 2008). Ces changements rendent cette période à risque et à haute vulnérabilité dans la régulation des émotions. Devenir un adulte ne signifie pas simplement suivre un développement physique, cela implique aussi acquérir un certain nombre de compétences et de savoirs indispensables aux responsabilités d'adulte (Dahl 2004). L'adolescence commence par des changements physiques (la puberté) et s'achève avec les rôles adultes.

## 1.2 La puberté

La puberté n'est pas un événement indépendant mais une étape dans le développement de l'adolescent (Styne 1994; Holder and Blaustein 2014). La puberté est le processus biologique de la maturation sexuelle aboutissant à la capacité de se reproduire (Sizonenko 1987; Sisk and Foster 2004; Prentice and Williams 2013). L'âge normal du début de la puberté se situe vers 10-11 ans chez les filles (Marshall and Tanner 1969) et vers 11-12 ans chez les garçons (Marshall and Tanner 1970). Les filles et les garçons commencent et terminent leur puberté à des âges différents, les filles montrant les premiers signes de puberté avant les garçons. Les effets du sexe sur la puberté sont très forts, et se reflètent sur les processus de maturation liés à la puberté. Le processus biologique de maturation est complexe et se divise en plusieurs étapes comprenant des changements physiques et physiologiques (Dahl 2004; Holder and Blaustein 2014). Les changements somatiques et hormonaux sont présents chez les filles et les garçons (Sizonenko 1987, 1989).

### 1.2.1 Maturation physique corporelle

Les changements physiques au moment de la puberté commencent par une modification de la corpulence, incluant des changements musculaires et adipeux, ainsi que des changements dans la croissance et le métabolisme (Wheeler 1991; Dahl 2004). Les changements physiques de la maturation sexuelle se caractérisent dans un second temps avec le développement de la poitrine et de l'appareil génital chez les filles et la croissance testiculaire chez les garçons. Ces changements représentent les premiers signes de la puberté. Par la suite, les caractères sexuels secondaires se développent avec l'apparition des poils pubiens et sous les aisselles, une modification de la peau et de l'odeur corporelle ainsi que la mutation de la voix et le développement de la pilosité faciale et corporelle chez les garçons. Chez les filles, les premières règles apparaissent approximativement 2 ans après le commencement de la puberté et peuvent entraîner une prise de poids. Les poils pubiens apparaissent généralement 18-24 mois après la croissance testiculaire chez les garçons, marquant le début de la maturation sexuelle chez les adolescents masculins (Wheeler 1991). La croissance osseuse apparaît comme une caractéristique marquante de la puberté (Wheeler 1991). Les différences sexuelles dans la poussée de la croissance à l'adolescence sont à l'origine des caractéristiques du dimorphisme sexuel présent à l'âge adulte. Un résumé illustré des changements corporels est présenté à la Figure 1.

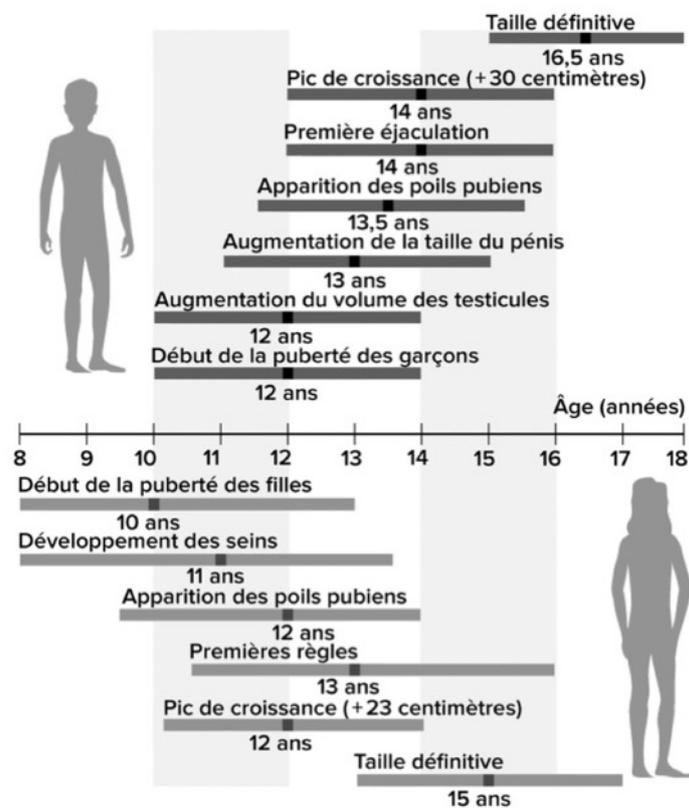


Figure 1. Illustration des changements corporels à la puberté différenciés par sexe (Boudailliez and Bovin 2016).

Des échelles de puberté ont été établies (Tanner 1962; Petersen et al. 1988) afin d'évaluer l'avancée de la puberté. Ces stades de puberté sont construits à partir d'une observation visuelle du corps, soit par l'adolescent lui-même soit par un médecin (Levivier 2013) (Figure 2). L'échelle de puberté caractérise l'âge pubertaire, à différencier de l'âge réel. En effet, le processus de puberté étant propre à chacun, deux adolescents du même âge réel peuvent diverger en âge pubertaire. De plus, l'âge pubertaire admet un dimorphisme sexuel contrairement à l'âge réel.

Ce travail de thèse s'intéressant au dimorphisme sexuel de la maturation à la puberté, l'ensemble des analyses est basé sur l'âge pubertaire au lieu de l'âge réel à l'adolescence.

Stade	Organes génitaux externe de l'homme	Pilosité faciale de l'homme	Pilosité pubienne de l'homme	Pilosité axillaire	Pilosité pubienne de la femme	Développement mammaire	
1		0					Enfance
2		+					
3		++					Puberté
4		+++					
5		+++++					Âge adulte

Figure 2. Illustration des différents stades de Tanner chez les filles et les garçons.

### 1.2.2 Maturation hormonale

La poitrine naissante (chez les filles) et la croissance testiculaire (chez les garçons) représentent les premiers signes cliniques de la maturation pubertaire gonadique à l'adolescence (Sizonenko 1987, 1989). Le premier signe endocrinien marqueur de la puberté est la production d'hormones sexuelles, régulée au niveau cérébral par l'axe pituitaire hypothalamique. Les hormones sexuelles libèrent la gonadotrophine de l'hypothalamus (*Gonadotrophin-Releasing Hormone*, GnRH), stimulant ainsi la libération des gonadotrophines de l'hypophyse (ou glande pituitaire): l'hormone lutéinisante (*Luteinizing Hormone*, LH) et l'hormone folliculo-stimulante (*Follicle-Stimulating Hormone*, FSH) (Ducharme and Collu 1982; Styne 1994; Prentice and Williams 2013). Ces deux hormones sont présentes en fortes concentrations à la naissance, mais celles-ci diminuent rapidement et restent très faibles pendant l'enfance (Prentice and Williams 2013). Au début de la puberté, la sécrétion pulsatile des gonadotrophines reprend, suivie de la production d'hormones sexuelles par les gonades (connue sous le nom de gonadarchie) – œstradiol chez les filles, testostérone chez les garçons – et la maturation de la spermatogénèse ou du follicule ovarien (Sizonenko 1987, 1989; Styne 1994; Prentice and Williams 2013). La maturation gonadique (gonadarchie) est précédée chez le nourrisson par une poussée postnatale d'hormone lutéinisante et à l'âge de 7-8 ans par une maturation surrénale appelée adrénarchie (Sizonenko 1987, 1989). Le processus de maturation hormonale est schématisé par la Figure 3.

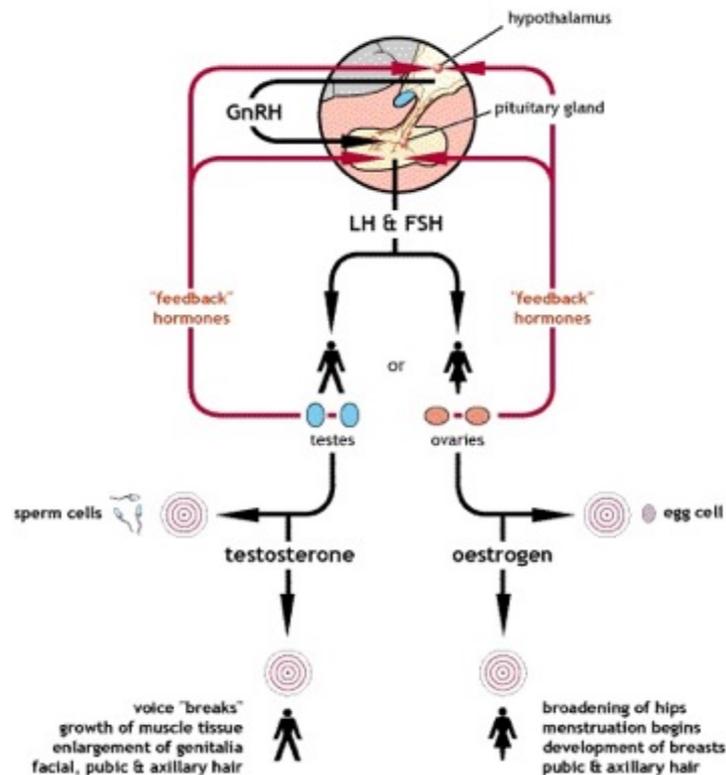


Figure 3. Illustration schématique de la régulation hormonale à la puberté.

L'hypothalamus produit les GnRH, stimulant ainsi la production de LH et FSH par la glande pituitaire. Ceci entraîne la production de la testostérone et des oestrogènes, responsables du développement des caractères sexuels secondaires.

GnRH: Gonadotrophin-Releasing Hormone;

LH: Luteinizing Hormone;

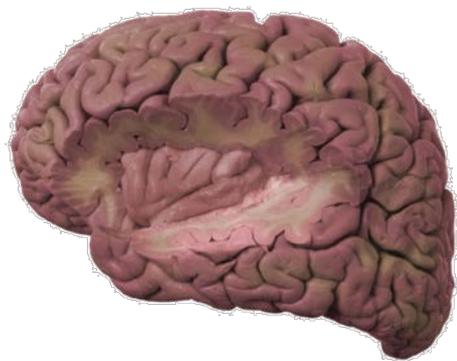
FSH: Follicle-Stimulating Hormone

### 1.2.3 Maturation cérébrale

La puberté est également une période de maturation cérébrale. Tout d'abord, certains changements dans l'anatomie cérébrale précèdent la libération hormonale pubertaire. La maturation pubertaire commence dans le cerveau, avec certains changements neuronaux engendrant la cascade hormonale au début de la puberté. Ce chamboulement hormonal a lieu en amont des changements physiques pubertaires. Dans un second temps, d'autres changements dans l'anatomie cérébrale sont la conséquence des processus pubertaires. L'augmentation de la production hormonale entraîne une réaction du système cérébral, en aval du développement corporel physique et accompagnant les niveaux hormonaux affectant le cerveau. Par la suite, certains aspects de la maturation cérébrale et du développement cognitif semblent être indépendants des processus pubertaires et continuent après la fin de la puberté (Dahl 2004). L'existence de cette maturation en trois temps – changements en amont, en aval, et puberté-dépendants – met en évidence le timing de la puberté, celui-ci créant un potentiel de dys-synchronie dans la maturation cérébrale à l'adolescence. Ceci souligne l'importance de considérer les changements puberté-spécifique dans la maturation neurocomportementale. La maturation cérébrale étant au cœur de ce travail de thèse, le chapitre 3 de cette première partie lui est entièrement dédié. Afin de mieux comprendre la maturation cérébrale, des notions de neuroanatomie méritent d'être abordées.

## 2| Anatomie cérébrale

La neuroanatomie peut s'observer à différentes échelles. On distingue l'échelle macroscopique qui concerne l'étude des grandes structures à l'œil nu (Figure 4) et l'échelle microscopique qui concerne l'étude des petites structures invisibles à l'œil nu. Un aperçu de la neuroanatomie à ces deux échelles facilitera la compréhension de la maturation cérébrale étudiée dans ce travail de thèse.



*Figure 4. Le cerveau humain est composé de dizaines de milliards de neurones et formé majoritairement de substance grise, qui émet et traite les impulsions nerveuses, et de substance blanche, qui transmet les impulsions nerveuses (extrait de (LLEDO et al. 2018)).*

## 2.1 Echelle microscopique de la structure cérébrale

À l'échelle microscopique, les éléments constitutifs du cerveau sont les neurones, les cellules gliales et les vaisseaux sanguins. Le cerveau contient des milliards de neurones, répartis localement en circuits et encore plus de cellules gliales (LLEDO et al. 2018). On estime que le cortex cérébral à lui seul contient plus de 10 000 milliards de cellules.

### 2.1.1 Les neurones

Le neurone se compose d'un corps cellulaire, des dendrites, d'un axone et de synapses (Figure 5)(Campus de neurochirurgie 2006). C'est une cellule anatomiquement et physiologiquement spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations. Le neurone isolé n'existe pas, il est intégré dans des réseaux multiples, ordonnés et hiérarchisés, chargés de recevoir ou de transmettre un signal, ou de coordonner une fonction complexe.

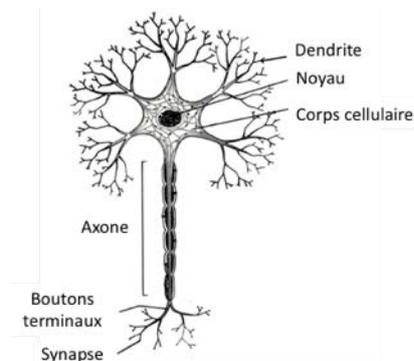


Figure 5. Illustration d'un neurone.

Comme dans toutes les cellules de notre organisme, le corps cellulaire des neurones possède un noyau unique, entouré du cytoplasme, le tout protégé par une membrane. Le cytoplasme est riche en organites, parmi lesquels l'appareil de Golgi, les mitochondries et de nombreux éléments du cytosquelette (microfilaments, neurofilaments et microtubules). Le cytosquelette neuronal détermine et maintient la morphologie du neurone. Il assure également la neurogénèse.

Les dendrites sont des prolongements courts, ramifiés et nombreux, qui s'allongent comme des antennes à partir du corps cellulaire. Cette arborisation offre ainsi une plus grande surface de contact entre les cellules nerveuses, permettant de recueillir l'information et de la transmettre au corps cellulaire.

L'axone, en général unique, est le prolongement le plus long du neurone. Il se termine par de nombreuses ramifications comparables aux dendrites, les boutons terminaux. L'axone est constitué d'une enveloppe, dans le prolongement de la membrane cellulaire et recouverte d'une gaine, et d'un cytoplasme. La gaine entourant l'axone peut être myélinique ou non (amyélinique). Les fibres myéliniques constituent la substance blanche du tissu cérébral, la myéline donnant aux fibres un aspect blanchâtre. Le transport axonal s'effectue dans les deux sens, du corps cellulaire vers l'extrémité de l'axone et inversement. Il peut être rapide (transport de l'information) ou lent (transport de substances).

Les synapses sont les zones de contact spécialisées entre les neurones. Elles assurent le transfert des signaux entre les cellules.

L'organisation des différentes parties des neurones permet de distinguer la substance grise et la substance blanche. La substance grise est formée de cellules ; la substance blanche est formée de fibres.

### 2.1.2 Les cellules gliales

Les cellules gliales constituent le tissu de soutien du système nerveux central. Elles assurent le lien avec les vaisseaux sanguins et apportent les nutriments essentiels au fonctionnement métabolique du système nerveux. Contrairement aux cellules neuronales, les cellules gliales peuvent se multiplier voire proliférer et devenir cancéreuses. Les cellules gliales se distinguent en plusieurs types : les astrocytes, les oligodendrocytes, la microglie et les cellules épendymaires. Les astrocytes sont les cellules les plus nombreuses de l'encéphale. Elles assurent le support métabolique du système nerveux. Les astrocytes constituent une barrière anatomique s'opposant à la pénétration des liquides et substrats intravasculaires. Ce sont les constituants de la barrière hémato-encéphalique. Les oligodendrocytes sont des cellules plus petites et moins nombreuses, dont le rôle principal est l'élaboration de la myéline qui entoure les axones.

Grâce à l'avènement de la technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'anatomie du cerveau a pu être appréhendée *in vivo* avec une précision submillimétrique. Cependant, les examens IRM couramment utilisés en clinique n'ont pas la résolution spatiale suffisante pour accéder précisément à l'architecture microscopique du cortex cérébral. Toutefois, l'imagerie par résonance magnétique permet une observation macroscopique de la structure cérébrale.

## 2.2 Echelle macroscopique de la structure cérébrale

À l'échelle macroscopique, le cerveau est situé dans la boîte crânienne. D'un poids moyen entre 1400 et 1800g, il est recouvert des méninges et du liquide céphalo-rachidien (LCR). Les méninges sont constituées de la dure-mère, de la pie-mère et de l'arachnoïde dont le rôle est la protection du cerveau contre les chocs et la gestion de la pression intra-crânienne.

### 2.2.1 La substance grise

Bien qu'obsolète, nous reprendrons dans cette partie la distinction de Paul MacLean en 1969 pour mettre en exergue le rôle important donné au système limbique (Somerville and Rosenfield 2013). Son concept de « cerveau triunique » est le modèle le plus célèbre permettant de considérer la structure du cerveau. Cette vision a cependant été actualisée au fur et à mesure des découvertes neuroanatomiques.

Historiquement, le cerveau triunique était basé sur l'existence de trois cerveaux distincts, apparus successivement au cours de l'évolution : le cerveau reptilien, le cerveau limbique et le néocortex (Figure 6).

Le cerveau reptilien (le plus ancien) assure les fonctions vitales de l'organisme et comprend le tronc cérébral et le cervelet. Le cerveau limbique, apparu avec les premiers mammifères, est capable de mémoriser les comportements agréables ou désagréables. Il est donc responsable des émotions et comprend l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus. Pour finir, le néocortex comprend les deux hémisphères cérébraux.

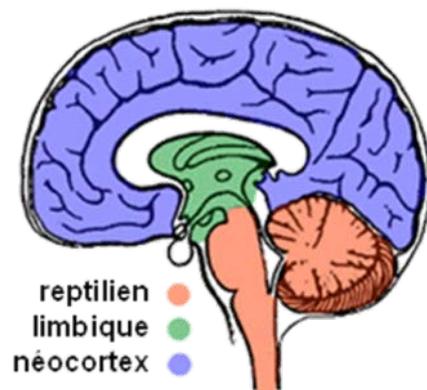


Figure 6. Illustration du cerveau triunique selon la définition de Paul MacLean en 1969.

#### a. Le néocortex et les noyaux gris centraux

Le néocortex est la couche de substance grise particulièrement développée chez les mammifères et qui forme la paroi des hémisphères cérébraux. Il contient les corps cellulaires des neurones. Du point de vue histologique, situé sous la pie-mère, le néocortex comprend six couches. En fonction des régions du cortex, les six couches corticales ont une organisation neuronale différente, ce qui en fait des régions fonctionnellement différentes (Palomero-Gallagher and Zilles 2018).

Actuellement, le terme néocortex est désuet. Avec la réorganisation de l'architecture cérébrale, on parle de cortex cérébral. Situé en superficie (6 à 10 mm d'épaisseur), il recouvre toute la surface extérieure des hémisphères et s'enfonce dans les circonvolutions en suivant les sillons. On observe seulement un tiers du cortex en superficie, les deux tiers complémentaires sont engloutis dans la profondeur des sillons. Les sillons les plus profonds (scissures) délimitent les lobes du cerveau, alors que les sillons les moins profonds délimitent les circonvolutions (ou gyrus). Les trois principaux sillons sont le sillon central (ou scissure de Rolando), le sillon latéral (ou scissure de Sylvius) et le sillon pariéto-occipital.

Les hémisphères cérébraux sont séparés par la fissure longitudinale et reliés entre eux par des faisceaux de fibres (dont le plus volumineux est le corps calleux). Ils sont divisés en quatre lobes, dont le nom dérive de l'os du crâne qui les recouvre sur la face externe (Figure 7). Le lobe frontal est situé dans la partie antérieure des hémisphères cérébraux. Il est très développé chez l'homme et est responsable d'une grande partie de son intelligence. Il est responsable de la mémoire de travail, de sélection et de contrôle, qui permettent de développer des outils cognitifs à l'œuvre dans des tâches complexes comme le raisonnement logique ou mathématique. Le lobe pariétal, symétrique, est situé dans la partie moyenne du cerveau, en arrière du sillon central, au-dessus du sillon latéral et en avant du sillon pariéto-occipital. Il contribue au guidage sensoriel du mouvement et à la perception de l'espace en encodant une représentation mentale (non sensorielle) de cet espace. Le lobe temporal, symétrique, se situe en-dessous du sillon latéral. Il est responsable de la mémoire, de l'audition et du langage (avec une dominance hémisphérique gauche pour la plupart des gens). Le lobe occipital, en arrière du sillon pariéto-occipital, occupe la partie postérieure du cerveau. Il est dédié au traitement des stimuli visuels. Dans la profondeur du sillon latéral, le lobe de l'insula est impliqué dans le contrôle du système nerveux végétatif.

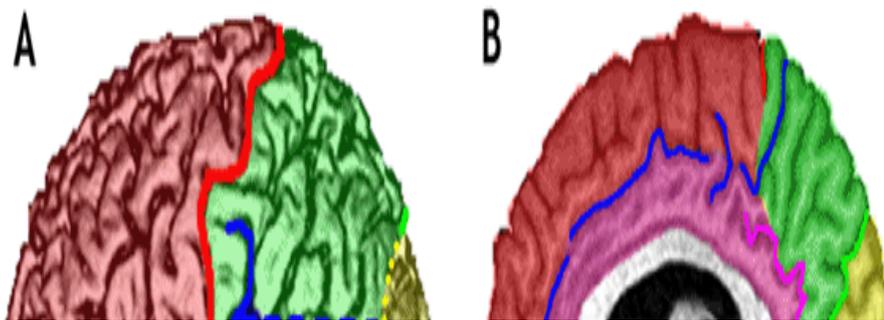


Figure 7. Description des lobes cérébraux frontal (en rouge), temporal (en bleu), pariétal (en vert), occipital (en jaune), limbique (en violet) et insulaire (en marron). A : vue latérale avec la scissure de Sylvius (ligne bleue), le sillon de Rolando (ligne rouge), le sillon occipital antérieur (ligne jaune) et l'incisure préoccipitale de Meynert (ligne rouge). B : vue médiane avec le gyrus cingulaire (en rose), le sillon cingulaire et marginale (ligne bleue), le sillon sous-pariétal (ligne violette), le sillon pariéto-occipital (ligne verte), l'encoche du sillon de Rolando (ligne rouge) (Houdé et al. 2002).

Dans la profondeur des hémisphères cérébraux, on distingue une autre zone de substance grise : les noyaux gris centraux (ou ganglions de la base) majoritairement composés du striatum, du globus pallidus et du thalamus (Figure 8). Ils désignent un réseau de structures profondes connectées au cortex et au cœur des échanges d'informations issues des régions corticales sensorielles, motrices et limbiques.

Le striatum est composé du noyau caudé et du putamen. Ce sont les centres sous-corticaux de la fonction motrice, séparés par la capsule interne. Le noyau caudé a un aspect de virgule et borde les parois du ventricule latéral.

Le globus pallidus, ou pallidum, comporte deux parties interne et externe. Il est séparé du putamen par la capsule externe et de la paroi corticale par la capsule extrême.

Le thalamus est une structure volumineuse, située dans la partie la plus profonde de l'hémisphère, de part et d'autre du III<sup>ème</sup> ventricule. Il joue un rôle d'intégration et de régulation. De nombreuses fibres connectent le thalamus au cortex et forment la corona radiata.

Toutes ces structures sont paires (une pour chaque hémisphère) dans le cerveau. Selon les sources, on rajoute parfois à cette liste le noyau accumbens, faisant partie du striatum ventral avec le bulbe olfactif (Steiner and Tseng 2010). Parfois la dénomination « noyau lenticulaire » désigne l'ensemble formé du putamen et du pallidum.

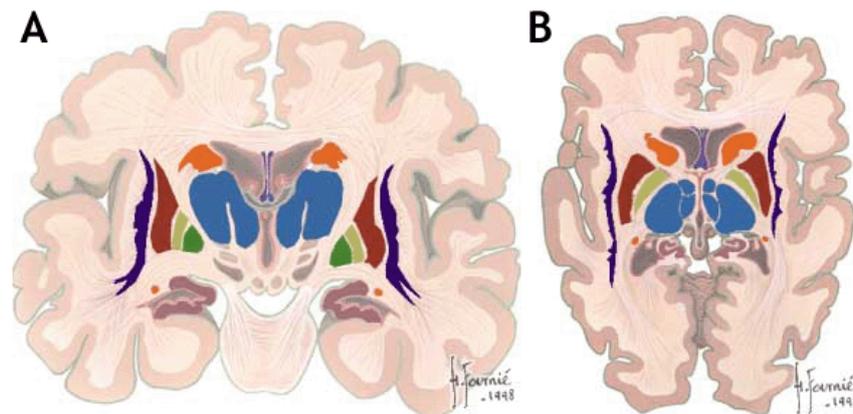


Figure 8. Représentation schématique des noyaux gris centraux sur une coupe coronale (A) et une coupe axiale (B). On y voit le thalamus (en bleu), le noyau caudé (en orange), le putamen en marron, le globus pallidus externe (en vert clair) et le globus pallidus interne (en vert foncé) (illustration de H. Fournié).

### b. Le système limbique

Depuis longtemps, la compréhension des structures responsables des émotions intrigue. Le système limbique regroupe l'anciennement dénommé lobe limbique, ainsi que certaines structures sous-corticales avec leurs connexions (Nakano Imaharu 2007). Historiquement, le système limbique était composé de « l'hypothalamus, du noyau thalamique antérieur, du gyrus cingulaire, de l'hippocampe et de leurs interconnexions, constituant un mécanisme harmonieux qui peut élaborer les fonctions de l'émotion centrale et participer à l'expression émotionnelle » (Broca 1878a). Puis, en 1937, l'anatomiste James Papez proposa l'une des théories les plus influentes sur le substrat cérébral des émotions, qui expliquait le sentiment subjectif des émotions par la circulation d'information à travers un circuit interconnectant l'hypothalamus au cortex médian. Un circuit encore aujourd'hui connu comme le circuit de Papez. En 1949, Paul MacLean fit revivre le circuit de Papez en le complexifiant. Le mot « limbique », précédemment introduit par l'anatomiste français Paul Pierre Broca pour désigner la forme en anneau de la partie médiale du cortex (du latin *limbus*, bord), a été revu par Paul MacLean en 1952, pour qui le système limbique inclut non-seulement le circuit de Papez, mais des régions comme l'amygdale, le septum et le cortex préfrontal.

Depuis, le système limbique a été redéfini à de nombreuses reprises. Au-delà de la division de l'anatomie cérébrale, il existe un certain nombre de systèmes sous-jacents entremêlés dans la substance grise et la substance blanche. Parmi eux on distingue le système limbique.

A ce jour, le système limbique est divisé en trois réseaux distincts, dont le réseau temporo-amygdala-orbitofrontal (connecté par le faisceau unciné). Ce réseau est dédié à l'association entre les états émotionnels et la cognition et le comportement (Mesulam 2000). Des altérations de ce réseau ont été mises en évidence dans les troubles émotionnels (Catani et al. 2013).

Le système limbique est reconnu pour jouer un rôle dans la régulation des émotions (Mesulam 2000), c'est pourquoi il sera détaillé dans le chapitre 4.

### c. Le cervelet et le tronc cérébral

Le cervelet est situé, comme le tronc cérébral, dans la fosse postérieure et séparé du cerveau par la tente du cervelet. Il est formé de deux hémisphères cérébelleux (droit et gauche) réunis par le vermis et reliés au tronc cérébral par les pédoncules cérébraux. La configuration interne du cervelet est comparable à celle du cerveau. La substance grise forme l'écorce du cervelet tandis que la substance blanche forme la partie centrale, avec, au centre, les noyaux dentelés du cervelet (noyaux gris).

Le tronc cérébral est la structure centrale de l'encéphale, située au niveau de la fosse postérieure entre le cerveau et la moelle épinière. Il comporte le mésencéphale, la protubérance annulaire et le bulbe rachidien.

### 2.2.2 La substance blanche

Les connexions entre les différentes régions du cerveau sont effectives grâce à la présence de fibres blanches, réunies en faisceaux, qui permettent à l'information de circuler aussi bien à l'intérieur d'un hémisphère qu'entre les deux hémisphères. Ces connexions sont en général réciproques, c'est-à-dire que l'information circule dans les deux sens. Toutes les fibres du cortex s'entrecroisent et forment la corona radiata, en position sous-corticale, au-dessus des noyaux gris centraux.

La substance blanche se subdivise en amas de fibres nerveuses qui peuvent être classés en trois catégories : les fibres de projection qui relient le cortex aux noyaux gris centraux, au thalamus, au cervelet et au tronc cérébral ; les fibres commissurales qui relient les deux hémisphères ; et les fibres d'association qui relient des régions au sein d'un même hémisphère (Figure 9).

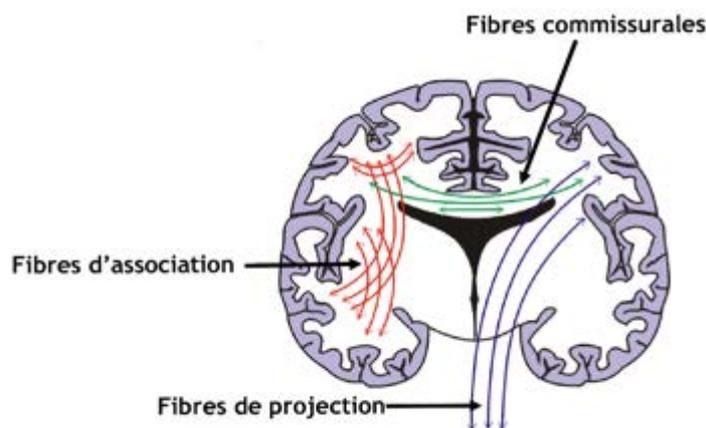


Figure 9. Représentation schématique des faisceaux de la substance blanche avec en rouge les faisceaux d'association (intra-hémisphérique), en vert les fibres commissurales (inter-hémisphérique) et en violet les fibres de projection.

#### a. Les fibres de projection

Les fibres de projection sont les fibres qui établissent un lien entre le cortex et les structures sous-corticales (noyaux gris centraux et thalamus). Ces fibres prennent leur origine dans les cellules nerveuses du cortex et se projettent dans les régions sous-corticales en formant la couronne rayonnante (corona radiata) ainsi que trois capsules (ou faisceaux) : la capsule interne, la capsule externe et la capsule extrême. Les fibres cortico-basales, qui relient le cortex aux noyaux gris centraux, forment des boucles qui relient le cortex au striatum, puis le striatum au pallidum, puis le pallidum au thalamus, avant de rejoindre le cortex.

### **b. Les fibres commissurales**

Les fibres commissurales ont pour rôle de relier les deux hémisphères entre eux et sont composées du corps calleux et des commissures antérieure et postérieure (Malherbe 2012). Le corps calleux est composé d'environ 300 millions de fibres, ce qui en fait la commissure la plus importante du cortex. Au sein des régions sous-corticales, la commissure postérieure associe le thalamus aux noyaux à prédominance fonctionnelle motrice. Enfin, la commissure antérieure connecte les deux lobes temporaux, les bulbes olfactifs et les régions olfactives. La commissure antérieure et la commissure postérieure sont des commissures inter-hémisphériques servant de repères anatomiques.

### **c. Les fibres d'association**

Les fibres d'association sont plus ou moins longues en fonction des régions qu'elles associent au sein d'un même hémisphère, et croisent toutes des fibres de projection ou commissurales (Malherbe 2012). Les plus petites fibres d'association, de par leur taille sont également appelées fibres en « U » (ou fibres courtes) et relient des régions corticales voisines au sein d'un même lobe ou de deux lobes voisins. Les longs faisceaux d'association qui relient des lobes différents sont au nombre de six : le cingulum, le faisceau arqué (ou faisceau longitudinal supérieur), le faisceau longitudinal inférieur, le faisceau fronto-occipital supérieur (ou faisceau sous-calleux), le faisceau unciné et le faisceau fronto-occipital inférieur. D'autres faisceaux existent comme les cinq faisceaux qui assurent les connexions entre les différentes faces du lobe occipital, ou encore les faisceaux du lobe frontal (moins nombreux).

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous intéresserons principalement aux fibres d'associations, et particulièrement au cingulum et au faisceau unciné (appartenant au système limbique).

### 3| La régulation émotionnelle

Avec la mise en place du circuit des émotions, James Papez introduit le terme « émotion » sous deux aspects : une manière d'agir et une manière de ressentir (Papez 1995). La première désigne l'expression émotionnelle alors que la deuxième désigne l'expérience émotionnelle ou un sentiment subjectif. Les émotions ont longtemps été considérées comme des phénomènes perturbant la raison, elles sont cependant cruciales et indispensables à notre survie et à notre adaptation (Mikolajczak et al. 2014). Par exemple, le ressenti émotionnel joue un rôle important dans les fonctions cognitives (Korb 2014). Ainsi des réactions affectives privées de tout contrôle peuvent rapidement devenir néfastes à l'équilibre psychologique.

L'aspect fonctionnel des émotions suscite souvent l'intérêt commun. Or force est de constater que la vie quotidienne regorge d'émotions dysfonctionnelles. La colère, par exemple, peut conduire à dire des choses que l'on regrette par la suite, la jalousie risque de provoquer un comportement possessif et un excès d'enthousiasme peut amener un individu à acquérir un bien qui dépasse son budget. Pour cela, maîtriser ses affects est une faculté dont nous acquérons les fondamentaux pendant l'enfance, mais qui peut être bouleversée au moment de la puberté.

Mais pourquoi a-t-on besoin de réguler nos émotions ? De façon naturelle, la première hypothèse qui vient à l'esprit pour expliquer la régulation émotionnelle est qu'il serait dans la nature humaine de rechercher le ressenti de bonheur (Korb 2014). Ainsi, diminuer le ressenti d'émotions négatives servirait à nous faire sentir mieux. De ce fait, la recherche du bien-être est une des raisons de la régulation émotionnelle.

#### 3.1 Définition

Depuis plusieurs décennies, la régulation des états affectifs suscite beaucoup d'intérêt de la part de la psychologie des émotions (Delelis et al. 2011). Cependant, la variabilité des terminologies complexifie la définition. Ainsi, on distingue par exemple la régulation des affects, la régulation des humeurs (Thompson 1994) ou la régulation des émotions (Gross and Thompson 2007). La régulation émotionnelle peut être définie comme la façon dont les individus influencent l'émergence, l'évolution et le ressenti de leurs émotions (Carl et al. 2013). Ainsi elle a pour objectif l'inhibition, l'accentuation ou le maintien d'un état émotionnel quelle que soit sa prévalence (Gross et al. 2006).

La recherche sur la régulation émotionnelle s'est souvent concentrée sur la façon dont les personnes réagissent aux émotions (Thayer et al. 1994). Ces réactions sont souvent examinées indépendamment des processus de la régulation émotionnelle. Les capacités d'un individu à évaluer et à modifier ses réactions émotionnelles pour atteindre ses objectifs représentent ses compétences de régulation émotionnelle (Thompson 1994).

Gross (1998) fut l'un des pionniers à proposer un modèle dynamique de génération et de régulation émotionnelle, partant de l'émergence d'une situation (provoquant un ressenti émotionnel) à la réaction en réponse de cette émotion (Figure 10). Le processus débute par (1) la sélection de la situation, permettant d'orienter et de façonner le traitement de la réponse émotionnelle. Face à cette situation émergente, l'individu peut vouloir (2) la modifier de manière à influencer l'impact émotionnel et (3) de limiter ses impacts en modulant et en concentrant son attention. Afin d'attribuer une émotion à une situation, il est nécessaire d'y mettre un sens. L'interprétation de la situation dépend de plusieurs variables comme l'intensité, la valence et la qualité. (4) La manipulation de ces informations entraîne l'apparition de l'état émotionnel. La dernière étape consiste à (5) moduler la réponse, celle-ci impactant la personnalité (et ses troubles associés).

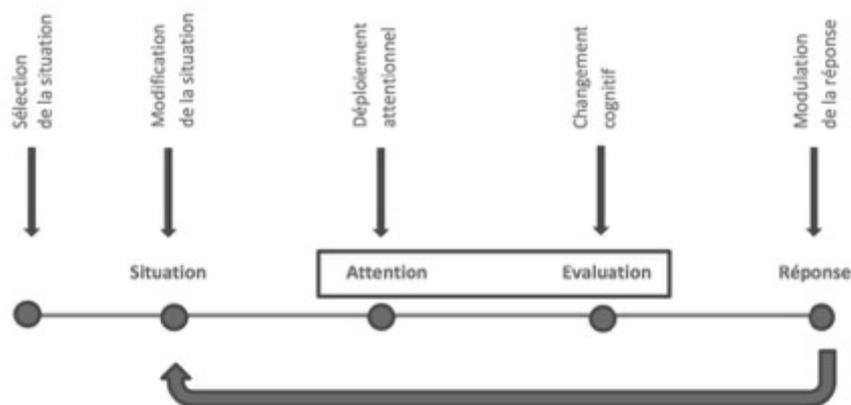


Figure 10. Modèle séquentiel de la régulation émotionnelle (Gross 1998).

Ces cinq modes de régulation peuvent être automatiques ou contrôlés, conscients ou non (Gross et al. 2006). La principale fonction de la régulation émotionnelle est le maintien ou la modification de l'intensité, la durée et la valence d'une émotion, et ainsi son rôle adaptatif. La balance entre l'automatisme et le contrôle des stratégies de régulation émotionnelle dépend non seulement des capacités de l'individu mais aussi du contexte social et environnemental. Les mécanismes de régulation seront ainsi différents pour un même individu en fonction de son âge et du contexte global dans lequel il se trouve.

Le modèle initialement proposé par Gross (1998) a été revu à maintes reprises. Dans une version plus récente, Gross and Thompson (2007) ont reconnu que la génération des émotions est un processus en continu, et non une étape. Dans ce contexte, la génération et la régulation émotionnelles sont des processus imbriqués. Le changement cognitif défini par la modification de l'évaluation de l'information émotionnelle est influencé par les émotions précédentes et influence les émotions ultérieures. Ces processus d'évaluation peuvent augmenter ou diminuer l'émotivité positive.

La régulation des émotions intervient quotidiennement dans la vie de tout un chacun, et les interactions entre les émotions positives et les émotions négatives sont des phénomènes relativement complexes (Carl et al. 2013).

### 3.2 Régulation émotionnelle positive

D'un point de vue de la terminologie, les émotions positives concernent des états émotionnels positifs comme par exemple la joie. L'émotivité positive fait référence à un trait de caractère qui représente la capacité à ressentir des émotions positives (Soskin et al. 2012). Derrière ce terme, plusieurs dérivées reflètent l'émotivité positive telles que l'affectivité positive, l'extraversion ou l'activation comportementale (Brown 2007).

Malgré l'importance de la régulation émotionnelle sur la santé et le bien-être, les troubles émotionnels sont liés aux troubles de la régulation émotionnelle positive (Carl et al. 2013). En effet la régulation émotionnelle positive a des répercussions sur la manière d'appréhender les troubles émotionnels. Certaines études cliniques suggèrent que des perturbations de l'émotivité positive (tels que des excès ou des déficits des émotions positives), rendraient les adolescents vulnérables aux troubles affectifs (Brown and Barlow 2009; Gruber 2011). Dans la dépression par exemple, l'initiation de la régulation émotionnelle se caractérise par une diminution de la participation aux activités positives et aux contacts sociaux. A l'inverse, les troubles bipolaires sont associés à une augmentation de l'envie et de la motivation à la sociabilisation. Les troubles d'anxiété généralisés reflètent quant à eux une appréhension liée à l'expérience d'émotions positives (Turk et al. 2005).

De ce fait, des altérations dans la régulation émotionnelle positive, contribuant à des perturbations de l'émotivité positive, peuvent être des facteurs de risque dans l'apparition et l'évolution de ces troubles.

Un moyen d'évaluer la régulation émotionnelle réside dans l'évaluation des forces et des responsabilités, reflétant ainsi les traits de personnalité. La prise en compte des forces soutient la régulation psychosociale peut aider à la mise en œuvre d'un traitement en cas de troubles pathologiques. Une étude a démontré que la résilience des traits de personnalité positifs pendant l'adolescence diminue les risques de problèmes de santé mentale à l'âge adulte ([Bromley et al. 2006](#)).

En plus d'être impliquée dans les symptômes des troubles émotionnels, l'émotivité positive semble avoir des effets bénéfiques et généralisés sur la santé et le bien-être (Tugade et al. 2004; Moskowitz et al. 2008; Dockray and Steptoe 2010). Des études suggèrent que les caractéristiques comportementales des émotions positives sont distinctes de celles des émotions négatives, et méritent donc une attention séparée (Garland et al. 2010).

### 3.1 Régulation émotionnelle négative

Des difficultés dans la régulation des émotions peuvent aboutir à des pathologies liées aux troubles affectifs. Cependant, il faut bien prendre conscience que les troubles émotionnels ne sont pas forcément dus à une dérégulation émotionnelle mais peuvent également être causés par un trouble dans la génération des émotions.

Les troubles affectifs regroupent les troubles émotionnels, et en particulier la dépression (Graber, 2013; Paus et al., 2008). Les personnes atteintes de tels troubles ont tendance à ressentir leurs émotions négatives comme étant écrasantes et incontrôlables, et manquent souvent des capacités nécessaires pour gérer et réguler ces expériences émotionnelles intenses (Fairholme et al. 2009).

## Chapitre 2. L'imagerie cérébrale anatomique

Dans le premier chapitre, nous avons décrit l'anatomie du cerveau ainsi que les différentes fonctions associées à chacune des structures.

Différentes techniques d'observation du cerveau ont vu le jour au cours du XX<sup>e</sup> siècle, permettant de répondre aux limitations de la dissection post-mortem qui était jusqu'alors le seul moyen d'étude du cerveau. On note une hétérogénéité dans les études post-mortem puisque la majorité proviennent d'autopsies (Pakkenburg et Voigt, 1964). Certains paramètres sont fortement variables tels que le mode de conservation du corps après la mort ou la cause du décès, facteurs influençant la taille du cerveau une fois extrait de sa boîte crânienne (Allen, Damasio, et Grabowski 2002). De nombreuses limitations telles que la possibilité d'étude sur un cerveau uniquement suivant une direction de coupe ou la difficulté d'obtenir un nombre important de cerveaux sains empêchent d'approfondir les investigations. L'avènement des techniques d'imagerie in vivo a permis de lever ces limitations et de mieux contrôler l'homogénéité des études. Ceci a ouvert la voie à de nouvelles perspectives de recherche, notamment au travers de la construction d'atlas anatomiques. Les techniques d'imagerie principalement utilisées pour observer les structures anatomiques ont été tout d'abord le scanner X (ou tomодensitométrie, TDM) et ensuite l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'imagerie par résonance magnétique utilise des propriétés physiques particulières des noyaux (en particulier celui de l'hydrogène) en présence d'un champ magnétique. Cette technique, qui a l'avantage de ne pas utiliser de rayons ionisants, permet une résolution spatiale millimétrique et permet d'étudier l'architecture macro- et micro-structurelle du cerveau grâce entre autres aux pondérations en T1 et de diffusion.

Les principes de l'IRM sont détaillés en Annexe 1|

<b>1 </b>	<b>Imagerie pondérée en T1 : observation de la macrostructure cérébrale.....</b>	<b>39</b>
1.1	Principes de l'imagerie pondérée en T1.....	39
1.2	Limitations de l'imagerie pondérée en T1.....	40
<b>2 </b>	<b>Imagerie de diffusion : observation de la microstructure cérébrale.....</b>	<b>41</b>
2.1	Principes de l'imagerie de diffusion.....	41
2.2	Tenseurs de diffusion.....	43
2.3	Tractographie.....	45
2.4	Limitations de l'imagerie de diffusion.....	45
<b>3 </b>	<b>Traitements et analyses des images de la structure cérébrale.....</b>	<b>46</b>
3.1	Recalage et atlas.....	46
3.1.1	Recalage des images.....	46
a.	<i>Recalage linéaire</i> .....	47
b.	<i>Recalage non-linéaire</i> .....	47
3.1.2	Atlas de référence.....	48
3.2	Traitements des images pondérées en T1.....	50
3.2.1	Voxel-Based Morphometry (VBM).....	50
a.	<i>La normalisation</i> .....	50
b.	<i>La segmentation</i> .....	51
c.	<i>La modulation</i> .....	52
d.	<i>Le filtrage</i> .....	52
3.2.2	Deformation/Tensor-Based Morphometry (DBM/TBM).....	53
3.3	Traitements des images de diffusion.....	54
3.3.1	Analyse des tracts de diffusion (TBSS).....	54
3.4	Analyses statistiques voxel à voxel.....	55
3.4.1	Analyses univariées et multivariées.....	55
3.4.2	Comparaisons multiples.....	56
3.4.3	Analyses paramétriques et non-paramétriques.....	56
<b>4 </b>	<b>Approche longitudinale.....</b>	<b>56</b>
4.1	De l'effet de groupe à l'approche individuelle.....	57
4.1.1	Description des différentes approches.....	57
4.1.2	Reproductibilité des mesures répétées.....	58
4.1.3	Apports de l'approche individuelle.....	58
4.2	Neuroimagerie longitudinale.....	59
4.2.1	Analyses statistiques longitudinales.....	59
4.2.2	Processus de traitement longitudinal des images.....	60

## 1| Imagerie pondérée en T1 : observation de la macrostructure cérébrale

L'imagerie pondérée en T1 en clinique et en recherche permet d'obtenir avec une séquence relativement courte (env. 10 min) une image de l'anatomie cérébrale avec une résolution quasi-millimétrique et présentant un fort contraste entre substance grise, substance blanche et liquide céphalo-rachidien.

### 1.1 Principes de l'imagerie pondérée en T1

Le principe de l'imagerie pondérée en T1 est d'utiliser des temps d'écho TE et temps de répétition TR relativement courts. Le TR court ne laisse pas le temps aux tissus d'effectuer la repousse longitudinale. Le TE court permet de mesurer presque instantanément la différence d'amplitude due à la relaxation longitudinale T1. Le choix de ces paramètres permet de mettre en évidence les différences des temps de relaxation T1 entre les différents tissus de façon plus discriminante (Figure 11).

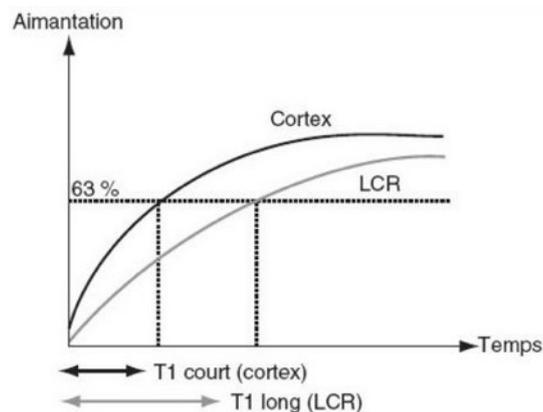


Figure 11. Courbe exponentielle de repousse de l'aimantation longitudinale en fonction des tissus.

Dans notre étude, nous utilisons une acquisition T1 3D avec un TR=2300 ms et un TE= 2.93 ms.

L'imagerie pondérée en T1 est dite imagerie « anatomique », car elle permet de visualiser l'anatomie cérébrale. Le contraste est une variable déterminante pour la segmentation par classe de tissus, en particulier pour la substance grise (cortex cérébral et structures sous-corticales) et la substance blanche.

## 1.2 Limitations de l'imagerie pondérée en T1

La résolution quasi millimétrique des images pondérées en T1 (dans notre étude,  $1.1 \times 1.1 \times 1.1$  mm) utilisées en routine clinique et en recherche permet d'obtenir des informations sur la morphologie cérébrale. Ce type de séquence permet la distinction entre les différents tissus cérébraux à un niveau macroscopique, tout particulièrement entre la substance grise et blanche. Le lien entre ce contraste T1 et la microstructure cellulaire et tissulaire sous-jacente (densité neuronale, taille des cellules, myélinisation) n'est pas précisément connu. Bien que le signal T1 dépende de la cyto- et de la myélo-architecture permettant une étude morphométrique par la distinction des différents tissus cérébraux, il ne permet cependant pas d'aller au niveau microscopique (Eickhoff et al. 2005).

## 2| Imagerie de diffusion : observation de la microstructure cérébrale

L'IRM pondérée en diffusion a vu le jour en France plus récemment : en 1984, Denis Le Bihan a développé cette technique, avec initialement l'objectif de différencier les tumeurs hépatiques des angiomes. Les premiers essais dans cette indication étant peu satisfaisants, il s'est tourné vers des applications neurologiques. En collaboration avec Robert Turner, l'IRM pondérée en diffusion cérébrale est ainsi développée, dont l'une des premières applications est l'ischémie cérébrale (Moseley et al. 1990).

### 2.1 Principes de l'imagerie de diffusion

Le principe de l'imagerie de diffusion est d'utiliser la diffusion de l'eau, ou plus précisément la perte de signal due à la diffusion de l'eau, pour sonder l'architecture tissulaire microstructurale de la matière blanche (Le Bihan and Breton 1985).

Le mouvement aléatoire des molécules d'eau dans le cerveau est exploité pour mesurer la diffusivité et analyser la microstructure. On distingue la diffusion libre, la diffusion restreinte isotrope (dans toutes les directions de l'espace) et la diffusion restreinte anisotrope (de façon préférentielle dans une direction donnée) (Figure 12).

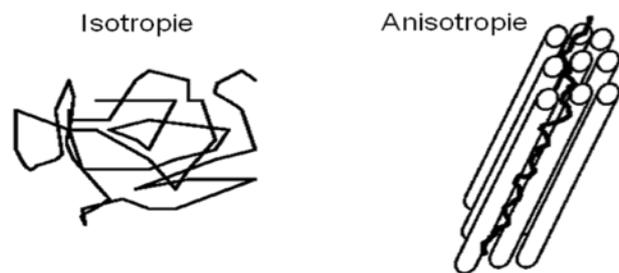


Figure 12. Représentation de l'isotropie/anisotropie de la diffusion

L'imagerie de diffusion permet d'observer la diffusion anisotrope, c'est-à-dire d'observer le mouvement de l'eau cohérent à l'intérieur des tissus, contraint par les barrières naturelles et suivant une certaine direction (Figure 13).

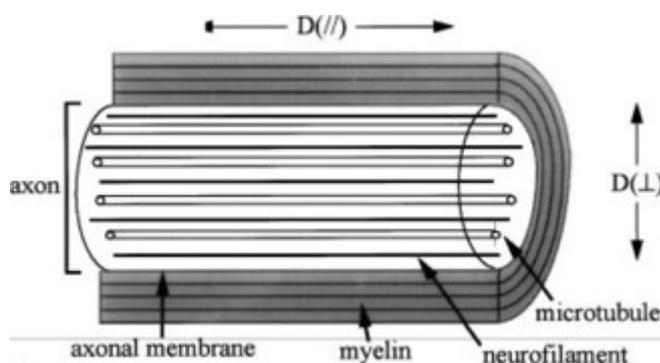


Figure 13. Coupe longitudinale d'un axone

Les barrières naturelles comme les membranes cellulaires et les gaines de myéline empêchent la diffusion de l'eau de manière anarchique (Tamnes et al. 2017). Les fibres de substance blanche sont constituées en majorité des axones myélinisés, remplis des filaments neuronaux le long de l'axe longitudinal et contribuent à l'anisotropie de la diffusion de l'eau (Mori and van Zijl 2002).

Ainsi, la diffusion de l'eau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est importante tandis qu'elle est plus faible dans la substance grise et dans la substance blanche. Le cerveau formant un réseau complexe de connexions, l'imagerie de diffusion informe sur la connectivité du cerveau non visible à l'aide d'une autre séquence d'IRM ou une autre modalité d'imagerie (Chung 2013).

La séquence IRM pondérée en diffusion permet de mesurer la différence de temps de relaxation transversale T2 associée au déplacement des protons des molécules d'eau après l'application d'un gradient de champ magnétique (gradients de diffusion). Il s'agit d'une séquence de type Echo Planar Imaging (EPI) permettant une acquisition dans un temps relativement court pour une utilisation clinique. Les gradients de diffusion sont appliqués de façon séquentielle dans différentes directions afin de sonder efficacement l'espace.

Dans notre étude, nous utilisons une acquisition EPI 2D avec 32 directions différentes.

Dans chaque direction, deux gradients courts et intenses sont appliqués. L'intensité de gradient est notée  $b$  ( $b=1300$  s/mm<sup>2</sup> dans notre étude). Ces gradients vont imprimer aux protons un déphasage de précession. Le premier gradient imprime un déphasage, tandis que le second gradient imprime un rephasage de même angle. Ainsi, les protons des molécules d'eau immobiles entre l'application des deux gradients sont déphasés par le premier gradient et rephasés par le second. En revanche, les protons des molécules d'eau qui se sont déplacées 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.

Une des premières mesures issues de l'imagerie de diffusion dans le cadre d'étude sur les tumeurs a été le coefficient de diffusion apparente (*Apparent Diffusion Coefficient*, ADC), selon l'équation de l'atténuation du signal :

$$AS = e^{-bADC} \quad (1)$$

Une acquisition d'IRM pondérée en diffusion est ainsi composée d'une image sans gradient de diffusion ( $b=0$ ) et des images pondérées en diffusion dans chacune des directions d'acquisition. Chaque image pondérée en diffusion possède donc, par rapport à l'image sans diffusion, des zones (voxels) d'atténuation du signal correspondant au déplacement des protons dans la direction mesurée (Figure 14).

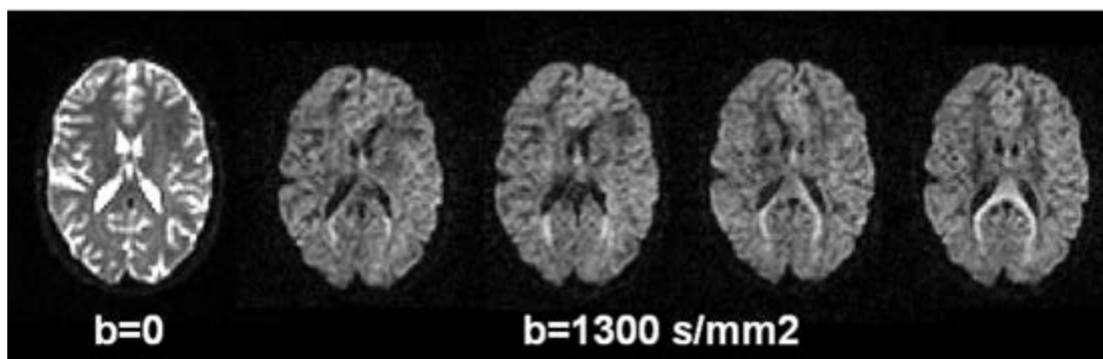


Figure 14. Images sans ( $b=0$ ) et avec pondération en diffusion (ayant des directions de gradients de diffusion différentes) d'un adolescent de notre étude (Vulser 2015). 42

## 2.2 Tenseurs de diffusion

Pour mesurer la directionnalité de la diffusion, un modèle par tenseurs a été développé à partir de l'imagerie par tenseurs de diffusion (*Diffusion Imaging Tensor*, DTI). Elle représente la technique de reconstruction standard des données de diffusion (Basser et al. 1994).

Il est possible de représenter la diffusion de l'eau dans chaque voxel sous forme de tenseur de diffusion. Dans un milieu anisotrope, le tenseur de diffusion s'apparente au coefficient de diffusion apparente (ADC) (Oppenheim et al. 2007). Ce tenseur est une matrice  $3 \times 3$  :

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (2)$$

où  $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$  et  $D_{zz}$  correspondent aux coefficients de diffusion dans les directions principales x, y et z (les trois axes du référentiel de l'IRM). La matrice est symétrique, ce qui signifie que :

$$D_{xy} = D_{yx}, D_{xz} = D_{zx} \text{ et } D_{yz} = D_{zy}$$

En changeant de repère, on se déplace dans le référentiel du tissu par diagonalisation de la matrice :

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}_{(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z})} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}_{(\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3)} \quad (3)$$

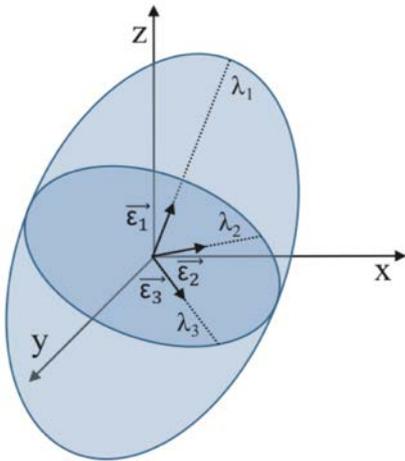


Figure 15. Représentation schématique de l'ellipsoïde formé par le tenseur de diffusion.

Les valeurs sur la diagonale  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  correspondent aux valeurs propres dans les axes du repère de diagonalisation ( $\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3$ , vecteurs propres) (Figure 15). Ces trois vecteurs forment un tenseur de diffusion qui peut être représenté sous la forme d'un ellipsoïde.

La matrice comporte six éléments indépendants, il est donc nécessaire de mesurer le signal dans au moins 6 directions pour calculer le tenseur. Plus de directions permettent un calcul des paramètres plus robuste (Jones and Basser 2004). Dans un milieu hétérogène et anisotrope, un nombre supérieur à 20 directions est nécessaire pour une estimation robuste du facteur d'anisotropie et un minimum de 30 directions pour l'estimation robuste de l'orientation du tenseur de diffusion et de la diffusivité moyenne.

A partir de ces valeurs propres, il est possible d'extraire les indices scalaires de chaque tenseur pour en résumer certaines propriétés.

La diffusivité axiale (*Axial Diffusivity*, AD) représente la diffusion parallèle, c'est-à-dire la part de la diffusion dans le voxel qui se fait dans la direction principale (celle de  $\vec{e}_1$ ). Elle est représentée par la plus grande des valeurs propres du tenseur :

$$AD = \lambda_1 \quad (4)$$

La diffusivité radiale (*Radial Diffusivity*, RD) représente la diffusion perpendiculaire à la direction principale, c'est à dire la part de la diffusion dans le voxel qui a lieu dans le plan normal à  $\vec{e}_1$ , défini par les vecteurs propres  $\vec{e}_2$  et  $\vec{e}_3$ . Elle est définie par la moyenne des deux autres valeurs propres  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  :

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (5)$$

La diffusivité moyenne (*Mean Diffusivity*, MD) indique si la diffusion est globalement élevée ou restreinte. Elle est égale à l'ADC. Elle est définie dans chaque voxel comme la moyenne des trois valeurs propres du tenseur de diffusion :

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (6)$$

La fraction d'anisotropie (*Fractional Anisotropy*, FA) mesure l'anisotropie de la diffusion dans chaque voxel. Si la FA vaut 1, cela signifie que la diffusion y est parfaitement orientée suivant un axe (celui défini par  $\vec{e}_1$ ). Si, au contraire la FA vaut 0, alors la diffusion se fera indifféremment dans toutes les directions de l'espace. Dans les voxels contenant uniquement du liquide comme le liquide céphalo-rachidien, on se rapproche de cette situation. La FA est définie par :

$$FA = \sqrt{\frac{3\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (7)$$

La FA et la MD peuvent représenter des biomarqueurs de l'intégrité de la substance blanche dans le cas de pathologies et sont fortement utilisés dans les études sur le développement de la microstructure de la substance blanche. Une atteinte de l'intégrité cellulaire se traduit par une baisse de la FA et une augmentation de la MD. De plus, la dégénérescence axonale se traduit par une baisse de l'indice AD alors que la démyélinisation entraîne une augmentation de la RD (Zhong et al. 2012).

## 2.3 Tractographie

De développement encore plus récent, la tractographie est une méthode de reconstruction des trajectoires des principaux faisceaux de fibres blanches basée sur l'imagerie pondérée en diffusion. Cette méthode permet de créer des reconstructions tridimensionnelles (3D) de faisceaux de fibres blanches à l'aide d'algorithmes permettant d'estimer les trajectoires des fibres et ainsi d'étudier de façon non invasive la connectivité cérébrale. La tractographie exploite le phénomène d'anisotropie de la substance blanche dans chaque voxel pour détecter et ainsi reconstruire le trajet d'un faisceau de fibres entre un point de départ (graine) et un point d'arrivée (cible). Deux approches existent : la tractographie déterministe et la tractographie probabiliste.

- La tractographie dite *déterministe* a pour objectif de reconstruire les trajectoires de fibres de substance blanche. Une unique direction parallèle au vecteur propre principal de diffusion est déterminée pour chaque voxel, permettant de reconstruire une trajectoire unique de la fibre (appelée *streamline*) (Jones 2010).

- A contrario, la tractographie *probabiliste* que nous utilisons dans ce travail de thèse, permet d'estimer plusieurs directions par voxel. L'objectif n'est pas ici de tracer une trajectoire unique, mais de sonder les voies neuronales en mesurant la connectivité probabiliste entre différentes régions cérébrales (Behrens et al. 2007). Des lois de probabilité sont utilisées afin d'établir la probabilité d'existence d'un faisceau reliant deux régions données : partant d'une région, le nombre de fibres atteignant la seconde est ainsi estimé.

## 2.4 Limitations de l'imagerie de diffusion

L'une des principales limites de l'imagerie en tenseur de diffusion est sa résolution spatiale limitée (dans notre étude 2.4 x 2.4 x 2.4 mm). Or, une résolution spatiale fine est cruciale pour mesurer des petites structures et atténuer les effets de volume partiel, qui surviennent lorsque plusieurs types de tissu sont moyennés dans un même voxel. Les effets de volume partiel peuvent mener à une sous-estimation de la FA et donc une mauvaise interprétation des changements spatio-temporels de la substance blanche (Cai et al. 2011). Une résolution isotrope est nécessaire en tractographie car permet d'éviter un biais d'estimation dans une direction de l'espace des faisceaux de fibres blanches.

Cette séquence étant temporelle, si le sujet bouge le signal dynamique est faussé. De plus, les éventuels mouvements du sujet entre deux appositions de gradient entraînent une perte du signal, résultant en des coupes vides dans l'image. Par ailleurs, le rapport signal/bruit étant assez faible, il est nécessaire d'effectuer des répétitions des acquisitions, allongeant ainsi la durée de la séquence. Par ailleurs, la séquence EPI présente des artefacts de susceptibilité. Un champ magnétique de l'imageur plus puissant permettrait de mesurer plus de signal, permettant ainsi d'acquérir des acquisitions plus courtes à une résolution spatiale plus fine et une meilleure pondération de diffusion (Tamnes et al. 2017).

## 3| Traitements et analyses des images de la structure cérébrale

La structure et la fonction cérébrales intriguent depuis le début du XIX<sup>ème</sup> siècle (Ashburner et al. 2003). Les avancées en neurosciences et en neuroimagerie ont depuis permis de mieux identifier les structures neuroanatomiques selon leur volume, leur forme et leurs caractéristiques tissulaires. Il s'agit de la neuroanatomie computationnelle. Les premiers outils quantitatifs permettant de mesurer des volumes étaient basés sur des régions d'intérêt tracées manuellement et largement utilisés pour évaluer la taille globale des structures cérébrales chez les individus. Or ces approches ont plusieurs limitations. La définition des régions n'étant pas automatique, elle est opérateur-dépendant et peut donc induire de nombreux biais. De plus, par manque de précision elles ne détectent pas de changements subtils. Depuis, les nouvelles approches sont automatisées, évitant ainsi le biais de l'opérateur et offrant davantage de précision. Cependant, l'étape charnière de toutes les méthodes d'anatomie computationnelle est le recalage. En effet, la structure cérébrale étant propre à chaque individu, les différences structurelles au sein d'un échantillon d'étude constituent la variabilité morphologique inter-individuelle. Le recalage permet de s'affranchir au mieux de cette variabilité.

### 3.1 Recalage et atlas

#### 3.1.1 Recalage des images

Le recalage est un outil fondamental en traitement d'images. Différents types de recalages sont identifiables (Pizzagalli 2012):

- le recalage intra-sujet, intra-modalité : même sujet, même séquence d'imagerie ;
- le recalage intra-sujet, inter-modalités : même sujet, différentes séquences d'imagerie ;
- le recalage inter-sujets, intra(inter)/modalité(s) : tous les sujets d'une étude, même (ou différentes) séquence(s) d'imagerie.

Dans notre étude longitudinale multimodale, ces trois types de recalage sont appliqués.

Recaler signifie trouver une transformation spatiale faisant correspondre les points d'une image (l'image à recaler) sur les points homologues d'une autre image (l'image cible), en admettant un certain nombre de degrés de liberté<sup>1</sup>. Les transformations sont classées en deux grandes catégories : linéaires ou non-linéaires, la première agissant à un niveau global de l'image et la deuxième à un niveau régional. Les principales transformations utilisées dans ce travail de thèse sont développées ici.

---

<sup>1</sup> Degrés de liberté : nombre de paramètres nécessaires pour décrire la transformation.

### a. Recalage linéaire

Une transformation rigide est un recalage linéaire qui préserve les distances, les lignes droites et les angles. Elle est composée d'une translation et d'une rotation dans les 3 directions de l'espace. Un recalage rigide 3D admet donc 6 degrés de liberté (3 translations + 3 rotations).

Une transformation affine est un recalage linéaire, rigide, couplé d'une composante de zoom et d'une composante de cisaillement. Un recalage affine admet donc 12 degrés de liberté (3 paramètres de translations + 3 paramètres de rotations + 3 paramètres de zoom + 3 paramètres de cisaillement) (Figure 16). Un recalage rigide n'altère pas la forme géométrique de l'image, alors qu'un recalage affine implique des changements dans la position et la forme de l'image.

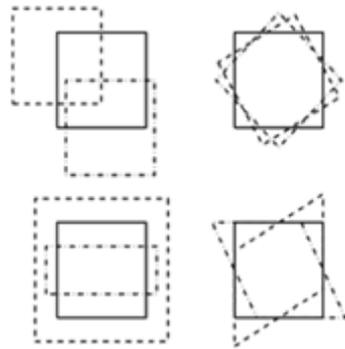


Figure 16. Paramètres de translation (haut gauche), de rotation (haut droite), de zoom (bas gauche) et de cisaillement (bas droite).

### b. Recalage non-linéaire

Parmi les recalages non-linéaires, on distingue le recalage diffeomorphe. Cette transformation consiste à paramétrer les déformations par le flot des champs de vitesse tangents stationnaires ou variant le long de la trajectoire (Lorenzi et al. 2013). L'utilisation des diffeomorphismes fournit un paramétrage mathématique enrichi pour des méthodes sophistiquées comme par exemple la création d'atlas, ainsi que pour des analyses statistiques des déformations de groupes et longitudinales. Ce type de transformation sera utilisé dans ce travail de thèse avec le logiciel SPM et l'algorithme DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra) (Ashburner 2007).

Une autre partie de ce travail de thèse exploite le recalage diffeomorphe utilisant les champs de vitesse stationnaires (*Stationary Velocity Fields*, SVF). Ce recalage est à la fois précis et robuste aux biais d'intensité (Lorenzi et al. 2013). Il permet de calculer les déterminants Jacobiens et le flot des champs de déformation à travers les surfaces, afin de mesurer précisément les changements anatomiques, aussi bien au niveau local que régional.

### 3.1.2 Atlas de référence

L'un des premiers recalages, proposé pour la neurochirurgie en 1988 (Talairach and Tournoux 1988), consiste en une transformation affine par morceaux (transformation affine locale) (Auzias 2009). Cette déformation amène tous les cerveaux dans un référentiel commun, l'atlas de Talairach, défini par un cerveau modèle sur lequel ont été segmentées diverses structures. Cette méthode, composée de 12 transformations affines, inclut les étapes suivantes (Figure 17):

- localisation de la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP) au niveau du plan inter-hémisphérique ;
- définition d'une boîte englobante dont les arêtes sont parallèles à CA-CP, qui est ensuite découpée en 12 blocs ;
- recalage de chacun de ces blocs sur le volume de l'atlas correspondant par une transformation affine.

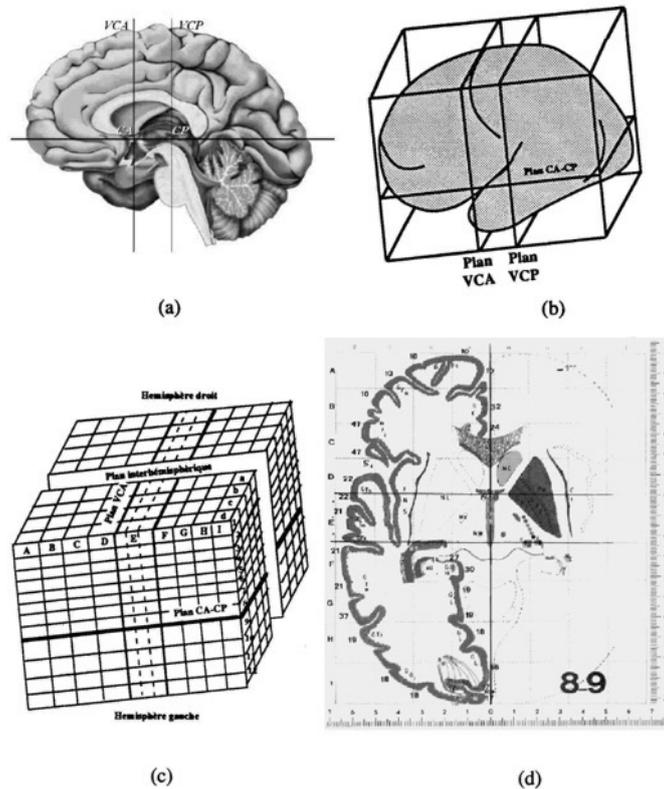


Figure 17. Principe du recalage de Talairach. (a) Localisation de la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP) au niveau du plan inter-hémisphérique, (b) définition d'une boîte englobante dont les arêtes sont parallèles à CA-CP, (c) recalage de chacun des 12 blocs sur le volume de l'atlas correspondant par une transformation affine. (d) Une planche axiale issue de l'atlas de Talairach.

Malgré de fortes limitations inhérentes à sa construction, l'atlas de Talairach a été durant plusieurs années le référentiel standard. En effet, il provient de l'étude détaillée du cerveau (et même d'un seul hémisphère) d'une femme de 60 ans. Il s'agit d'un individu unique relativement âgé, donc pas représentatif d'une population pour servir de référence à l'intégralité des études en neuroimagerie. D'autre part, cette méthode n'est pas complètement automatique car elle nécessite de fixer manuellement les commissures antérieure et postérieure définissant le plan inter-hémisphérique. Enfin, l'atlas de Talairach se présente sous la forme de schémas sur papier reproduisant des coupes espacées de 4mm, alors que les IRM anatomiques se présentent sous la forme de volumes dont la résolution spatiale est aujourd'hui de l'ordre du millimètre cube.

Plus récemment, une autre technique a été proposée au Montreal Neurological Institute (MNI) afin de s'affranchir de ces limitations (Collins 1994). Il s'agit d'une technique entièrement automatique reposant sur un recalage affine guidé par l'intensité des voxels des IRM, évitant ainsi le découpage en boîtes de la méthode de Talairach. Cette méthode a permis de construire un nouvel atlas à partir de 305 sujets, représentant mieux la population. Bien que cette méthode ne repose que sur une transformation affine globale alors que la normalisation spatiale de Talairach fait intervenir plusieurs transformations affines locales, l'atlas de Talairach et ce nouvel atlas appelé MNI305 définissent deux espaces assez proches (Figure 18A).

Actuellement, l'atlas de référence est l'atlas ICBM152, élaboré en recalant 152 sujets sains sur l'atlas MNI305 par une transformation affine globale, dans le cadre de l'International Consortium for Brain Mapping (ICBM). Ce référentiel est donc lui aussi relativement proche de celui de l'atlas de Talairach (Figure 18B-C).

Pour plus de précisions, une comparaison détaillée entre ces trois atlas est disponible (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/>).

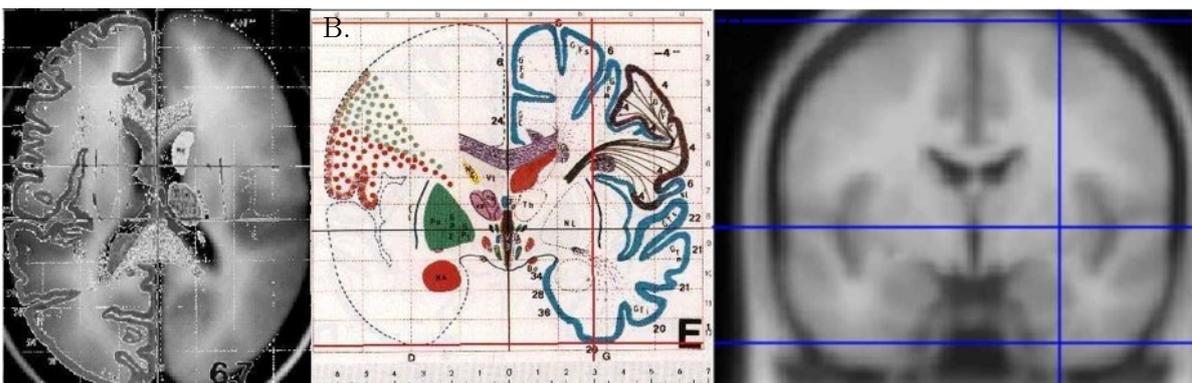


Figure 18(A) Coupe de l'atlas de Talairach superposée avec la coupe correspondante dans l'atlas MNI305 (extrait de (Collins 1994)) ; (B) Atlas de Talairach ; (C) Atlas ICBM152 (extrait de <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>). Ces deux atlas sont similaires mais pas identiques (décalage dans les lobes temporaux). Les atlas MNI305 et ICBM152 présentent un aspect flou traduisant la variabilité interindividuelle que les transformations affines globales n'ont pu compenser (Auzias 2009).

## 3.2 Traitements des images pondérées en T1

Les méthodes d'analyse « voxel-à-voxel » permettent d'étudier le cerveau entier, sans avoir à définir de région d'intérêt (Giuliani et al. 2005). Initialement conçue pour analyser l'imagerie TEP (Tomographie à Émission de Positons), elle a été détournée pour étudier les changements volumiques de substance grise dans les images pondérées en T1. Parmi ces méthodes on distingue l'analyse de la morphométrie cérébrale basée sur les images elles-mêmes, qui permet d'étudier les différences structurelles dans le cerveau en utilisant l'intensité des voxels après l'étape de normalisation (Ashburner and Friston 2000). D'un autre côté, on distingue l'analyse de la morphométrie basée sur les déformations, qui permet d'étudier les trajectoires de déformation en utilisant la normalisation comme objet d'intérêt.

D'autres techniques de morphométrie automatisées globales existent, comme par exemple la mesure de l'épaisseur corticale. Cette méthode permet d'extraire les surfaces de gris et de blanc du ruban cortical mais ne sera pas abordé dans ce chapitre.

### 3.2.1 Voxel-Based Morphometry (VBM)

La méthode VBM est très utilisée par les neuroimageurs car elle permet d'étudier les différents tissus cérébraux à l'échelle du voxel dans le cerveau entier, sans nécessité de régions d'intérêt a priori. Méthodologiquement, plusieurs étapes sont nécessaires. Les images pondérées en T1 sont normalisées dans un espace commun et segmentées en différents tissus. Ces cartes segmentées peuvent ensuite être modulées, avant d'être filtrées pour les analyses statistiques de groupes.

#### a. La normalisation

La normalisation spatiale consiste à recaler l'ensemble des images dans un espace commun (Figure 19)(Cf. Partie 1 Chapitre 2.3.1.1). La première étape de la normalisation spatiale consiste à appliquer une transformation affine afin de recaler chaque image individuelle sur un *gabarit*<sup>2</sup> (Mechelli et al. 2005). La seconde étape tient compte des différences globales non-linéaires de la forme, modélisées par une combinaison linéaire des fonctions de filtrage spatial.

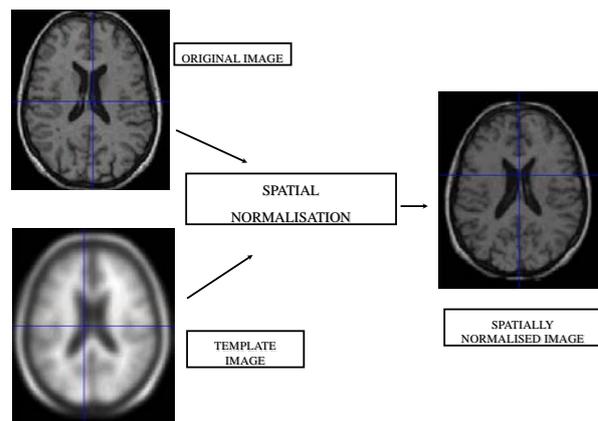


Figure 19. Normalisation spatiale d'une image originale sur un gabarit (template) (extrait de <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/> Nicola Hobbs & Marianne Novak)

<sup>2</sup> Gabarit : image moyenne d'un grand nombre d'images recalées dans le même espace stéréotaxique.

### b. La segmentation

La segmentation consiste à partitionner le cerveau selon les différentes classes de tissus, en appliquant une correction d'inhomogénéité de champ (Ashburner and Friston 2000)(Figure 20). Cette étape permet d'extraire les cartes de substance grise, de substance blanche et de liquide céphalo-rachidien (LCR) de chaque sujet.

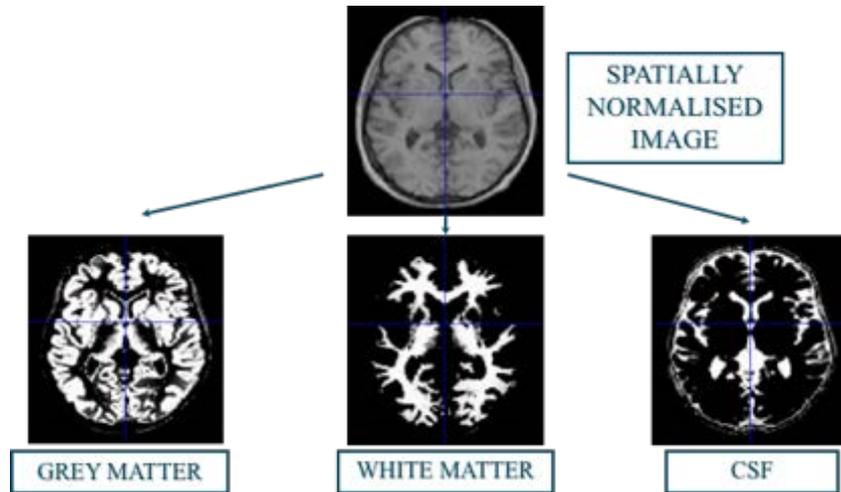


Figure 20. Segmentation d'une image en classes tissulaires (extrait de <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/> Nicola Hobbs & Marianne Novak).

Le contraste dans une image n'étant pas le même partout, il est nécessaire de corriger le biais de l'intensité pour faciliter la classification par tissu (Figure 21).

Dans un modèle génératif unifié, les étapes de segmentation, correction d'inhomogénéité et de normalisation sont réitérées jusqu'à ce que tous les critères de normalisation et de segmentation soient validés.

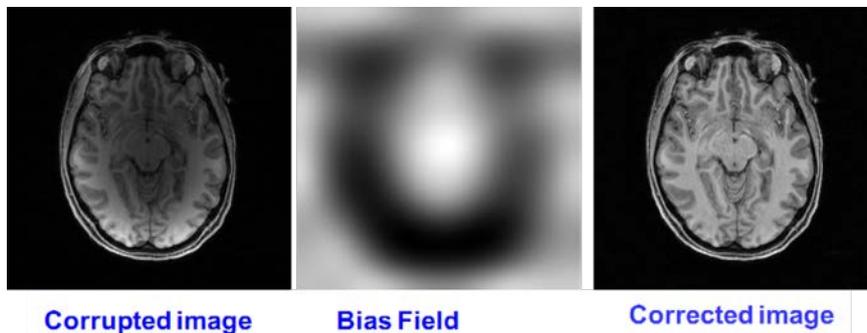


Figure 21. Correction d'inhomogénéité du champ. L'image brute (à gauche) est corrigée (à droite) (extrait de <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/> Nicola Hobbs & Marianne Novak).

### c. La modulation

La modulation permet de corriger les changements de volume dus à la normalisation spatiale non-linéaire (certaines régions peuvent augmenter alors que d'autres peuvent rétrécir) (Good et al. 2001). Il est donc nécessaire de corriger le volume de chaque tissu en multipliant les cartes segmentées par les déterminants Jacobiens issus de la normalisation spatiale (Figure 22). La modulation permet de tester des différences régionales de volume de substance grise alors que des analyses effectuées sur les cartes non modulées permettent de tester les différences régionales de concentration de substance grise par unité de volume (Ashburner and Friston 2000).

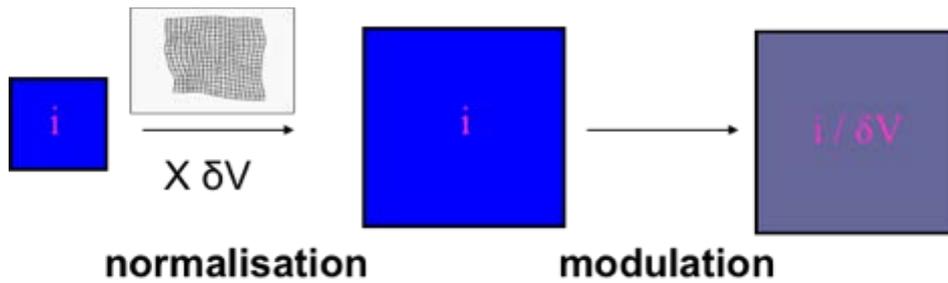


Figure 22. Modulation (extrait de <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/> Nicola Hobbs & Marianne Novak).

### d. Le filtrage

Le filtrage des images est utilisé pour moyennner la variabilité anatomique restante entre les sujets et améliorer le rapport signal sur bruit. Il permet également de s'affranchir des décalages issus de la normalisation (Good et al. 2001). Le filtrage consiste à appliquer un filtre de Gauss à l'image par une convolution, c'est-à-dire moyennner chaque voxel avec la somme pondérée de ses voisins (Figure 23). 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).

Le filtrage donne aux données une distribution plus normale (à l'aide du théorème central limite), augmentant la validité des tests statistiques paramétriques (Ashburner and Friston 2000). Typiquement, le filtrage est effectué avec une hauteur à mi-largeur entre 8 et 16 mm (Smith et al. 2006).

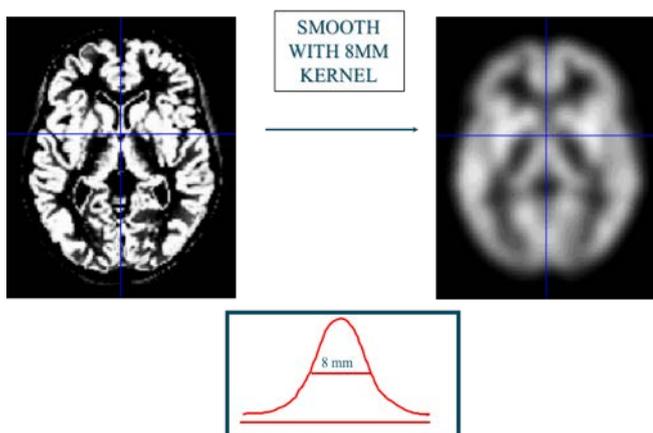


Figure 23. Filtrage (extrait de <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/> Nicola Hobbs & Marianne Novak).

### 3.2.2 *Deformation/Tensor-Based Morphometry (DBM/TBM)*

La morphométrie basée sur les déformations (*Deformation-Based Morphometry*, DBM) caractérise les changements morphologiques du cerveau en termes de déformations, estimés à l'aide d'un recalage non linéaire (Figure 24) (Ashburner et al. 1998). Elle est complémentaire à la méthode VBM, toutes deux apportant des informations en neuroanatomie computationnelle. La morphométrie basée sur les tenseurs (*Tensor-Based Morphometry*, TBM) est une méthode DBM qui utilise la dérivée première de la déformation.

Appliquée à une étude longitudinale, la méthode DBM comporte plusieurs étapes (Chung et al. 2001). La première consiste à quantifier l'évolution de la morphologie de chaque sujet en estimant la déformation longitudinale de l'individu à partir des différentes acquisitions. Il s'agit ensuite de caractériser cette évolution individuelle au sein d'un échantillon à l'aide d'une normalisation appropriée. Diverses approches DBM existent à l'heure actuelle, chacune étant associée à une méthode de recalage non-linéaire avec son propre logiciel de traitement (tels que SPM ou FreeSurfer). Or ces logiciels n'utilisent pas l'information multivariée provenant de la déformation tridimensionnelle, car cela nécessiterait d'exprimer la déformation tridimensionnelle de chaque sujet dans un espace commun (Hadj-Hamou et al. 2016). Peu d'algorithmes calculent ce transport 3D (Lorenzi and Pennec 2011) et en l'absence de cet outil, l'analyse DBM devient souvent une analyse TBM uniquement. La plupart des études utilisent donc le déterminant Jacobien de la déformation ou les régions d'intérêt segmentées.

La méthode TBM utilise les déformations élastiques automatiques pour recaler spatialement les structures corticales et sous-corticales (Hua et al. 2008). Elle permet de quantifier les contractions ou les expansions de chaque voxel à l'aide du déterminant Jacobien du champ de déformation. Une contraction représente une atrophie quand une expansion représente une croissance locale ou une dilatation. Ces changements élastiques sont ensuite affichés sur une carte avec un code couleur.

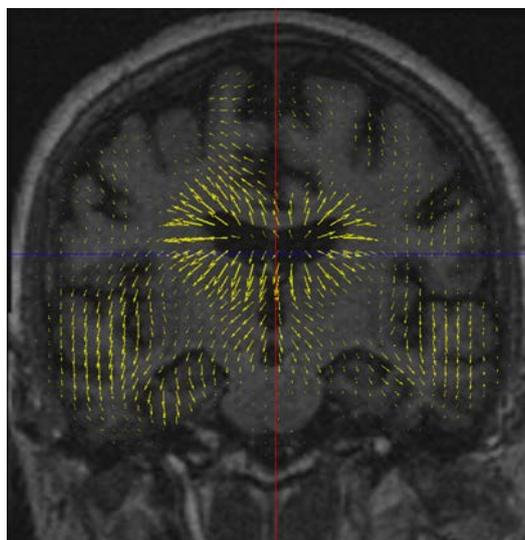


Figure 24. Illustration des champs de déformations dans une analyse DBM. Extrait de (Hadj-Hamou et al. 2016)

### 3.3 Traitements des images de diffusion

L'approche voxel à voxel peut également s'adapter aux images de diffusion afin de localiser spatialement les changements des indices de diffusion. Cependant, elle présente certaines limitations comme par exemple les problèmes liés aux volumes partiels entre substance grise et substance blanche (Smith et al. 2006).

#### 3.3.1 Analyse des tracts de diffusion (TBSS)

Plus récemment, une méthode a été mise en place pour pallier à ces limitations, basée sur les faisceaux de substance blanche (TBSS, *Tract-Based Spatial Statistics*) (Smith et al. 2006). Il s'agit d'une méthode automatique, analysant le cerveau entier sans nécessité de régions d'intérêt a priori. TBSS permet d'analyser voxel à voxel les paramètres de diffusion (FA, MD, AD et RD) au sein de la substance blanche, et ainsi d'évaluer la connectivité cérébrale.

Cette méthode a l'avantage de s'affranchir :

- du problème de volume partiel entre substance blanche et substance grise par la construction d'un squelette ne passant que par les principaux faisceaux,
- du filtrage spatial classiquement utilisé dans ce genre de méthode car les images de squelette ne présentent pas de variabilité spatiale.

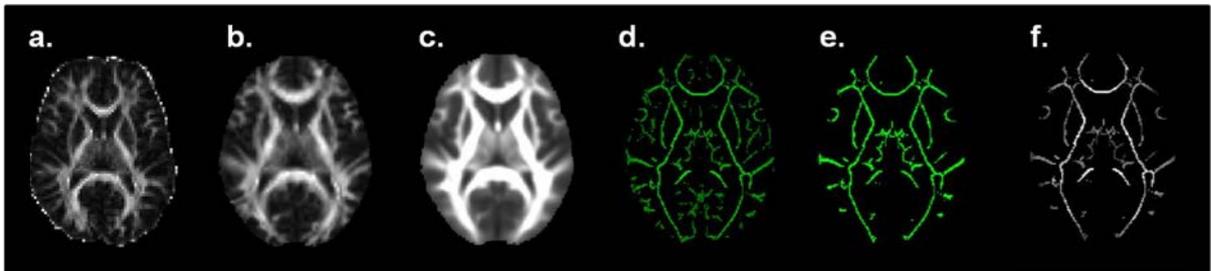


Figure 25. TBSS, les différentes étapes : a. Images de FA ; b. Images de FA alignées après normalisation ; c. Image moyenne ; d. Squelette de l'image moyenne ; e. Seuillage à 0.20 du squelette ; f. Projections des valeurs de FA (ou MD, RD, AD) sur le squelette (Vulser 2015).

La première étape consiste à aligner toutes les images de FA dans un espace commun à l'aide de transformations non-linéaires (Figure 25).

Une image moyenne de FA est ensuite générée avant de créer un squelette moyen de FA, représentant les centres de tous les faisceaux communs à tous les sujets est ensuite créé. Le squelette de FA est un ensemble de feuillets et de tubules (Figure 26).

Un seuillage est ensuite appliqué à cette image squelettisée moyenne afin de sélectionner les faisceaux principaux de substance blanche et obtenir un masque de FA représentatif de la population étudiée. Chaque image de FA est ensuite projetée sur le squelette. Cette projection est appliquée pour chaque voxel du squelette, en cherchant perpendiculairement la structure locale du squelette ayant la valeur maximum dans l'image FA du sujet.

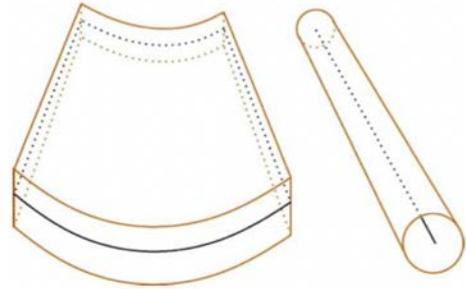


Figure 26. Exemple de feuillet et de tubule (Smith et al. 2006).

### 3.4 Analyses statistiques voxel à voxel

Dans le cadre de ce travail de thèse, les analyses voxel-à-voxel des volumes de la substance grise et de la substance blanche sont réalisées à l'aide du logiciel SPM (*Statistical Parametric Maps*, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Parallèlement, les analyses des déformations de la substance grise et de la substance blanche sont réalisées à l'aide du logiciel MedInria (<https://med.inria.fr>).

Les analyses TBSS des squelettes de FA, MD, RD et AD sont réalisées à l'aide du logiciel FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>).

La majorité des statistiques est effectuée à l'aide de modèles linéaires généraux car ils ont l'avantage d'être flexibles aux designs expérimentaux et faciles à mettre en œuvre.

#### 3.4.1 Analyses univariées et multivariées

Les analyses statistiques utilisées pour les analyses peuvent être univariées massives ou multivariées (Pinto and Sato 2016).

Les approches univariées basées sur les voxels permettent de comparer voxel-à-voxel des groupes d'images afin de déterminer si les données sont significativement différentes (Ashburner and Friston 2000). Dans notre étude multimodale, nous utilisons ce type d'analyse pour la macro- et la micro-structure puisque nous étudions les voxels du squelette de substance blanche (Smith et al. 2006). Ces analyses basées sur les voxels ne nécessitent aucune connaissance a priori car elles sont menées sur tous les voxels du cerveau indépendamment, et elles sont automatiques et reproductibles.

Les approches multivariées prennent en compte plusieurs informations simultanément. Elles évaluent par exemple la covariance entre les régions du cerveau, plutôt que de procéder voxel-à-voxel (Habeck 2010). Au niveau du voxel, ces approches peuvent être utilisées pour tester plusieurs mesures (ex : indices de diffusion) ou tester des tenseurs (ex : de diffusion ou de déformation). Le test de Hotelling  $T^2$  permet par exemple de généraliser le test de Student à une approche multivariée.

### 3.4.2 Comparaisons multiples

L'un des problèmes des analyses univariées (ou multivariées) est l'apparition de faux positifs en raison des multiples tests statistiques effectués en parallèle sur chaque voxel. Une correction pour les comparaisons multiples peut être mise en œuvre à l'échelle du voxel ou du cluster pour y remédier. 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 (*Family-Wise Error*, FWE).

Pour les analyses TBSS, la correction pour les comparaisons multiples s'applique à l'aide de la correction TFCE (*Threshold-Free Cluster Enhancement*) (Smith and Nichols 2009). La méthode TFCE, récemment développée, permet de corriger des comparaisons multiples à l'échelle du cluster sans avoir à définir sa taille statistique au préalable.

### 3.4.3 Analyses paramétriques et non-paramétriques

Les tests utilisés par les logiciels d'imagerie peuvent être paramétriques ou non-paramétriques.

Pour détecter les effets de groupe, les tests paramétriques reposent sur l'hypothèse que les effets estimés sont distribués normalement au sein de la population d'intérêt. Ce type d'analyse génère des cartes de paramètres statistiques qui représentent, avec un code couleur, les régions où la statistique est significative. Les analyses de la macrostructure réalisées dans ce travail de thèse sont paramétriques. En revanche, le squelette de la substance blanche ne suit pas une loi gaussienne. Les analyses de la microstructure sont donc non-paramétriques, c'est-à-dire indépendantes de la distribution des données. Les tests non-paramétriques utilisent des permutations afin d'augmenter leur puissance statistique et être ainsi comparables aux tests paramétriques.

## 4 | Approche longitudinale

A l'initiation d'un projet de recherche ayant une notion de répercussion dans le temps (par exemple l'effet de l'âge), plusieurs approches sont envisageables. L'investigateur peut choisir de réaliser une étude transversale, une étude longitudinale ou une étude séquentielle selon la thématique du projet.

## 4.1 De l'effet de groupe à l'approche individuelle

### 4.1.1 Description des différentes approches

Une étude transversale (Figure 27A) consiste à étudier un groupe de sujets à un instant donné et réaliser des comparaisons de groupes. Ce type d'approche est utile pour étudier une pathologie en comparant un groupe malade versus un groupe témoin sain, ou pour étudier l'effet d'un traitement en comparant un groupe traité versus un groupe sous placebo. Les approches transversales sont également utilisées pour étudier l'effet de l'âge sur une large population, par exemple en comparant un groupe d'adolescents à 14 ans avec un autre groupe à 18 ans. Cependant, un minimum d'homogénéité dans la cohorte est nécessaire afin de tenir compte de l'effet séculaire (conditions de vie des individus influençant leur développement individuel). Par exemple, des personnes ayant vécu ou non des épisodes de guerre peuvent ne pas avoir les mêmes empreintes cérébrales.

Une étude longitudinale (Figure 27B) consiste à suivre les sujets dans le temps. Chaque sujet étant son propre témoin, il est ainsi possible de s'affranchir de l'effet séculaire et de réaliser une étude sur l'effet de l'âge entre 14 et 18 ans, en recrutant les sujets à  $t_0$  à 14 ans, puis en les suivant à  $t_1$  à 16 ans puis à  $t_2$  à 18 ans.

Une étude séquentielle (Figure 27C), ou longitudinale accélérée, consiste à suivre plusieurs groupes de sujets dont les caractéristiques spécifiques se recoupent afin de simuler une importante étude longitudinale. En reprenant l'exemple de l'effet de l'âge, trois groupes sont recrutés à  $t_0$  : un groupe a 14 ans, le deuxième groupe a 16 ans et le troisième 18 ans. A  $t_1$ , le premier groupe aura 16 ans, le deuxième groupe 18 et le troisième groupe 20 ans. On peut étudier l'effet de l'âge entre 14 et 20 ans en tenant compte partiellement de l'effet sujet.

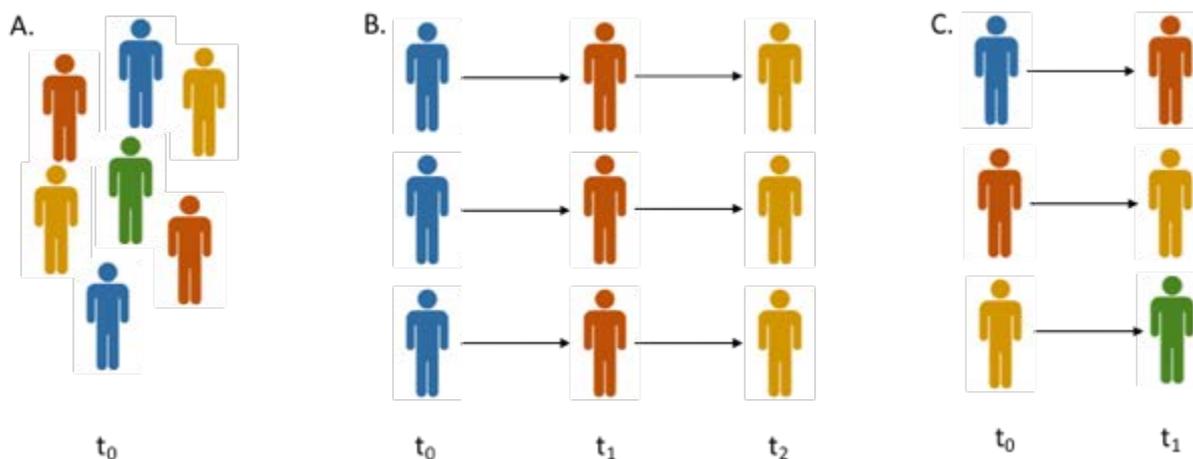


Figure 27. Illustration des différentes approches d'étude. A) étude transversale d'un groupe de sujets à un instant donné (d'âge identique ou différent selon la problématique) ; B) étude longitudinale d'un groupe de sujets (de même âge) dans le temps à 3 reprises ; C) étude séquentielle de 3 groupes de sujets (dont l'âge se recoupe dans le temps).

Les premières études réalisées à l'émergence de l'imagerie in-vivo étaient des études transversales. De ce fait, les outils créés pour analyser ces images répondent à des problématiques transversales.

Dans une étude transversale, l'ensemble des images est recalé dans un espace commun et tient compte d'une grande variabilité inter-individuelle. Le traitement longitudinal des images vise à réduire la variabilité inter-sujets en transférant l'information de déformation morphologique dans le temps (Reuter et al. 2012). Les changements anatomiques individuels étant plus petits que les variations inter-sujets, il est possible de réduire le bruit intra-sujet sans altérer la variabilité inter-individuelle. En appliquant un traitement longitudinal, on augmente la sensibilité et la fiabilité des mesures. Ceci permet de gagner en puissance de calcul et ainsi réduire la taille des effectifs nécessaires pour les analyses statistiques par rapport aux analyses transversales.

#### *4.1.2 Reproductibilité des mesures répétées*

Dans les études longitudinales, il faut faire en sorte que les différentes mesures soient effectuées dans le même cadre afin que ces mesures soient comparables et ne soit pas biaisées en fonction du temps. Dans le cas d'étude en imagerie, la reproductibilité des mesures répétées est fortement dépendante des paramètres d'acquisition (séquence et type d'imageur utilisés). Il est primordial de tenir compte de ces paramètres dans études longitudinales multi-sites, ce qui peut jouer un rôle important sur la précision et la reproductibilité des mesures effectuées sur ce type d'acquisition (Focke et al. 2011). De ce fait, il est indispensable de s'affranchir des mises à jour logicielles et des changements d'imageur dans une étude longitudinale afin de pouvoir comparer les images ensemble.

#### *4.1.3 Apports de l'approche individuelle*

La neuroimagerie permet d'analyser la progression des changements morphologiques dans le cerveau à partir de suivis temporels, afin de modéliser et de quantifier les évolutions biologiques normales ou pathologiques (Scahill et al. 2002).

Une approche transversale évalue les différences géométriques entre les sujets et recherche les différences morphologiques dans les comparaisons de groupes. Une approche longitudinale évalue les changements entre les différentes acquisitions d'un même sujet puisque celui-ci devient son propre témoin. Cette approche permet de détecter des changements subtils liés aux processus biologiques.

Cependant, le traitement des images et les analyses statistiques requièrent des modèles adaptés à une approche longitudinale.

## 4.2 Neuroimagerie longitudinale

L'analyse de données longitudinales comporte deux pans : le traitement et l'analyse statistiques. De nombreuses études longitudinales traitent toutes leurs images ensemble, comme si chaque image équivalait à un sujet, et appliquent des modèles statistiques longitudinaux adéquats par la suite. Bien que plus simple et plus rapide à effectuer, cette méthode d'analyse n'exploite pas la variabilité individuelle qu'offre l'acquisition successive de plusieurs images par sujet. On distingue donc l'analyse statistique longitudinale du traitement longitudinal approprié des images.

### 4.2.1 Analyses statistiques longitudinales

L'analyse de données longitudinales doit prendre en considération les mesures répétées, c'est-à-dire la variabilité entre les sujets, les intervalles de temps déséquilibrés entre les acquisitions ainsi que des données manquantes (Sadeghi et al. 2014). Ces arguments favorisent l'utilisation de modèles mixtes (ou modèles à effets mixtes) afin de tenir compte de l'aspect longitudinal des données. Les modèles mixtes représentent une classe de méthodes statistiques qui modélisent la corrélation des mesures d'un même individu tout en modélisant la réponse moyenne d'une population au cours du temps (Sadeghi et al. 2014).

Le modèle à effets mixtes est une extension du modèle linéaire qui tient compte de la variabilité liée aux individus. Ce modèle est composé d'une partie fixe et d'une partie aléatoire. Un modèle est dit mixte lorsqu'il y a au moins un facteur de chaque nature. Les définitions des effets fixes et des effets aléatoires sont souvent controversés (Starkweather 2010). Gelman (2005) a proposé une définition intuitive pour définir les effets fixes et aléatoires. Dans une analyse multi-niveaux, les effets fixes sont constants et identiques pour tous les groupes d'une population alors que les effets aléatoires sont variants et permettent de différencier un groupe d'un autre (Gelman 2005). En d'autres termes, la partie fixe est identique pour chaque individu et représente l'effet population. La partie aléatoire est propre à chacun des individus et traduit la variabilité liée à chaque sujet. Par exemple, le sexe est un effet fixe car on connaît toutes les valeurs pour cette variable (fille ou garçon). Ces valeurs sont indépendantes les unes des autres et ne changent (normalement) pas au cours du temps. Le stade pubertaire est un effet aléatoire car on sait qu'il varie au cours du temps.

Les modèles peuvent être linéaires ou non-linéaires. Les modèles linéaires modélisent les effets fixes selon une fonction linéaire. Les modèles non-linéaires proposent des fonctions polynomiales (Sadeghi et al. 2014). De plus, les modèles non-linéaires tendent à avoir une interprétation des résultats plus naturelle (Pinheiro and Bates 2000). L'extrapolation des données allant au-delà de l'intervalle de temps observé joue un rôle important dans la prédiction des valeurs futures.

#### 4.2.2 Processus de traitement longitudinal des images

Chaque sujet étant son propre témoin, les études longitudinales peuvent significativement s'affranchir d'une partie des effets confondants de la variabilité morphologique inter-sujets introduite dans les analyses longitudinales après traitement transversal (Reuter and Fischl 2011).

Un problème récurrent dans le traitement des images longitudinales est l'introduction d'un biais, menant à des résultats incorrects et une interprétation potentiellement fausse. Ce biais peut être introduit par un recalage d'images intra-sujet incohérent (Thompson et al. 2011). D'autres raisons peuvent également expliquer ce biais comme l'acquisition à différents temps sur différents scanners, des mises à jour logicielles de l'imageur ou des paramètres d'acquisition différents.

Le recalage intra-sujet des images est la source d'introduction de biais la plus fréquente (Reuter and Fischl 2011).

Avec l'émergence des études longitudinales au début de ce siècle, les techniques de recalage intra-sujet ont tout d'abord favorisé le recalage d'une image sur une autre (Ashburner et al. 1999; Ashburner and Ridgway 2013). Dans ce cas le recalage consiste en une transformation rigide ou affine alignant toutes les images d'un sujet sur la première image acquise (baseline)(Figure 28A). Ainsi, la première image ne subit pas de transformation alors que les autres oui.

Pour s'affranchir de ce biais, il est indispensable d'utiliser un recalage symétrique (Reuter and Fischl 2011). Plusieurs solutions ont été proposées pour s'affranchir de ce biais (Ashburner and Ridgway 2013): *i*) chaque image de chaque sujet est analysée indépendamment, c'est-à-dire transversalement (Giedd et al. 1999) ; *ii*) toutes les images d'un même sujet sont recalées entre elles (Leung et al. 2012) ; *iii*) toutes les images d'un même sujet sont recalées dans un espace « médian » (Reuter et al. 2012). Alors que la première solution révèle une forte variance entre les sujets, la deuxième méthode est computationnellement non concevable, du moins pour le recalage d'image diffeomorphe (Ashburner and Ridgway 2013). La dernière fait correspondre l'image source et l'image à recaler dans l'espace médian en permettant ainsi de s'affranchir de l'asymétrie (Reuter and Fischl 2011)(Figure 28B).

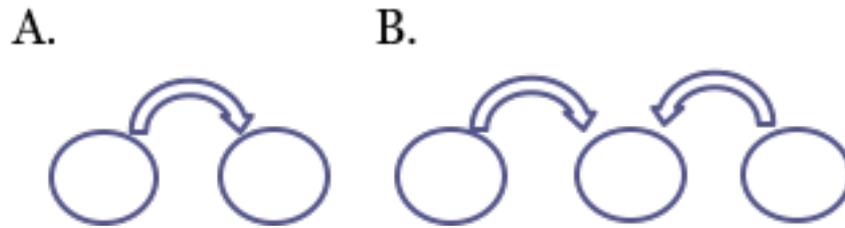


Figure 28. A) Recalage d'une image (gauche) sur l'image baseline (droite) d'un même sujet ; B) Recalage symétrique des acquisitions (droite et gauche) dans l'espace médian (milieu).

Le recalage symétrique permet également de corriger le biais dû à l'interpolation dans le traitement longitudinal. De cette manière, chaque image subit le même degré de filtrage lors de l'interpolation.

En conclusion, les données longitudinales requièrent des modèles statistiques appropriés dus à la dépendance des mesures répétées intra-sujet (Ashburner and Ridgway 2013). Au-delà des modèles statistiques, il a été reconnu que l'utilisation d'un traitement longitudinal et d'algorithmes adaptés aux données longitudinales augmentait la puissance de calcul. Par exemple, une mesure directe de la différence entre deux cerveaux s'est révélée bien plus puissante qu'une simple soustraction des deux cerveaux segmentés (Leung et al. 2012). Une interpolation performante ainsi qu'un recalage symétrique a révélé dans ce cas des résultats, précédemment masqués par une interpolation linéaire et un recalage asymétrique.

Augmenter la puissance de calcul permet également de réduire le nombre d'acquisitions requises dans le temps, et diminuer les intervalles de temps entre deux acquisitions afin de détecter des changements de plus en plus subtils.

Les études longitudinales en imagerie augmentent considérablement dans les études cliniques, puisqu'elles fournissent de l'information supplémentaire sur les trajectoires développementales comparées aux études transversales (Sadeghi et al. 2014).

## Chapitre 3. Maturation cérébrale et effets du sexe

Les premières études descriptives de l'anatomie cérébrale sont apparues au début du XIX<sup>ème</sup> siècle. La première représentation labellisée du cerveau humain a vu le jour en 1854 par Gratiolet qui utilisa des études comparatives pour distinguer les gyri suivant leur ordre d'apparition chronologique au cours du développement. Il introduisit ainsi le système de nomenclature encore utilisé aujourd'hui en nommant les lobes, dont il est le premier à avoir défini les limites.

Le cycle de la croissance cérébrale s'étend sur de nombreuses années. Les études sur les nouveau-nés, les enfants et les adolescents ont raffiné nos connaissances sur le développement cérébral normal (Hüppi et al., 1998; Pfefferbaum et al., 1994). La croissance est la plus rapide pendant la vie in utero et les premiers mois postnataux (Welker, 1990). Elle reste rapide pendant les premières années et décline brusquement à la fin de la première décennie de vie. Le cycle de la croissance est complet à l'adolescence (Caviness et al., 1996).

Après avoir brièvement abordé la formation embryonnaire et fœtale du système nerveux, le développement cérébral de l'enfant sera exposé dans la première partie de ce chapitre. Nous exposerons par la suite la maturation cérébrale à l'adolescence ainsi que son dimorphisme sexuel.

<b>1  Développement cérébral.....</b>	<b>64</b>
1.1 Développement cérébral embryonnaire .....	64
1.1.1 Formation de l'embryon .....	64
1.1.2 Formation du système nerveux et formation des régions cérébrales.....	65
1.2 Développement cérébral de l'enfant .....	66
1.2.1 Substance grise et élagage synaptique .....	67
1.2.2 Substance blanche et myélinisation .....	68
<b>2  Maturation cérébrale .....</b>	<b>69</b>
2.1 Maturation cérébrale de la macrostructure.....	69
2.1.1 Volumes globaux.....	69
a. <i>Maturation des volumes globaux.....</i>	<i>69</i>
b. <i>Effets du sexe sur la maturation globale .....</i>	<i>70</i>
2.1.2 Volumes régionaux .....	72
a. <i>Maturation corticale et sous-corticale .....</i>	<i>72</i>
b. <i>Effets du sexe sur la maturation corticale et sous-corticale.....</i>	<i>75</i>
2.2 Maturation cérébrale de la microstructure.....	76
2.2.1 Global.....	77
a. <i>Maturation des indices globaux de diffusion .....</i>	<i>77</i>
b. <i>Effets du sexe sur les indices globaux de diffusion .....</i>	<i>78</i>
2.2.2 Régional .....	79
a. <i>Maturation des fibres de substance blanche.....</i>	<i>79</i>
b. <i>Effets du sexe sur la maturation des fibres de substance blanche .....</i>	<i>82</i>

# 1| Développement cérébral

Comprendre comment le cerveau se construit est essentiel pour appréhender sa capacité à réagir aux stimuli environnementaux. Le développement cérébral pendant l'enfance et l'adolescence fait émerger des caractéristiques fonctionnelles spécifiques à chaque individu, définissant ses compétences d'apprentissage mais aussi ses vulnérabilités aux troubles neurologiques.

## 1.1 Développement cérébral embryonnaire

### 1.1.1 Formation de l'embryon

La procréation d'un individu est caractérisée par la fusion de deux cellules reproductrices : un ovule maternel et un spermatozoïde paternel. Après la fécondation, le zygote subit une succession de divisions mitotiques en plusieurs cellules filles. Le zygote devient progressivement morula, puis blastula. Après un certain nombre de divisions, les cellules se différencient en cellules externes (ou trophoblastes), qui contribueront au placenta, et en cellules internes (ou embryoblastes), qui formeront l'embryon en tant que tel.

Au cours de la troisième semaine de développement, une réorganisation cellulaire importante a lieu : la gastrulation. La blastula va subir une invagination<sup>3</sup>, c'est-à-dire qu'une portion des cellules en surface va pénétrer à l'intérieur de la blastula, formant ainsi l'endoderme, tandis que les cellules demeurant à l'extérieur vont former l'ectoderme (Figure 29). Les cellules à l'intérieur vont ensuite se diviser en deux feuillets de cellules formant deux disques superposés. Celui du dessus deviendra l'embryon alors que celui du dessous se transforme en un sac vitellin<sup>4</sup>.

La phase de gastrulation est également caractérisée par la création d'un troisième feuillet cellulaire, le mésoderme, qui vient se glisser entre l'ectoderme et l'endoderme (stade tridermique).

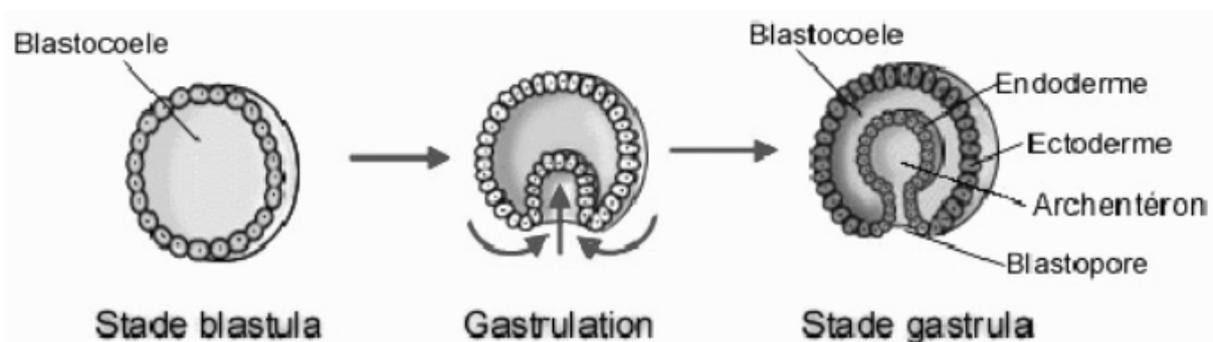


Figure 29. Gastrulation. L'invagination de la blastula mène à la formation de l'endoderme et de l'ectoderme.

<sup>3</sup> Invagination : plissement permettant à une partie de substance de s'enfoncer en profondeur

<sup>4</sup> Sac vitellin : vésicule permettant à l'embryon de se nourrir

L'endoderme, la couche la plus interne, produira entre autres les intestins, les poumons et le foie. Le mésoderme, la couche mitoyenne, donnera naissance aux reins, aux organes reproducteurs, aux os, aux muscles et au système vasculaire. Et l'ectoderme, la couche externe, sera à l'origine à la fois de l'épiderme et du système nerveux. Ce processus de différenciation cellulaire est régi par les molécules de signalisation produites par le mésoderme, qui stimulent ou inhibent l'expression de gènes dans certaines cellules de l'ectoderme, en les orientant vers un destin neuronal. Il s'agit de l'induction neuronale (ou neurulation).

### 1.1.2 Formation du système nerveux et formation des régions cérébrales

A la fin de la troisième semaine, le cerveau humain n'est qu'une simple couche de cellules aplaties de l'ectoderme appelée plaque neurale.

Au cours de la quatrième semaine, l'organogenèse<sup>5</sup> conduit à l'invagination de la plaque neurale, formant la gouttière neurale. L'induction neuronale s'achève avec la fermeture des deux rebords de la plaque neurale sous forme de tube neural. Les neurones entrent dans une phase de migration, qui va les amener à leur destination finale. Le haut du tube neural s'affine et s'invagine en trois vésicules qui forment le prosencéphale (vésicule antérieure), le mésencéphale (vésicule médiane) et le rhombencéphale (vésicule postérieure) (Figure 30).

A la cinquième semaine, les vésicules cérébrales primitives se subdivisent pour donner naissance à cinq vésicules cérébrales secondaires : le télencéphale, le diencéphale, le mésencéphale, le métencéphale, le myélocéphale. Le télencéphale se subdivise en trois parties : le paléopallium qui constitue les bulbes olfactifs, l'archipallium comprenant les structures limbiques (hippocampe, cortex cingulaire) et le néopallium constituant la majeure partie de la surface corticale.

Sept semaines après la conception, les ébauches des yeux et des hémisphères cérébraux apparaissent.

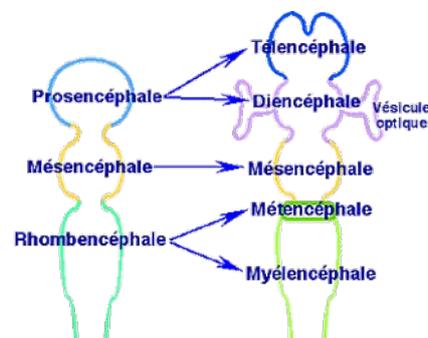


Figure 30. Formation des régions cérébrales de l'embryon

<sup>5</sup> Organogenèse : formation et le développement des organes

Des régions appelées « zones de prolifération », situées vers les ventricules, donnent naissance à de jeunes neurones. De 12 à 20 semaines, ces neurones se multiplient et migrent de ces zones vers le cortex, en se déplaçant le long des cellules gliales (Rakic 1990). Ainsi, les neurones migrent de la profondeur vers la surface du cerveau et s'accumulent alors que le cerveau grossit. Ce processus de migration radiale permet d'acheminer les neurones au fur et à mesure de leur naissance et de les accumuler selon un mode particulier « de sens inversé ». En effet, les neurones générés les premiers forment une première couche profonde et les neurones nouvellement générés traversent cette couche pour établir des couches plus superficielles. D'autres types de neurones, les interneurons qui vont élaborer des connexions inhibitrices locales, naissent de régions plus éloignées dans le cerveau et migrent différemment pour rejoindre le cortex et s'intégrer dans le tissu nerveux. La migration neuronale est un processus délicat qui peut être affecté par de nombreux facteurs externes, comme la consommation d'alcool ou de drogues par la mère, susceptibles de provoquer des altérations cérébrales irréversibles.

Après ces migrations neuronales, une rapide période de mort cellulaire a lieu, réduisant ainsi le nombre de neurones de moitié entre la 24<sup>ème</sup> semaine de grossesse et 4 semaines après la naissance. Les corps cellulaires des neurones sont trouvés dans la substance grise corticale. Leurs axones myélinisés forment la substance blanche.

## 1.2 Développement cérébral de l'enfant

Suite à la mise en place des principales structures du système nerveux central, plusieurs mécanismes de maturation interviennent au cours du développement.

Le cycle de la croissance du cerveau humain s'étend pendant les 15 premières années de vie. Le cerveau grossit de manière fulgurante chez les filles et les garçons les trois premières années de la vie, puis continue progressivement jusqu'à 15 ans (Dekaban 1978). Le cerveau de l'enfant n'est pas un cerveau adulte en miniature et les processus de maturation ne sont pas homogènes. La vitesse de croissance est plus rapide pendant la vie in utero et les premiers mois postnataux (Figure 31). Les études post-mortem montrent que l'évolution de l'organisation corticale au cours du développement cérébral précoce, en particulier l'évolution de la densité synaptique, est différente en fonction des régions du cerveau (Yakovlev and Lecours 1967)

Au cours de la grossesse, la cellule « mère » initiale produit plus de 100 milliards de cellules nerveuses, formant ainsi un cerveau dont le poids est d'environ 400 grammes à la naissance (Paus 2011). Au fur et à mesure que l'enfant apprend à marcher et à parler, son cerveau continue de croître pour atteindre 1200 grammes vers l'âge de quatre ans, ce qui ne représente qu'environ 200 grammes de moins que le cerveau de l'adulte.

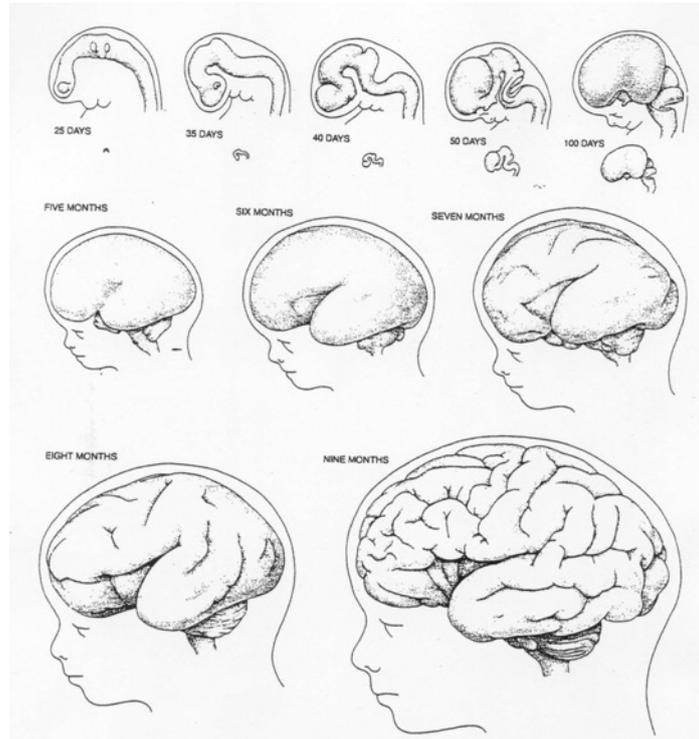


Figure 31. Développement du cerveau humain suivant une succession d'étapes embryonnaires et fœtales (vue sagittale). Les dessins de la première ligne, relatifs aux étapes embryonnaires, ont été agrandis à une échelle commune pour mettre en valeur les petits détails. Extrait de (Welker, 1990).

Le cortex se développe pendant le troisième trimestre de grossesse et se plisse pour former des gyri délimités par des sillons visibles à l'œil nu. Ce processus de giration permet de passer d'un cortex cérébral lisse à celui de l'adulte. La complexité de ces plis est croissante avec l'âge. Le plissement débute à la deuxième semaine de vie fœtale et ne se termine qu'à la fin de la première année du nourrisson. De plus, l'apparition des différents sillons est asynchrone en fonction des régions cérébrales (Dubois et al. 2008).

### 1.2.1 Substance grise et élagage synaptique

Les synapses forment les éléments de jonction entre deux neurones. Des études chez l'homme ont mis en évidence une augmentation de leur nombre dès les premiers stades fœtaux, atteignant un pic aux environs de 2-3 ans (Huttenlocher 1979). A ce stade, leur nombre dépasse de 50 à 100 % celui d'un adulte.

Les gènes et l'environnement sont étroitement liés et agissent ensemble durant le développement cérébral. Les circuits neuronaux étant à la base du comportement sont progressivement formés au cours de cette période. Bien que la majorité de la mort cellulaire neuronale se produise in-utero, l'élimination des synapses survient en grande partie pendant les premières phases de la vie post-natale. Les synapses diminuent en nombre, mais celles qui demeurent sont plus fortes, plus fiables et plus précises.

Les premières études post-mortem en faveur d'un élagage synaptique accéléré au cours du développement postnatal décrivent une diminution du nombre d'épines dendritiques dans le cortex cérébral (Huttenlocher 1984). L'élagage synaptique (*pruning*, en anglais) est un processus par lequel les synapses redondantes, surproduites pendant les premières années de la vie, sont éliminées (Purves et al. 1996). Mais ces études sont limitées par le faible nombre de spécimens disponibles aux différentes étapes du développement humain (Paus 2011).

Par la suite, on assiste à une réduction du nombre des synapses jusqu'à la puberté du fait de leur élimination progressive. Cette partie sera détaillée dans la maturation cérébrale de la macrostructure (Cf. Partie 1 Chapitre 3.2.1).

### 1.2.2 Substance blanche et myélinisation

La myéline est un enroulement compact de membranes plasmiques des cellules gliales. Cette gaine permet d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux le long des fibres nerveuses. Le processus de myélinisation débute très tôt au cours du développement. Les études d'autopsie ont montré que les phénomènes de myélinisation débutaient à la fin du second trimestre du développement fœtal et s'étaient jusqu'à la deuxième décennie de la vie (Yakovlev and Lecours 1967). Cette myélinisation progresse chronologiquement de la partie inférieure (cervelet) à la partie supérieure du cerveau (hémisphères cérébraux) et de la partie postérieure (occipitale) à la partie antérieure (frontale) du cerveau.

La myélinisation et la diminution du nombre de synapses sont toutes deux synonymes d'une optimisation du système nerveux central. En effet, d'une part, la myélinisation des motoneurons conduit à une augmentation de la vitesse de propagation de l'influx nerveux nécessaire à l'exécution rapide de fonctions motrices et d'autre part, la diminution du nombre de synapses résulte de la spécialisation des réseaux de neurones associée à une disparition des synapses inutiles à leur consolidation (Greenough et al. 1987). L'interaction dynamique entre ces deux processus progressifs et régressifs résultent en une rapide croissance cérébrale pendant les 2 premières années de vie, où le cerveau atteint 80% de sa taille adulte. A l'âge de 5 ans, le cerveau a atteint approximativement 90% de sa taille adulte (Dekaban 1978). Cependant, des remodulations de la substance grise et blanche continuent jusqu'à la troisième décennie de la vie.

## 2| Maturation cérébrale

Nous parlerons ici de maturation pour la période qui suit l'enfance et occupe principalement l'adolescence jusqu'à l'âge adulte. Nous distinguerons la maturation de la macrostructure pour les changements de volumes et de formes du cortex évalués grâce à l'imagerie anatomique et la maturation de la microstructure pour les changements de la substance blanche évalués grâce à l'imagerie de diffusion.

### 2.1 Maturation cérébrale de la macrostructure

#### 2.1.1 Volumes globaux

##### a. Maturation des volumes globaux

Les études post-mortem ont permis de mettre en évidence que le développement cérébral pendant l'enfance et l'adolescence est caractérisé par des processus régressifs et progressifs, comme l'élagage synaptique et axonal ainsi qu'une myélinisation progressive (Yakovlev and Lecours 1967; Huttenlocher 1979). L'avènement de l'imagerie par résonance magnétique a permis d'observer in vivo la maturation cérébrale chez l'enfant et l'adolescent.

Les premières études transversales suggèrent que le volume de substance grise décroît progressivement dès l'âge de 4 ans, en confirmant que ce processus pourrait être en relation avec les processus régressifs de l'élagage synaptique et axonal au cours du développement (Jernigan and Tallal 1990; Jernigan et al. 1991; Pfefferbaum et al. 1994; Caviness et al. 1996; Reiss et al. 1996). Ces études suggèrent également que le volume de substance blanche augmente significativement jusque tard dans l'adolescence.

Cependant, comme nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent, l'étendue de la variabilité individuelle dans la morphométrie cérébrale rend l'estimation précise des trajectoires développementales difficile par les études transversales (Kraemer et al. 2000). Par exemple, Giedd a montré que ni le volume cérébral ni celui du cervelet ne changeaient significativement entre 4 et 18 ans (Giedd, Snell, et al. 1996; Giedd, Vaituzis, et al. 1996). D'autres ont démontré que volume total intra-crânien et le volume cérébral n'augmentaient pas significativement avec l'âge alors que le volume de substance grise diminuait et celui de substance blanche augmentait significativement entre 6 et 17 ans (De Bellis et al. 2001).

Les premières études longitudinales ont pu mettre en évidence des trajectoires de maturation non-linéaires, qui ont été confirmées depuis à plusieurs reprises. Ainsi, la trajectoire de maturation de la substance grise suit une courbe en forme de U « inversé », illustrée par une croissance pré-adolescente suivie d'une décroissance post-adolescence (Giedd et al. 1999; Lenroot et al. 2007). Le volume global de substance blanche, quant à lui, augmente pendant cette même période (Lenroot et al. 2007; Giorgio et al. 2010). La réduction du volume de substance grise entre l'enfance et l'adolescence montrant un volume cérébral total relativement stable est bien documentée durant cette période de la vie (Goddings et al. 2014).

Ces observations sont le reflet *in vivo* d'événements progressifs liés à l'âge telles qu'une croissance axonale et la myélinisation.

#### **b. Effets du sexe sur la maturation globale**

L'observation la plus flagrante du dimorphisme sexuel cérébral est la taille et le poids du cerveau (Luders and Toga 2010). En effet, le cerveau masculin est plus gros et plus lourd que le cerveau féminin (Cosgrove et al. 2007). Ceci est partiellement justifié par la taille corporelle plus grande des garçons (Peters 1991; Ankney 1992).

L'imagerie *in vivo* a permis d'observer cette différenciation cérébrale au travers d'études transversales. Globalement, les garçons affichent un volume intra-crânien (de 11%) et un volume cérébral (de 12%) plus gros que les filles (De Bellis et al. 2001). Ces effets demeurent même après correction par la taille corporelle des adolescents. Ces résultats confirment ceux des études post-mortem, où les garçons affichent un cerveau 9.8% plus lourd que les filles (Dekaban 1978). Cette différence de volume cérébral entre les sexes a été confirmée à l'âge adulte, avec un écart de 110-115g entre les hommes et les femmes (Skullerud 1985). Le volume cérébral total atteint son pic de croissance maximale à 14.5 ans chez les garçons et à 11.5 ans chez les filles.

L'étude du dimorphisme sexuel sur la maturation cérébrale a été initiée au travers d'études transversales. Par exemple, De Bellis et al. (2001) ont mis en évidence des changements de volumes de substance grise et de substance blanche plus marqués chez les garçons que chez les filles. L'interaction de l'âge avec le sexe était significative pour les deux volumes, avec des pentes significativement différentes entre les filles et les garçons. Ainsi, les filles montraient des changements significatifs avec l'âge, mais moindres que les garçons (réduction de 19.1% du volume de substance grise chez les garçons contre 4.7% chez les filles, et augmentation de 45.1% du volume de substance blanche chez les garçons contre 17.1% chez les filles entre 6 et 17 ans). Par ailleurs, l'interaction entre le stade de Tanner (Cf. Partie 1 Chapitre 1.1.2.1) et le sexe était également significative pour les deux volumes.

Les études longitudinales ont pu affiner les effets du sexe sur la maturation cérébrale à l'adolescence. Pour commencer, ces études ont confirmé le volume cérébral (10%) et du cervelet (8%) plus gros chez les garçons que chez les filles (Figure 32A)(Giedd, Snell, et al. 1996; Giedd, Vaituzis, et al. 1996; Allen et al. 2002; Lenroot et al. 2007). Ensuite, le dimorphisme sexuel est également représenté dans la trajectoire de maturation de la substance grise en forme de U « inversé », avec un pic de croissance du volume cérébral total plus précoce chez les filles (vers 10.5 ans) comparativement aux garçons (vers 14.5 ans) (Figure 32B) (Lenroot et al. 2007). Après ce pic de croissance, le déclin du volume cérébral total est davantage marqué chez les filles que chez les garçons (De Bellis et al. 2001; Lenroot et al. 2007).

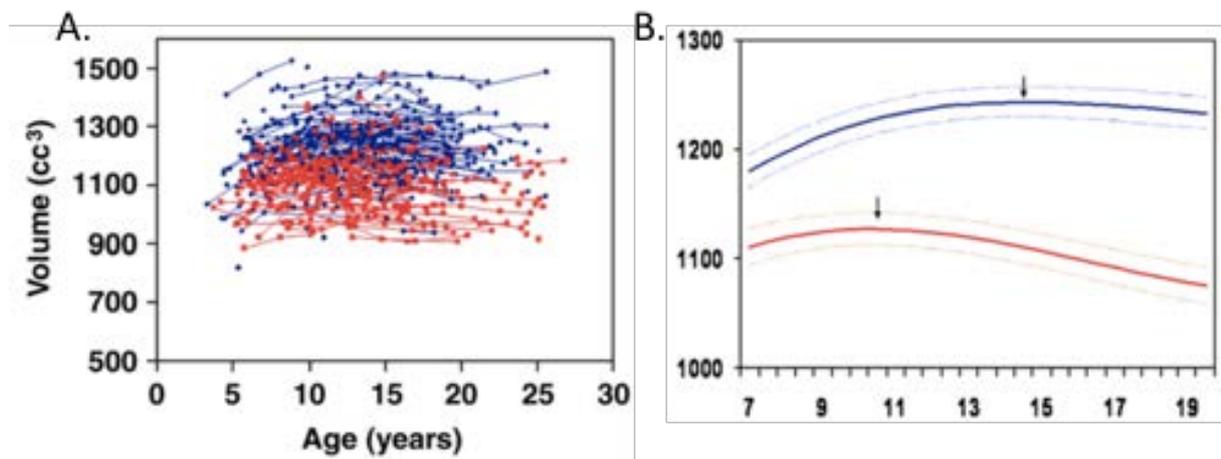


Figure 32. Dimorphisme sexuel de la maturation du volume cérébral total. (A) Données individuelles et (B) estimations moyennes. La flèche indique le pic de croissance atteint plus précocement par les filles (en rouge) que par les garçons (en bleu) (extrait de (Lenroot et al., 2007)).

Le volume total de substance grise montre un pic de croissance plus précoce chez les filles (à 8.5 ans) que chez les garçons (à 10.5 ans) (Figure 33) (Lenroot et al. 2007). La maturation de la substance blanche diffère aussi entre les filles et les garçons, avec une croissance plus prononcée chez les filles au cours de l'adolescence.

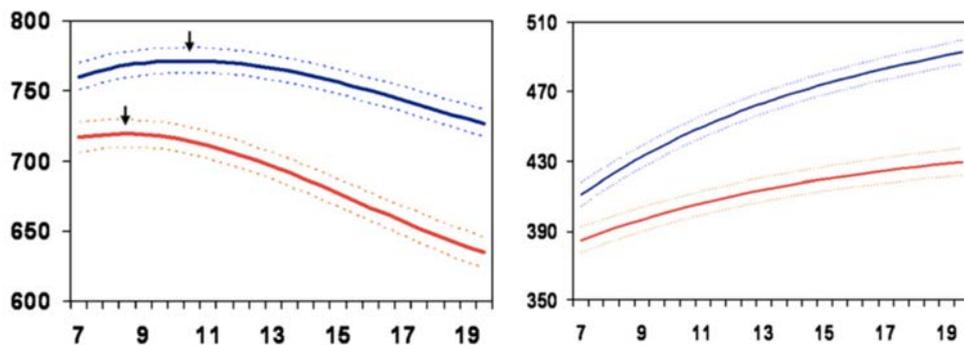


Figure 33. Dimorphisme sexuel de la maturation de la substance grise (à gauche) et de la substance blanche (à droite) au cours de l'adolescence. La flèche indique le pic de croissance atteint plus précocement par les filles (en rouge) que par les garçons (en bleu). Extrait de (Lenroot et al., 2007)

### 2.1.2 Volumes régionaux

#### a. Maturation corticale et sous-corticale

Bien qu'il soit simple de décrire la maturation de la substance grise et de la substance blanche de façon globale, il existe une hétérogénéité dans la maturation corticale et sous-corticale.

Les études port-mortem avaient révélé une progression prolongée de la myélinisation, en particulier dans les régions frontale et pariétale, qui continue jusqu'à la troisième décennie de la vie (Yakovlev and Lecours 1967). De plus, les réductions synaptiques ont été rapportées comme ayant lieu à l'adolescence chez les humains (Huttenlocher 1979; Huttenlocher and de Courten 1987). Ces études montrent que les régions primitives du cerveau telles que le tronc cérébral et le cervelet, mûrissent plus tôt que d'autres régions cérébrales tel que le cortex associatif des lobes frontaux. Les régions plus précoces sont également phylogénétiquement plus avancées. Par la suite, Rakic et al. (1994) ont démontré que la réduction de la densité synaptique suit une séquence temporelle à travers le cerveau équivalente à celle observée lors de la myélinisation avec une progression des régions dorsales vers les régions frontales.

En imagerie cérébrale, de nombreuses études ont examiné les trajectoires développementales des volumes des différents lobes (Mills and Tamnes 2014). Ainsi, Aubert-Broche et al. (2013) ont rapporté des trajectoires de maturation similaires entre le volume de la substance grise temporale et le volume total de substance grise. Cependant, les volumes des lobes pariétaux et du lobe occipital ont montré un déclin presque linéaire entre 5 et 20 ans, plus prononcé dans le cortex pariétal que dans le cortex occipital contrairement aux rapports précédents (Giedd et al. 1999; Lenroot et al. 2007). En ce qui concerne la substance blanche, des trajectoires de maturation ont été rapportées pour les volumes de chaque lobe (frontal, temporal, pariétal et occipital) ne montrant pas de différence majeure avec la trajectoire du volume total de substance blanche, malgré une variabilité dans l'ampleur des changements volumiques au cours de l'enfance et de l'adolescence (Aubert-Broche et al. 2013; Lenroot et al. 2007).

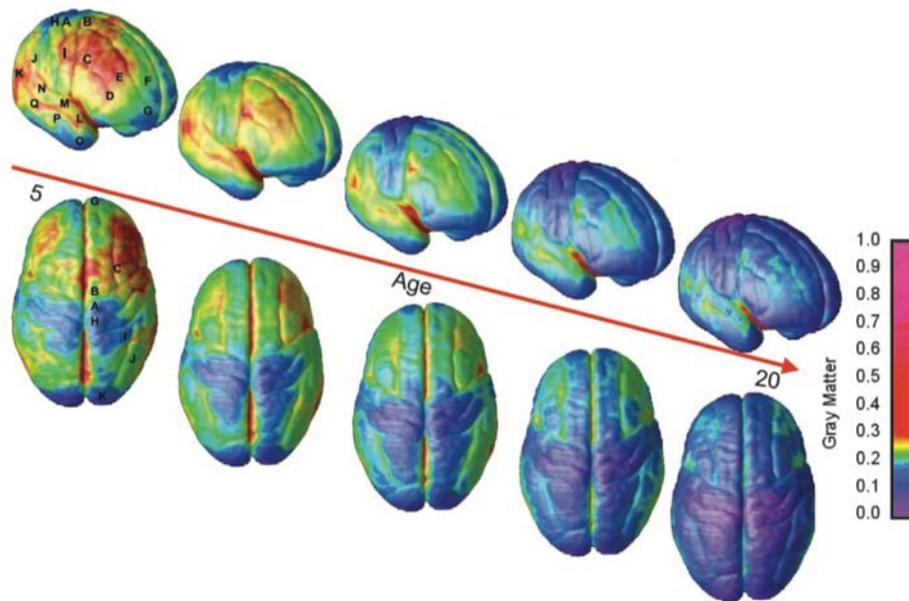


Figure 34. Vues latérales et supérieures droite de la séquence dynamique de maturation de la substance grise sur la surface corticale. La barre latérale montre une représentation des couleurs en unités de volume substance grise. Extrait de (Gogtay et al., 2004).

Les résultats des études post-mortem ont été confirmés par (Gogtay et al., 2004) dans une étude longitudinale, suggérant que les aires corticales phylogénétiquement plus âgées mûrissent avant les régions corticales plus récentes. De plus, ils ont mis en évidence un développement cortical hétérogène, suggérant que les régions d'association mûrissent après les régions sensorimotrices. Ainsi, la maturation du lobe frontal suit une direction de maturation d'arrière vers l'avant, en commençant par le cortex moteur primaire (le gyrus précentral) et en se propageant antérieurement sur le gyrus frontal supérieur et inférieur, le cortex préfrontal se développant en dernier (Figure 34). Inversement, le pôle frontal mature à peu près à la même période que le cortex moteur primaire. Dans l'autre moitié du cerveau, la maturation a débuté dans le cortex primaire sensitif, s'étendant latéralement sur le reste du lobe pariétal. Semblable au pôle frontal, le pôle occipital mature tôt. Les lobes temporaux sont les derniers à mûrir.

La maturation des structures sous-corticales suscite l'intérêt depuis de nombreuses années, leur mesure et leur développement étant au cœur des neurosciences actuellement. Les structures les plus étudiées sont l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus, le pallidum, le putamen le noyau accumbens et les noyaux caudés (Mills and Tamnes 2014). Plusieurs études longitudinales relèvent une certaine hétérogénéité dans la maturation de ces différentes structures. Par exemple le putamen, les noyaux caudés et le thalamus montrent une diminution volumique tandis que l'amygdale et l'hippocampe montrent peu ou presque pas de changements avec l'âge à l'adolescence (Tamnes et al. 2013; Dennison et al. 2013). A contrario, le pallidum illustre des augmentations ou des diminutions volumiques selon les études. Les études tenant compte de la puberté au lieu de l'âge montrent des résultats sensiblement différents, avec par exemple une augmentation du volume de l'amygdale et de l'hippocampe à l'adolescence et une diminution des volumes du noyau accumbens, du noyau caudé, du pallidum et du putamen (Goddings et al. 2014). Dans l'ensemble, il semble que les structures du lobe temporal médial suivent des trajectoires développementales différentes de celles de la plupart des autres structures sous-corticales (Mills and Tamnes 2014).

### b. Effets du sexe sur la maturation corticale et sous-corticale

Le volume de la substance grise corticale suit la même courbe de développement en forme de «U inversé», les volumes atteignant des sommets à différents moments selon les différents lobes et le cervelet (Allen et al. 2002; Lenroot and Giedd 2006). Les différents lobes atteignent leur volume maximal à (a) 7.5 ans chez les filles et 10.5 ans chez les garçons pour le lobe frontal; (b) 7.5 ans chez les filles et 9 ans chez les garçons pour le lobe pariétal; et (c) 10 ans chez les filles et 11 ans chez les garçons pour le lobe temporal (Figure 35) (Lenroot et al. 2007). Le lobe occipital tend à afficher moins de dimorphisme sexuel que les autres lobes (Allen et al. 2002).

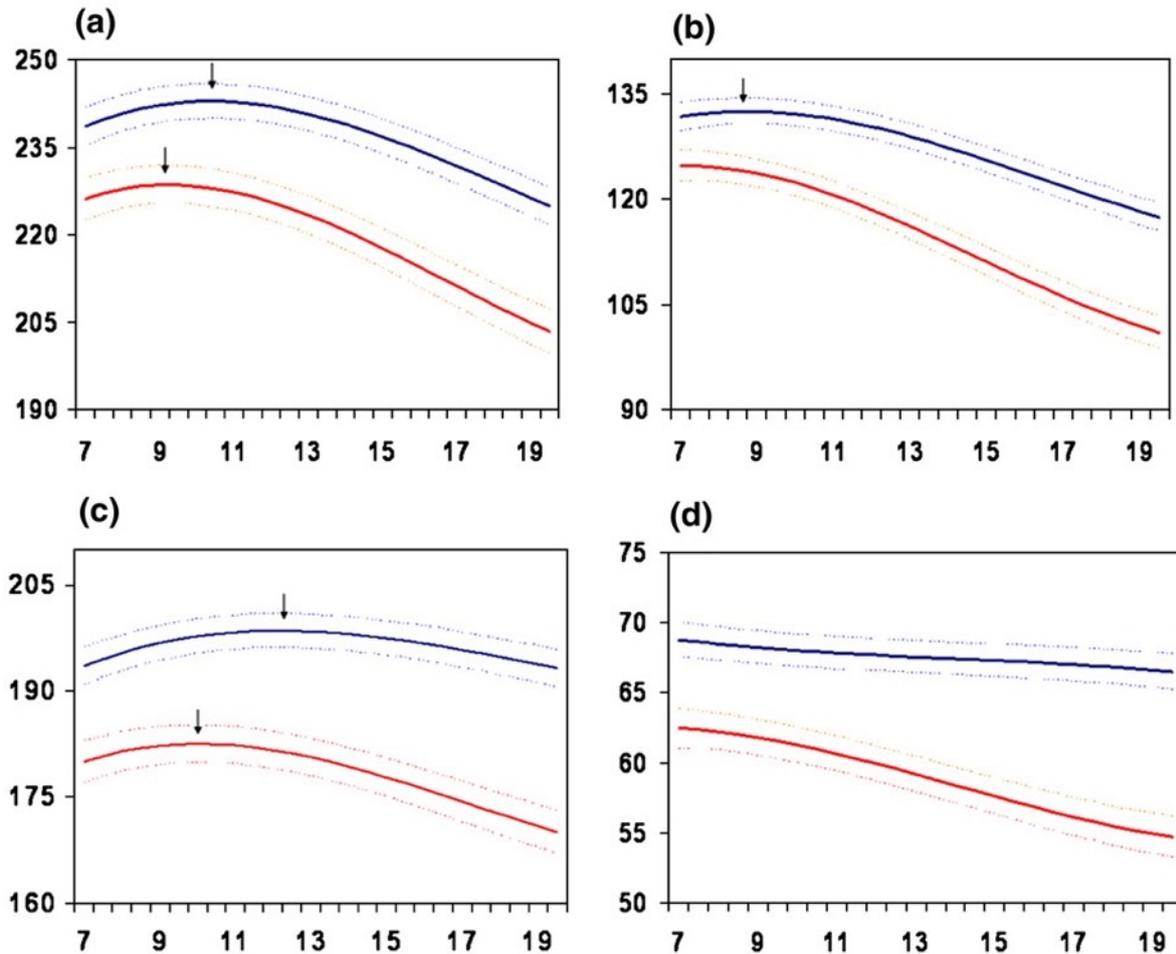


Figure 35. Dimorphisme sexuel de la maturation de la substance grise dans le lobe (a) frontal, (b) pariétal, (c) temporal et (d) occipital. La flèche indique le pic de croissance atteint plus précocement par les filles (en rouge) que par les garçons (en bleu) (extrait de (Lenroot et al., 2007)).

A l'échelle des structures sous-corticales, le dimorphisme sexuel de la maturation a également été mis en évidence. Certaines régions en particulier ont davantage intéressé les chercheurs ces dernières décennies.

Les premières études d'imagerie transversales ont démontré que les volumes des noyaux caudés sont significativement plus gros chez les filles que chez les garçons alors que le putamen et le pallidum montrent l'effet inverse (Filipek et al. 1994; Giedd, Snell, et al. 1996). De plus, seuls les noyaux caudés et le putamen diminuent chez les garçons entre 4 et 18 ans (Giedd, Snell, et al. 1996).

Les études longitudinales ont affiné ce dimorphisme par les trajectoires de maturation sous-corticale. La trajectoire de maturation des noyaux caudés ressemble davantage à celle du lobe frontal qu'aux autres lobes, en forme de U inversé avec un pic de croissance à 10.5 ans chez les filles et 14 ans chez les garçons (Lenroot et al. 2007).

Les volumes de l'amygdale et de l'hippocampe augmentent chez les filles et les garçons entre 4 et 18 ans (Giedd, Vaituzis, et al. 1996). Le dimorphisme sexuel de ces structures corticales temporales montre une augmentation du volume de l'amygdale uniquement chez les garçons et du volume de l'hippocampe uniquement chez les filles à cette période (Giedd, Vaituzis, et al. 1996).

## 2.2 Maturation cérébrale de la microstructure

Plusieurs mesures issues de l'imagerie de la diffusion de l'eau permettent de sonder la microarchitecture de la substance blanche.

La fraction d'anisotropie (ou FA) indique la directionnalité de la diffusion de l'eau dans les tissus cérébraux, sur une échelle allant de 0 à 1 selon l'axe principal. La diffusivité moyenne (ou MD) reflète l'amplitude globale de la diffusion de l'eau (Mills and Tamnes 2014).

La diffusivité axiale (ou AD) mesure la diffusion de l'eau parallèlement le long de l'axe principal de diffusion et peut être associée au statut axonal. La diffusivité radiale (ou RD) mesure la diffusion de l'eau perpendiculairement aux fibres et peut indiquer les changements de la myéline (Kumar et al. 2012).

### 2.2.1 Global

#### a. Maturation des indices globaux de diffusion

Au-delà des changements très rapides observés dans les indices de diffusion pendant l'enfance, les études transversales se sont penchées sur les différences de microstructure de la substance blanche liées à l'âge chez les adolescents (Mills and Tamnes 2014). Malgré la diversité des échantillons et des méthodes, les études transversales montrent une augmentation de la FA et une diminution de la MD avec l'âge dans la majorité de la substance blanche (Barnea-Goraly et al. 2005; Beaulieu 2002; Bonekamp et al. 2007; Eluvathingal et al. 2007; Giorgio et al. 2008; Lebel et al. 2008; Mukherjee et al. 2001; Schmithorst et al. 2002; Mills and Tamnes 2014; Tamnes et al. 2010; Schmithorst and Yuan 2010). Certaines études suggèrent une augmentation exponentielle de la FA, dont la variation la plus rapide a lieu entre 5 et 8 ans et atteint un plateau vers la fin de la deuxième décennie (Lebel et al. 2008).

Des études transversales portant sur la vie entière ont montré des trajectoires non-linéaires de la maturation de la microstructure, avec (1) une maturation initialement rapide mais ralentissant au cours de l'enfance et de l'adolescence, suivie d'une (2) stabilité relative au milieu de l'âge adulte puis (3) d'une accélération des changements au cours du vieillissement (Westlye et al. 2010; Lebel et al. 2012).

Des études longitudinales focalisées sur l'adolescence ont confirmé l'augmentation de la FA et la diminution de la MD (Figure 36).

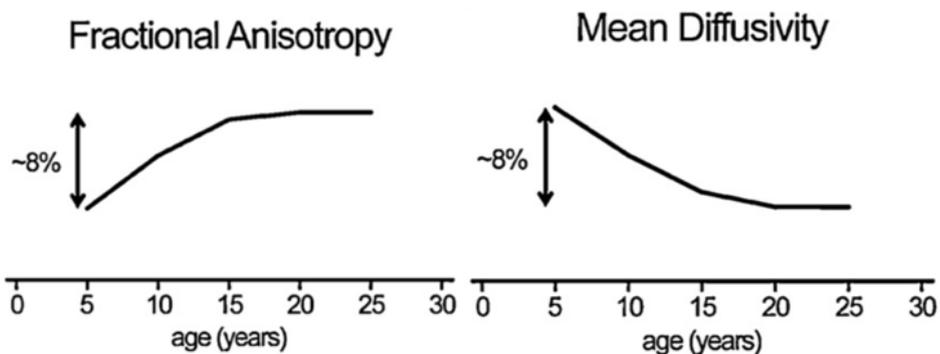


Figure 36. Estimation de la trajectoire de maturation de la FA et de la MD au cours de l'adolescence. Extrait de (Mills and Tamnes, 2014).

Alors que la RD tend à diminuer avec l'âge, les résultats sur l'AD paraissent moins consistants (Bava et al. 2010; Lebel and Beaulieu 2011; Brouwer et al. 2012; Simmonds et al. 2014).

Dans le cerveau en développement, l'AD et la RD diminueraient avec l'augmentation de la densité axonale, tandis que l'AD uniquement augmenterait avec la myélinisation (Mukherjee et al. 2002a; Suzuki et al. 2003; Qiu et al. 2008). Par ailleurs, l'AD augmenterait dans les régions où la densité axonale est réduite et la RD augmenterait avec la perte d'intégrité de la myéline dans le cas des pathologies (Kumar et al. 2012).

#### b. Effets du sexe sur les indices globaux de diffusion

Contrairement à la macrostructure, il n'y a pas de consensus établi quant au dimorphisme sexuel de la maturation de la microstructure de la substance blanche.

Dans une étude transversale, Giorgio et al. (2008) n'ont démontré aucun dimorphisme sexuel ni des indices de diffusion ni de la maturation de la microstructure à l'adolescence. Une étude longitudinale a mis en exergue une croissance continue de la substance blanche de l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte chez les garçons, alors que la croissance est plutôt située au milieu de l'adolescence chez les filles (Simmonds et al. 2014).

Une étude a montré un dimorphisme sexuel sur la maturation de la substance blanche, représenté par une maturation plus précoce chez les filles par rapport aux garçons illustrée par une MD plus faible et une FA, ainsi que la RD et l'AD plus élevées chez les filles (Seunarine et al. 2016). Cependant, ces écarts entre les trajectoires sont plus prononcés dans l'enfance que dans l'adolescence, où les indices de diffusion tendent à converger entre les filles et les garçons entre 10 et 14 ans. Les garçons montraient des pentes de changements avec l'âge plus prononcées que les filles, chez qui les effets de l'âge n'étaient pas significatifs.

### 2.2.2 Régional

#### a. Maturation des fibres de substance blanche

Des études transversales ont mis en évidence une maturation non-linéaire de plusieurs faisceaux de la substance blanche, incluant des durées et périodes de maturation région-dépendantes dans le cerveau (Mukherjee et al. 2001; Lebel et al. 2008, 2012). Certains faisceaux se sont distingués parmi les connexions fronto-temporales et limbiques (Schmithorst et al. 2002; Barnea-Goraly et al. 2005; Giorgio et al. 2008; Lebel et al. 2008; Asato et al. 2010; Tamnes et al. 2010). Un modèle de maturation dans lequel les faisceaux principaux incluant les connexions fronto-temporales se développent plus lentement que les autres faisceaux a émergé (Lebel and Beaulieu 2011; Tamnes et al. 2010). Globalement, la maturation des fibres commissurales et des fibres de projection est antérieure à celle des fibres d'association, qui continuent à mûrir à des âges plus avancés, et les connexions fronto-temporales illustrent un développement plus prolongé. Des augmentations de la FA ont été retrouvées chez les jeunes adolescents dans le faisceau longitudinal supérieur bilatéral, la couronne supérieure, les radiations thalamiques, la capsule interne postérieure, le tract corticospinal, le faisceau arqué, la substance blanche supérieure, mid-temporale et pariétale inférieure et le corps calleux (Ashtari et al. 2007; Bonekamp et al. 2007; Giorgio et al. 2008).

Tout comme les études de la macrostructure, les études transversales sont limitées car elles ne fournissent pas d'informations sur les changements individuels.

Une première étude longitudinale, menée par Giorgio et al. (2010) sur 24 adolescents entre 13 et 22 ans, a montré des augmentations significatives bilatérales de la FA dans le squelette de la substance blanche et les faisceaux arqués, mais pas dans les voies corticospinales. Les augmentations de la FA ont été principalement conduites par des changements de l'AD alors que la RD est restée relativement inchangée. La même année, Bava et al. (2010) a montré des augmentations significatives de la FA dans le faisceau longitudinal supérieur bilatéral, la corona radiata, les radiations thalamiques antérieures et la capsule interne chez 22 adolescents entre 16 et 21 ans. Contrairement aux conclusions de Giorgio, Bava a également observé des diminutions de la RD et de la MD dans plusieurs régions (Tamnes et al. 2017).

Par la suite, Lebel and Beaulieu (2011) ont étudié la maturation cérébrale pendant l'enfance, l'adolescence et le début de l'âge adulte chez 103 sujets de 5 à 32 ans. Tous les tracts d'intérêt ont montré une maturation non-linéaire significative, avec des décélérations de la FA et des diminutions de la MD, principalement dues aux diminutions de la RD. La maturation est essentiellement visible pendant l'enfance, mais se poursuit jusqu'au début de l'âge adulte dans les faisceaux d'association tels que les faisceaux longitudinaux inférieur et supérieur et les faisceaux fronto-occipitaux.

[Simmonds et al. \(2014\)](#) montrent dans une étude longitudinale les effets du développement dans l'ensemble du cerveau, où tous les tracts d'intérêt montrent une augmentation de la FA (Figure 37). Sur le graphique, les aires de projection telles que les connexions cortico / sous-corticales postérieures sont matures pendant l'enfance tandis que les connexions fronto-corticales telles que les fibres callosales, du cervelet, du système limbique et d'association mûrissent pendant l'adolescence. Chaque région est représentée par une ligne et une abréviation, détaillées dans l'article correspondant.

Ces modèles reflètent une maturation tardive de la connectivité frontale chez l'adolescent. Cette ampleur de la maturation n'était pas évidente dans les études transversales précédentes, dans lesquelles le développement de ces régions était considéré comme achevé à 20 ans ([Lebel et al. 2008](#)), bien qu'une étude avait noté la maturation du faisceau longitudinal supérieur chez les jeunes adultes ([Giorgio et al. 2008](#)).

La croissance de FA est associée à une diminution de la RD, suggérant une augmentation de la densité des faisceaux ou de la myélinisation. Alors que la RD et l'AD diminuent au début du développement cérébral, une augmentation de l'AD sans changement de la RD ont été retrouvés dans plusieurs faisceaux de substance blanche ([Mukherjee et al. 2002b](#); [Qiu et al. 2008](#); [Ashtari et al. 2007](#)). Ce schéma peut refléter un renforcement continu des connexions et une organisation et une cohérence accrues ([Barnea-Goraly et al. 2005](#)).

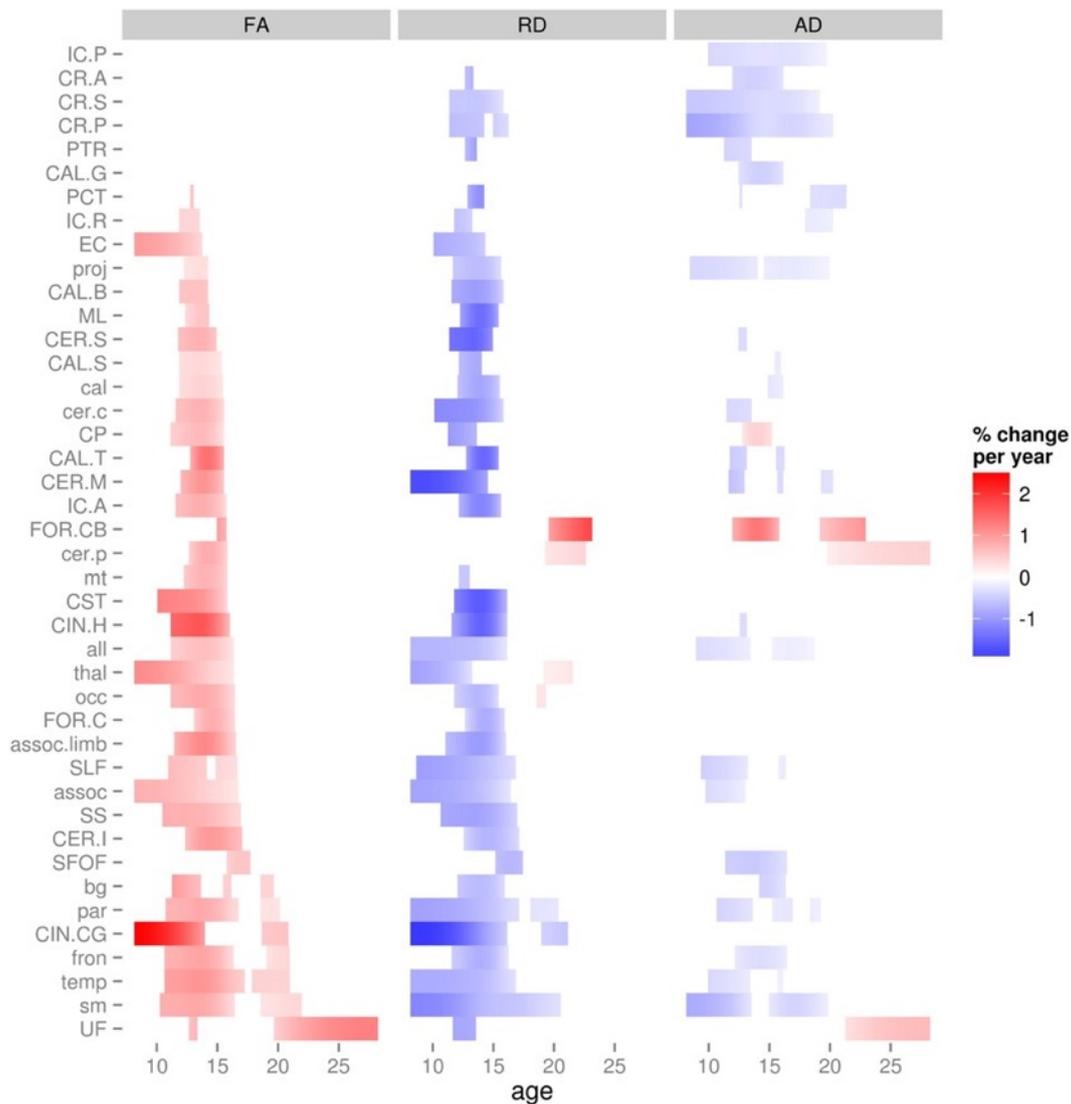


Figure 37. Les étapes significatives de la maturation de la substance blanche, divisées en trois colonnes correspondant à la FA, la RD et l'AD, respectivement. Les couleurs représentent le pourcentage de changement par an (rouge : augmentation, bleu : diminution). Extrait de ([Simmonds et al., 2014](#)).

IC.P/R/A : capsule interne (postérieure/rétrolenticulaire/antérieure) ; CR.A/S/P : corona radiata (antérieure/supérieure/postérieure) ; PTR : radiations thalamiques postérieures ; CAL.G/B/S/T: corps calleux (genou/corps/splenium/tapetum) ; PCT: faisceau « pontine crossing » ; EC: capsule externe ; proj: fibres de projections ; ML: medial lemniscus ; CER.S/M: faisceaux du cervelet (supérieur/moyen) ; cal: fibres callosales ; cer.c/p: fibres du cervelet ; CP: pédoncule du cervelet ; FOR.CB/C: fornix (corps/crescent) ; mt: faisceaux medial temporal ; CST: tract cortispinal ; CIN.H/CG: cingulum (hippocampique/cingulaire) ; all: toute la substance blanche ; thal: thalamus ; occ: faisceaux occipitaux ; assoc/limb : fibres d'association/fibres limbiques ; SLF : faisceau supérieur longitudinal ; SS : stratum sagittal ; SFOF : faisceau supérieur orbito-frontal ; bg : noyaux de la base ; par : faisceaux pariétaux ; fron : faisceaux frontaux ; temp : faisceaux temporaux ; sm : faisceaux sensoti-moteurs ; UF : faisceau unciné.

#### b. Effets du sexe sur la maturation des fibres de substance blanche

De même que pour la maturation cérébrale globale de la microstructure, le dimorphisme sexuel de la maturation des fibres n'a pas abouti à un consensus.

Une étude transversale par régions d'intérêt n'a pas décelé de dimorphisme sur la maturation, mais a mis en évidence une MD plus importante dans la substance blanche temporale chez les garçons et dans le cingulum chez les filles (Bonekamp et al. 2007). Par ailleurs, une étude tractographique a mis en évidence de faibles effets du sexe, avec une RD inférieure chez les filles dans le faisceau longitudinal inférieur bilatéral, reflétée pareillement dans la MD (Eluvathingal et al. 2007).

Une étude transversale voxel-à-voxel a mis en évidence des trajectoires de développement différentes dans la substance blanche pour les filles et les garçons (Schmithorst et al. 2008). La densité de la substance blanche (reflétée par la MD) augmente plus chez les filles que chez les garçons dans les régions associatives. L'augmentation de la FA semble être liée à une meilleure organisation des fibres dans l'hémisphère droit chez les filles et dans l'hémisphère gauche chez les garçons.

Dans la même étude que présentée dans la partie précédente, [Simmonds et al. \(2014\)](#) montre que les différences de maturation entre les filles et les garçons sont principalement observées pendant l'enfance et à la fin de l'adolescence, illustrées par un changement plus important de la FA et de la RD chez les garçons (aucune différence significative n'a été observée pour l'AD) (Figure 38).

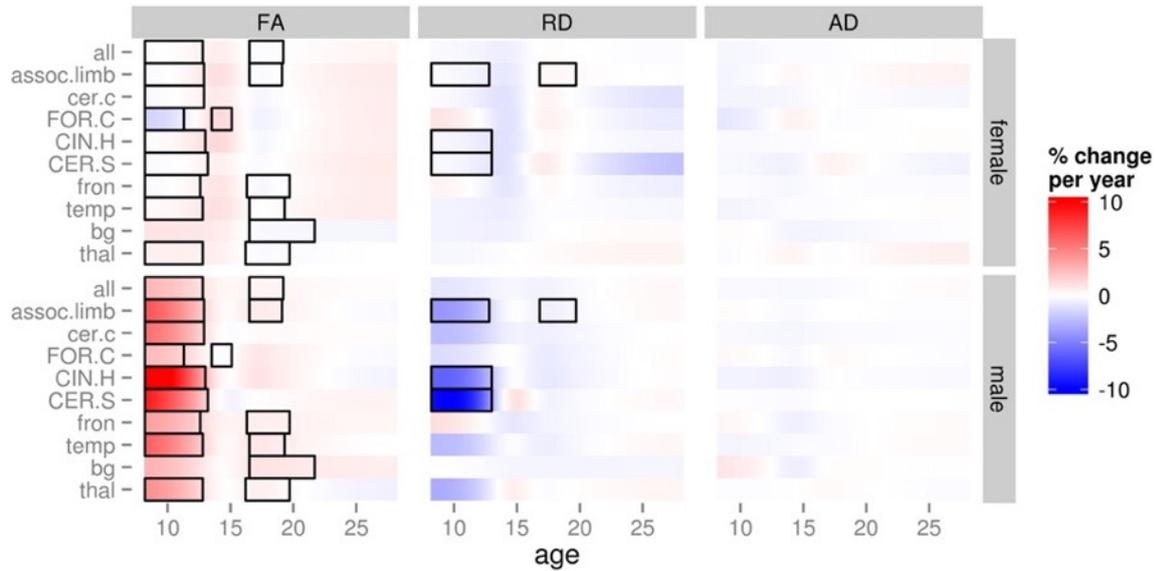


Figure 38. Effets du sexe dans la maturation de la substance blanche. La figure est divisée en trois colonnes correspondant à la FA, la RD et l'AD, respectivement ; les filles sont représentées sur la moitié du haut, les garçons sur la moitié du bas. Les couleurs représentent le pourcentage de changement par an (rouge : augmentation, bleu : diminution). Les rectangles noirs indiquent les étapes avec des différences entre sexe significatives. Extrait de ([Simmonds et al., 2014](#)).

## Chapitre 4. Maturation de la régulation émotionnelle et effets du sexe

La maturation cérébrale n'est pas un processus linéaire et uniforme. L'hypothèse qu'il existe un décalage maturationnel entre les structures corticales et sous-corticales est aujourd'hui bien étayée ([Casey et al. 2008](#); [Steinberg 2008](#); [Somerville et al. 2010](#)). Ce décalage est particulièrement marqué à l'adolescence. Les structures sous-corticales impliquées appartiennent au système limbique, lui-même impliqué dans la régulation émotionnelle.

Dans une première partie, nous présenterons le système limbique, puis nous exposerons l'hypothèse de la maturation différentielle liée à la régulation émotionnelle. Une dernière partie s'intéressera aux effets du sexe sur la régulation émotionnelle.

<b>1  Le système limbique.....</b>	<b>85</b>
1.1 Historique.....	85
1.2 Description du système limbique.....	88
1.2.1 Anatomie du système limbique .....	88
1.2.2 Les différents réseaux du système limbique.....	89
<b>2  Maturation différentielle et régulation émotionnelle.....</b>	<b>90</b>
2.1 La régulation émotionnelle à l'échelle neuroanatomique .....	90
2.2 Synchronisation différentielle de maturation : le modèle des systèmes doubles .....	91
2.3 Conséquences de l'asynchronie maturationnelle du système double .....	92
<b>3  Régulation émotionnelle et effets du sexe .....</b>	<b>94</b>
3.1 Maturation du système limbique et régulation émotionnelle à la puberté.....	94
3.2 Effets du sexe sur la régulation émotionnelle à la puberté.....	95

## 1| Le système limbique

Le système limbique est un groupe de structures corticales et sous-corticales interconnectées dédiées à lier le système nerveux autonome, les états émotionnels, les processus mnésiques et le comportement (Mesulam 2000). Les notions recouvrant le terme de « limbique » ont beaucoup évolué au cours du temps. Un aperçu de l'histoire de l'émergence de cette dénomination permettra de bien cadrer le contexte de ce travail.

### 1.1 Historique

Il faut remonter à Thomas Willis qui, en 1664 introduit le terme « limbique » pour la première fois pour désigner une bordure corticale (*limbus*, en latin signifie le bord) encerclant le tronc cérébral. Par la suite Franz Josef Gall chercha, au XIX<sup>ème</sup> siècle, à localiser les fonctions cérébrales. A cette époque, l'hypothèse que les bosses sur le crâne correspondaient à des traits de personnalité plus ou moins développés émergea (la phrénologie).

Le qualificatif « limbique » est réintroduit en 1878, lorsque Broca décrit sous le nom de « grand lobe limbique » le bord qui entoure de toutes parts le seuil de chacun des deux hémisphères cérébraux, c'est-à-dire la région au niveau de laquelle le tronc cérébral rejoint les hémisphères à leur base et sur leur face interne dans le plan médian (Figure 39) (Broca 1878b). Broca inclut ce grand lobe limbique (constitué par deux circonvolutions : celle du corps calleux et celle de l'hippocampe) dans ce qu'il appelle l'« appareil olfactif ».

Par la suite, les neurologues et psychologues ont cherché le « cerveau des émotions » à l'aide de méthodes expérimentales : la stimulation ou l'ablation de certaines régions spécifiques du cerveau. Une série de lésions stratégiques permit à Walter Cannon, avec son étudiant Philip Bard, de conclure que l'hypothalamus, déjà connue dans la régulation du système nerveux autonome, était essentielle à la formation des émotions (Cannon 1927).

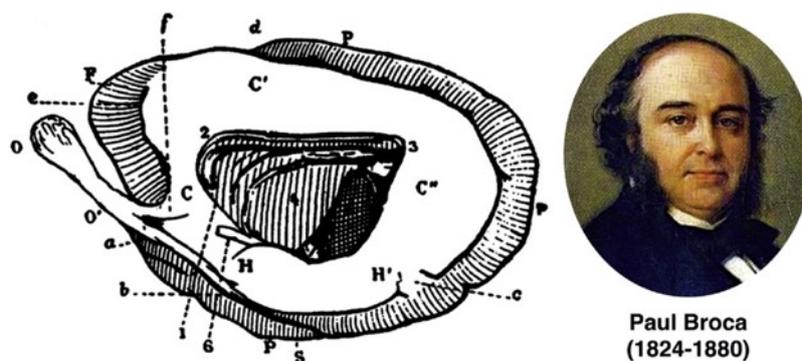


Figure 39. Paul Broca (1878) et sa vision du lobe limbique principalement comme un appareil olfactif.

C'est en 1937 que le premier modèle de réseaux unifié liant l'action et la perception aux émotions est apparu avec l'anatomiste James Papez. Celui-ci fut influencé par les travaux de C. Herrick, un spécialiste de l'évolution qui avait établi que le cortex médial était d'origine beaucoup plus ancienne que le cortex latéral. Papez, qui était un homme de synthèse, mit ensemble les études des lésions, les travaux sur l'hypothalamus ainsi que la distinction entre les cortex médial et latéral. Il aboutit à une théorie qui expliquait le sentiment subjectif des émotions par la circulation de l'information à travers un circuit connectant l'hypothalamus au cortex médian. Un circuit encore aujourd'hui connu sous le nom de circuit de Papez (Papez 1995). Contrairement à Cannon qui considérait l'hypothalamus comme une structure homogène, Papez distingue une sous-région nommée corps mamillaires. Cette région transmettrait l'information du thalamus au cortex cingulaire, puis vers l'hippocampe avant de revenir au cortex cingulaire (Figure 40). Papez suggère que les émotions peuvent être générées de deux façons grâce à ce circuit. D'une part, par des stimuli sensoriels entrant par le thalamus et traversant successivement les différentes structures du circuit. D'autre part, par des pensées en provenance du cortex qui s'intègrent au circuit par le cortex cingulaire. Le circuit de Papez fut une brillante tentative d'explication des voies anatomiques pour les émotions. Malgré le peu de techniques disponibles à l'époque pour étudier les voies cérébrales, pratiquement toutes les voies prédites par Papez se sont avérées réelles. Malheureusement, peu de ses voies sont actuellement reconnues comme étant impliquées dans les émotions. Mais le circuit de Papez est indéniablement historique puisqu'il est à l'origine de la théorie du système limbique.

Quelques années plus tard, un nouveau réseau formé par le cortex orbito-frontal, l'insula, l'amygdale et le lobe temporal antérieur est proposé par Paul Yakovlev en 1948.

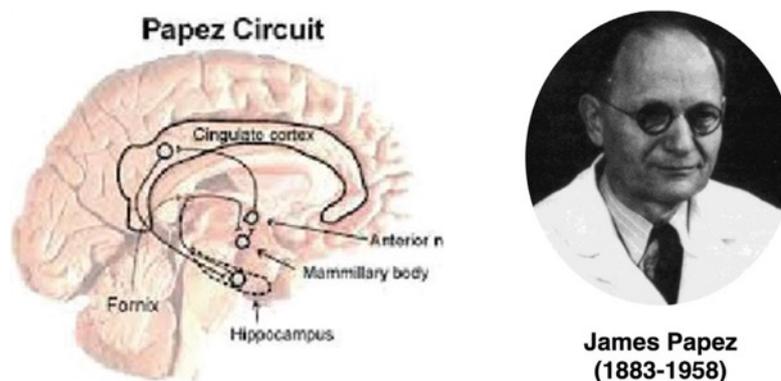


Figure 40. James Papez (1937) et le circuit de Papez.

En 1949, Paul MacLean repartit du circuit de Papez ainsi que du réseau de Yakovlev (Figure 41). MacLean y introduisit le rhinencéphale, vieille partie du cortex impliquée dans l'olfaction et étant connectée à l'hypothalamus. Ayant remarqué que la stimulation du rhinencéphale produit des réponses viscérales comme celles provoquées par des émotions, MacLean en fait le centre des émotions (MacLean 1949). Il accorde une importance particulière à l'hippocampe, dont il compare certains neurones à un « clavier émotionnel » recevant les informations aussi bien du monde extérieur que du monde intérieur. L'intégration de ces deux types de sensations représente la base de l'expérience émotionnelle pour MacLean.

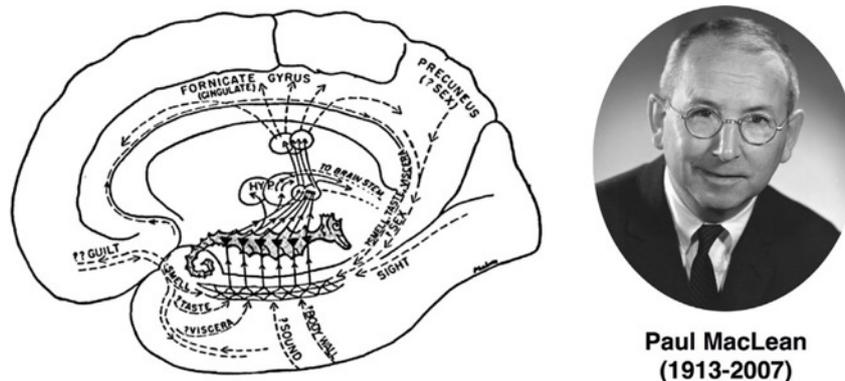


Figure 41. Paul MacLean (1952) et son modèle unifié

Le mot « limbique », qui avait été introduit par l'anatomiste Paul Broca pour désigner la forme en anneau de la partie médiale du cortex, est repris par MacLean en 1952 pour désigner le cerveau viscéral du rhinencéphale (Maclean 1952). Pour lui, le système limbique inclut non seulement le circuit de Papez mais aussi des régions telles que l'amygdale, le septum et le cortex préfrontal. Toutes ces structures formeraient un système intégré phylogénétiquement ancien assurant la survie de l'individu par l'intervention de réponses viscérales et affectives adaptées.

On peut rappeler ici la théorie du cerveau « triunique » de MacLean en 1969 avec les trois cerveaux (reptilien, limbique et néocortex) (Cf. Partie 1 Chapitre 1.2.2.1). Bien qu'obsolète, son intuition que l'étude des bases cérébrales des émotions doit être considérée selon une perspective évolutive et que les circuits des émotions peuvent utiliser des voies indépendantes de celles de la cognition sont toujours acceptées. Cependant, la principale erreur de MacLean a été d'avoir voulu inclure le « cerveau émotionnel » dans un seul et unique système.

## 1.2 Description du système limbique

Depuis l'émergence du terme, le système limbique est lié aux émotions. Il est considéré comme un ensemble complexe de structures sous-corticales et corticales, liées entre elles par des faisceaux de substance blanche.

### 1.2.1 Anatomie du système limbique

Les techniques évoluées de traitement des images telle que la tractographie ont permis de décrire en détail l'anatomie des principales voies limbiques (Figure 42) (Catani et al. 2013).

Le système limbique a toujours été considéré comme un arrangement complexe de structures transitionnelles situées entre un cerveau sous-cortical « primitif » et un cerveau cortical plus évolué (Maclean 1952). Les structures limbiques sous-corticales comprennent l'amygdale, l'hippocampe, les corps mamillaires, l'hypothalamus, certains noyaux thalamiques et le striatum ventral. Les composants corticaux du système limbique comprennent des zones complexes séparées en zones limbiques et paralimbiques (Mesulam 2000) tels que le cortex orbitofrontal et le gyrus cingulaire.

Ces structures cortico/sous-corticales de substance grise sont reliées entre elles par des faisceaux de substance blanche. Ainsi, l'amygdale est reliée au gyrus cingulaire par le cingulum et au cortex orbito-frontal par le faisceau unciné. Le thalamus est relié au cortex orbito-frontal et au gyrus cingulaire par les projections thalamiques antérieures et à l'hypothalamus et aux corps mamillaires par le tract mamillo-thalamique. L'hypothalamus et les corps mamillaires sont également liés à l'hippocampe via le fornix.

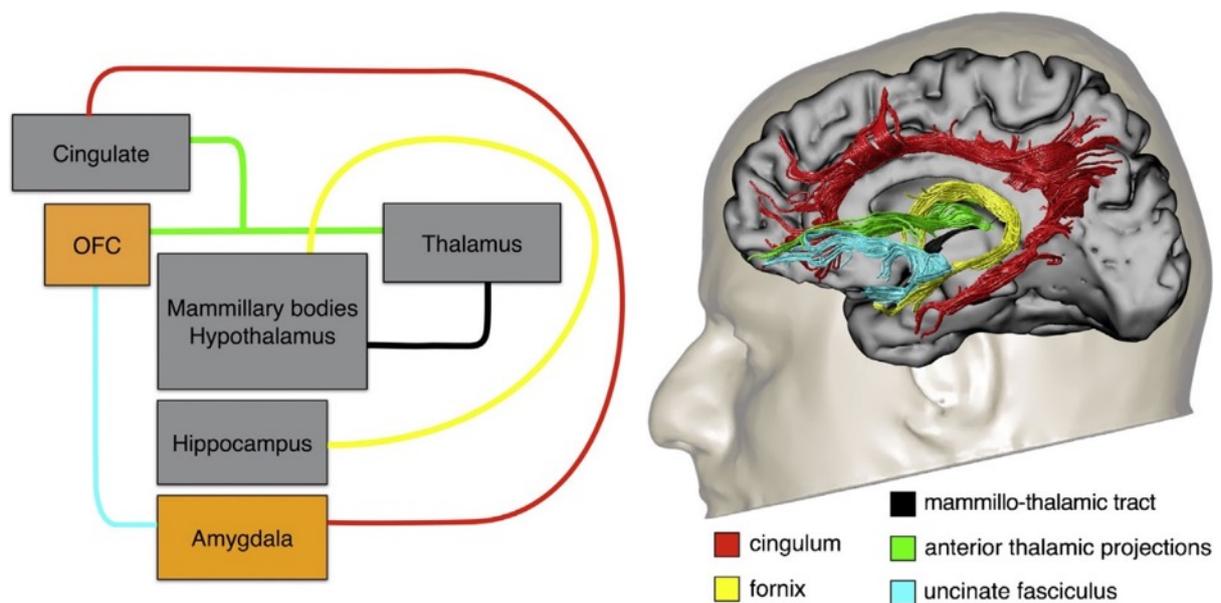


Figure 42. Diagramme représentant le système limbique et ses principaux faisceaux. Extrait de Catani et al. (2013).

### 1.2.2 Les différents réseaux du système limbique

Les zones paralimbiques contribuent à l'activité de trois réseaux distincts dont les fonctions et les troubles associés sont différents (Figure 43).

Le premier réseau, composé du circuit limbique hippocampique-diencephalique (relié par le fornix et le tract mamillo-thalamique) et du circuit parahippocampal-rétrosplénial (cingulum ventral), est dédié à la mémoire et à l'orientation spatiale (Aggleton 2008; Vann et al. 2009).

Le réseau temporo-amygdalien-orbitofrontal (relié par le faisceau unciné) est dédié à l'intégration des états viscéraux et émotionnels avec la cognition et le comportement (Mesulam 2000).

Le réseau constitué d'un groupe de régions dorso-médiales faisant partie du réseau classique "mode par défaut" dont l'activité diminue au cours de certaines tâches fonctionnelles (Raichle et al. 2001). La désactivation du réseau par défaut a été liée à un certain nombre de fonctions telles que celles portant sur la mémoire de travail et la mémoire pour les événements personnels (mémoire autobiographique), attirer l'attention sur des activités sensorielles, comprendre l'intention des autres personnes (par la mentalisation ou la théorie de l'esprit) ou la réflexion prospective (envisager le futur) (Amodio and Frith 2006).

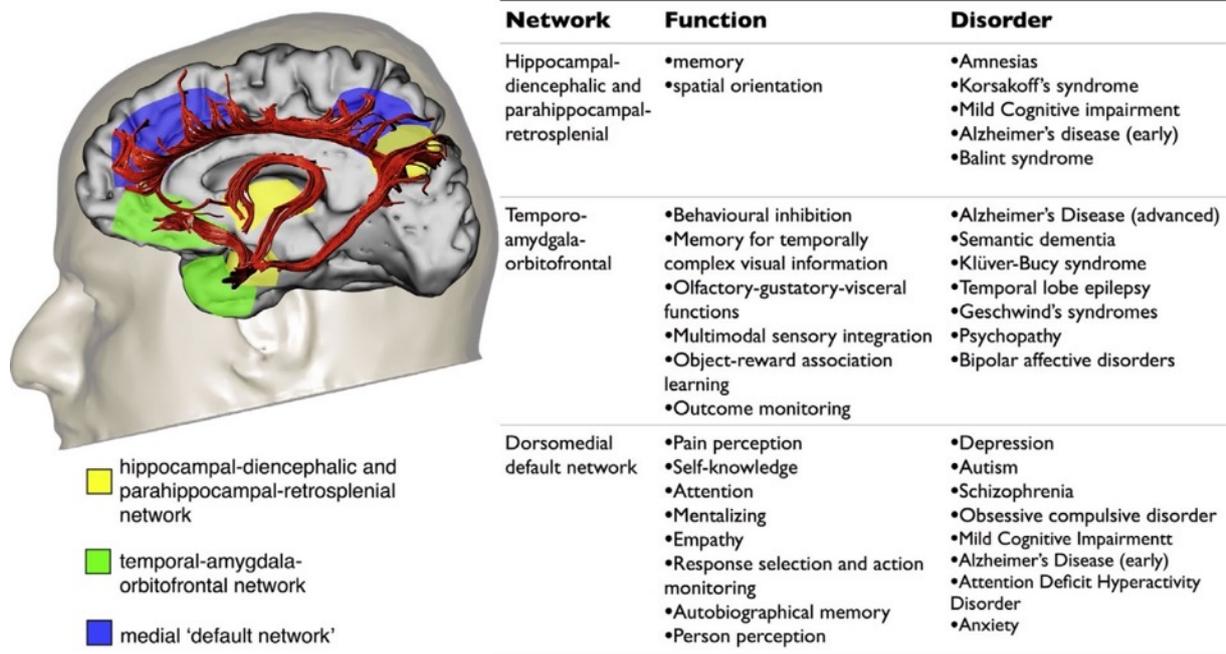


Figure 43. Division du système limbique en trois réseaux distincts (mais partiellement chevauchants) et syndromes cliniques correspondants.

Les connexions principales du réseau hippocampique-diencephalique et parahippocampique-rétrosplénial sont le cingulum ventral, le fornix et le tract mamillo-thalamique (les extrémités de ce réseau sont indiquées en jaune). Les principales connexions du réseau temporo-amygdalien-orbitofrontal (indiquées en vert) sont reliés par le faisceau unciné. Le cingulum dorsal est la connexion principale du réseau par défaut médial, dont les projections corticales sont représentées en bleu. Extrait de Catani et al. (2013).

## 2| Maturation différentielle et régulation émotionnelle

### 2.1 La régulation émotionnelle à l'échelle neuroanatomique

Le lien entre la genèse de la régulation émotionnelle et la neuroanatomie a été mis en évidence à l'échelle de la macro- et de la microstructure. Ainsi, Davidson et al. (2000) ont proposé un modèle des bases neuronales de l'émotion et de la régulation émotionnelle incluant quatre structures : l'amygdale, le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur et le cortex dorsolatéral préfrontal (Figure 44). Dans ce modèle, l'amygdale serait impliquée dans le système de récompense ; le cortex orbitofrontal serait impliqué dans la représentation d'états émotionnels positifs et négatifs ; le cortex cingulaire antérieur serait capable de reconnaître des conflits intérieurs et extérieurs et le cortex dorsolatéral préfrontal serait à l'origine des stratégies de régulation. Les structures sous-corticales impliquées dans l'apprentissage et les processus émotionnels de base se distinguent des aires préfrontales impliquées dans la production et la mise en place de stratégies de régulation émotionnelle.

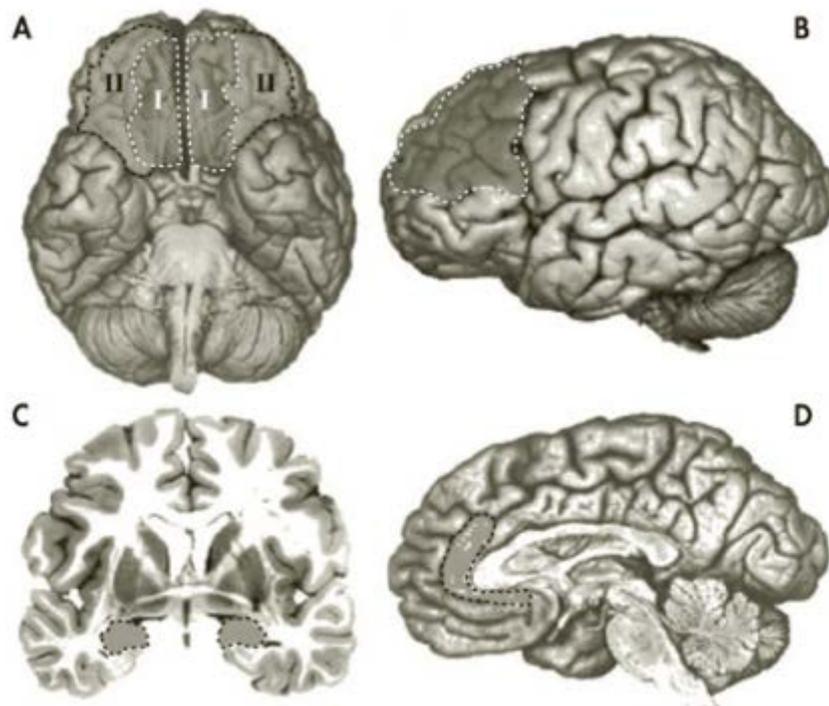


Figure 44. Structures impliquées dans le modèle des bases neuronales : le cortex orbitofrontal et le cortex ventromédian préfrontal (A), le cortex dorsolatéral préfrontal (B), l'amygdale (C) et le cortex cingulaire antérieur (D). Extrait de (Davidson et al., 2000).

L'hypothèse qu'il existe d'un décalage développemental a été soumise il y a quelques années, supposant que les structures sous-corticales, impliquées dans le traitement de l'affect et de la récompense, se développent plus tôt que les structures corticales impliquées dans le contrôle cognitif (Casey et al. 2008; Steinberg 2008; Somerville et al. 2010). Ce décalage serait accentué au cours de l'adolescence.

A l'origine, le décalage de maturation entre ces deux systèmes a été proposé pour souligner les comportements stéréotypés des adolescents telles que la prise de risque, la recherche de sensations et la réactivité émotionnelle accrue (Mills et al. 2014). Cependant, malgré la popularité de ce modèle, peu d'études longitudinales ont évalué la maturation relative de ces deux systèmes et établi si le décalage développemental se rapporte aux troubles de la régulation émotionnelle pendant l'adolescence.

## 2.2 Synchronisation différentielle de maturation : le modèle des systèmes doubles

Deux revues influentes (Casey et al. 2008; Somerville et al. 2010) ont proposé un modèle de développement cérébral double pour tenir compte des changements non linéaires dans le comportement observé entre l'enfance et l'âge adulte. En particulier, le modèle a cherché à expliquer les changements dans les comportements de recherche de sensations et les comportements à risques qui semblaient augmenter entre l'enfance et l'adolescence, pour ensuite diminuer entre l'adolescence et l'âge adulte (Steinberg et al. 2008).

S'appuyant sur des études comportementales et de neuroimagerie, le modèle des systèmes doubles a mis à jour la théorie du développement, impliquant le développement prolongé du cortex préfrontal (*prefrontal cortex*, PFC) comme étant l'unique acteur du contrôle cognitif et du contrôle des impulsions (Casey et al. 2008). Au lieu de cela, le modèle des systèmes doubles a proposé un modèle plus dynamique, incorporant la synchronisation différentielle du développement des régions cérébrales sous-corticales (impliquées dans le traitement de l'affect et de la récompense) et des régions corticales (impliquées dans le contrôle cognitif) (Casey et al. 2008). Les régions sous-corticales couramment impliquées dans ce modèle comprennent le striatum ventral et l'amygdale (Steinberg 2008). Les régions corticales impliquées comprennent quant à elles le cortex cingulaire antérieur dorsolatéral et préfrontal dorsal (Somerville et al. 2010).

### 2.3 Conséquences de l'asynchronie maturationnelle du système double

Cette hypothèse de décalage de développement postule que, à l'adolescence, le développement primaire des régions sous-corticales du système limbique par rapport aux régions corticales préfrontales permet une plus grande signalisation sous-corticale, sous-régulée par le cortex préfrontal (Casey et al. 2008; Steinberg 2008; Somerville et al. 2010).

La Figure 45 illustre cette asynchronie avec une maturation accélérée des régions du système limbique et une maturation lente et prolongée des régions du cortex préfrontal (Casey et al. 2008). Selon ce modèle, l'écart entre les trajectoires de développement des régions limbiques et des régions préfrontales engendrerait un déséquilibre entre le contrôle affectif et le contrôle cognitif à l'adolescence.

Cette asynchronie maturationnelle fournit une base pour les changements non linéaires dans le comportement à travers le développement, en raison de la maturation plus précoce du système limbique par rapport à la région de contrôle préfrontale en cours de maturation.

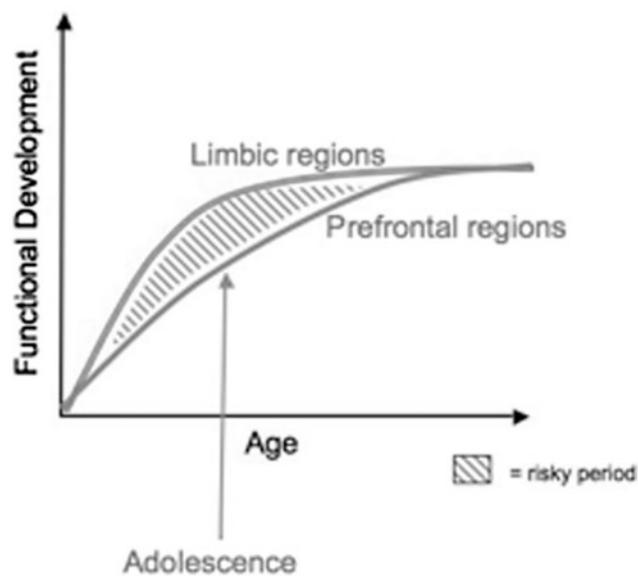


Figure 45. Explication schématique du système double de maturation et l'augmentation conséquente des comportements à risques pendant l'adolescence. Extrait de (Casey et al. 2008).

Le modèle du système double a été initialement proposé pour étudier la recrudescence de la prise de risques observée chez les adolescents (Steinberg et al. 2008). Par la suite, les décisions liées à ces prises de risques ont été retrouvées dans un contexte émotionnel (Blakemore and Robbins 2012). Comme nous l'avons vu précédemment, l'adolescence est une période de réactivité émotionnelle accrue (cf Partie 1 Chapitre 1.3), où l'environnement social évolue de telle sorte que les jeunes passent davantage de temps entre eux qu'avec des adultes et que les conflits entre parents et enfants augmentent (Csikszentmihalyi et al. 1977; Casey et al. 2008). Ces changements dans les interactions sociales peuvent influencer la réactivité émotionnelle. De plus, avec l'augmentation des prises de décision et des comportements à risque pendant l'adolescence, les notions des informations positives et négatives sont biaisées. Une plus grande réactivité émotionnelle et une plus grande sensibilité pendant l'adolescence ont un rôle important dans l'apparition des troubles affectifs durant cette période de développement (Pine et al. 2001; Steinberg 2005).

Dans une étude sur la prise de risque et la recherche de sensations, Mills et al. (2014) se sont basés sur des régions d'intérêt spécifiques du système limbique : l'amygdale, le noyau accumbens et le cortex préfrontal (PFC) (Figure 46). Ils ont démontré que la maturation de l'amygdale suit une courbe quadratique croissante, montrant une augmentation de volume de 7% de la fin de l'enfance à la fin de l'adolescence suivie d'une croissance ralentie au début de l'âge adulte. La maturation du PFC est illustrée par une trajectoire cubique, affichant une stabilisation du volume à la fin de l'enfance puis une décroissance du volume du début à la fin de l'adolescence. Ces trajectoires soutiennent l'hypothèse d'un décalage de maturation, avec l'amygdale arrivant à maturité pendant l'adolescence alors que le PFC continue de maturer au début de l'âge adulte.

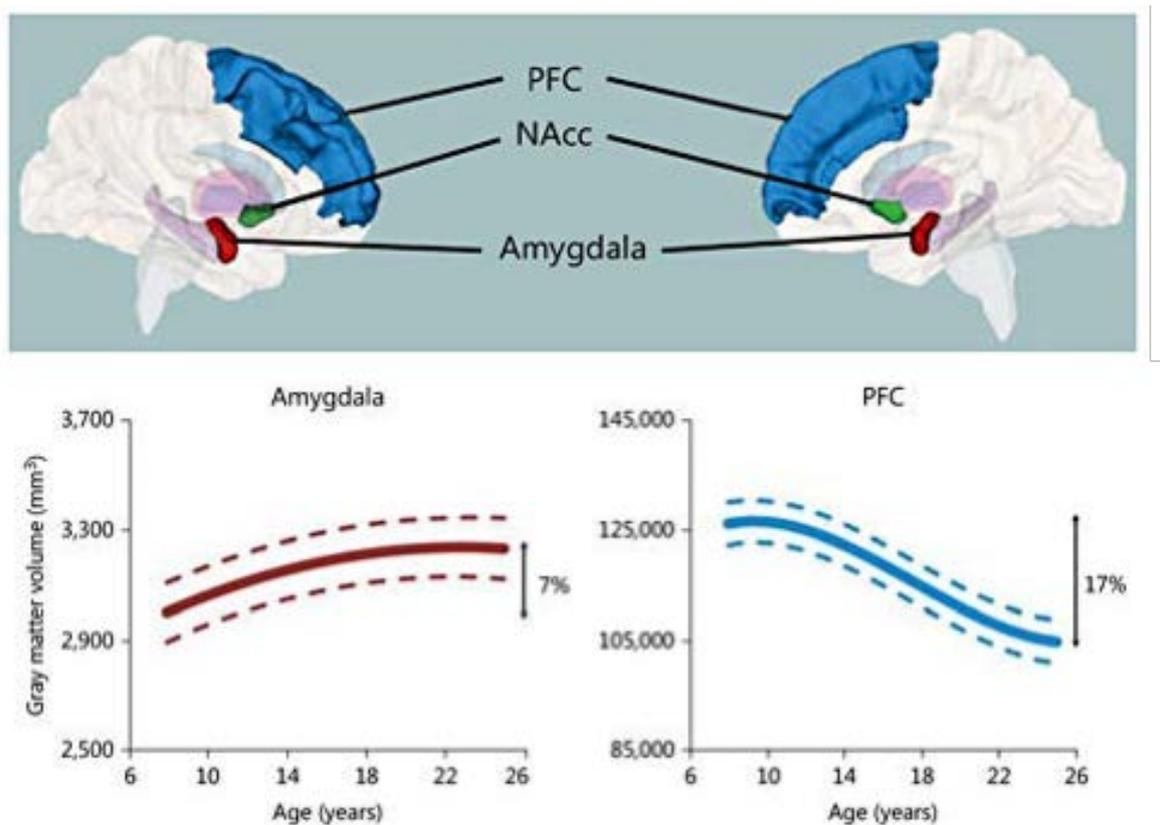


Figure 46. Maturation différentielle de l'amygdale et du cortex préfrontal (PFC).

Adapté de (Mills et al. 2014).

L'amygdale et l'hippocampe étant impliqués dans des études sur les troubles affectifs tels que la dépression ou les troubles bipolaires au travers d'une diminution du volume hippocampique et d'une augmentation du volume de l'amygdale (Blumberg HP et al. 2003; MacMaster and Kusumakar 2004; Rosso et al. 2005), ces deux régions sont particulièrement intéressantes à étudier vis-à-vis du cortex préfrontal dans un contexte de maturation différentielle du système limbique et de régulation émotionnelle.

### 3| Régulation émotionnelle et effets du sexe

A la puberté, la maturation associée aux changements physiologiques, environnementaux et psychologiques est fortement impliquée dans la maturation cérébrale régionale telle que le système limbique.

#### 3.1 Maturation du système limbique et régulation émotionnelle à la puberté

À la puberté, de nombreuses perturbations opèrent sur les adolescents, et la régulation émotionnelle n'est pas épargnée. Sur le plan relationnel, la romance et l'attirance sexuelle émergent à cette période, les adolescents passent davantage de temps entre eux en s'émancipant peu à peu de la vie familiale (Nelson et al. 2005). Sur le plan psychosocial, les changements pubertaires entraînent des risques psychologiques négatifs (comme par exemple une image corporelle médiocre), entraînant à leur tour des risques dépressifs (Conley et al. 2012). Sur le plan biologique, la puberté entraîne des changements hormonaux liés à la dépression (Angold and Costello 2006). Ces changements dans le comportement sont gérés par le système émotionnel, étroitement lié au système limbique.

De par les innombrables changements qu'elle engendre, la puberté a été identifiée comme étant un précurseur dans l'apparition des troubles psychopathologiques (Paus et al. 2008; Graber 2013). Dans le monde, 10 à 20% des enfants et des adolescents souffrent d'un trouble mental (WHO 2017). Une étude américaine a démontré que le pic de l'apparition des troubles mentaux se situe à 14 ans (Kessler et al. 2005). La moitié de ces troubles apparaissent avant l'âge de 14 ans, et les  $\frac{3}{4}$  avant 25 ans (WHO 2017). Parmi eux, 15-20% des troubles dépressifs apparaissent à l'adolescence et ne cessent d'augmenter jusqu'à 45-55 ans avant de décliner (Lewinsohn et al. 1986).

La majorité des troubles mentaux ont pour origine une cause neuropsychiatrique chez les jeunes. Si les symptômes ne sont pas traités, ils peuvent sévèrement influencer le développement des enfants et des adolescents (WHO 2017). C'est également à l'adolescence que les troubles de l'anxiété, les troubles bipolaires, la dépression, les troubles de la conduite alimentaire, les psychoses (dont la schizophrénie) ainsi que les abus de consommations émergent (Kessler et al. 2005). De récentes études ont identifié ces problèmes – et en particulier la dépression – comme étant la plus grande cause de maladie chez les adolescents (Costello et al. 2011).

Les troubles affectifs, en particulier la dépression, sont très fréquents à l'adolescence et leur émergence favoriserait une forme plus sévère et dévastatrice chez l'adolescent (Birmaher and Axelson 2006; Andersen and Teicher 2008). Des symptômes anxieux précèdent souvent l'apparition d'une dépression à l'adolescence (Beesdo et al. 2007).

Tout comme la maturation cérébrale, la régulation émotionnelle est sujette à des différences entre les filles et les garçons au moment de la puberté (De Bellis et al. 2001).

### 3.2 Effets du sexe sur la régulation émotionnelle à la puberté

Les changements hormonaux qui s'effectuent au cours de l'adolescence jouent un rôle dans l'apparition des troubles émotionnels et de l'anxiété. En effet, le sex-ratio devient deux fois plus élevé chez les filles que chez les garçons pendant l'adolescence alors qu'il était paritairement égal pendant l'enfance (Angold and Costello 2006; Paus et al. 2008). Une étude épidémiologique a montré que le dimorphisme sexuel de l'incidence de la dépression n'apparaissait qu'à partir d'un certain stade pubertaire (stade III de Tanner)(Angold and Costello, 2006; Paus et al., 2008). Cette prévalence sexuelle serait donc mieux prédite par l'âge pubertaire que par l'âge réel.

De plus, tout comme les hormones pubertaires diffèrent pour les filles et les garçons, les effets psychologiques varient selon le sexe, influençant le dimorphisme sexuel dans les troubles émotionnels chez les adolescents (Conley et al. 2012).

Une étude sur la dépression à l'adolescence a montré que les différences entre les filles et les garçons augmentaient avec le temps, suggérant que le milieu de l'adolescence (entre 15 et 18 ans) était une période de forte vulnérabilité dans l'apparition des troubles dépressifs et du sex-ratio associé (Hankin et al. 1998). Ce sex-ratio est associé à l'hypothèse que les filles seraient sensibles que les garçons face à des événements familiaux négatifs, et ces adversités seraient à leur tour associées à une augmentation de la dépression (Hankin and Abramson 1999). De plus, au moment de l'adolescence, les filles s'identifient davantage à un idéal féminin basé sur une utopie de la minceur, engendrant une image corporelle et une apparence physique insatisfaisantes, à leurs tours associées à une dépression accrue.

Avant l'adolescence, les filles semblent développer plus de facteurs de risque de dépression que les garçons, en faisant face à plus de nouveaux défis au début de l'adolescence (Nolen-Hoeksema and Girgus 1994). Ces facteurs se combinent pour générer des différences entre les sexes dans la dépression à partir du début de l'adolescence.

L'évaluation des traits de personnalité positifs à l'adolescence implique une mesure des forces et des responsabilités. En effet, les adolescents font face à d'intenses changements, aussi bien au niveau de la maturation cérébrale que dans le comportement et la régulation émotionnelle. La puberté est la période de la vie la plus à risque dans le développement des troubles psychiatriques, et les comportements liés à la régulation émotionnelle subissent de nombreux changements.

Les traits de personnalité positifs sont associés à des résultats adaptatifs. Par exemple, une étude longitudinale a montré que l'émotivité négative chez les jeunes adolescents prédit des difficultés d'adaptation au début de l'âge adulte, alors que l'émotivité positive prédit le succès dans les relations sociales et amoureuses (Shiner et al. 2002). D'autres études ont démontré que les traits de la personnalité positifs chez les enfants tels que la sociabilité, l'optimisme, l'empathie, la confiance en soi sont de bons prédicteurs en faveur d'une réussite scolaire et de bons rapports sociaux (Shiner 2000).

Contrairement à la dérégulation émotionnelle, peu d'études se sont intéressées à l'effet du sexe sur la régulation émotionnelle positive (Gardener et al. 2013).

# Chapitre 5. Hypothèses et Objectifs

- 1| **Problématique** ..... 98
- 2| **Hypothèses** ..... 98
- 3| **Objectifs** ..... 98

## 1| Problématique

Comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents, le lien entre le dimorphisme sexuel de la maturation cérébrale, en particulier du système limbique, et la dérégulation émotionnelle au cours de l'adolescence n'a pas été clairement établi. En effet, le dimorphisme sexuel émerge dans chacun de ces domaines mais aucun lien direct n'a jusqu'à présent été mis en évidence. Ainsi, le dimorphisme sexuel impliqué dans la maturation différentielle du système limbique pourrait expliquer le sex-ratio dans l'apparition des troubles affectifs au cours de l'adolescence.

## 2| Hypothèses

Dans un premier temps, nous faisons l'hypothèse que nous pouvons identifier grâce aux techniques actuelles de neuroanatomie computationnelle un dimorphisme sexuel sur la maturation cérébrale chez l'adolescent sur une courte période entre 14 et 16 ans.

Par la suite, nous faisons l'hypothèse que le dimorphisme sexuel sur la maturation différentielle corticale et sous-corticale du système limbique joue un rôle important dans l'émergence des troubles de la régulation émotionnelle et qu'un facteur clef peut être la distinction entre régulation émotionnelle positive et négative au cours de l'adolescence.

## 3| Objectifs

Les objectifs de cette thèse sont d'évaluer le dimorphisme sexuel sur maturation cérébrale au cours de l'adolescence.

Nous profiterons pour cela de l'étude IMAGEN avec les données cliniques et d'imagerie acquises longitudinalement à 14 et 16 dans les centres de Paris et Dresde. Nous utiliserons des méthodes récentes pour le traitement longitudinal d'image neuroanatomique afin de mettre en évidence de changements morphologiques soit de « volumes » soit de « trajectoires ».

Nous nous intéresserons à la fois à la macrostructure de la substance grise et à la microstructure de la substance blanche grâce à une approche multimodale cerveau entier combinant les données IRM pondérées en T1 et celle pondérées en diffusion.

Nous nous focaliserons tout particulièrement sur le lien entre le dimorphisme sexuel de la maturation du système limbique et la dérégulation émotionnelle en utilisant des mesures de neuropsychologie liée aux troubles affectifs et des traits de la personnalité qui constituent des facteurs de vulnérabilité.

## 2<sup>ème</sup> partie : Méthodologie

Chapitre 1. Sujets étudiés .....	100
Chapitre 2. Données multimodales de la structure cérébrale .....	103
Chapitre 3. Recueil des données comportementales.....	128
Chapitre 4. Statistiques.....	132

# Chapitre 1. Sujets étudiés

- 1| Étude IMAGEN ..... 101
- 2| Suivi longitudinal et échantillon de données ..... 101

## 1| Étude IMAGEN

Le projet Européen IMAGEN ([www.imagen-europe.com](http://www.imagen-europe.com)) est une étude longitudinale multicentrique de génétique et de neuroimagerie chez des adolescents en population générale. Pour ce projet, des données neuropsychologiques et comportementales, des données d'imagerie IRM ainsi que de données génétiques ont été collectées à plusieurs reprises dans le temps chez plus de 2000 adolescents. L'objectif est d'examiner comment les facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux peuvent influencer le développement du cerveau et la santé mentale au cours de l'adolescence. En utilisant l'imagerie du cerveau et la génétique, le projet vise à développer des stratégies de prévention et d'améliorer les prises en charge pour les troubles de santé mentale.

Huit centres de recherche participent à cette étude en Angleterre, en Irlande, en Allemagne et en France. Plus de 2000 adolescents ont été recrutés en classe de 4<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> dans les collèges à proximité des centres de recherche. Les principaux critères de recrutement étaient d'homogénéiser l'échantillon sur le plan génétique et d'obtenir un panel plus hétérogène des statuts socioéconomiques, académiques et du développement émotionnel et cognitif. Les procédures de recherche ont été faites en accord avec les principes de la Déclaration d'Helsinki. L'étude a été approuvée par tous les comités d'éthique participants. L'accord écrit de chaque adolescent et le consentement de ses parents ont été recueillis. Les critères de non-inclusion et d'exclusion du projet IMAGEN sont été préalablement détaillés (Schumann et al. 2010) et résumés en Annexe 2].

## 2| Suivi longitudinal et échantillon de données

Plus de 2000 adolescents ont complété l'évaluation totale initiale à 14 ans comportant une batterie de tests de psychométrie et de psychologie, un entretien clinique avec un psychiatre, un examen d'imagerie IRM et une prise de sang. A 16 ans, une seconde évaluation partielle comportant uniquement les tests de psychométrie en ligne a été collectée. Une troisième évaluation totale a été collectée à 19 ans. Actuellement, une quatrième évaluation est en cours pour évaluer les adolescents à 23 ans (Figure 47).

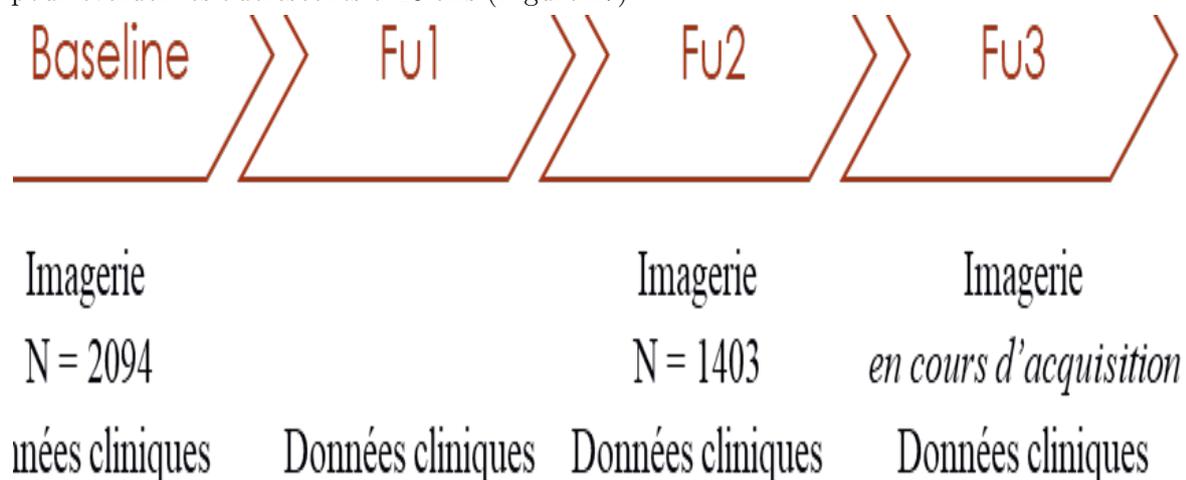


Figure 47. Représentation schématique du recueil des données de l'étude Imagen  
Baseline = 1<sup>ère</sup> acquisition ; Fu = suivi longitudinal (Follow-up)

Ce travail de thèse consiste en une étude longitudinale entre 14 et 16 ans, séparée en une étude multimodale de la substance grise et la substance blanche et une étude sur les trajectoires de maturation de la substance grise. Les données issues des deux premières évaluations sont donc retenues. L'examen d'imagerie n'ayant été réalisé que dans deux centres sur les huit au total, l'échantillon réunit 335 participants pour l'étude multimodale (175 filles ; 160 garçons) (N = 138 sujets à Paris et N = 197 sujets à Dresde) (Figure 48). L'étude basée sur les trajectoires n'a été réalisée que sur les données parisiennes, donc sur 138 sujets.

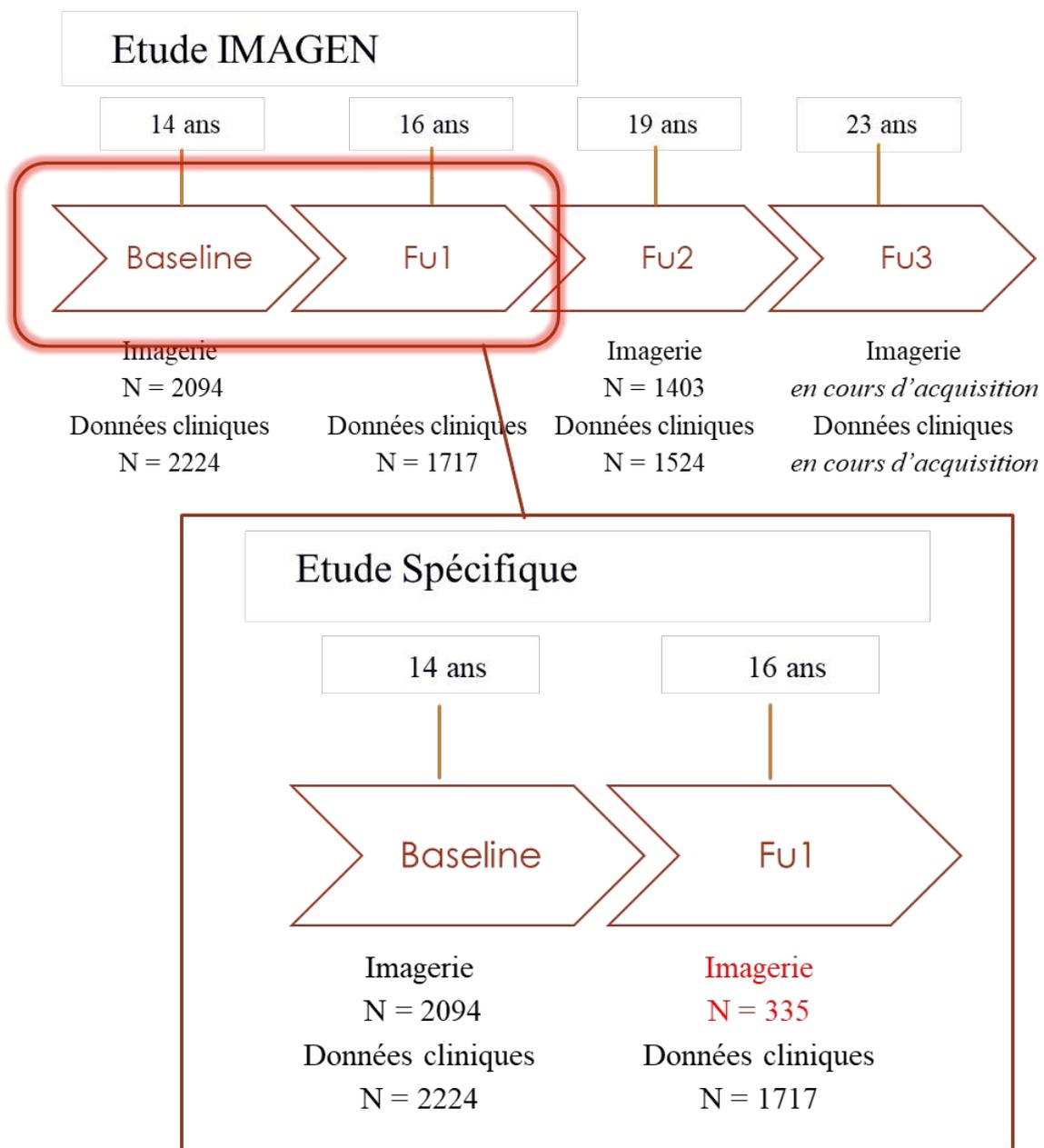


Figure 48. Représentation schématique de notre échantillon de données.

## Chapitre 2. Données multimodales de la structure cérébrale

Le cœur de ce travail de thèse consiste en un traitement longitudinal d'images IRM multimodales, à l'aide de plusieurs approches innovantes. Après avoir décrit l'acquisition ainsi que le pré-traitement et le contrôle qualité des images, nous aborderons dans ce chapitre les deux études de cette thèse. Dans un premier temps, nous décrirons l'analyse longitudinale multimodale, basée sur les changements volumiques de la macrostructure et les changements des indices de diffusion de la microstructure. Dans un second temps, nous décrirons l'analyse longitudinale des trajectoires de maturation. Cette seconde étude est le fruit d'une collaboration avec le laboratoire Asclepios de l'INRIA à Sophia-Antipolis

1	<b>Acquisition .....</b>	<b>105</b>
1.1	Imagerie pondérée en T1 .....	105
1.2	Imagerie de diffusion.....	105
2	<b>Prétraitement et contrôle qualité .....</b>	<b>106</b>
2.1	Imagerie pondérée en T1 .....	106
2.2	Imagerie de diffusion.....	108
3	<b>Analyse longitudinale multimodale voxel-à-voxel .....</b>	<b>109</b>
3.1	Imagerie pondérée en T1 .....	109
3.1.1	Processus de traitement longitudinal.....	109
a.	<i>Recalage intra-sujet .....</i>	<i>109</i>
b.	<i>Segmentation .....</i>	<i>110</i>
c.	<i>Modulation .....</i>	<i>111</i>
d.	<i>Normalisation spatiale.....</i>	<i>111</i>
e.	<i>Filtrage.....</i>	<i>112</i>
3.1.2	Extraction des volumes globaux et des volumes des régions d'intérêt .....	114
3.1.3	Détection des valeurs aberrantes à l'issue du traitement.....	116
3.2	Imagerie de diffusion.....	117
3.2.1	Processus de traitement longitudinal.....	117
a.	<i>Recalage des images de diffusion dans l'espace natif des images pondérées en T1..</i>	<i>117</i>
b.	<i>Recalage des images de diffusion dans l'espace commun.....</i>	<i>118</i>
3.2.2	Tract-Based Spatial Statistics (TBSS).....	120
a.	<i>Création du squelette moyen de FA .....</i>	<i>120</i>
b.	<i>Projections sur le squelette moyen.....</i>	<i>121</i>
c.	<i>Traitement des images de diffusion non FA.....</i>	<i>122</i>
3.2.3	Tractographie probabiliste .....	122
3.2.4	Extraction des indices de diffusion globaux et des régions d'intérêt .....	123
4	<b>Analyse longitudinale des trajectoires (SVF).....</b>	<b>124</b>
4.1	Traitement longitudinal des données .....	124
4.1.1	Pré-traitement .....	124
4.1.2	Correction de position .....	124
4.1.3	Analyses de déformations non-linéaires .....	125
4.2	Définition des régions d'intérêt.....	126

Tous les sujets ont eu leurs examens d'imagerie sur un imageur SIEMENS Trio 3T à Paris et à Dresde comportant une séquence anatomique et de diffusion. Toutes les séquences anatomiques ont été évaluées par un neuroradiologue pour détecter d'éventuelles anomalies structurales.

## 1| Acquisition

### 1.1 Imagerie pondérée en T1

Les images anatomiques pondérées en T1 ont été acquises à l'aide d'une séquence MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-echo) utilisant les paramètres du protocole ADNI ([http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2010/05/ADNI\\_Siemens\\_3.0T\\_TrioTimVB13.pdf](http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2010/05/ADNI_Siemens_3.0T_TrioTimVB13.pdf)). Les paramètres d'acquisition étaient similaires dans les deux centres [Paris : temps de répétition (TR) = 2300 ms, temps d'écho (TE) = 2.93 ms, temps d'inversion (TI) = 900 ms, taille des voxel = 1.1×1.1×1.1 mm, flip angle = 9° ; taille de la matrice = 256x256x160 mm ; Dresde : TR=1900 ms, TE=2.26 ms, TI=900 ms, taille des voxel =1.0×1.0×1.0 mm, flip angle=9° ; taille de la matrice = 256x256x176 mm].

### 1.2 Imagerie de diffusion

Les images de diffusion (DTI) ont été acquises à l'aide d'une séquence Echo Planar Imaging (EPI). Les paramètres d'acquisition étaient identiques dans les deux centres [60 coupes oblique-axial (angulairement parallèles à la ligne AC/PC<sup>6</sup>); temps d'écho (TE)  $\approx$  104 ms; matrice d'acquisition 128x128; champs de vue 307x307mm; taille des voxel 2.4 x 2.4 x 2.4 mm]. Quatre acquisitions ont été réalisées sans pondération en diffusion (b=0 s/mm<sup>2</sup>). Les gradients de diffusion ont été appliqués dans 32 directions non colinéaires (b=1300 s/mm<sup>2</sup>).

---

<sup>6</sup> Commissure antero-postérieure du cingulum

## 2| Prétraitement et contrôle qualité

### 2.1 Imagerie pondérée en T1

Les images IRM pondérées en T1 de 335 sujets ( $N = 138$  à Paris ;  $N = 197$  à Dresde) étaient initialement disponibles aux deux temps d'acquisition. Un examen visuel des images a été réalisé afin d'éliminer les images de mauvaise qualité (Figure 49). Un protocole de contrôle qualité a été mis en place au sein de l'unité pour évaluer de façon homogène chaque image selon les critères suivants : mouvements du sujet (côtés de 0 à 4), niveau de bruit (côté de 0 à 2), mouvements des yeux (côtés de 0 à 2), présence d'une anomalie morphologique (ex : large ventricules), présence d'un artefact image (ex : appareil dentaire).

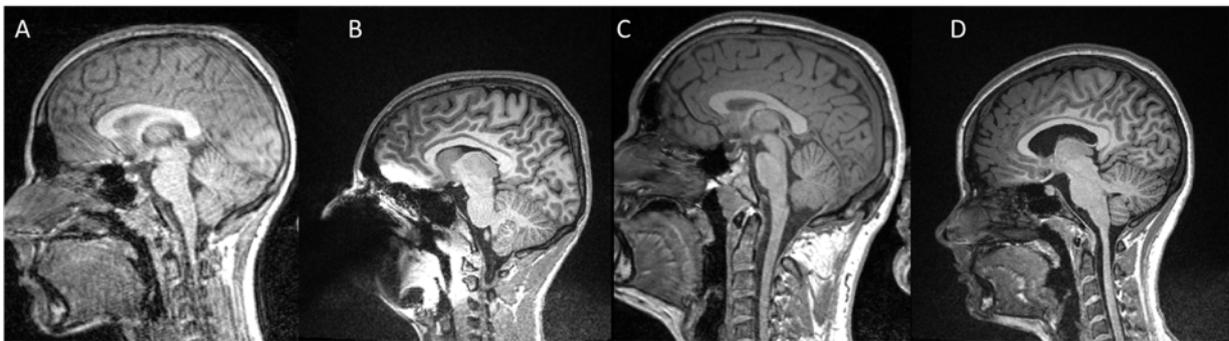


Figure 49. Exemples d'images exclues de l'analyse

A : excès de mouvement ; B : artefact dû à un appareil dentaire ; C : cadrage trop court ; D : larges ventricules

A l'issue de ce contrôle qualité, les images sont classées en trois catégories : A (image de bonne qualité), B (image de qualité acceptable) et C (image de mauvaise qualité) (Tableau 1). Cette classification est basée sur les différents critères de notation. Ainsi, les images des participants présentant une anomalie morphologique, un artefact image ou un niveau de mouvements trop important à au moins l'une des deux acquisitions ont été exclues de l'analyse. L'échantillon des paires d'images exploitables regroupe 279 sujets ( $N = 121$  à Paris,  $N = 158$  à Dresde ; 50.17% de filles). L'échantillon retenu pour l'analyse des trajectoires ne concerne que les sujets parisiens. Il regroupe 120 paires d'images.

Tableau 1. Répartition des images en fonction du contrôle qualité visuel.

Fu1	N <sub>total</sub> (N <sub>filles</sub> )		
	Baseline		
	A	B	C
A	14(12)	47(30)	3(1)
B	25(9)	193(89)	22(9)
C	5(1)	19(7)	7(2)

A : image de bonne qualité, B : image de qualité acceptable, C : image de mauvaise qualité. Seules les images cotées A ou B aux deux acquisitions sont exploitables pour les analyses longitudinales.

Les images ont été acquises sur deux sites différents (Paris et Dresde) et avec des manipulateurs différents intra-site et inter-sessions. Malgré la standardisation du protocole, le positionnement du sujet dans la machine est opérateur-dépendant. Nous avons pu observer de cette dépendance une variation intra-sujet de l'inclinaison du cou sur nos images. Cette rotation perturbant fortement le recalage intra-sujet des deux images dans le même référentiel, nous avons préalablement recalé l'intégralité des images sur l'image moyenne des 2094 images acquises à 14 ans sur la base entière afin de couper les images juste sous le cervelet (Figure 50).

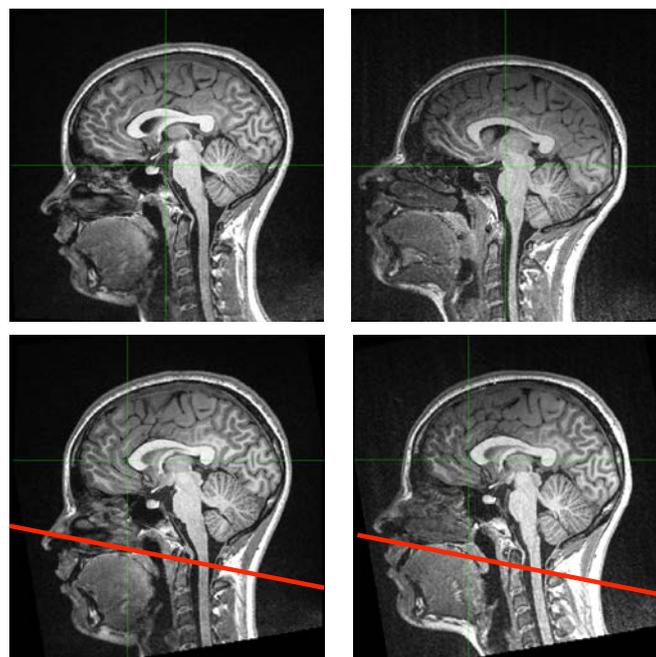


Figure 50. Acquisitions brutes (haut) d'un même sujet à 14 ans (gauche) et à 16 ans (droite) et après recalage sur l'image moyenne des 2094 images à 14 ans (bas).

## 2.2 Imagerie de diffusion

Les images pondérées en diffusion n'ayant pas un signal directement interprétable, elles ne peuvent pas être directement contrôlées visuellement. Un contrôle qualité automatique est effectué au cours du traitement permettant de calculer les tenseurs de diffusion et leurs mesures dérivées (ex : Fraction d'anisotropie).

Les images de diffusion sont traitées à l'aide de l'outil Diffusion FMRIB (FDT) de la bibliothèque du logiciel FMRIB (FSL) (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).

Avant tout traitement, on applique une détection automatique des coupes présentant une perte de signal. Les séquences comportant trop de ces coupes ( $n > 10$ ) sont exclues des analyses.

La première étape consiste à corriger les mouvements de la tête et les distorsions géométriques dues aux courants induits de Foucault<sup>7</sup>. Pour cela, on applique un recalage affine des images sur l'image de référence (correspondant à la première image acquise des images non pondérées, c.-à-d.  $b=0$ ). Chaque vecteur de gradients est pivoté en fonction des rotations de l'image correspondante au cours du recalage. Les séquences comportant des rotations excédant les  $5^\circ$  ( $n > 1$ ) sont exclues des analyses.

La deuxième étape du prétraitement consiste à extraire le cerveau des images. Cette étape permet d'exclure les tissus extra-cérébraux (ex : méninges, crâne) des images. Un contrôle qualité visuel des images permet de valider ultérieurement l'extraction des cerveaux afin que ceux-ci ne soient ni tronqués ni ne présentent de parties extra-cérébrales trop importantes.

La dernière étape du prétraitement consiste à calculer les tenseurs de diffusion voxel-à-voxel afin d'obtenir les paramètres dérivés de diffusion : fraction d'anisotropie (FA), diffusivité moyenne (MD), axiale (AD) et radiale (RD). Un partitionnement en K-moyennes sous le logiciel R est utilisé sur l'ensemble des mesures moyennes de diffusion cerveau entier. Les sujets qui appartiennent à un ou des clusters éloignés du reste de la population sont exclus des analyses.

---

<sup>7</sup> Courants induits de Foucault : courants électriques induits par des changements rapides du champ magnétique où le gradient de lecture oscille rapidement d'une amplitude négative à une amplitude positive (Bertrand et al. 2008)

### 3| Analyse longitudinale multimodale voxel-à-voxel

#### 3.1 Imagerie pondérée en T1

Le traitement et l'analyse statistique des images anatomiques ont été effectués à l'aide du logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM8 software, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) avec la méthode de «Voxel-Based Morphometry » (VBM) (Ashburner & Friston 2000), qui permet de comparer voxel à voxel l'anatomie cérébrale.

##### 3.1.1 Processus de traitement longitudinal

Le processus de traitement dans sa globalité est schématisé en Figure 58.

###### a. Recalage intra-sujet

Le recalage intra-sujet est réalisé à l'aide de l'outil Longitudinal Registration du logiciel SPM12 (Ashburner and Ridgway 2013) est un modèle unifié qui combine un recalage rigide, une correction d'inhomogénéités de l'intensité et un recalage diffeomorphe non-linéaire. Cette étape génère par sujet une image médiane simulée d'environ 15 ans, les cartes des déterminants Jacobiens et les champs de déformation estimés de chaque acquisition vers l'image médiane (Figure 51).

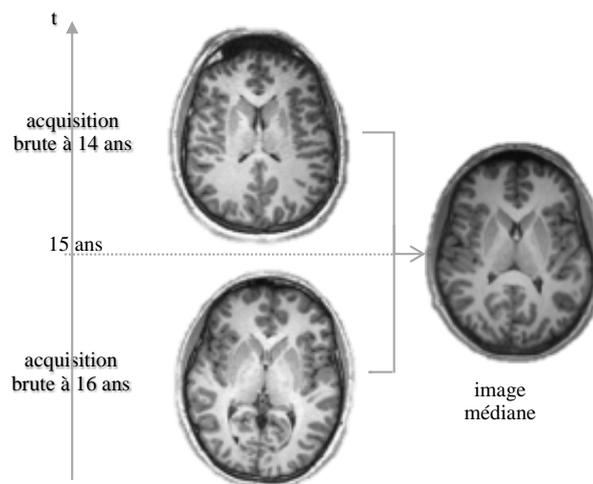


Figure 51. Illustration du recalage intra-sujet avec génération de l'image médiane

## b. Segmentation

L'image médiane est ensuite segmentée selon la procédure de segmentation unifiée. Cette procédure consiste en l'itération et la combinaison des opérations de normalisation spatiale, de segmentation tissulaire et de correction des inhomogénéités de champ (Ashburner and Friston 2005). L'intérêt de cette démarche est de générer les cartes de substance grise, de substance blanche et de liquide céphalo-rachidien par sujet en estimant la probabilité de chaque voxel tissu par tissu. En ne segmenter qu'une seule image par sujet (l'image médiane), nous limitons les incertitudes de segmentation.

Afin ne pas biaiser le traitement de nos images, les cartes de probabilités tissulaires (Tissue Probability Maps, TPM) issues de sujets adultes fournies par SPM12 ont été remplacées par des TPM spécifiques d'adolescents. En effet, à la dernière mise à jour de SPM, les TPM par défaut ont été remplacés, ils sont à présent issus de la cohorte IXI (<http://www.brain-development.org/>), dont l'âge moyen est de 49.42 ans. À l'aide de l'outil Template'O'Matic (TOM8, <http://www.neuro.uni-jena.de/software/tom>) implémenté dans le logiciel SPM, nous avons donc généré des TPM à l'âge de 15 ans, afin de se positionner au plus proche de nos images médianes (Figure 52). Cet outil référence une base de données de 404 sujets de 5 à 18 ans issus d'une étude longitudinale multi-sites nord-américaine (<https://pediatricmri.nih.gov/nihpd/info/index.html>) visant à cartographier le développement cérébral pédiatrique sain. A l'aide d'un modèle linéaire général, il permet de générer des gabarits (pondérés en T1) et des cartes de probabilités tissulaires de haute qualité correspondant à notre population.

Les cartes de substance grise, de substance blanche ainsi que de LCR rigidement recalées sur les TPM ont également été sauvegardées. Ces images, dans l'alignement le plus proche possible des TPM, seront utiles pour l'étape de la normalisation spatiale.

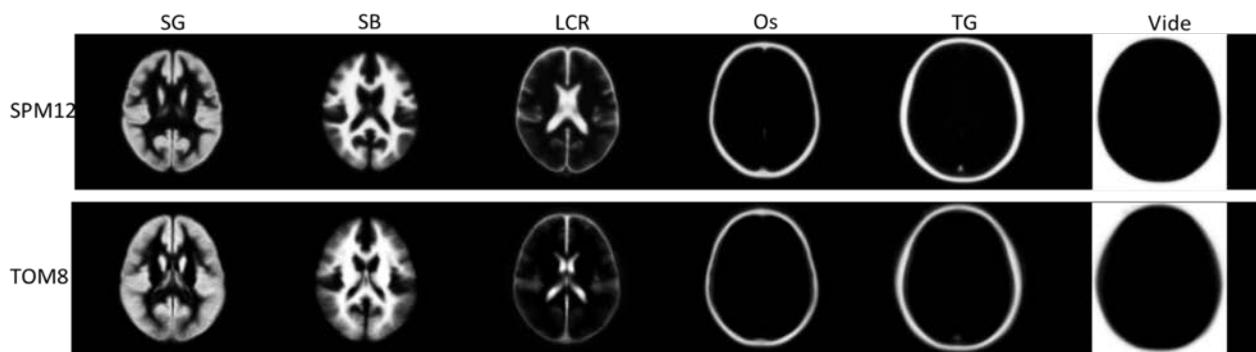


Figure 52. Cartes de probabilités tissulaires adulte (ligne du haut) et simulés à 15 ans (ligne du bas)

SPM12 : cartes de probabilités tissulaires adulte

TOM8 : cartes de probabilités tissulaires spécifiques de notre échantillon, créées avec l'outil TOM8

SG : substance grise ; SB : substance blanche ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; TG : tissus graisseux

### c. Modulation

Les cartes de substance grise et de substance blanche issues de la segmentation de l'image médiane sont ensuite modulées par les déterminants Jacobiens (de l'image médiane vers chaque acquisition). Cette étape de modulation permet de générer les cartes de substance grise et de substance blanche à 14 et à 16 ans pour chaque sujet (Figure 53).

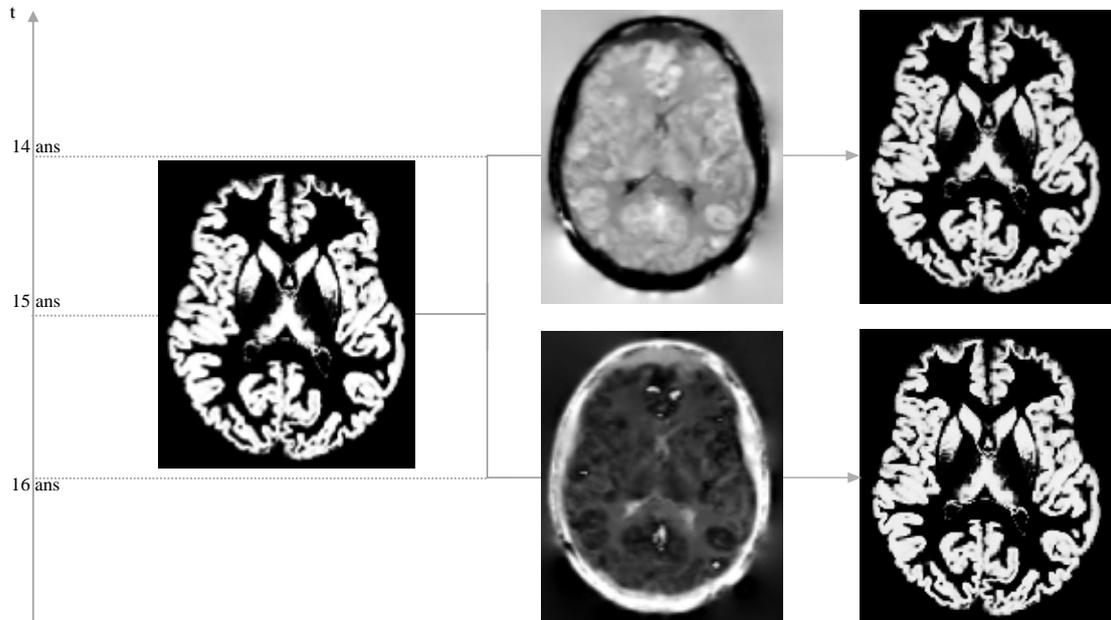


Figure 53. Calcul des cartes de substance grise à chaque temps par la modulation de l'image de substance grise médiane.

Gauche : carte de substance grise de l'image médiane

Milieu : déterminants Jacobiens de l'image médiane vers 14 et vers 16 ans

Droite : cartes de substance grise générées après modulation à 14 et vers 16 ans

### d. Normalisation spatiale

Toutes les cartes de substance grise et de substance blanche modulées sont spatialement normalisées dans l'espace commun de l'Institut Neurologique de Montréal (MNI) en utilisant la procédure de recalage non-linéaire diffeomorphe DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra) (Ashburner 2007).

L'objectif est de recalibrer chaque image en calculant les champs de déformation, à partir des images de substance grise et de substance blanche de l'image médiane recalées rigidement sur les TPM, issues de la segmentation. La première étape implique le recalage des images de substance grise (SG), de substance blanche (SB), et des images de 1-(SG+SB) (Figure 54). Cette étape permet de créer la première itération de l'image moyenne, qui sera utilisée comme *gabarit* initial. Les déformations de ce *gabarit* vers chaque image individuelle sont ensuite calculées, et un *gabarit* est ainsi recréé en appliquant les déformations inverses sur les images, puis en moyennant. Cette procédure est répétée jusqu'à la création de la 7<sup>ème</sup> itération du *gabarit* (Figure 55).

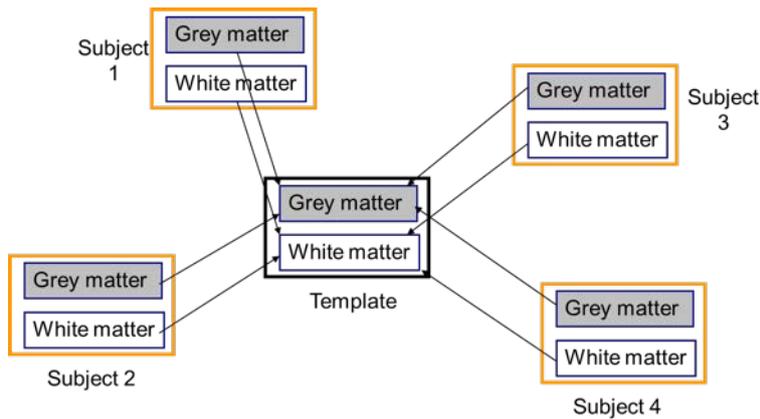


Figure 54. Illustration de la procédure de la création du gabarit (Template) par le recalage de chaque image de substance grise et de substance blanche (extrait de *dartel.ppt*, John Ashburner 2008)

La deuxième étape consiste à normaliser toutes les images modulées par sujet dans un même espace commun. Les champs de déformation de la dernière itération du *gabarit* vers chaque image sont alors appliqués à chacune des images modulées par sujet (cartes de substance grise et de substance blanche). Cette routine inclut une étape préliminaire de recalage affine de la dernière itération du gabarit sur les TPM (afin d'être consistants dans notre démarche, ce recalage est effectué sur les TPM à 15 ans préalablement générés avec TOM8). La normalisation est effectuée en préservant les volumes régionaux (modulation) des images et en forçant la taille des voxels à

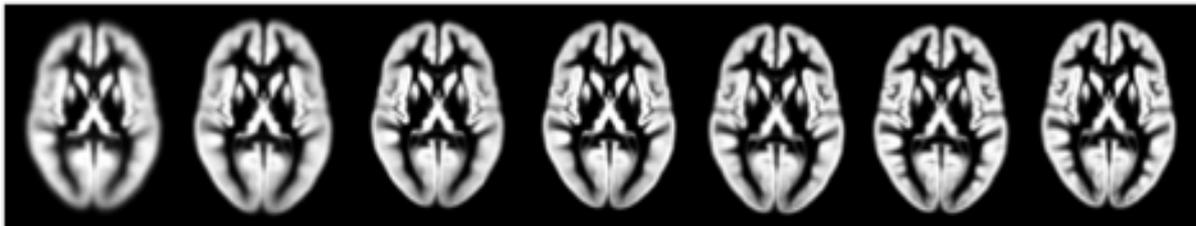


Figure 55. Itérations de la création du gabarit pour la normalisation DARTEL.  $1 \text{ mm}^3$ .

#### e. Filtrage

Les cartes de substance grise et de substance blanche modulées et normalisées sont filtrées avec une largeur à mi-hauteur de 8 mm (Figure 56).

Les cartes ainsi obtenues

sont exploitables pour les

comparaisons de groupe.

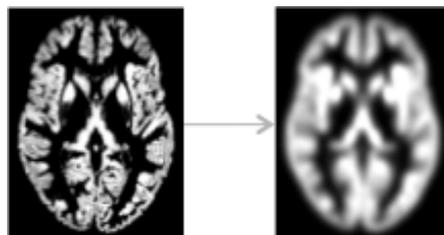


Figure 56. Filtrage d'une carte de substance grise à 8mm.



### 3.1.2 Extraction des volumes globaux et des volumes des régions d'intérêt

Les volumes de substance grise, de substance blanche et de LCR ont été extraits pour chaque sujet en sommant l'intensité des voxels des images segmentées, normalisées et modulées correspondantes. Le volume total intra-crânien est calculé par la somme des volumes de substance grise, de substance blanche et de LCR.

Afin de répondre à nos objectifs, les volumes de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex préfrontal tel qu'il a été décrit par Mills (Mills et al. 2014b) sont également extraits en utilisant l'outil WFU PickAtlas de SPM (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) (Figure 57)(Cf. Partie 1 Chapitre 4.2).

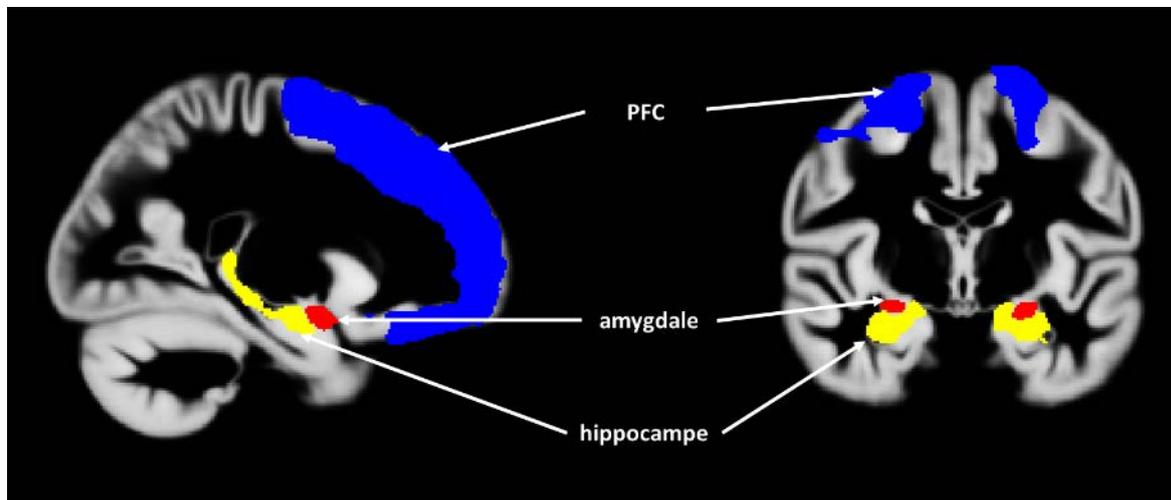


Figure 57. Illustration des régions d'intérêt appartenant au système limbique

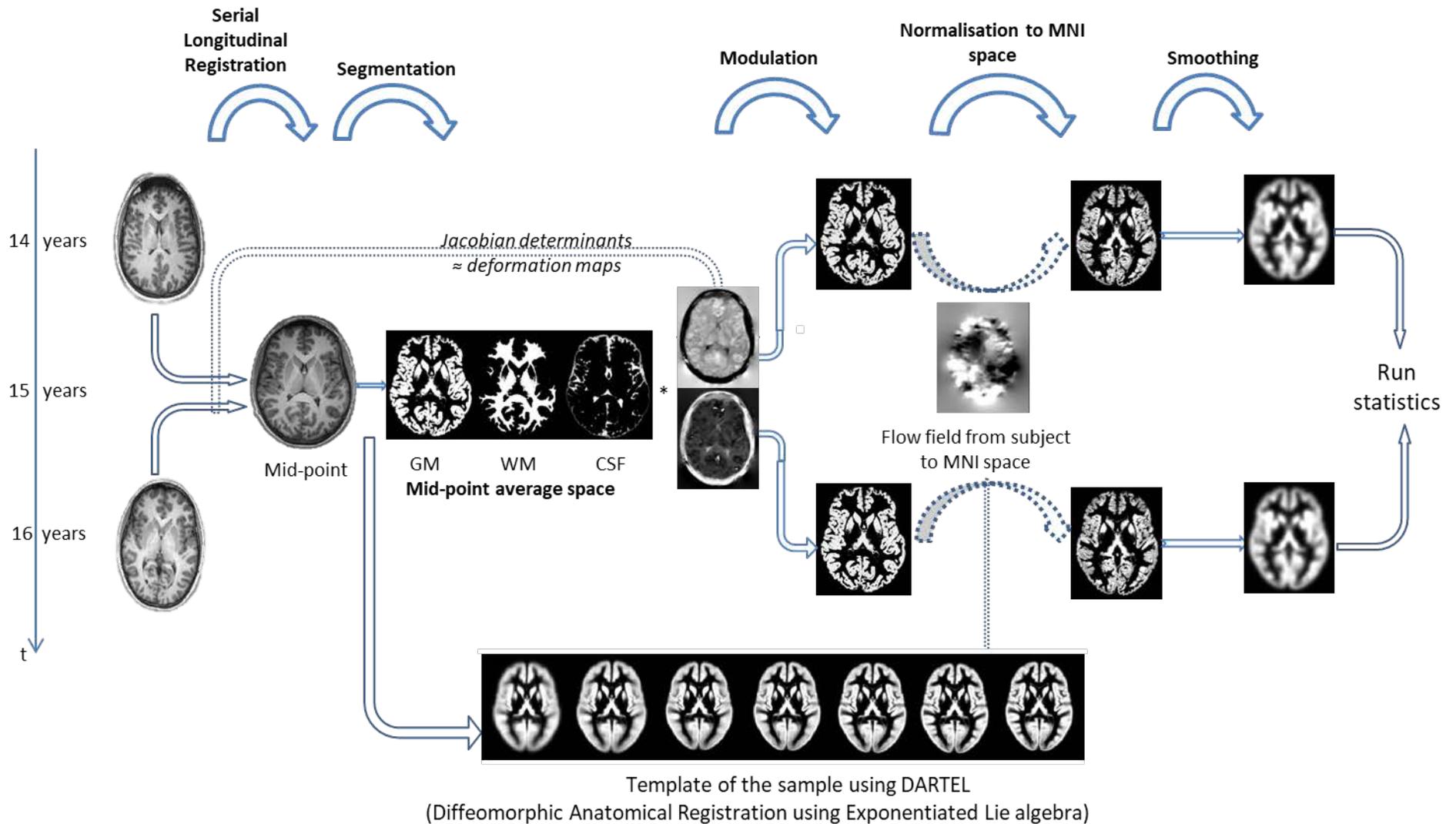


Figure 58. Représentation schématique du processus de traitement longitudinal de la macrostructure.

### 3.1.3 Détection des valeurs aberrantes à l'issue du traitement

A l'issue du traitement longitudinal, un contrôle qualité des volumes issus de la segmentation est effectué sous le logiciel R. La bibliothèque « *mvoutlier*<sup>8</sup> » permet la détection multivariée des données aberrantes en distinguant les valeurs extrêmes d'une distribution normale des valeurs issues d'une distribution différente (Filzmoser et al. 2005). Les volumes sont extraits de la substance grise, de la substance blanche et du liquide céphalo-rachidien pour chaque acquisition.

En plus de cette analyse sur les volumes, nous avons appliqué une détection univariée sur les covariances voxel-à-voxel. Les covariances ont été calculées à l'aide de l'outil « *Check sample homogeneity* » (<http://www.neuro.uni-jena.de/vbm/check-sample-homogeneity/>). Cet outil permet de calculer l'écart-type par la somme de la distance au carré de chaque image à partir de la moyenne de l'échantillon. La distance au carré d'une image à partir de la moyenne de l'échantillon exprime alors la différence ou la ressemblance entre cette image et la moyenne de l'échantillon. Ces variances sont ensuite testées à l'aide de la bibliothèque « *extremevalues*<sup>9</sup> » dans le logiciel R afin de détecter des valeurs aberrantes, en cherchant les observations dont les résidus sont sous l'intervalle de confiance.

L'échantillon final après ce contrôle qualité comporte 252 sujets (N = 106 à Paris et N = 146 à Dresde).

---

<sup>8</sup> <https://cran.r-project.org/web/packages/mvoutlier/index.html>

<sup>9</sup> <https://cran.r-project.org/web/packages/extremevalues/index.html>

### 3.2 Imagerie de diffusion

Le traitement et l'analyse statistique des images de diffusion ont été effectués en partie avec le logiciel SPM12 et en partie avec le logiciel FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) avec la méthode de « Tract-Based Spatial Statistic (TBSS) (Smith et al. 2006) ».

La deuxième partie de ce travail de thèse a été d'adapter le traitement longitudinal des images pondérées en T1 aux images de diffusion afin d'effectuer une analyse multimodale. A ce jour, il n'existe pas de traitement longitudinal des images de diffusion de référence dans la communauté scientifique. L'intérêt était donc ici de bénéficier de la normalisation issue du traitement des images pondérées en T1, afin de l'appliquer aux images de diffusion. Le processus de traitement longitudinal des images de diffusion est schématisé dans sa globalité en Figure 61.

#### 3.2.1 Processus de traitement longitudinal

##### a. Recalage des images de diffusion dans l'espace natif des images pondérées en T1

Afin d'appliquer les étapes de recalage du traitement longitudinal précédent aux images de diffusion, il est tout d'abord nécessaire de recaler ces images dans l'espace natif des images pondérées en T1. Le signal des images de diffusion provenant principalement de la microstructure de la substance blanche, on utilise les cartes de substance blanche issues du traitement longitudinal de la macrostructure cérébrale comme repère initial. En effet, chaque séquence étant acquise dans son propre espace natif, nous avons besoin de recalquer les cartes de FA, MD, AD et RD sur les images de substance blanche issues de la segmentation. Pour cela, une étape préliminaire consiste à reconstruire les images de substance blanche par sujet par acquisition, celles-ci ayant été obtenues après la segmentation des images médianes intra-sujet (cf. Partie 1 Chapitre 2.3.2.1). Pour cela, il suffit d'appliquer les champs de déformation à 14 ans (respectivement 16 ans) sur la carte de substance blanche médiane pour obtenir la carte de substance blanche reconstruite à 14 ans (respectivement 16 ans) (Figure 59).

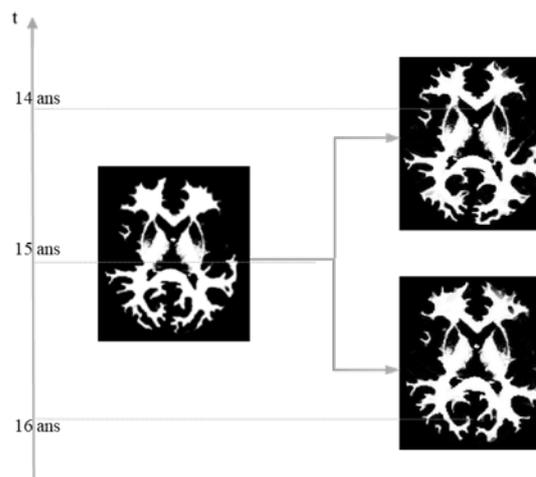


Figure 59. Génération des cartes de substance blanche intra-sujet.

Gauche : carte de substance blanche issue de la segmentation de l'image médiane.

Droite : cartes de substance blanche générées à 14 (haut) et 16 ans (bas).

Les cartes de FA, MD, AD et RD peuvent ensuite être recalées sur les cartes de substance blanche intra-sujet par acquisition. Ainsi, les cartes de FA à 14 ans (respectivement 16 ans) sont dans le même espace que les cartes de substance blanche à 14 ans (respectivement 16 ans) (Figure 60). A partir de cette étape, le processus de traitement longitudinal peut être adapté aux images de diffusion.

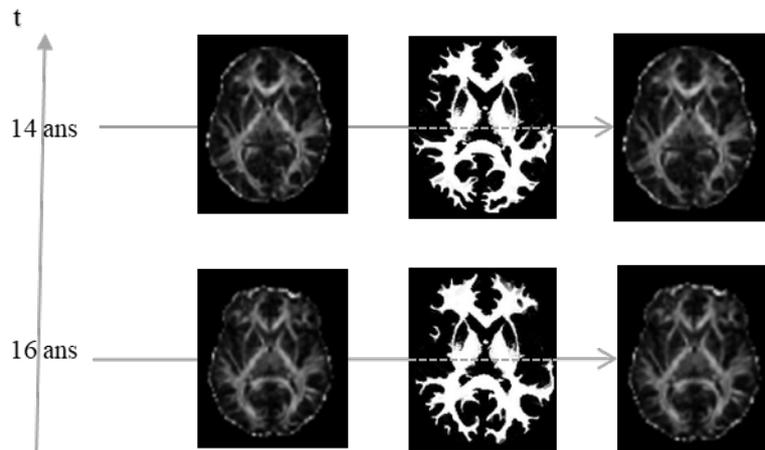


Figure 60. Recalage des images de diffusion dans l'espace natif des images pondérées en T1 par sujet, par acquisition.

#### b. Recalage des images de diffusion dans l'espace commun

Les images de diffusion sont ensuite recalées dans l'espace médian intra-sujet. La normalisation dans l'espace commun est réalisée en appliquant les champs de déformation issus de la normalisation des images pondérées en T1, en conservant cette fois la taille des voxels à 1.5x1.5x1.5 mm (cf. Partie 2 Chapitre 2.3.1) afin de pouvoir effectuer les traitements ultérieurs (c.-à-d. TBSS).

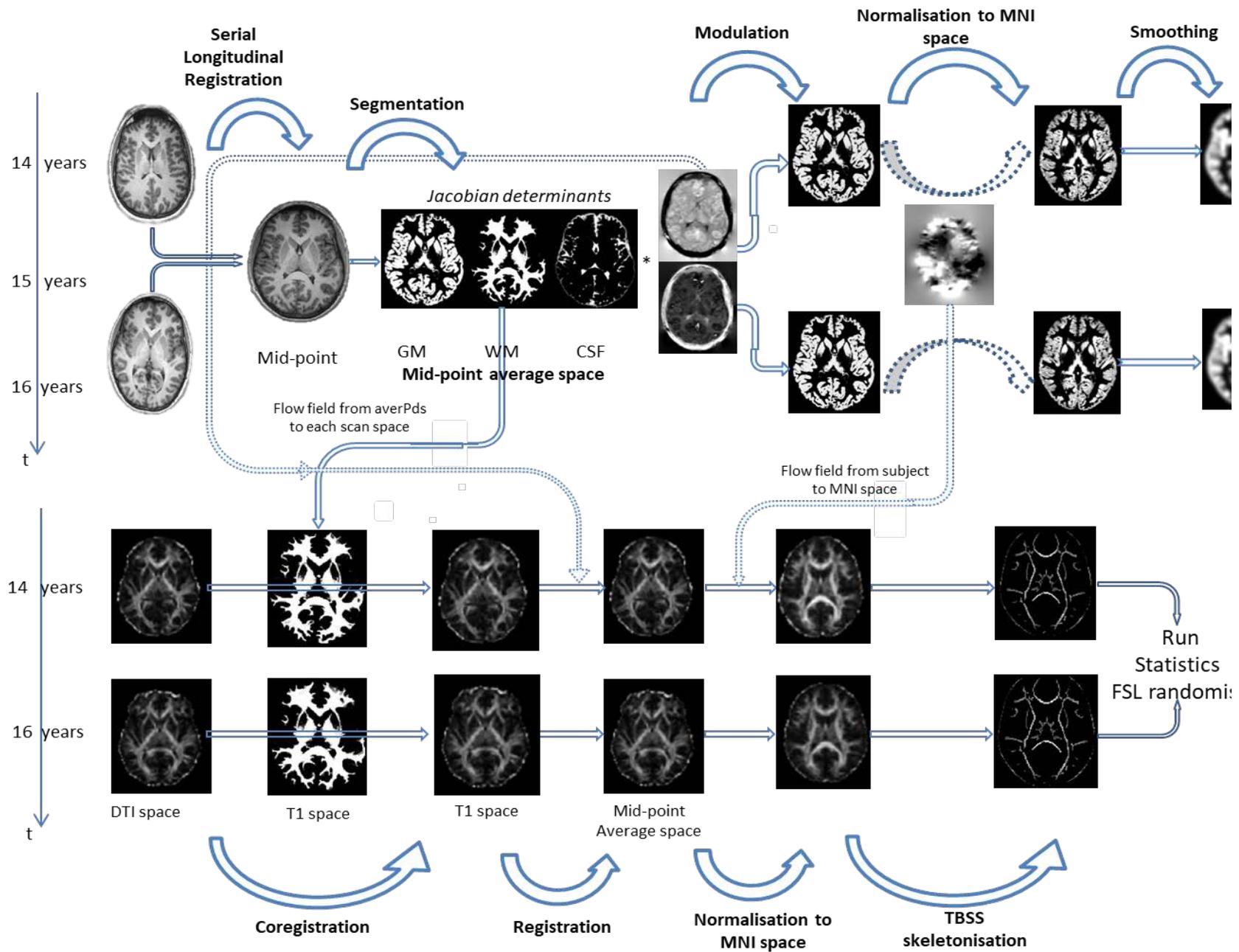


Figure 61. Représentation schématique du processus de traitement longitudinal de la microstructure.

### 3.2.2 Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)

Un traitement supplémentaire a été réalisé avec la méthode TBSS, un outil du logiciel FSL permettant d'effectuer des statistiques spatiales sur des faisceaux de substance blanche (Smith et al. 2006).

#### a. Création du squelette moyen de FA

Les cartes de FA étant déjà normalisées dans un espace commun à l'issue du traitement longitudinal, elles sont érodées afin d'en extraire le cerveau uniquement (Figure 62). Cette étape d'érosion est nécessaire car la présence du crâne dans les images biaise le calcul du squelette.

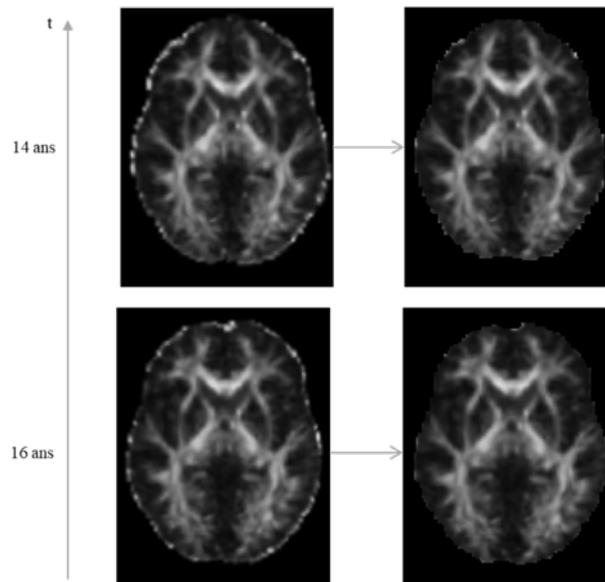


Figure 62. Erosion des cartes de FA

Les images de FA érodées sont fusionnées dans un volume 4D puis moyennées (Figure 63). Un masque est extrait de cette image moyenne. Le squelette de l'image moyenne est ensuite calculé (cf Partie 1 Chapitre 2.3.3.1). Ce squelette est ensuite seuillé à  $FA > 0.2$  afin de ne conserver que les faisceaux les plus importants.

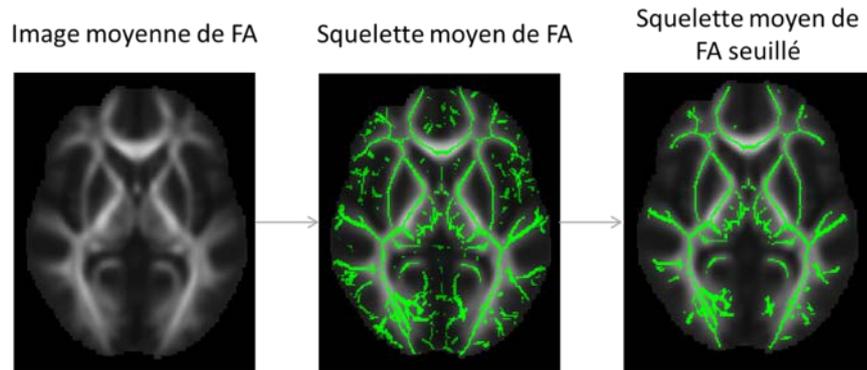


Figure 63. Calcul de l'image moyenne des images de FA (à gauche), puis extraction du squelette moyen (milieu) et seuillage à  $FA > 0.2$  afin de ne conserver que les faisceaux les plus importants (à droite).

#### b. Projections sur le squelette moyen

Chaque image de FA est ensuite projetée sur le squelette moyen seuillé (Figure 64). Cette projection est appliquée pour chaque voxel du squelette, en cherchant perpendiculairement à la structure locale du squelette les valeurs maximales dans l'image de FA du sujet.

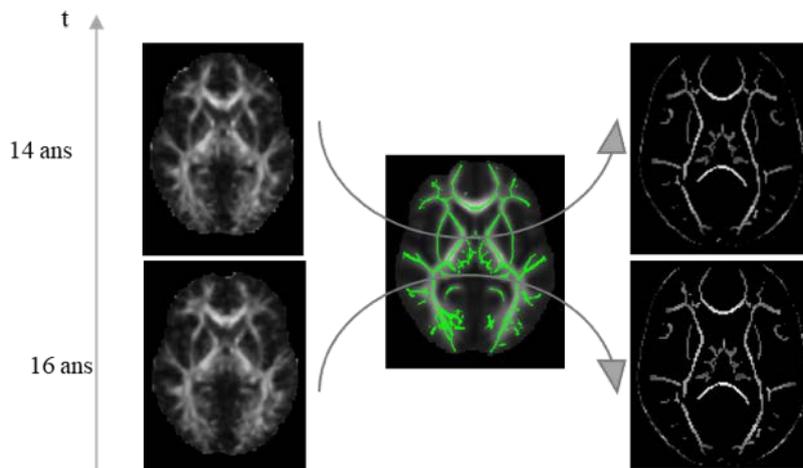


Figure 64. Squelettisation des cartes de FA par projection sur le squelette moyen.

### c. Traitement des images de diffusion non FA

Les images de MD, d'AD et de RD sont fusionnées en un volume 4D puis masquées par le masque de l'image moyenne de FA. Chaque image de MD, AD et RD est ensuite projetée sur le squelette moyen de FA, de la même manière que les images de FA.

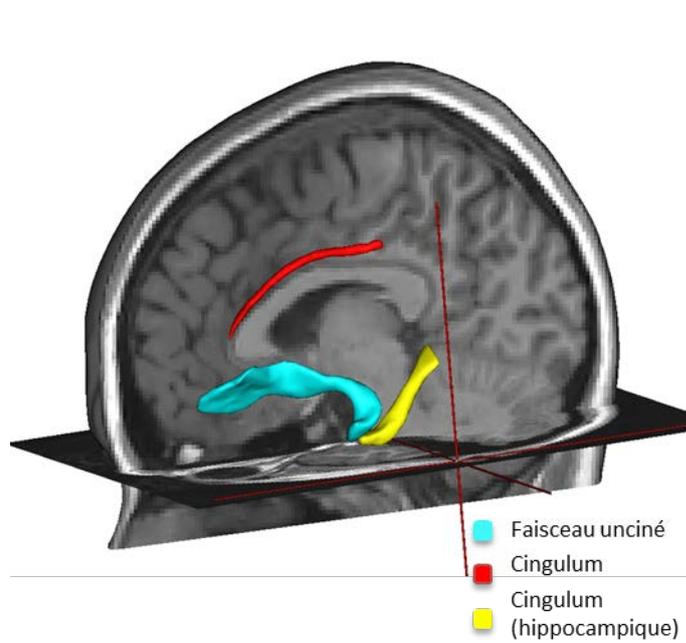
#### 3.2.3 Tractographie probabiliste

L'analyse de tractographie probabiliste a été utilisée pour étudier spécifiquement le système limbique. Nous avons reconstruit, pour chaque image de chaque participant, le faisceau unciné et les parties cingulaire et hippocampique du cingulum de façon bilatérale (Figure 65). Nous avons réalisé cette reconstruction selon la procédure décrite par [Wakana et al. \(2007\)](#) en traçant manuellement des régions d'intérêt sur l'image T1 MNI-152. Brièvement, pour reconstruire la partie cingulaire du cingulum, une première région d'intérêt est dessinée sur une coupe coronale au niveau du milieu du splenium du corps calleux (repéré sur une coupe sagittale). La seconde région d'intérêt est dessinée sur une coupe coronale au niveau du milieu du genou du corps calleux et incluant le cingulum (Annexe 9). La partie hippocampique du cingulum a été reconstruite en dessinant une première région d'intérêt sur une coupe coronale au niveau du milieu du splenium du corps calleux (repéré sur une coupe sagittale). La seconde région d'intérêt est dessinée sur une coupe coronale antérieure au pons (repérée sur une coupe sagittale) et incluant le cingulum (Annexe 10).

En ce qui concerne le faisceau unciné, on sélectionne la coupe coronale la plus postérieure dans laquelle le lobe temporal est séparé du lobe frontal (Annexe 11). La première région d'intérêt correspond à l'intégralité du lobe temporal et la seconde région à l'intégralité du lobe frontal.

Chaque voxel des premières régions d'intérêt a été utilisé comme « graine » (seed) de départ pour la tractographie. Cinq mille échantillons par voxel appartenant à chaque graine ont été projetés avec pour cibles les deuxièmes régions d'intérêt. La connectivité entre le point de départ et chaque région cible a été approximée par le nombre de projections.

La tractographie en elle-même ayant lieu dans l'espace natif du sujet (et non dans l'espace normalisé final), les champs de déformation et leurs inverses issus de la normalisation spatiale sont utilisés pour le passage entre l'espace original du sujet et l'espace commun des régions d'intérêt tracées manuellement.



*Figure 65. Régions d'intérêt tracées manuellement pour la tractographie.*

#### *3.2.4 Extraction des indices de diffusion globaux et des régions d'intérêt*

Les valeurs moyennes des indices de FA, de MD, d'AD et de RD sont extraites des squelettes entiers de chaque sujet aux deux acquisitions

Suite à la tractographie, une carte de connectivité a été créée pour chaque faisceau identifié et seuillée à 1000 projections. Dans ces masques ainsi obtenus, la moyenne de projections, la FA, la MD, l'AD et la RD ont été calculées pour chaque participant à chaque acquisition.

## 4 | Analyse longitudinale des trajectoires (SVF)

Cette partie de ce travail de thèse a fait l'objet d'une collaboration entre notre laboratoire et l'équipe Asclepios avec Xavier Pennec et son doctorant Mehdi Hadj-Hamou (Hadj-Hamou 2016). Leur méthode de recalage diffeomorphe est détaillée et publiée dans Hadj-Hamou et al. (2016). Nous en présentons ici les principes généraux.

### 4.1 Traitement longitudinal des données

Le processus de traitement a pour but d'estimer la déformation longitudinale de chaque sujet à partir des deux images espacées d'approximativement 2 ans, puis de transporter les déformations dans un espace commun pour effectuer des analyses statistiques entre les filles et les garçons. Le traitement est divisé en trois parties principales : un pré-traitement, une correction de position, et pour finir les analyses de déformations non-linéaires. L'intégralité du processus de traitement est schématisée à la Figure 66. Des illustrations intermédiaires de chaque sous-étape sont présentées dans l'article méthodologique.

#### 4.1.1 Pré-traitement

Dans cette partie, les deux images de chaque sujet sont traitées.

La première étape consiste à réorienter les images dans l'espace standard défini par le modèle MNI152 (Fonov et al. 2011) puis à réduire le champ de vue de l'image pour n'inclure que la tête. Cette étape rejoint l'étape de pré-traitement de notre première étude multimodale, qui consistait à masquer nos images afin de tronquer le cou de nos sujets. La deuxième étape consiste à appliquer une correction d'inhomogénéité de l'intensité à chaque image. La dernière étape consiste à extraire le cerveau des images à 14 ans, sans le crâne.

#### 4.1.2 Correction de position

Les images sont à présent traitées par sujet. Ce module comprend deux étapes combinées : un recalage rigide longitudinal et une normalisation spatiale affine dans l'espace MNI.

La position d'un individu dans l'imageur variant à chaque acquisition, cela crée un décalage entre les images intra-sujet. L'image à 16 ans est alors recalée sur l'image à 14 ans en utilisant une transformation rigide. Le cerveau de l'image recalée à 16 ans est ensuite extrait. En parallèle, les cerveaux extraits à 14 ans à l'étape précédente sont normalisés dans l'espace de référence MNI152 à l'aide d'une transformation affine. Les cerveaux extraits à 16 ans peuvent ainsi être recalés sur les cerveaux extraits à 14 ans, recalés dans l'espace MNI.

### 4.1.3 Analyses de déformations non-linéaires

Après avoir corrigé les images en position et en intensité, on peut estimer les différences morphologiques longitudinales résiduelles en utilisant un recalage non-linéaire. Chaque sujet est traité indépendamment afin de calculer la déformation longitudinale individuelle.

Le formalisme mathématique lié à la morphométrie basée sur les déformations est bien détaillé dans [Hadj-Hamou et al. \(2016\)](#). Brièvement, les transformations utilisées sont des difféomorphismes (bijections différentiables à inverse différentiable) et sont paramétrées par le flot des champs de vitesse dépendant du temps. Cette étape de recalage non-linéaire comporte plusieurs phases.

La première phase consiste à estimer la trajectoire de déformation longitudinale spécifique au sujet en utilisant les déformations longitudinales précédemment calculées. Dans un premier temps, il faut appliquer un recalage non-linéaire difféomorphe avec un masque de confiance. Par principe, les déformations difféomorphes sont paramétrées à l'aide de champs de vitesses stationnaires (*Stationary Velocity Fields*, SVF), fournissant un environnement mathématique et de calcul riche ([Arsigny et al. 2006](#); [Vercauteren et al. 2008](#); [Lorenzi et al. 2011](#)). Cependant, le crâne pouvant induire des erreurs dans le recalage difféomorphe, le recalage ne devrait être appliqué que sur les tissus cérébraux et le LCR obtenus après extraction du crâne. Mais cette solution peut induire un tronquage de certaines parties du cortex externe et met l'intensité du cerveau à zéro, créant ainsi un gradient de haute intensité qui polarise les résultats de recalage.

Par conséquent, la solution retenue dans cette étude est d'incorporer l'utilisation d'un masque de confiance dans l'algorithme de recalage difféomorphe, permettant d'aligner uniquement les structures à l'intérieur du cerveau. Afin de conserver la symétrie dans le recalage, le masque probabiliste est défini à l'aide de deux masques. Le premier est le masque cérébral de l'image à 16 ans et le second est le masque cérébral de l'image 14 ans. Le masque probabiliste est alors défini comme la moyenne du rééchantillonnage symétrique des deux masques cérébraux dans l'espace médian.

Dans un second temps, après avoir estimé les transformations longitudinales par sujet, les trajectoires de déformation longitudinales sont ensuite modélisées à l'aide d'un modèle linéaire entièrement symétrique.

La deuxième phase consiste à créer un gabarit représentatif de notre population. Afin de comparer toutes les trajectoires de déformations propres à chaque sujet, il est nécessaire de les normaliser dans un référentiel commun. En effet, bien que chaque sujet soit normalisé par rapport à l'espace standard, l'alignement affine n'est pas suffisant pour compenser les différences anatomiques locales (il n'y a pas de correspondance voxel-à-voxel entre les différentes anatomies). Le gabarit est créé par moyennage jusqu'à la 7<sup>ème</sup> itération des intensités et des déformations. Cette méthode est basée sur la méthode de [Guimond et al. \(2000\)](#). Les recalages non-linéaires sont effectués en utilisant l'algorithme LCC log Demons modifié avec un masque de confiance. Ceci permet d'estimer le gabarit représentatif de notre population, en étant le plus robuste possible aux artéfacts sur les bords du cerveau. Dans cette étude, le gabarit est créé à partir des images à 14 ans.

L'image anatomique représentative de notre échantillon définie, nous pouvons transporter les trajectoires de déformation longitudinale de chaque sujet dans le référentiel de ce gabarit afin de pouvoir les comparer. Cette étape est réalisable grâce au transport parallèle calculé avec l'outil Pole Ladder ([Lorenzi and Pennec 2013](#)). Il est alors possible d'effectuer une analyse statistique sur ces champs de vitesse stationnaires longitudinaux spécifiques transportés.

#### 4.2 Définition des régions d'intérêt

Cette étude s'est focalisée sur le cortex cérébral et la substance blanche, ainsi que sur un certain nombre de régions d'intérêt telles que les ventricules latéraux, le cortex orbito-frontal, le thalamus, le putamen, le pallidum, l'hippocampe, l'amygdale et le noyau accumbens. Les régions d'intérêt ont été obtenues avec le logiciel FreeSurfer ([Reuter et al. 2012](#)). Dans ce chapitre de thèse, nous présenterons uniquement les résultats des volumes globaux de substance grise et de substance blanche, du cortex orbito-frontal, de l'amygdale et de l'hippocampe.

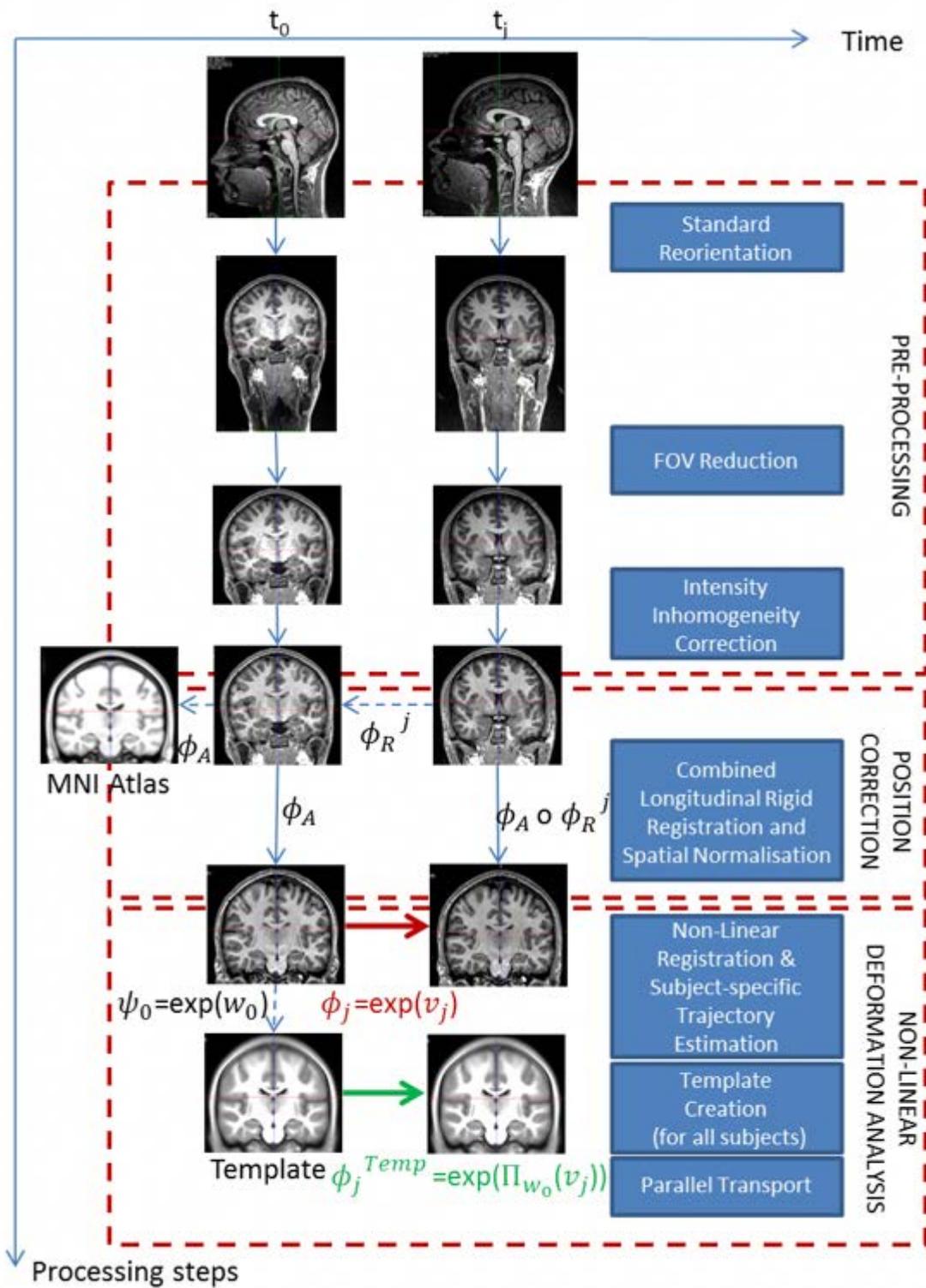


Figure 66. Représentation schématique du processus de traitement longitudinal pour l'analyse SVF, explicitant les trois parties majeures du pipeline .

## Chapitre 3. Recueil des données comportementales

Les données comportementales regroupent les données pubertaires et de consommation, les données de neuropsychologie et les données de neuropsychométrie. Le recueil des données pubertaires et de consommation ainsi que des données de neuropsychologie consiste majoritairement en des questionnaires en version informatisée. Le recueil des données de neuropsychométrie consiste en la passation de tests interactifs sur une tablette au centre de recherche.

La collecte des données de neuropsychométrie sur une partie des sujets parisiens à 16 et 19 ans au centre de recherche a été réalisée dans le cadre de ce travail de thèse.

Ce travail de thèse portant sur la régulation émotionnelle liée à la puberté, les questionnaires sur le développement pubertaire, la consommation d'alcool et la santé mentale sont décrits plus précisément dans ce chapitre.

<b>1  Recueil des données pubertaires et de consommation .....</b>	<b>129</b>
1.1 Mesure de la puberté .....	129
1.2 Mesure de la consommation d'alcool.....	130
<b>2  Recueil des données de neuropsychologie.....</b>	<b>130</b>
2.1 Mesure du développement et du bien-être de l'adolescent .....	130
2.2 Mesure des points forts et des points faibles de l'adolescent.....	131
2.3 Mesure des traits de personnalité positifs de l'adolescent .....	131

Le recueil des données pubertaires et de consommation ainsi que des données de neuropsychologie consiste majoritairement en des questionnaires en version informatisée.

Ces données ont été recueillies à chaque temps sur la base entière d'Imagen (14, 16 et 19 ans). Les questionnaires sont remplis soit au centre de recherche soit au domicile du participant. Certains questionnaires comportent également une version à remplir par les parents.

A la maison, le participant répond à des questionnaires en ligne (logiciel Psytools, <https://www.delosis.com/psytools/overview.html>). Cet outil comporte plusieurs questionnaires portant sur la personnalité, un exercice des visages, un questionnaire de consommation des drogues, un questionnaire sur la consommation d'alcool ainsi qu'un questionnaire portant sur le développement pubertaire. Une deuxième batterie de tests est également à remplir à la maison sur la santé mentale de l'adolescent. Les parents répondent également à des questionnaires via le logiciel Psytools, sur la personnalité, la consommation de drogues et d'alcool, ainsi qu'un questionnaire sur le déroulement de la grossesse et de la naissance de l'adolescent. Ils sont également interrogés sur la santé mentale de leur enfant.

A l'institut de recherche, l'adolescent est interrogé sur les événements de vie. Il répond également à un journal de consommation de drogues et alcool au cours du mois passé, et passe un test de quotient intellectuel (à 14 ans uniquement) avec un neuropsychologue. A 14 ans, l'adolescent est accompagné d'un de ses parents au centre de recherche. Celui-ci répond à un questionnaire relationnel ainsi qu'à des questions portant sur l'histoire familiale avec un psychiatre.

## 1| Recueil des données pubertaires et de consommation

### 1.1 Mesure de la puberté

La mesure de l'âge pubertaire est réalisée à l'aide du Pubertal Development Scale (PDS ; (Petersen et al. 1988)). Il s'agit d'une mesure du développement physique avec des questionnaires spécifiques pour chaque sexe, par exemple les menstruations chez les filles ou le changement de voix chez les garçons (Annexe 3|).

## 1.2 Mesure de la consommation d'alcool

Le questionnaire AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) analyse la consommation d'alcool sur les 12 derniers mois (Saunders et al. 1993). Il consiste en un test de 10 questions développé par l'Organisation Mondiale de la Santé pour déterminer si une personne présente un risque d'addiction à l'alcool (Annexe 4). Les trois premières questions traitent de la consommation d'alcool, les questions 4 à 6 de la dépendance à l'alcool et les questions 7 à 10 des problèmes liés à l'alcool. Chaque question étant notée de 0 à 4, le score final s'étend de 0 à 40. Un score de 7 ou moins pour l'homme et 6 ou moins pour la femme indique un risque faible ou anodin. Au-delà de ces valeurs, les consommations sont considérées à risque ou à problème.

## 2| Recueil des données de neuropsychologie

### 2.1 Mesure du développement et du bien-être de l'adolescent

Le DAWBA (*Development and Well-Being Assessment*, [www.dawba.com](http://www.dawba.com)) regroupe un ensemble de questionnaires d'évaluation des diagnostics psychiatriques du DSM-IV<sup>10</sup> chez les jeunes de 2 à 17 ans (Goodman et al. 2000). Il couvre des pathologies connues comme l'hyperactivité ou les troubles émotionnels et du comportement, mais également des troubles moins sévères tels que l'anxiété de séparation ou l'anxiété généralisée. Les questions concernant la dépression sont présentées pour exemple en Annexe 5]. Les données sont collectées via deux sources : les adolescents et leurs parents, de manière informatisée. Les questionnaires mixent des questions fermées comme par exemple « Te sens-tu anxieux ? » et des questions ouvertes comme par exemple « Décris avec tes mots ce qui t'angoisse ». La partie des parents dure en moyenne 50 minutes et la partie des adolescents 30 minutes, mais la durée peut être largement réduite lorsque les questions introductives à chaque questionnaire semblent infirmer le diagnostic couvert par cette section. Les réponses des parents ainsi que des adolescents sont analysées par un algorithme informatique qui va générer une prédiction de diagnostic, les *DAWBA bands*, pour chaque section (Goodman et al. 2011). Chaque variable de prédiction se présente sous forme d'un pourcentage allant de moins de 0.1% de risque de développer la pathologie à plus de 70%. Ces prédictions générées informatiquement sont une aide au diagnostic. Les diagnostics cliniques sont également validés par un psychiatre ou un psychologue du consortium après avoir consulté l'intégralité des questionnaires (aussi bien les questions fermées que les commentaires éventuels du participant et de son parent). En se servant de toutes ces informations, le clinicien valide le diagnostic qui lui semble le plus approprié. Le DAWBA est donc un questionnaire semi-automatique, où le diagnostic final est validé par le clinicien et non l'ordinateur.

---

<sup>10</sup> Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) est un ouvrage de référence publié par l'Association américaine de psychiatrie décrivant et classifiant les troubles mentaux.

## 2.2 Mesure des points forts et des points faibles de l'adolescent

Le SDQ (*Strengths and Difficulties Questionnaire*, <http://www.sdqinfo.com>) est un questionnaire portant sur le comportement entre 3 et 16 ans (Goodman et al. 1998)(Annexe 6). Il regroupe 25 questions sur les attributs psychologiques (positifs ou négatifs), divisées en 5 catégories : les troubles émotionnels, les troubles du comportement, l'hyperactivité et les troubles de l'attention, les problèmes relationnels avec les pairs et les troubles du comportement prosocial. Chaque sous-partie comporte 5 questions, cotées sur une échelle de Likert de 0 (pas du tout) à 2 (totalemment). La variable portant sur les troubles internalisés est créée en regroupant les troubles émotionnels et les troubles relationnels avec les pairs ; la variable portant sur les troubles externalisés est créée en regroupant les troubles du comportement et l'hyperactivité et les troubles de l'attention. Chacune de ces deux échelles est donc cotée de 0 à 20. La somme des items regroupant les troubles internalisés et externalisés permet de calculer un score de difficultés global.

## 2.3 Mesure des traits de personnalité positifs de l'adolescent

Le YSI (*Youth Strengths Inventory*) est un questionnaire appartenant au DAWBA qui interroge sur les traits de personnalité positifs de l'adolescent (Annexe 7). La première partie du questionnaire est dédiée aux caractères positifs (par exemple à quel point l'adolescent se sent généreux, affectueux et attentif) en 8 questions. La deuxième partie du questionnaire interroge sur les actions positives faisant plaisir aux autres personnes, ou les actions dont l'adolescent se sent fier en 11 questions (par exemple si l'adolescent est fier d'être bon en sport, d'être poli, de bien se comporter). Chaque question est notée sur une échelle de Likert en 3 points (0 : pas du tout ; 1 : un peu ; 2 : beaucoup). Additionner les scores de chaque question par partie génère 2 variables, une portant sur les caractères positifs (de 0 à 16) et une portant sur les actions positives (de 0 à 22). La somme de ces 2 variables génère une variable totale sur les attributs positifs.

## Chapitre 4. Statistiques

1	<b>Définition de l'échantillon final.....</b>	<b>133</b>
2	<b>Analyses « cerveau entier » .....</b>	<b>133</b>
2.1	Analyses VBM .....	133
2.2	Analyse TBSS .....	134
2.3	Analyse SVF en imagerie pondérée en T1 .....	134
2.3.1	Analyses volumiques et effets du sexe .....	134
a.	<i>Changements volumiques régionaux et effets du sexe .....</i>	<i>134</i>
b.	<i>Changements volumiques locaux et effets du sexe.....</i>	<i>134</i>
2.3.2	Analyses des trajectoires de maturation cérébrale .....	135
a.	<i>Analyse multivariée des trajectoires SVF longitudinales et effets du sexe.....</i>	<i>135</i>
b.	<i>Analyse transversale à 14 et 16 ans des effets longitudinaux du sexe.....</i>	<i>135</i>
3	<b>Modèles linéaires mixtes .....</b>	<b>137</b>
3.1	Données de neuroimagerie .....	137
3.1.1	Volumes globaux et paramètres de diffusion.....	137
3.1.2	ROI .....	138
3.2	Données comportementales.....	138
4	<b>Médiations causales.....</b>	<b>138</b>

## 1| Définition de l'échantillon final

Les images de mauvaise qualité, ou ayant échoué au contrôle qualité du traitement des images pondérées en T1 ou de diffusion, ainsi que les participants avec un PDS invalide ou avec un quelconque symptôme de consommation d'alcool ou de dépendance (score de l'AUDIT > 6 pour les filles, ou > 7 pour les garçons) ont été exclus.

Notre échantillon final pour les analyses statistiques regroupe donc 156 sujets (84 filles) (Annexe 8). Les données démographiques sont présentées en moyenne  $\pm$  déviation standard.

Pour l'étude des trajectoires de maturation (SVF) ne portant que sur les sujets parisiens, l'échantillon final regroupe 120 sujets après le contrôle qualité visuel des images acquises et ne tient pas compte du PDS ni de l'AUDIT.

## 2| Analyses « cerveau entier »

### 2.1 Analyses VBM

Les analyses statistiques voxel-à-voxel pour la VBM ont été effectuées suivant un modèle général linéaire (GLM – General Linear Model) à l'aide du logiciel SPM12. Les variables sujet, centre, volume total intra-crânien, sexe et interaction sexe-par-PDS sont inclus dans un modèle factoriel flexible. Les analyses ont été appliquées sur 312 cartes de substance grise et de substance blanche, ainsi que sur les cartes de FA et de MD filtrées (c.-à-d. 156 sujets). Les cartes d'AD et de RD ne sont analysées que si des différences sont trouvées au niveau de la FA. Dans un premier temps, aucune région cérébrale n'est sélectionnée a priori et les analyses sont donc faites sur le cerveau entier. Au niveau du voxel, le seuil statistique est fixé à  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples FWE (Family Wise Error<sup>11</sup>). Seuls les clusters de plus 50 voxels sont retenus pour l'analyse. Les coordonnées x, y et z des pics identifiés ont été reportées dans l'espace Montreal Neurologic Institute (MNI) et le Wake Forest University (WFU) PickAtlas (Maldjian et al. 2003) a été utilisé afin d'identifier les régions anatomiques.

---

<sup>11</sup> Family Wise Error ou FWE : probabilité d'obtenir un résultat "faux positif" dans une série de tests d'hypothèses (<http://www.statisticshowto.com/familywise-error-rate/>).

## 2.2 Analyse TBSS

De la même façon, les analyses statistiques voxel-à-voxel pour TBSS sont appliquées dans l'espace du squelette moyen à l'aide d'un GLM sur le même échantillon que les analyses de la macrostructure.

Les variables sujet, centre, sexe et l'interaction sexe-par-PDS ont été incluses dans le modèle. Les seuils statistiques sont fixés à  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples FWE au niveau du cluster (Threshold-Free Cluster Enhancement – TFCE). La distribution des valeurs de FA n'étant pas forcément gaussienne, une méthode de permutation est appliquée à l'aide des outils de FSL (randomise, 5000 permutations).

Les cartes d'AD et de RD sont uniquement analysées si des différences sont trouvées au niveau de la FA.

## 2.3 Analyse SVF en imagerie pondérée en T1

### 2.3.1 Analyses volumiques et effets du sexe

#### a. Changements volumiques régionaux et effets du sexe

Les volumes des régions d'intérêt segmentées ont été extraits à partir du logiciel FreeSurfer (Reuter et al. 2012). Les premières analyses portent sur les changements volumiques relatifs, c'est-à-dire que l'on étudie la différence de volume entre 14 et 16 ans divisée par le volume initial à 14 ans. Notre étude portant sur le dimorphisme sexuel, un test de Student entre les filles et les garçons est appliqué afin de déterminer si les différences entre les sexes sont statistiquement significatives. L'hypothèse nulle est qu'il n'y a aucune différence entre le changement volumique moyen chez les filles et chez les garçons. La valeur de  $p$  seuillée à 0.05 est corrigée pour les comparaisons multiples.

#### b. Changements volumiques locaux et effets du sexe

L'un des principaux biais dans les analyses ROI repose sur la dépendance de la qualité de la segmentation. Pour étudier le dimorphisme sexuel à l'adolescence, ces analyses sont donc complétées par des analyses voxel à voxel des changements de volume à l'aide des cartes log-Jacobiennes de l'évolution longitudinale intra-sujet. Les différences de groupes des évolutions volumiques longitudinales sont réalisées en effectuant un test de Student sur les cartes log-Jacobiennes en utilisant SPM12. L'hypothèse nulle est qu'il n'y a pas de différence entre les moyennes de chaque groupe. Les résultats sont corrigés pour les comparaisons multiples (FWE) avec une valeur de  $p \leq 0.05$ .

### 2.3.2 Analyses des trajectoires de maturation cérébrale

Manipuler les champs de déformation longitudinale tridimensionnelle permet d'aller au-delà de la volumétrie grâce aux champs de vitesse stationnaire (SVF) qui paramétrisent le champ de déformation longitudinale.

#### a. Analyse multivariée des trajectoires SVF longitudinales et effets du sexe

L'étude du dimorphisme sexuel pendant l'adolescence est effectuée à l'aide d'un test  $T^2$  de Hotelling multivarié voxel à voxel sur les trajectoires SVF longitudinales des sujets. L'hypothèse nulle est qu'il n'y a pas de différence entre la trajectoire moyenne des SVF des filles et des garçons. Le test est corrigé pour les comparaisons multiples et utilise 5000 permutations.

#### b. Analyse transversale à 14 et 16 ans des effets longitudinaux du sexe

Pour aller plus loin, il est possible de quantifier la répercussion des effets longitudinaux sur les différences entre les filles et les garçons à 14 et à 16 ans (de manière transversale) en termes d'avance et de retard par rapport à l'évolution longitudinale globale de nos sujets et ainsi de parler de convergence ou de divergence d'évolutions longitudinales entre garçons et filles.

À partir du gabarit représentatif de notre échantillon à 14 ans et de la trajectoire SVF longitudinale globale, nous calculons les SVF intergroupes qui discriminent le mieux les filles et les garçons à 14 et à 16 ans, ainsi que la trajectoire longitudinale des garçons et des filles séparément.

La convergence et la divergence des évolutions longitudinales sont explorées entre les filles et les garçons. Si les évolutions du groupe divergent les unes par rapport aux autres, cela signifie que les différences entre les sexes augmentent avec le temps. Inversement, si les trajectoires convergent, la différence entre les sexes disparaît avec le temps. Cette information est résumée par une valeur d'angle  $\beta$  qui quantifie la quantité de convergence (valeurs positives) ou de divergence (valeurs négatives) (Figure 67). La projection  $t_{A0}$  sur l'échelle du temps du vecteur  $\omega_0$  (correspondant aux changements de la population vers le groupe A) est postérieure à  $t_0$ , ce qui signifie que le groupe A est en avance (en mois) par rapport à la population. Comme la construction est symétrique, cela signifie que le groupe B illustre un retard (de la même durée) par rapport à la population. Si la différence du groupe a une évolution constante, l'angle est nul.

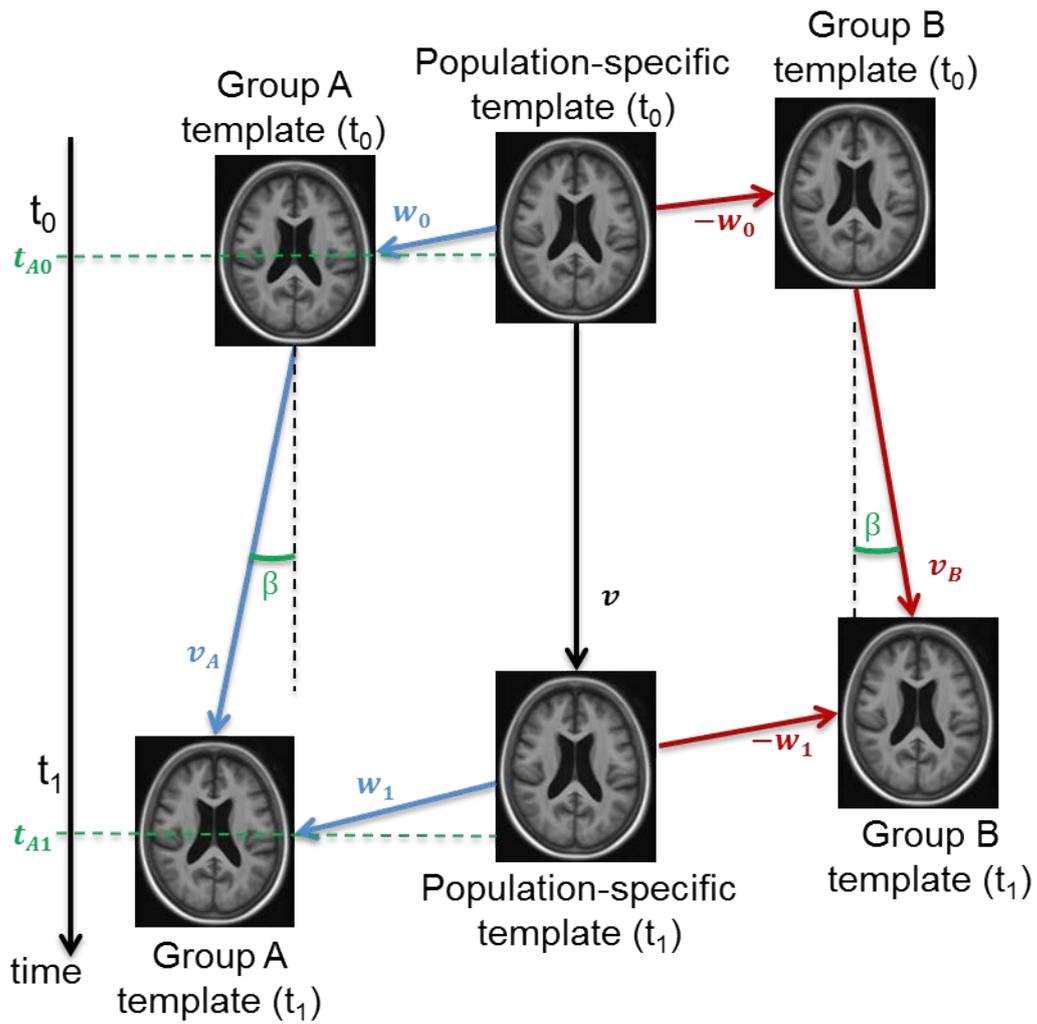


Figure 67. Illustration de la convergence et de la divergence de groupes par rapport à la population. Adaptée de (Hadj-Hamou 2016).

### 3| Modèles linéaires mixtes

Les variables utilisées pour les analyses statistiques hors logiciels d'imagerie sont, d'une part, les valeurs extraites de l'imagerie (les volumes globaux de substance grise et de substance blanche ainsi que les volumes des régions d'intérêt pour la macrostructure ; les valeurs moyennes des indices de FA, MD, AD et RD) et d'autre part les variables comportementales des questionnaires de neuropsychométrie et de neuropsychologie. Ces variables sont analysées sous le logiciel R Cran (version 3.3.1 "Bug in Your Hair" (2016.06.21)) à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes avec la fonction « lmer » du package lme4 (version 1.1-12, Bates et al. 2015). Ce type de modèle linéaire permet de prendre en compte les variables à effets fixes comme le sexe et le PDS et les variables à effets aléatoires comme les sujets et les centres. Il est particulièrement intéressant dans les études longitudinales où par définition plusieurs mesures sont acquises par sujet et où il est donc important de prendre en compte le facteur sujet.

Le modèle testé à chaque analyse se présente dans R sous la forme :

$$\text{variable mesurée} \sim \text{PDS} + \text{sexe} + \text{PDS}:\text{sexe} + (1 | \text{sujet}) + (1 + \text{PDS} | \text{centre})$$

Dans ce modèle, les variables indépendantes sont le PDS, le sexe et l'interaction entre le sexe et le PDS comme effets fixes et sujet et centre comme effets aléatoires.

#### 3.1 Données de neuroimagerie

##### 3.1.1 Volumes globaux et paramètres de diffusion

Dans un premier temps, les effets du sexe et de la puberté sont testés sur la maturation cérébrale globale.

Dans les analyses de la macrostructure, les variables dépendantes correspondent aux volumes globaux de substance grise et de substance blanche. Le TIV est entré en variable de non-intérêt.

Dans les analyses de microstructure, les variables dépendantes correspondent aux indices globaux de diffusion : la FA, la MD, l'AD et la RD. L'AD et la RD ne sont analysées que si des résultats significatifs sont trouvés pour la FA.

### 3.1.2 ROI

Par la suite, les effets du sexe et de la puberté sont testés sur la maturation cérébrale des régions précédemment identifiées du système limbique (Cf. Partie 2 Chapitre 2.3.1.2).

Dans les analyses de la macrostructure, les variables dépendantes correspondent aux volumes de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal. Le TIV est entré en variable de non-intérêt.

Dans les analyses de la microstructure, les variables dépendantes correspondent aux indices de diffusion du faisceau unciné et du cingulum (en séparant la partie hippocampique de la partie cingulaire) extraits des squelettes et des analyses de tractographie probabiliste. La FA et la MD sont testées principalement et l'AD et la RD ne sont analysées que si des résultats significatifs sont trouvés pour la FA.

## 3.2 Données comportementales

Les effets du sexe et de la puberté sont testés sur la régulation émotionnelle.

Dans les analyses du questionnaire DAWBA, les variables dépendantes correspondent aux probabilités de diagnostics des troubles affectifs : l'anxiété de séparation, la dépression, l'anxiété généralisée et les troubles du comportement.

Dans les analyses du questionnaire SDQ, les variables dépendantes correspondent aux variables calculées par thématique : le score de difficultés global, les troubles internalisés, les troubles externalisés, les troubles émotionnels (variable *emotion*), les troubles du comportement (variable *comportement*), les troubles relationnels avec les pairs (variable *relationnel*) et l'hyperactivité.

Dans les analyses du questionnaire YSI, les variables dépendantes correspondent aux variables calculées : les caractères positifs, les actions positives et la variable globale sur les attributs positifs.

Après avoir étudié les effets du sexe et de la puberté sur chaque questionnaire indépendamment, des corrélations entre les questionnaires sont effectuées afin de mettre en relation la régulation émotionnelle positive et négative.

## 4| Médiations causales

Les analyses de médiation sont réalisées dans R (package *mediation*, version 4.4.5). Elles sont effectuées à l'aide d'algorithmes validés (Imai et al. 2010) utilisant une combinaison de modèles linéaires permettant de séparer un effet direct et de médiation de l'effet total. L'analyse de médiation est effectuée avec 5000 tirages aléatoires par la méthode de Monte Carlo et un bootstrap non paramétrique. Dans les analyses de médiation causale, un effet de médiation significatif est défini par la non-inclusion du zéro dans l'intervalle de confiance à 95%.

Dans notre étude, nous utilisons les analyses de médiation pour déterminer si les changements structuraux dans les régions du système limbique précédemment identifiées peuvent médier les effets du sexe sur les changements comportementaux entre 14 et 16 ans. Les analyses ne sont testées que sur les régions d'intérêt et les variables comportementales ayant une interaction PDS-par-sexe significative. En pratique, les régressions linéaires de l'interaction entre le sexe et le PDS sont testées sur la différence entre 14 et 16 ans des données d'imagerie et des données comportementales. Une analyse de médiation permet d'exprimer l'effet total, causé par les effets du sexe sur les changements comportementaux (Figure 68-haut), comme la somme de l'effet direct et indirect (ab) impliqués par l'ajout des changements structuraux (Figure 68-bas).

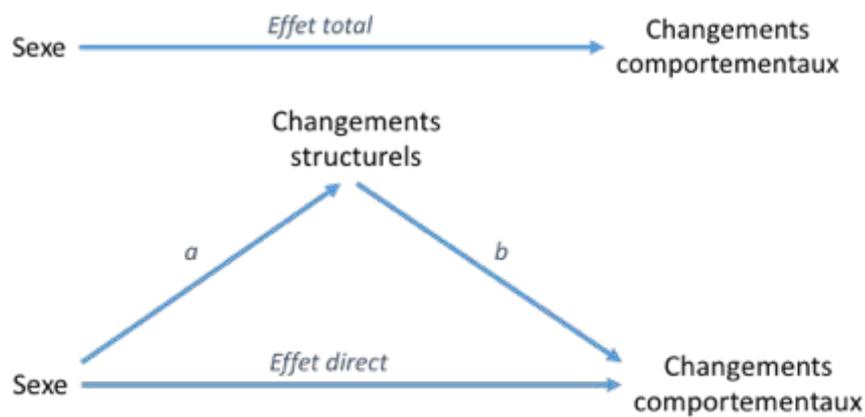


Figure 68. Description du modèle de médiation causale.

Les modèles linéaires « mediator » et « outcome » utilisés dans nos analyses de médiation sont respectivement :

- $changements\ structurels_{différence} \sim PDS_{différence} + sexe + PDS_{différence}:sexe + PDS_{14ans} + centre$
- $changements\ comportementaux_{différence} \sim PDS_{différence} + sexe + PDS_{différence}:sexe + PDS_{14ans} + centre + changements\ structurels_{différence}$

## 3<sup>ème</sup> partie : Résultats

Chapitre 1. Données démographiques.....	141
Chapitre 2. Analyses des données de neuroimagerie.....	143
Chapitre 3. Analyses des données comportementales .....	164
Chapitre 4. Analyses de médiation causale .....	169

# Chapitre 1. Données démographiques

- 1| Analyse longitudinale multimodale voxel-à-voxel ..... 142
- 2| Analyse longitudinale des trajectoires SVF ..... 142

## 1| Analyse longitudinale multimodale voxel-à-voxel

Dans notre échantillon final de 156 sujets (84 filles et 72 garçons) analysés à chaque acquisition, les filles ont montré des scores de PDS plus hauts que les garçons mais pas de différence d'âge (Tableau 2).

Tableau 2. Répartition de l'échantillon de l'analyse longitudinale multimodale avec les sujets de Paris et de Dresde.

	temps	Filles (N = 84)	Garçons (N = 72)	Total (N = 156)	Valeur de p t-test
Âge pubertaire (moyenne $\pm$ sd)	bl	3.15 $\pm$ 0.47	2.55 $\pm$ 0.55	2.87 $\pm$ 0.59	2.62e <sup>-11</sup>
	fu	3.70 $\pm$ 0.25	3.20 $\pm$ 0.40	3.47 $\pm$ 0.41	2.23 e <sup>-15</sup>
Âge en années (moyenne $\pm$ sd)	fl	14.43 $\pm$ 0.42	14.36 $\pm$ 0.41	14.40 $\pm$ 0.42	0.32
	fu	16.70 $\pm$ 0.48	16.59 $\pm$ 0.53	16.65 $\pm$ 0.50	0.15

bl : baseline, 1ère acquisition à 14 ans ; fu : follow-up, 2ème acquisition à 16 ans

## 2| Analyse longitudinale des trajectoires SVF

L'échantillon final des données parisiennes pour l'étude longitudinale des trajectoires comporte 120 sujets (50.8% de filles) (Tableau 3). Les filles montrent des scores de PDS plus hauts que les garçons mais pas de différence d'âge.

Tableau 3. Répartition de l'échantillon de l'analyse longitudinale des trajectoires avec les sujets parisiens.

	temps	Filles (N = 61)	Garçons (N = 59)	Total (N = 120)	Valeur de p t-test
Âge pubertaire (moyenne $\pm$ sd)	bl	3.14 $\pm$ 0.53	2.44 $\pm$ 0.66	2.80 $\pm$ 0.66	4.1e <sup>-9</sup>
	fu	3.75 $\pm$ 0.26	3.22 $\pm$ 0.45	3.50 $\pm$ 0.45	1.37e <sup>-11</sup>
Âge en années (moyenne $\pm$ sd)	bl	14.29 $\pm$ 0.46	14.28 $\pm$ 0.43	14.28 $\pm$ 0.43	0.95
	fu	16.84 $\pm$ 0.59	16.76 $\pm$ 0.62	16.80 $\pm$ 0.62	0.47

bl : baseline, 1ère acquisition à 14 ans ; fu : follow-up, 2ème acquisition à 16 ans

## Chapitre 2. Analyses des données de neuroimagerie

1	<b>Étude multimodale</b> .....	<b>144</b>
1.1	Volumes et paramètres de diffusion globaux .....	144
1.2	Macrostructure.....	146
1.2.1	Analyse voxel-à-voxel - Cerveau entier.....	146
a.	<i>Population entière</i> .....	146
b.	<i>Effets du sexe</i> .....	148
1.2.2	Structures corticales et sous-corticales du système limbique .....	150
a.	<i>Amygdale</i> .....	150
b.	<i>Hippocampe</i> .....	151
c.	<i>Cortex préfrontal</i> .....	152
1.3	Microstructure.....	154
1.3.1	Analyse TBSS - Squelette entier.....	154
a.	<i>Population entière</i> .....	154
b.	<i>Effets du sexe</i> .....	156
1.3.2	Faisceaux de substance blanche du système limbique.....	156
1.3.3	Tractographie .....	157
2	<b>Étude des trajectoires SVF</b> .....	<b>158</b>
2.1	Changements longitudinaux volumiques.....	158
2.1.1	Changements régionaux et effets du sexe .....	158
2.1.2	Changements voxel-à-voxel et effets du sexe.....	160
2.2	Dimorphisme sexuel des trajectoires de maturation cérébrale .....	161
2.2.1	Analyse multivariée des trajectoires SVF longitudinales et effets du sexe.....	161
2.2.2	Effets du sexe sur les évolutions transversales et longitudinales entre 14 et 16 ans .....	162

# 1| Étude multimodale

## 1.1 Volumes et paramètres de diffusion globaux

Le volume de substance grise décroît globalement entre 14 et 16 ans, avec une décroissance significativement ( $p=3.15 \times 10^{-10}$ ) plus prononcée chez les filles ( $-8.31 \text{ cm}^3$  par point de PDS) que chez les garçons ( $-1.73 \text{ cm}^3$  par point de PDS) (Figure 69A).

Le volume de substance blanche augmente globalement, avec une croissance significativement ( $p=1.33 \times 10^{-15}$ ) plus prononcée chez les garçons ( $4.83 \text{ cm}^3$  par point de PDS) que chez les filles ( $0.91 \text{ cm}^3$  par point de PDS) (Figure 69B).

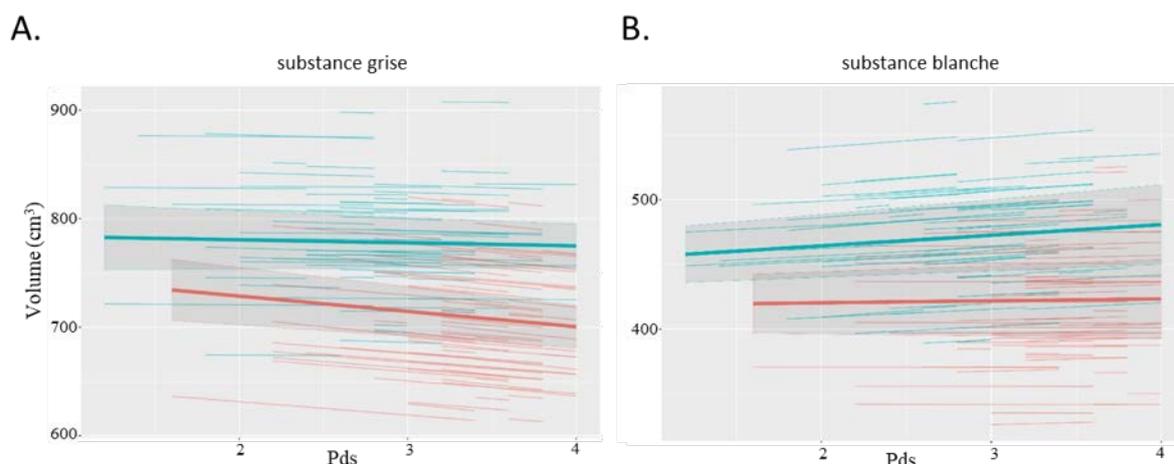


Figure 69. Volumes de substance grise (A) et de substance blanche (B) au cours de l'adolescence chez les filles (en rouge) et les garçons (en bleu) avec l'intervalle de confiance à 95% des prédictions.

La FA augmente globalement entre 14 et 16 ans alors que la MD diminue chez les adolescents de notre échantillon. Aucune interaction PDS-par-sexe significative n'est trouvée sur la FA ( $p=0.96$ ) ni la MD ( $p=0.37$ ) (Figure 70).

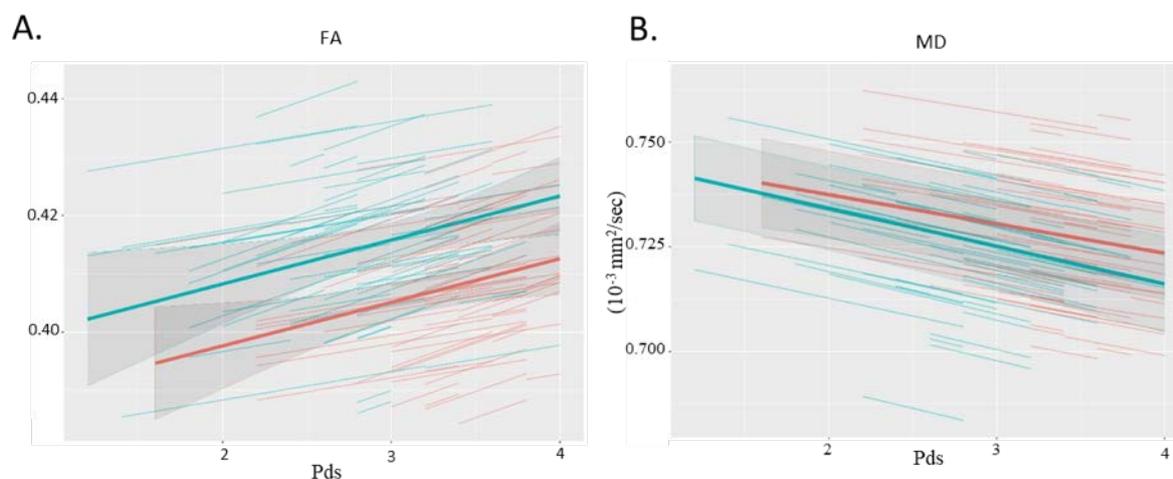


Figure 70. FA (A) et la MD (B) au cours de l'adolescence chez les filles (en rouge) et les garçons (en bleu) avec l'intervalle de confiance à 95% des prédictions.

Les résultats des analyses linéaires à effets mixtes de l'interaction PDS-par-sexe de la macro- et de la microstructure sont reportés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Interactions PDS-par-sexe dans les analyses linéaires à effets mixtes sur les données d'imagerie. La macrostructure montre des interactions significatives comparée à la microstructure.

Imagerie	Mesure	Sexe	Changement de volume (cm <sup>3</sup> par point de PDS)	T-test (degrés de liberté)	Valeur de p	Interaction PDS-par-sexe valeur de p
T1	SG	M	-1.73	t(1.34) = -1.36	0.36	3.15 e <sup>-10</sup>
		F	-8.31	t(1.39) = -6.47	0.05	
	SB	M	4.83	t(1.10) = 4.48	0.122	1.33 e <sup>-15</sup>
		F	0.91	t(1.03) = 0.84	0.55	
DTI	FA	M	4.47e <sup>-03</sup>	t(1.14) = 2.48	0.22	0.96
		F	4.44e <sup>-03</sup>	t(1.18) = 2.44	0.22	
	MD	M	-5.35e <sup>-06</sup>	t(2.84) = 6.36	0.01	0.37
		F	-4.14e <sup>-06</sup>	t(2.89) = -4.74	0.02	

SG : substance grise ; SB : substance blanche ; FA : fraction d'anisotropie ; MD : diffusivité moyenne ; M : garçons ; F : filles

## 1.2 Macrostructure

### 1.2.1 Analyse voxel-à-voxel - Cerveau entier

Les cartes des effets du PDS sur les volumes globaux sont utilisées pour masquer les interactions avec le sexe. Les résultats sont présentés en préambule.

#### a. Population entière

L'analyse voxel-à-voxel ( $p < 0.05$  FWE) montre une décroissance générale de la substance grise dans la majorité du cerveau au cours de l'adolescence (Figure 71A) (Annexe 12). Cependant, certaines régions telles que le gyrus pré-central bilatéral et l'hippocampe bilatéral tendent à augmenter entre 14 et 16 ans (Figure 71B).

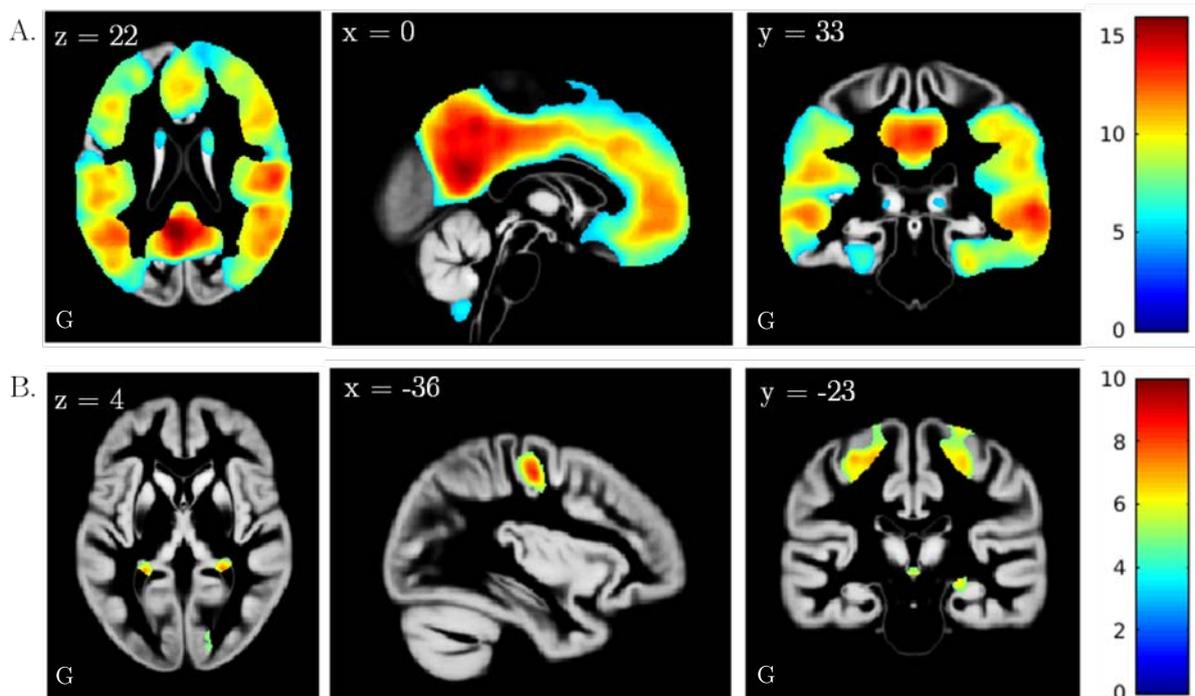


Figure 71. Diminution (A) et augmentation (B) du volume de substance grise au cours de l'adolescence. Les cartes de t sont superposées à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon, en coupes axiale, sagittale et coronale. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI.  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples, taille de cluster  $> 50$  voxels, k : taille du cluster en nombre de voxels. G : gauche

De la même manière, l'analyse voxel-à-voxel montre une croissance générale de la substance blanche dans la majorité du cerveau au cours de l'adolescence (Figure 72A). Cependant, certaines régions telles que la capsule externe et des régions préfrontales tendent à diminuer entre 14 et 16 ans (Figure 72B).

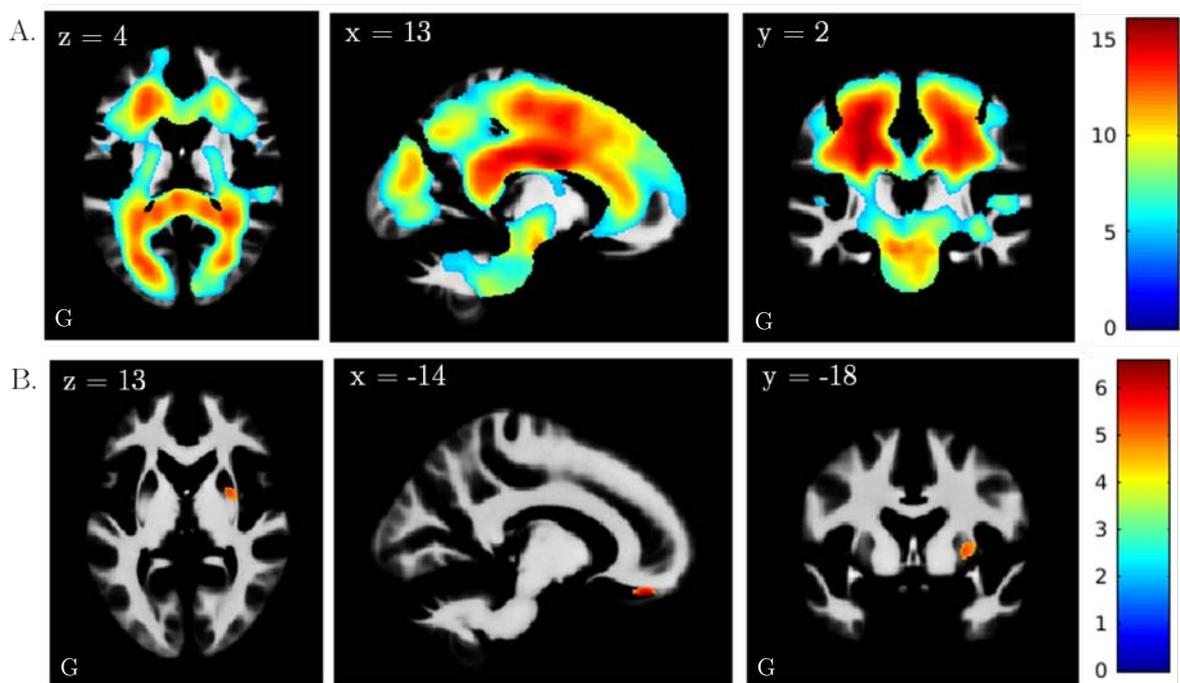


Figure 72. Augmentation (A) et diminution (B) du volume de substance blanche au cours de l'adolescence.

Les cartes de t sont superposées à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon, en coupes axiale, sagittale et coronale. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI.  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples, taille de cluster  $> 50$  voxels, k : taille du cluster en nombre de voxels. G : gauche

### b. Effets du sexe

L'interaction PDS-par-sexe ( $p < 0.05$  FWE) montre une diminution significativement plus importante du volume de substance grise chez les filles que chez les garçons dans le cortex préfrontal, les noyaux caudés, le putamen et le thalamus, le gyrus de Heschl et le gyrus post-central (Figure 73A). Les garçons montrent une augmentation de substance grise plus importante que les filles dans l'amygdale, l'hippocampe, le gyrus pré-central et certaines régions du lobe occipital (Figure 73B).

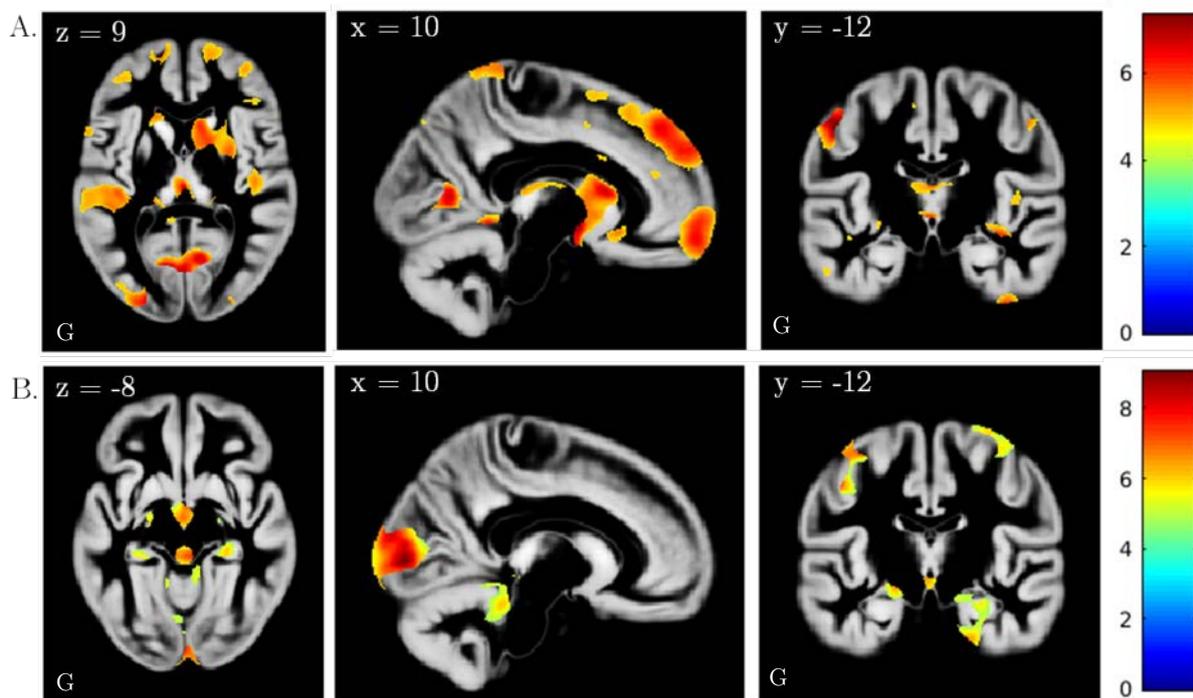


Figure 73. Interaction PDS-par-sexe montrant (A) une diminution du volume de substance grise plus importante chez les filles que chez les garçons et (B) une augmentation du volume de substance grise plus importante chez les garçons que chez les filles.

Les cartes de t sont superposées à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon, en coupes axiale, sagittale et coronale. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI.  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples, taille de cluster  $> 50$  voxels, k : taille du cluster en nombre de voxels. G : gauche

De la même manière, l'interaction PDS-par-sexe montre une augmentation plus importante du volume de substance blanche chez les garçons dans la majeure partie du cerveau, excepté dans la capsule externe bilatérale où le volume diminue davantage chez les filles (Figure 74).

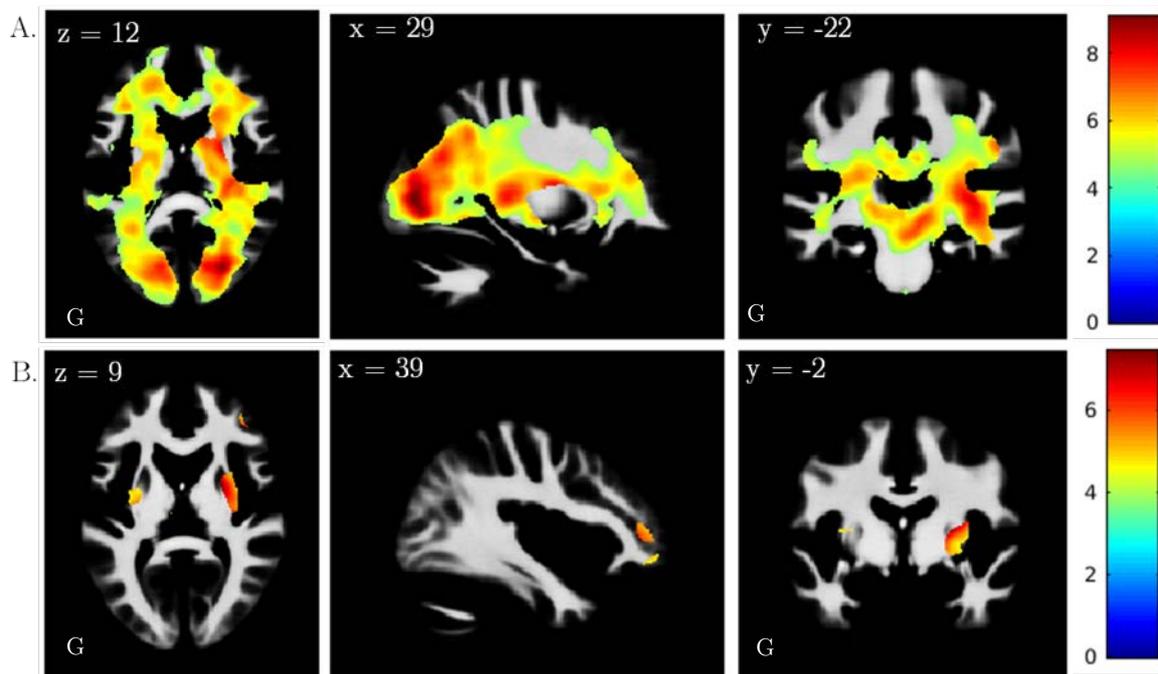


Figure 74. Interaction PDS-par-sexe montrant (A) une augmentation du volume de substance blanche plus importante chez les garçons que chez les filles et (B) une diminution du volume de substance blanche plus importante chez les filles que chez les garçons.

Les cartes de t sont superposées à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon, en coupes axiale, sagittale et coronale. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI.  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples, taille de cluster  $> 50$  voxels, k : taille du cluster en nombre de voxels. G : gauche

## 1.2.2 Structures corticales et sous-corticales du système limbique

### a. Amygdale

L'interaction du sexe avec le PDS sur le volume de l'amygdale ( $p=8.49e-11$ ) a montré une augmentation plus prononcée chez les garçons (+ 0.01 cm<sup>3</sup> par unité de PDS,  $t(123.78) = 5.45$ ,  $p = 2.65e^{-07}$ ) comparativement aux filles (- 0.08 cm<sup>3</sup> par unité de PDS,  $t(122.09) = -4.41$ ,  $p=2.21e^{-05}$ ) (Figure 75). L'analyse voxel à voxel de l'interaction sur cette région d'intérêt est présentée dans la Figure 76.

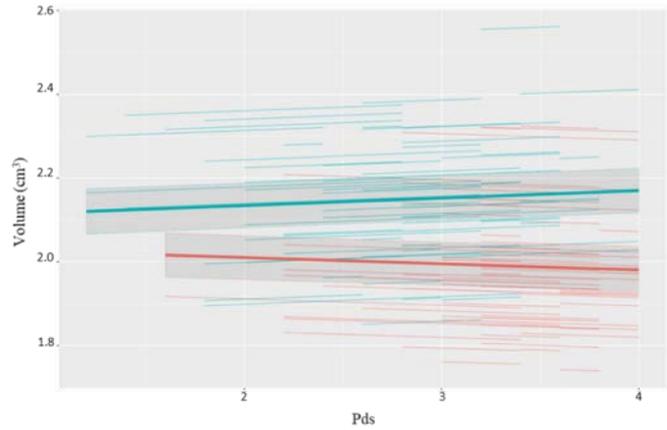


Figure 75. Interactions PDS-par-sexe sur les volumes de l'amygdale au cours de l'adolescence chez les filles (en rouge) et les garçons (en bleu) avec l'intervalle de confiance à 95% des prédictions.

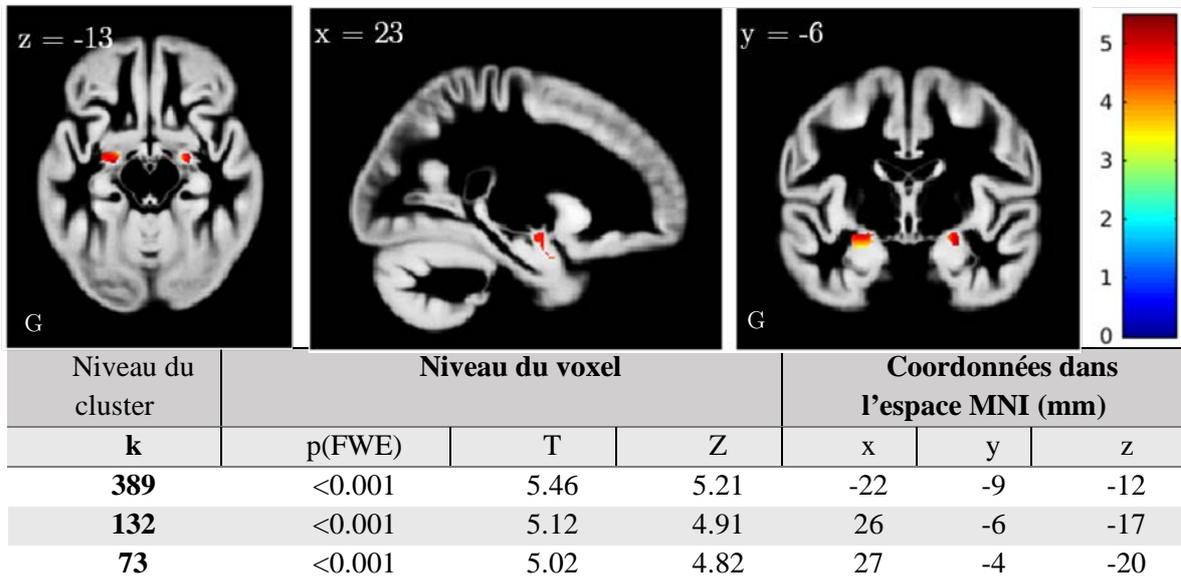


Figure 76. Interaction PDS-par-sexe montrant l'augmentation du volume de l'amygdale plus prononcée chez les garçons que chez les filles, superposée à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon.

Les cartes de t sont superposées à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon, en coupes axiale, sagittale et coronale. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI.  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples, taille de cluster > 50 voxels, k : taille du cluster en nombre de voxels. G : gauche

## b. Hippocampe

L'interaction du sexe avec le PDS sur le volume de l'hippocampe ( $p=1.58e^{-14}$ ) a montré une augmentation plus prononcée chez les garçons (+ 0.04 cm<sup>3</sup> par unité de PDS,  $t(14.32) = 8.86$ ,  $p = 3.45e^{-07}$ ) comparativement aux filles (- 0.01 cm<sup>3</sup> par unité de PDS,  $t(14.69) = -2.88$ ,  $p=0.01$ ) (Figure 77). L'analyse voxel à voxel de l'interaction sur cette région d'intérêt est présentée dans la Figure 78.

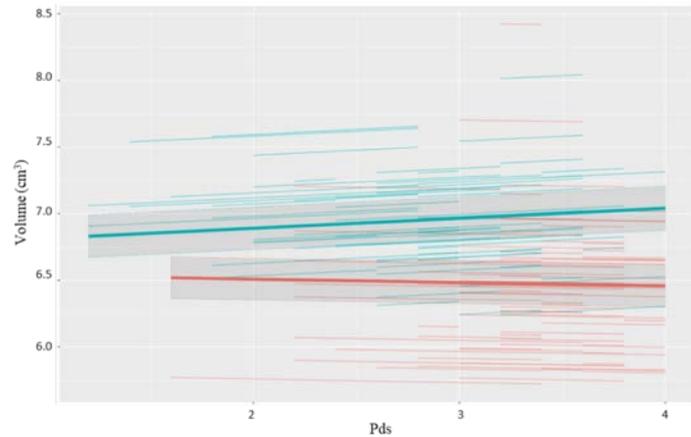
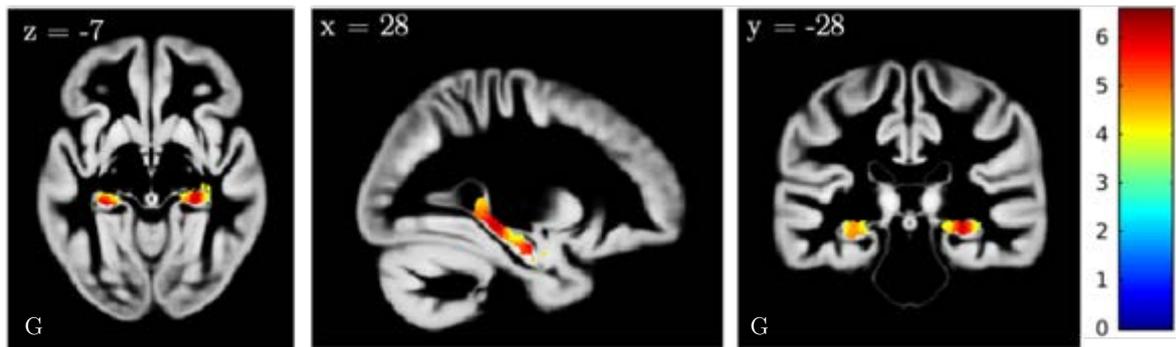


Figure 77. Interactions PDS-par-sexe sur les volumes de l'hippocampe au cours de l'adolescence chez les filles (en rouge) et les garçons (en bleu) avec l'intervalle de confiance à 95% des prédictions.



Niveau du cluster	Niveau du voxel			Coordonnées dans l'espace MNI (mm)		
	p(FWE)	T	Z	x	y	z
<b>k</b>						
<b>4514</b>	<0.001	6.56	6.15	21	-33	9
<b>2788</b>	<0.001	6.41	6.02	-18	-11	-11

Figure 78. Interaction PDS-par-sexe montrant l'augmentation du volume de l'hippocampe plus prononcée chez les garçons que chez les filles, superposée à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon.

Les cartes de t sont superposées à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon, en coupes axiale, sagittale et coronale. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI.  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples, taille de cluster > 50 voxels, k : taille du cluster en nombre de voxels. G : gauche

### c. Cortex préfrontal

L'interaction du sexe avec le PDS sur le volume du cortex préfrontal ( $p=3.07e^{-07}$ ) a montré une diminution plus prononcée chez les filles (- 1.12 cm<sup>3</sup> par unité de PDS,  $t(2.05) = -7.67$ ,  $p = 0.01$ ) comparativement aux garçons (- 0.32 cm<sup>3</sup> par unité de PDS,  $t(1.93) = -2.22$ ,  $p = 0.16$ ) (Figure 79). L'analyse voxel à voxel de l'interaction sur cette région d'intérêt est présentée dans la Figure 80.

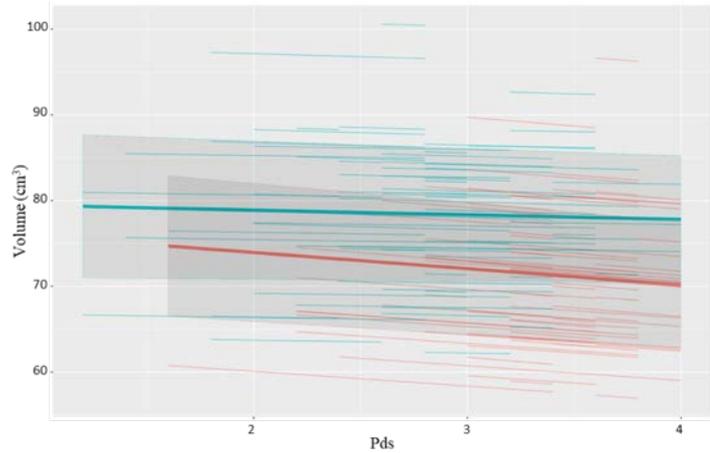
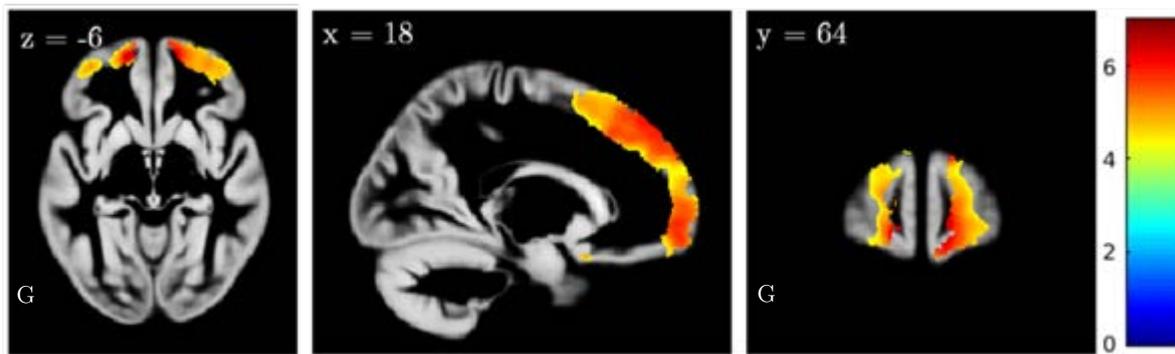


Figure 79. Interactions PDS-par-sexe sur les volumes du cortex préfrontal au cours de l'adolescence chez les filles (en rouge) et les garçons (en bleu) avec l'intervalle de confiance à 95% des prédictions.



Niveau du cluster	Niveau du voxel			Coordonnées dans l'espace MNI (mm)		
	k	p(FWE)	T	Z	x	y
25007	<0.001	7.00	6.51	-13	61	-9
23462	<0.001	6.51	6.10	14	48	47
2456	<0.001	6.49	6.09	51	-8	51
296	0.001	5.37	5.13	16	16	-22
5750	0.001	5.30	5.07	-3	31	26
78	0.001	5.18	4.96	-21	17	-13
93	0.005	4.85	4.67	8	31	-2
58	0.005	4.84	4.66	-8	43	-27
237	0.007	4.76	4.59	34	18	31
144	0.014	4.58	4.42	47	34	17
112	0.029	4.38	4.24	31	40	35

Figure 80. Interaction PDS-par-sexe montrant la diminution du volume du cortex préfrontal plus prononcée chez les filles que chez les garçons ( $p=3.07e^{-07}$ ), superposée à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon.

Les cartes de t sont superposées à l'image moyenne de substance grise de notre échantillon, en coupes axiale, sagittale et coronale. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI.  $p < 0.05$  corrigé pour les comparaisons multiples, taille de cluster > 50 voxels, 52  
k : taille du cluster en nombre de voxels. G : gauche

Les résultats des analyses linéaires à effets mixtes de l'interaction PDS-par-sexe sur les régions d'intérêt du système limbique sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Interactions PDS-par-sexe dans les analyses linéaires à effets mixtes sur les régions spécifiques de substance grise du système limbiques.

Région	Sexe	Changement de volume (par point de PDS)	T-test (degrés de liberté)	Valeur de p	Interaction sexe-par-PDS valeur de p
Amygdale	M	0.01	t(123.78) = 5.45	2.65e <sup>-07</sup>	8.49e <sup>-11</sup>
	F	-0.08	t(122.09) = -4.41	2.21e <sup>-05</sup>	
Hippocampe	M	0.04	t(14.32) = 8.86	3.45e <sup>-07</sup>	1.58e <sup>-14</sup>
	F	-0.01	t(14.69) = -2.88	0.01	
Cortex préfrontal	M	-0.32	t(1.93) = -2.22	0.16	3.07e <sup>-07</sup>
	F	-1.12	t(2.05) = -7.67	0.01	

## 1.3 Microstructure

### 1.3.1 Analyse TBSS - Squelette entier

#### a. Population entière

Les interactions PDS-par-sexe sont masquées par les augmentations ou les diminutions globales sur l'échantillon entier, dont les résultats sont présentés ci-dessous.

L'analyse TBSS montre une croissance générale de la FA dans la majorité du cerveau au cours de l'adolescence (Figure 81A). Cependant, certaines régions telles que le genou du corps calleux, le fornix, la corona radiata antérieure gauche tendent à diminuer entre 14 et 16 ans (Figure 81B).

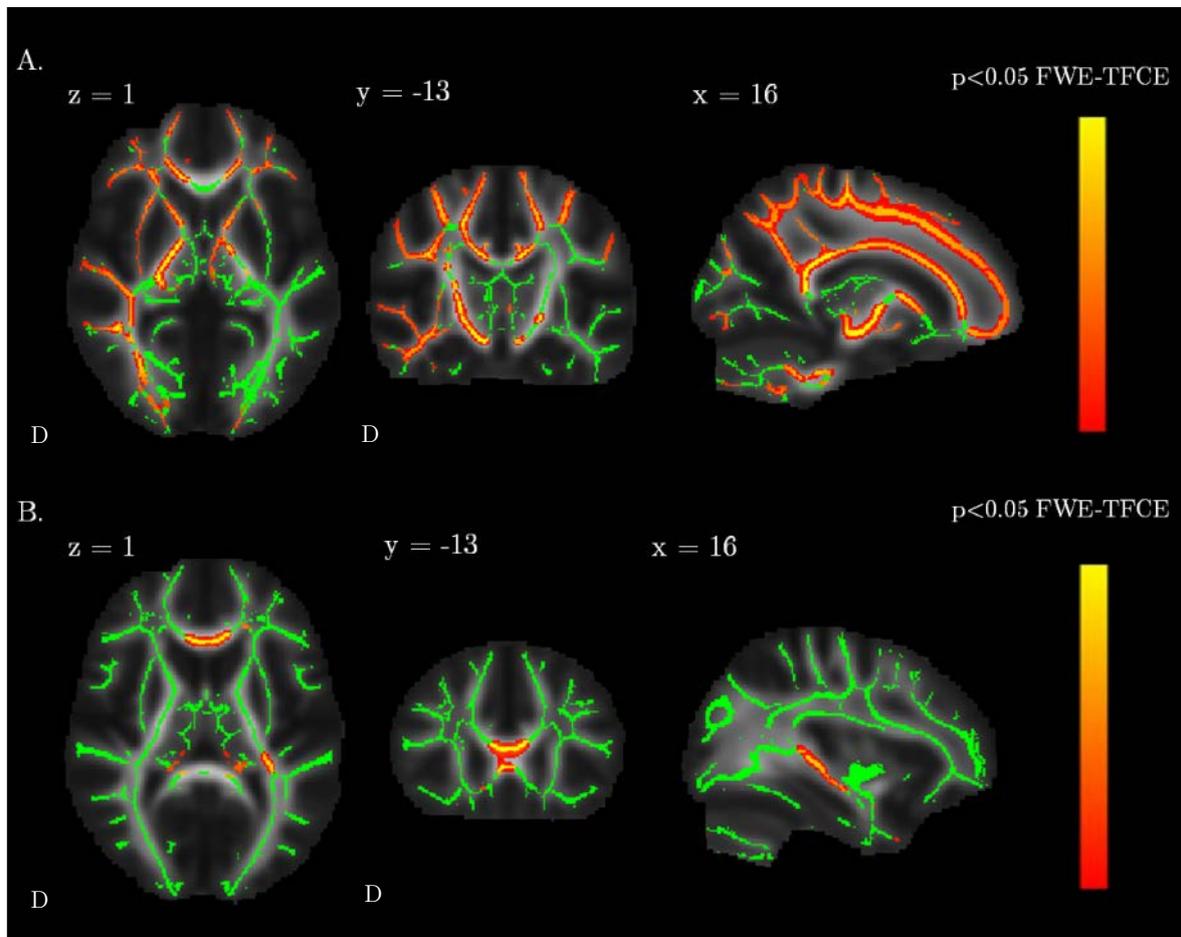


Figure 81. Augmentation (A) et diminution (B) de la FA au cours de l'adolescence.

Les cartes de p sont superposées à l'image moyenne de FA de notre échantillon, en coupes axiale, coronale et sagittale. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI (Montreal Neurologic Institute). Le vert indique le squelette de substance blanche. Les résultats de FA sont présentés à l'aide du script « `tbss_fill` » pour une meilleure visualisation graphique.

Correction FWE (Family-Wise Error) pour les comparaisons multiples avec l'option Threshold-Free-Cluster Enhancement (TFCE)

D : droite

L'analyse TBSS montre une décroissance générale de la MD dans la majorité du cerveau au cours de l'adolescence (Figure 82A). Cependant, certaines régions telles que le genou du corps calleux et le fornix tendent à augmenter entre 14 et 16 ans (Figure 82B).

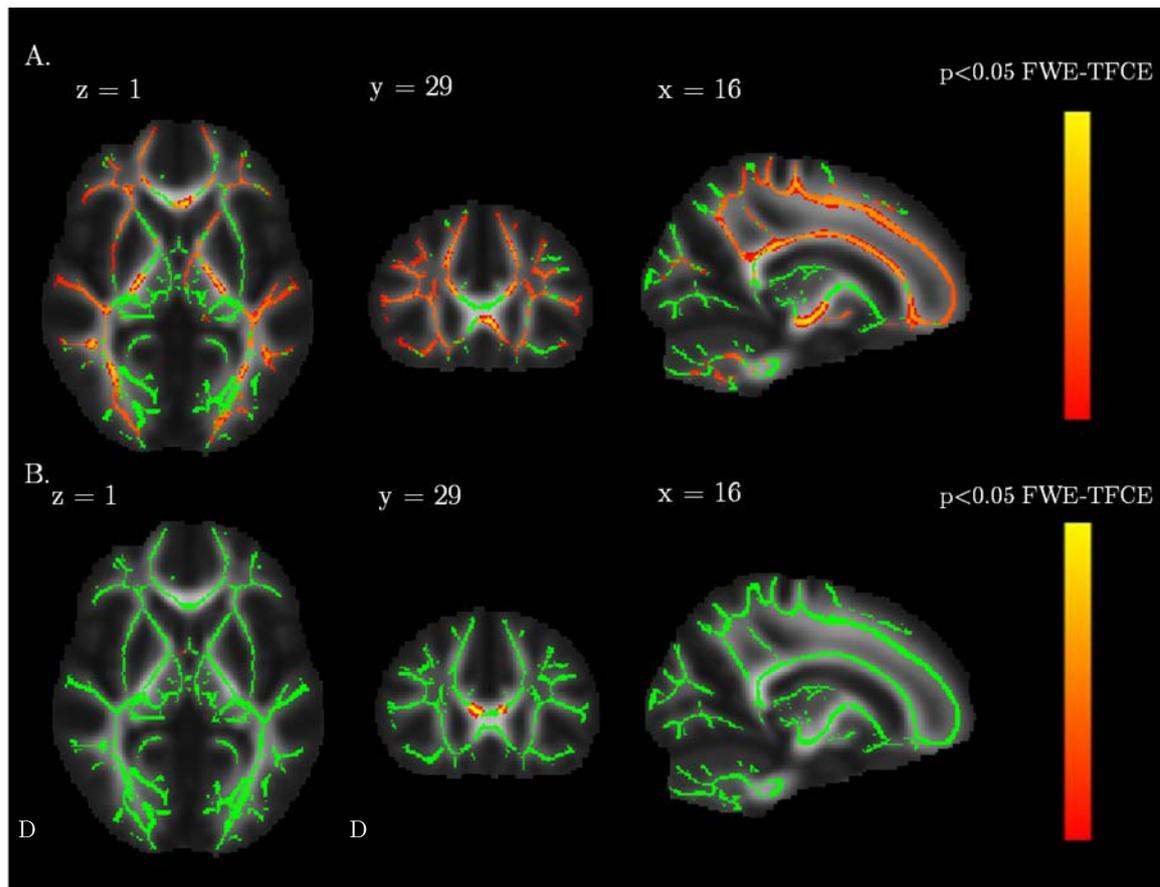


Figure 82. Diminution (A) et augmentation (B) de la MD au cours de l'adolescence.

Les cartes de p sont superposées à l'image moyenne de FA de notre échantillon, en coupes axiale, coronale et sagittale. Coordonnées x, y et z en mm dans le repère MNI (Montreal Neurologic Institute). Le vert indique le squelette de substance blanche. Les résultats de MD sont présentés à l'aide du script « `tbss_fill` » pour une meilleure visualisation graphique.

Correction FWE (Family-Wise Error) pour les comparaisons multiples avec l'option Threshold-Free-Cluster Enhancement (TFCE)

D : droite

### b. Effets du sexe

Aucune interaction PDS-par-sexe ne s'est révélée significative entre 14 et 16 ans sur les squelettes de la microstructure de la substance blanche, ni sur la FA ni sur la MD.

#### 1.3.2 Faisceaux de substance blanche du système limbique

Aucune interaction PDS-par-sexe ne s'est révélée significative entre 14 et 16 ans sur les faisceaux d'intérêt de la microstructure de la substance blanche : le faisceau unciné et le cingulum (partie hippocampique et cingulaire), ni sur la FA ni sur la MD.

Les résultats des analyses linéaires à effets mixtes de l'interaction PDS-par-sexe des faisceaux d'intérêt de la microstructure sont reportés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Interactions sexe-par-PDS dans les modèles linéaires à effets mixtes sur les régions d'intérêt. Uniquement le cingulum montre une interaction significative dans la FA.

Mesure	Région	Sexe	Changement (par point de PDS)	T-test (degrés de liberté)	Valeur de p	Interaction sexe-par-PDS valeur de p
FA	Faisceau unciné	M	1.27e <sup>-03</sup>	t(1.94e <sup>2</sup> ) = 1.50	0.14	0.14
		F	5.50e <sup>-04</sup>	t(1.78e <sup>2</sup> ) = -0.62	0.53	
	cingulum	M	6.72e <sup>-03</sup>	t(1.32) = 2.90	0.16	0.07
		F	9.83e <sup>-03</sup>	t(1.39) = 4.16	0.09	
	cingulum (hippocampique)	M	-3.32e <sup>-03</sup>	t(1.18) = 1.09	0.45	0.03
		F	-7.06e <sup>-04</sup>	t(1.24) = -0.23	0.85	
MD	Faisceau unciné	M	-4.07e <sup>-06</sup>	t(2.05) = -3.40	0.07	0.59
		F	-3.20e <sup>-06</sup>	t(2.22) = -2.57	0.11	
	cingulum	M	-4.18e <sup>-06</sup>	t(1.33) = -3.77	0.12	0.93
		F	-4.29e <sup>-06</sup>	t(1.40) = -3.78	0.11	
	cingulum (hippocampique)	M	-5.78e <sup>-06</sup>	t(1.24) = -1.92	0.27	0.34
		F	-3.31e <sup>-06</sup>	t(1.33) = -1.08	0.44	

FA : fraction d'anisotropie ; MD : diffusivité moyenne

M : masculin ; F : féminin

### 1.3.3 Tractographie

Aucune interaction PDS-par-sexe ne s'est révélée significative entre 14 et 16 ans sur les faisceaux d'intérêt de la microstructure de la substance blanche : le faisceau unciné et le cingulum (partie hippocampique et cingulaire), ni sur la FA ni sur la MD.

Les résultats des analyses linéaires à effets mixtes de l'interaction PDS-par-sexe de la tractographie sont reportés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Interactions sexe-par-PDS dans les modèles linéaires à effets mixtes sur les régions d'intérêt. Uniquement le cingulum montre une interaction significative dans la FA.

Mesure	Région	Sexe	Changement (par point de PDS)	T-test (degrés de liberté)	Valeur de p	Interaction sexe-par-PDS valeur de p
Nb de projections	Faisceau unciné	M	838.21	t(228.60) = 0.69	0.49	0.55
		F	-217	t(200.56) = -0.17	0.87	
	Cingulum	M	-2292	t(74.01) = -0.133	0.89	0.96
		F	-1122	t(72.56) = -0.06	0.95	
	Cingulum (hippocampique)	M	-2298	t(246.46) = -1.45	0.15	0.32
		F	-28.22	t(213.85) = -0.02	0.98	
FA	Faisceau unciné	M	1.58e <sup>-04</sup>	t(1.46e <sup>2</sup> ) = 2.12	0.03	0.90
		F	1.71e <sup>-04</sup>	t(1.46e <sup>2</sup> ) = 2.25	0.02	
	Cingulum	M	-8.50e <sup>-04</sup>	t(2.22) = -6.40	0.018	0.015
		F	-4.45e <sup>-03</sup>	t(2.18) = -3.27	0.07	
	Cingulum (hippocampique)	M	-4.53e <sup>-03</sup>	t(1.56e <sup>2</sup> ) = -10.52	<2e <sup>-16</sup>	0.56
		F	-4.89e <sup>-03</sup>	t(1.56e <sup>2</sup> ) = -11.12	<2e <sup>-16</sup>	
MD	Faisceau unciné	M	3.27e <sup>-06</sup>	t(4.13e <sup>-01</sup> ) = 4.04	0.37	0.66
		F	3.59e <sup>-06</sup>	t(4.16e <sup>-01</sup> ) = 4.40	0.35	
	Cingulum	M	-9e <sup>-08</sup>	t(7.46e <sup>-02</sup> ) = 0.80	0.87	0.81
		F	1.9e <sup>-07</sup>	t(7.48e <sup>-02</sup> ) = 1.67	0.81	
	Cingulum (hippocampique)	M	3.03e <sup>-06</sup>	t(6.37e <sup>-01</sup> ) = 9.41	0.15	0.77
		F	3.22e <sup>-06</sup>	t(6.37e <sup>-01</sup> ) = 9.80	0.15	

FA : fraction d'anisotropie ; MD : diffusivité moyenne

M : masculin ; F : féminin

## 2| Étude des trajectoires SVF

### 2.1 Changements longitudinaux volumiques

#### 2.1.1 Changements régionaux et effets du sexe

Les valeurs moyennes des log-Jacobiens ont été extraites et comparées entre les filles et les garçons pour chaque région d'intérêt.

La première constatation porte sur le volume de la substance grise et sur celui du cortex orbitofrontal où la diminution est plus prononcée ( $p < 0.05$ ) chez les filles que chez les garçons (Figure 83). Alors qu'on observe une contraction du volume cortical chez les filles ( $p < 0.05$ ), les garçons ne montrent pas de changement significatif sur cette période. Par ailleurs, les filles et les garçons montrent une atrophie du cortex orbitofrontal ( $p < 0.05$ ) avec une diminution plus prononcée chez les filles que chez les garçons.

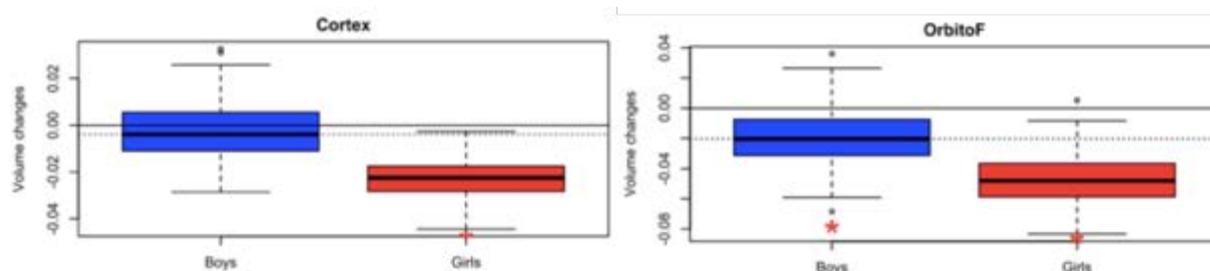


Figure 83. Changements volumiques relatifs du cortex (à gauche) et du cortex orbito-frontal (à droite) chez les garçons (en bleu) et chez les filles (en rouge). L'étoile rouge sous les graphiques signifie que les changements sont statistiquement différents de zéro. Extrait de (Hadj-Hamou 2016).

La deuxième constatation porte sur le volume de substance blanche, de l'hippocampe et de l'amygdale, où la croissance est davantage marquée chez les garçons que chez les filles ( $p < 0.05$ ) (Figure 84). Alors que le volume de substance blanche augmente chez les garçons, nos résultats montrent une diminution du volume chez les filles. L'hippocampe et l'amygdale montrent une augmentation volumique significative chez les garçons. Les filles montrent une diminution significative du volume de l'amygdale mais pas de changement significatif concernant le volume de l'hippocampe.

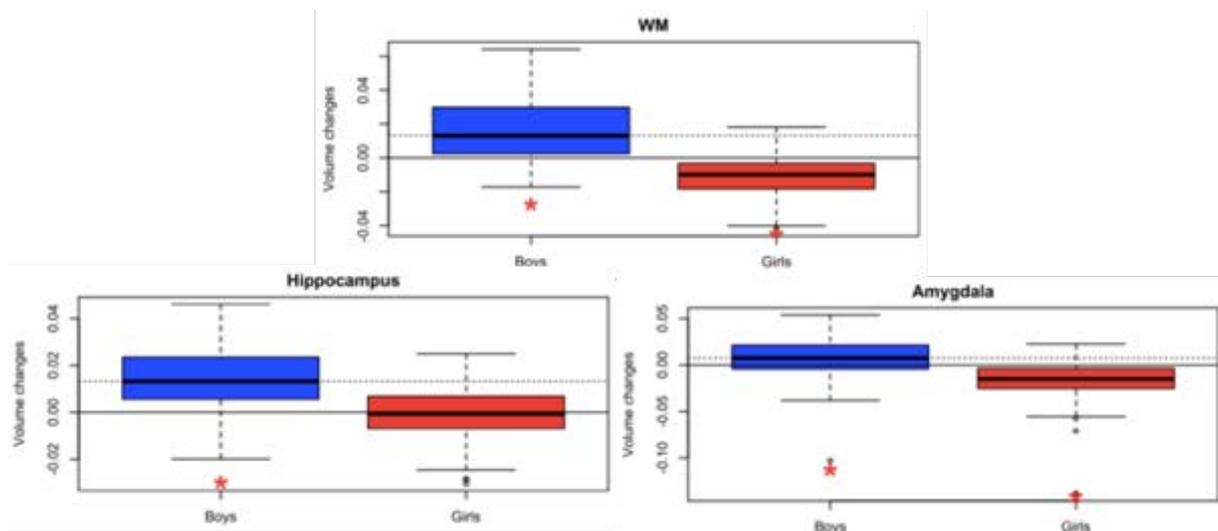


Figure 84. Changements volumiques relatifs chez les garçons (en bleu) et chez les filles (en rouge). L'étoile rouge sous les graphiques signifie que les changements sont statistiquement différents de zéro. Extrait de (Hadj-Hamou 2016).

Afin de tester la robustesse de ces résultats, une étude comparative de différentes méthodes a été réalisée (Hadj-Hamou 2016) mais ne sera pas présentée ici.

### 2.1.2 Changements voxel-à-voxel et effets du sexe

La carte moyenne de l'évolution longitudinale des adolescents est présentée sur la Figure 85A. On peut noter l'expansion de la substance blanche et des hippocampes alors que la substance grise corticale montre une réduction.

La carte de différences des changements longitudinaux entre filles et garçons est présentée sur la Figure 85B. Seules les régions où les changements de volume entre les filles et les garçons sont statistiquement différents ( $p < 0.05$ ), sont représentées. Les zones en bleu sont les régions où la réduction volumique est significativement plus importante chez les filles que chez les garçons. Ces différences sont particulièrement visibles dans le cortex préfrontal ainsi que dans les lobes temporaux.

Inversement, les zones en rouge correspondent à des régions où l'expansion volumique est significativement plus importante chez les garçons que chez les filles. On peut noter que l'expansion volumique de la substance blanche des lobes frontaux, occipitaux et pariétaux est plus importante chez les garçons que chez les filles.

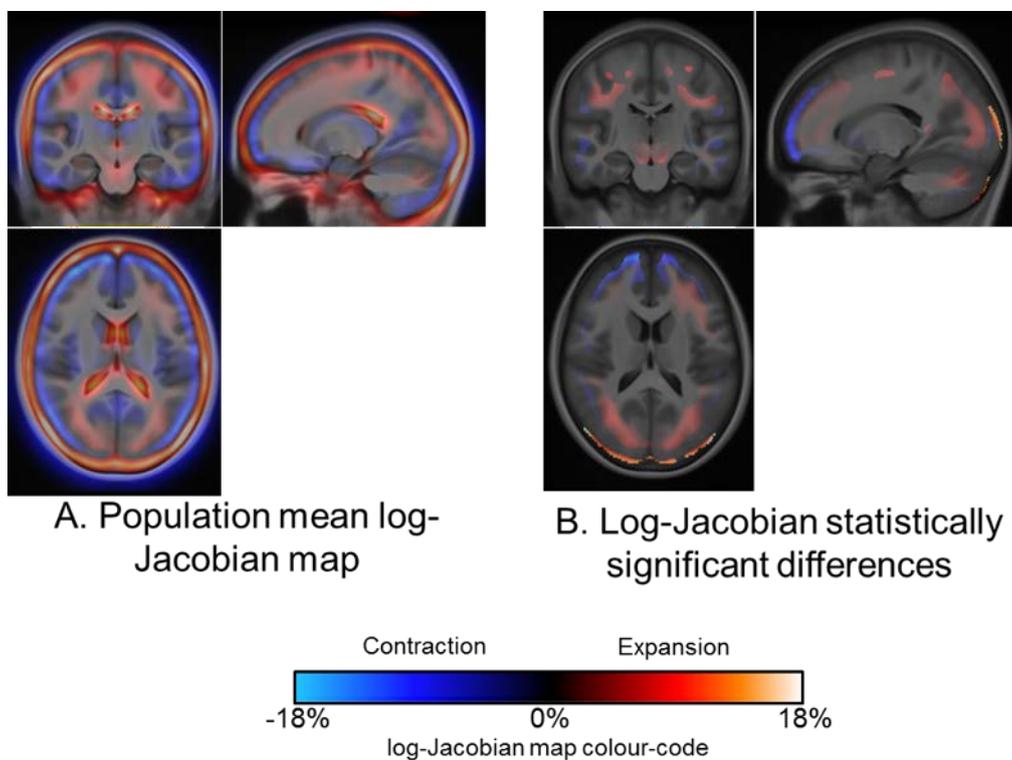


Figure 85. A. Carte log-Jacobienne de l'évolution longitudinale moyenne. B. Différences significatives dans les changements de volume entre les filles et les garçons. Extrait de (Hadj-Hamou 2016).

## 2.2 Dimorphisme sexuel des trajectoires de maturation cérébrale

### 2.2.1 Analyse multivariée des trajectoires SVF longitudinales et effets du sexe

Les trajectoires SVF longitudinales sont significativement différentes entre les filles et les garçons dans de nombreuses régions (Figure 86). Les différences principales sont situées sur le cortex (à l'exception du pariétal).

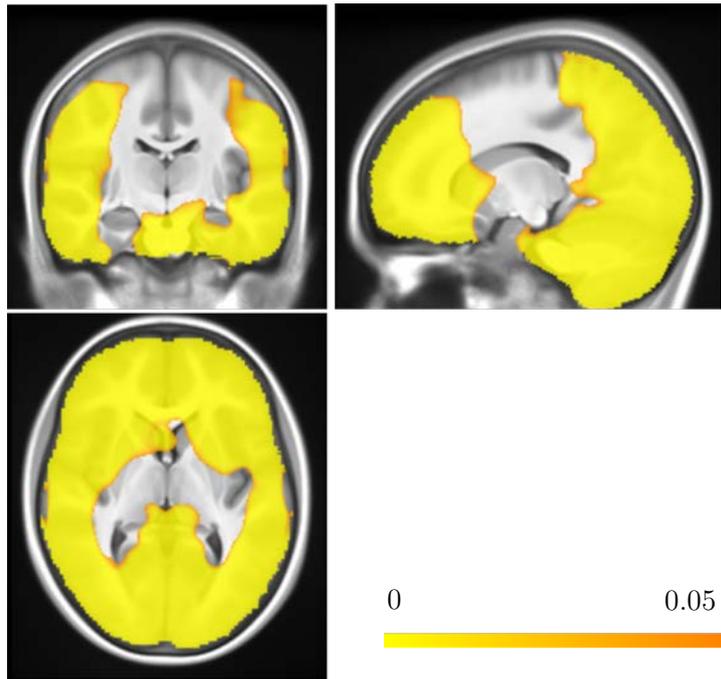


Figure 86. Test  $T^2$  de Hotelling sur les trajectoires des SVF longitudinales entre filles et garçons.

Le test a été corrigé pour les comparaisons multiples et utilise 5000 permutations. Extrait de (Hadj-Hamou 2016).

### 2.2.2 Effets du sexe sur les évolutions transversales et longitudinales entre 14 et 16 ans

Les différences entre les filles et les garçons restent statistiquement non significatives dans une grande partie du cerveau entre 14 et 16 ans (Figure 87). Ailleurs, la plupart des régions divergent entre 14 et 16 ans. Seuls une partie de la substance blanche principalement dans l'hémisphère gauche et une région du cervelet montrent une convergence.

Pour mieux comprendre les schémas de divergence et de convergence, il est nécessaire d'étudier les différences transversales et de les quantifier par rapport à l'évolution longitudinale.

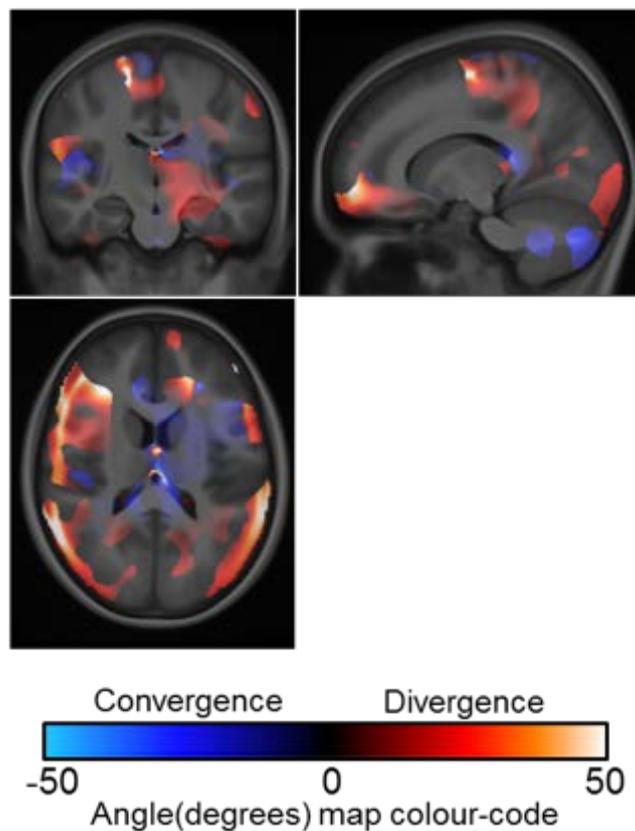


Figure 87. Divergences et convergences des évolutions longitudinales des adolescents.

Les angles ne sont affichés que pour les voxels où il existe une différence statistiquement significative entre les filles et les garçons. Extrait de (Hadj-Hamou 2016).

Les résultats des filles sont présentés à la Figure 88. Les résultats pour les garçons ne sont pas représentés ici puisqu'ils sont inverses aux résultats des filles. Ainsi, si les filles sont en avance de deux mois par rapport à la moyenne longitudinale de la population, alors les garçons ont un retard de deux mois.

À 14 ans, il existe de faibles différences structurelles entre les filles et les garçons ; les différences sont principalement situées dans l'hémisphère gauche (Figure 89). Après deux ans, la plupart des régions sont différentes. La région des différences statistiquement significatives entre les filles et les garçons a presque doublé (augmentation de 184%) au cours des deux années.

Plus précisément, à 14 ans, les filles sont en avance par rapport à la trajectoire moyenne longitudinale dans de très petites parties du cortex. En moyenne, le cortex préfrontal des filles n'a pas d'avance, ce qui signifie qu'il n'y a pas de différence entre les cortex des filles et des garçons à 14. Cependant, la différenciation sexuelle apparaît au cours des années suivantes, et à 16 ans, les filles sont en avance dans le cortex frontal (en moyenne près de cinq mois). Inversement, elles sont en retard par rapport à la moyenne dans la substance blanche (moins de trois mois) et dans l'hippocampe gauche (4,5 mois).

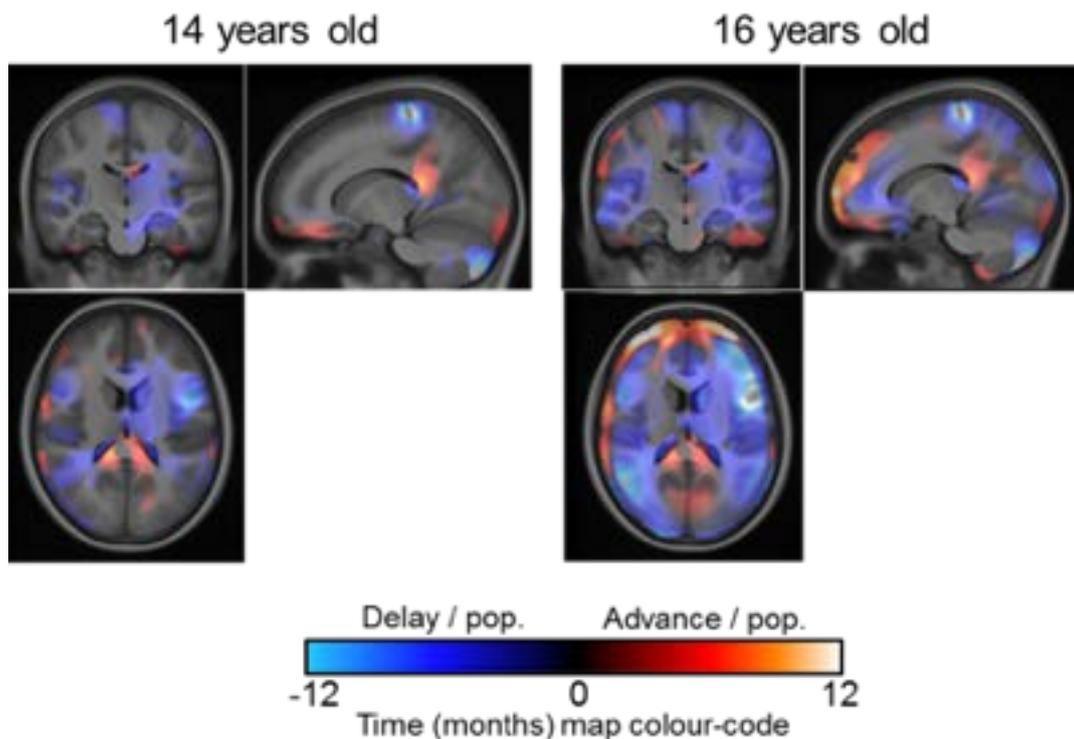


Figure 89. Quantification (en mois) des différences de groupe pour les filles à 14 ans (à gauche) et 16 ans (à droite) en termes d'avance et de retard par rapport à l'évolution longitudinale des adolescents. Extrait de (Hadj-Hamou 2016).

## Chapitre 3. Analyses des données comportementales

1	<b>Effets du sexe et de la puberté sur les changements comportementaux ...</b>	<b>165</b>
1.1.	Effets du sexe et de la puberté sur le développement et le bien-être de l'adolescent ....	165
1.2.	Effets du sexe et de la puberté sur les points forts et les points faibles de l'adolescent	166
1.3.	Effets du sexe et de la puberté sur les traits de caractère positifs de l'adolescent .....	167
2	<b>Corrélations entre des mesures émotionnelles positives et négatives .....</b>	<b>168</b>

## 1| Effets du sexe et de la puberté sur les changements comportementaux

### 1.1. Effets du sexe et de la puberté sur le développement et le bien-être de l'adolescent

Le questionnaire sur le développement et le bien-être de l'adolescent n'a montré aucune interaction significative entre le sexe et la puberté sur les diagnostics de troubles affectifs (Tableau 8).

Tableau 8. Interactions sexe-par-PDS sur les diagnostics du DAWBA. Aucun diagnostic ne montre d'interaction significative.

Mesure	Sexe	Score (par point de PDS)	T-test (degrés de liberté)	Valeur de p	Interaction sexe-par-PDS Valeur de p
<b>Anxiété de séparation</b>	M	0.35	t(302.00) = 0.68	0.49	0.81
	F	0.18	t(302.00) = 0.31	0.76	
<b>Dépression</b>	M	0.07	t(106.66) = 0.83	0.41	0.40
	F	-0.03	t(130.21) = -0.37	0.71	
<b>Anxiété généralisée</b>	M	0.04	t(274.56) = 0.88	0.37	0.83
	F	0.05	t(242.08) = 1.12	0.27	
<b>Troubles du comportement</b>	M	0.06	t(251.83) = 1.32	0.19	0.79
	F	0.04	t(221.43) = 0.89	0.37	

M : garçons ; F : filles

## 1.2. Effets du sexe et de la puberté sur les points forts et les points faibles de l'adolescent

Aucune interaction entre le sexe et la puberté n'a été mise en évidence sur les variables mesurant les points forts et les points faibles de l'adolescent entre 14 et 16 ans (Tableau 9).

*Tableau 9. Interactions sexe-par-PDS sur les variables du SDQ. Aucune variable ne montre d'interaction significative.*

Mesure	Sexe	Score (par point de PDS)	T-test (degrés de liberté)	Valeur de p	Interaction sexe-par-PDS Valeur de p
Score total	M	-0.16	t(230.82) = -0.52	0.60	0.54
	F	0.11	t(204.99) = 0.35	0.72	
Troubles internalisés	M	0.11	t(1.42) = 0.30	0.79	0.30
	F	0.43	t(1.51) = 1.12	0.40	
Troubles externalisés	M	-0.35	t(61.52) = -1.72	0.09	0.70
	F	-0.46	t(65.22) = -2.18	0.03	
Émotions	M	-0.01	t(2.33) = -0.05	0.96	0.13
	F	0.32	t(2.53) = 1.63	0.22	
Comportement	M	-0.07	t(7.24) = -0.64	0.54	0.92
	F	-0.05	t(8.65) = -0.47	0.64	
Relationnel	M	0.12	t(1.31) = 0.58	0.64	0.98
	F	0.12	t(1.38) = 0.59	0.63	
Hyperactivité	M	-0.29	t(238.42) = -1.90	0.05	0.62
	F	-0.40	t(210.85) = -2.51	0.01	

Émotions : variable portant sur les troubles émotionnels

Comportement : variable portant sur les troubles comportementaux

Relationnel : variable portant sur les troubles relationnels avec les pairs

M : garçons ; F : filles

### 1.3. Effets du sexe et de la puberté sur les traits de caractère positifs de l'adolescent

Le questionnaire sur les traits de caractère positifs de l'adolescent montre des interactions significatives entre le sexe et la puberté sur la variable des attributs positifs de l'adolescent ( $p = 0.08$ ), et plus précisément sur la variable des caractères positifs ( $p = 0.02$ ) (Tableau 10). Le score de chacune de ces variables augmente chez les garçons entre 14 et 16 ans alors qu'il diminue chez les filles à la même période (Figure 90).

Tableau 10 Interactions sexe-par-PDS sur les variables YSI. Les caractères et les attributs positifs montrent d'interaction significative.

Mesure	Sexe	Score (par point de PDS)	T-test (degrés de liberté)	Valeur de p	Interaction sexe-par-PDS Valeur de p
Caractères positifs	M	0.55	$t(218.86) = 2.34$	0.02	0.02
	F	-0.22	$t(197.04) = -0.95$	0.34	
Actions positives	M	0.03	$t(1.46) = 0.05$	0.96	0.67
	F	-0.15	$t(1.44) = 0.28$	0.81	
Attributs positifs	M	0.55	$t(197.89) = 1.30$	0.19	0.08
	F	-0.55	$t(179.36) = -1.33$	0.18	

M : garçons ; F : filles

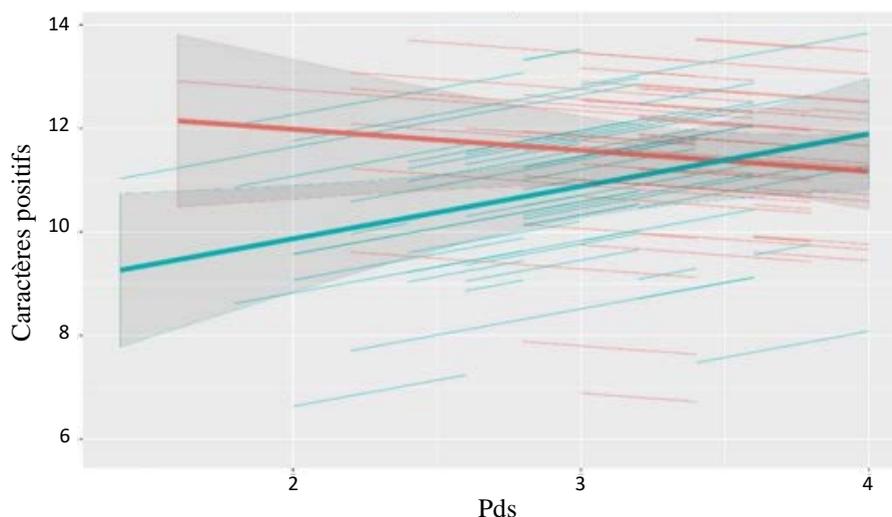


Figure 90. Interaction PDS-par-sexe de l'évolution du score des caractères positifs entre 14 et 16 ans chez les filles (en rouge) et les garçons (en bleu) avec l'intervalle de confiance à 95% des prédictions.

## 2| Corrélations entre des mesures émotionnelles positives et négatives

Le questionnaire sur les points forts et les points faibles des adolescents (*Strengths and Difficulties Questionnaire*, SDQ) génère des variables mesurant les troubles internalisés, les troubles externalisés ainsi qu'un score total. Ces variables sont représentatives d'une régulation émotionnelle négative.

D'un autre côté, le questionnaire sur les traits de personnalité positifs (*Youth and Strengths Inventory*, YSI) génère des variables sur les caractères positifs et les actions positives de l'adolescent, ainsi qu'un score total sur les attributs positifs. Elles sont représentatives d'une régulation émotionnelle positive.

L'analyse de ces deux pans de la régulation émotionnelle a mis en évidence des corrélations négatives significatives entre chacune de ces mesures (Tableau 11).

Tableau 11. Régressions entre les mesures de la régulation émotionnelle positive et négative

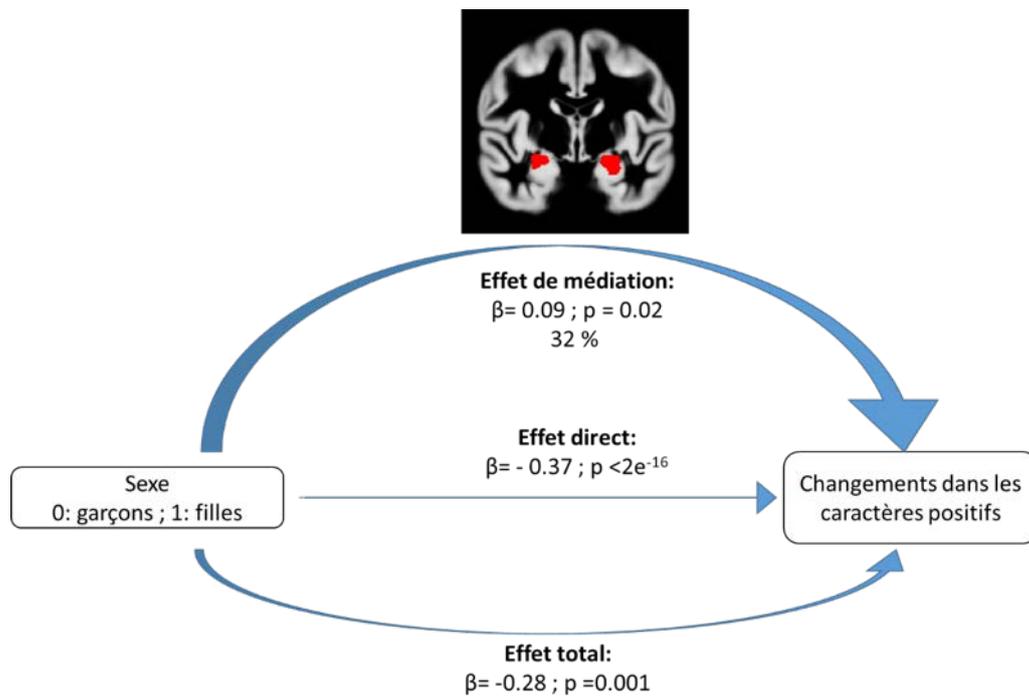
YSI	SDQ	T-test (degrés de liberté)	Valeur de p	Estimateur
Caractères positifs	Troubles internalisés	t(248.95) = -3.98	9e <sup>-05</sup>	-0.2273
	Troubles externalisés	t(248.88) = -2.40	0.017	-0.1485
	Score total	t(246.87) = -4.37	1.79e <sup>-05</sup>	-0.1717
Actions positives	Troubles internalisés	t(251.60) = -1.92	0.0563	-0.1437
	Troubles externalisés	t(250.54) = -1.54	0.1241	-0.1223
	Score total	t(248.28) = -2.35	0.01974	-0.1201
Attributs positifs	Troubles internalisés	t(253.86) = -3.33	9.72e <sup>-04</sup>	-0.3602
	Troubles externalisés	t(253.76) = -2.27	0.0239	-0.2621
	Score total	t(253.20) = -3.81	1.74e <sup>-04</sup>	-0.2813

## Chapitre 4. Analyses de médiation causale

1  Médiations entre maturation macrostructurelle du système limbique et régulation émotionnelle.....	170
2  Médiations entre maturation microstructurelle du système limbique et régulation émotionnelle.....	174

## 1| Médiations entre maturation macrostructurale du système limbique et régulation émotionnelle

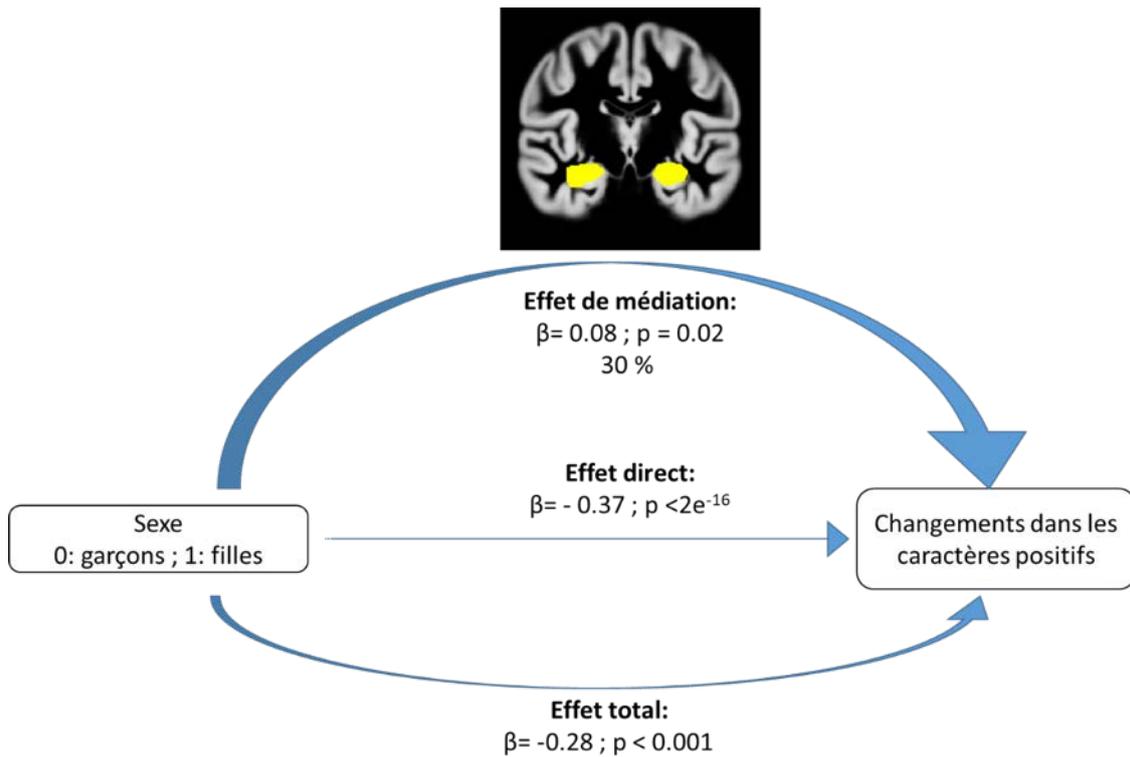
Les analyses de médiation ont montré que les effets du sexe et de la puberté dans les changements des **caractères positifs** entre 14 et 16 ans sont expliqués à 32.5% ( $p = 0.026$ ) par les changements volumiques de **l'amygdale** (Figure 91). Le volume de l'amygdale augmente avec le score des caractères positifs chez les garçons alors que le volume de l'amygdale diminue avec le score des caractères positifs chez les filles.



Effet	Estimateur	Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p
médiateur: changement du volume de <b>l'amygdale</b>			
variable dépendante: <b>caractères positifs</b>			
Effet de Médiation	0.09218	[0.00826 – 0.21]	0.0244
Effet Direct	-0.37583	[-0.71529 – -0.13]	$< 2e^{-16}$
Effet Total	-0.28364	[-0.54818 – -0.09]	0.0016
Proportion médiée	32%	[-0.86246 – -0.04]	

Figure 91. Analyse de médiation causale sur la relation entre l'interaction PDS-par-sexe et les changements des caractères positifs médiés par les changements volumiques de l'amygdale.

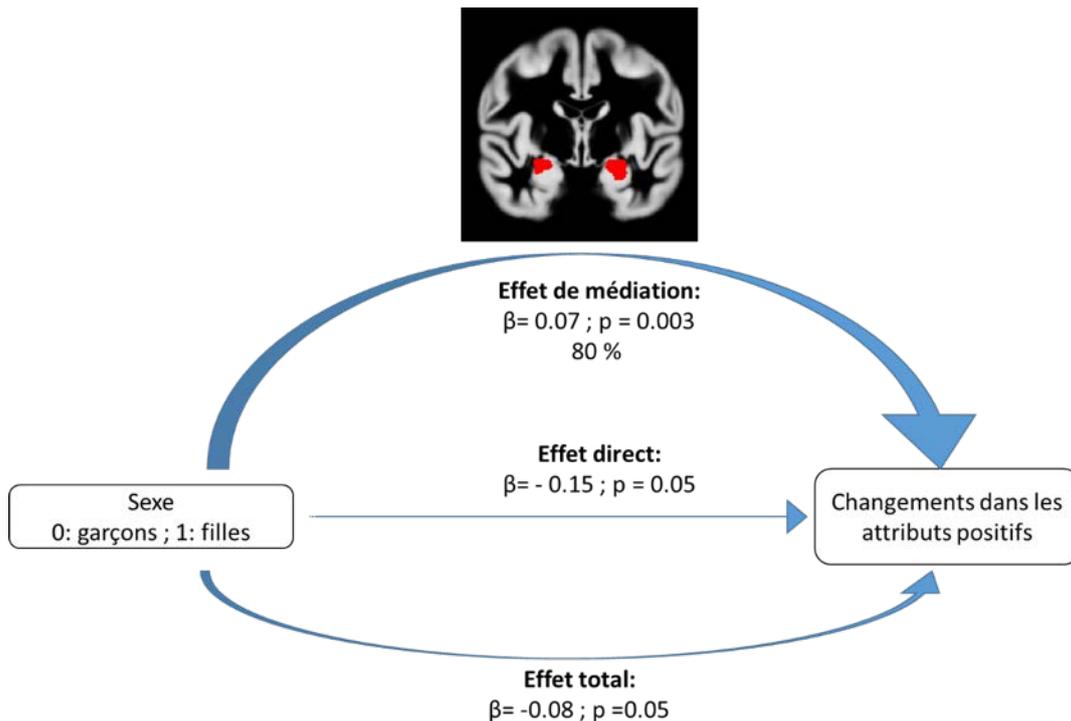
Les analyses de médiation ont montré que les effets du sexe et de la puberté dans les changements des **caractères positifs** entre 14 et 16 ans sont expliqués à 29.91% ( $p = 0.0168$ ) par les changements volumiques de **l'hippocampe** (Figure 92). Le volume de l'hippocampe augmente avec le score des caractères positifs chez les garçons alors que le volume de l'hippocampe diminue avec le score des caractères positifs chez les filles.



Effet	Estimateur	Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p
médiateur : changement du volume de l'hippocampe			
variable dépendante: <b>caractères positifs</b>			
Effet de Médiation	0.0848	[0.0174 – 0.16]	0.0160
Effet Direct	-0.3685	[-0.6742 – -0.15]	$< 2e^{-16}$
Effet Total	-0.2836	[-0.5512 – -0.09]	0.0008
Proportion médiée	30%	[-0.9116 – -0.06]	

Figure 92. Analyses de médiation causale sur la relation entre l'interaction PDS-par-sexe et les changements des caractères positifs médiés par le changement volumique de l'hippocampe

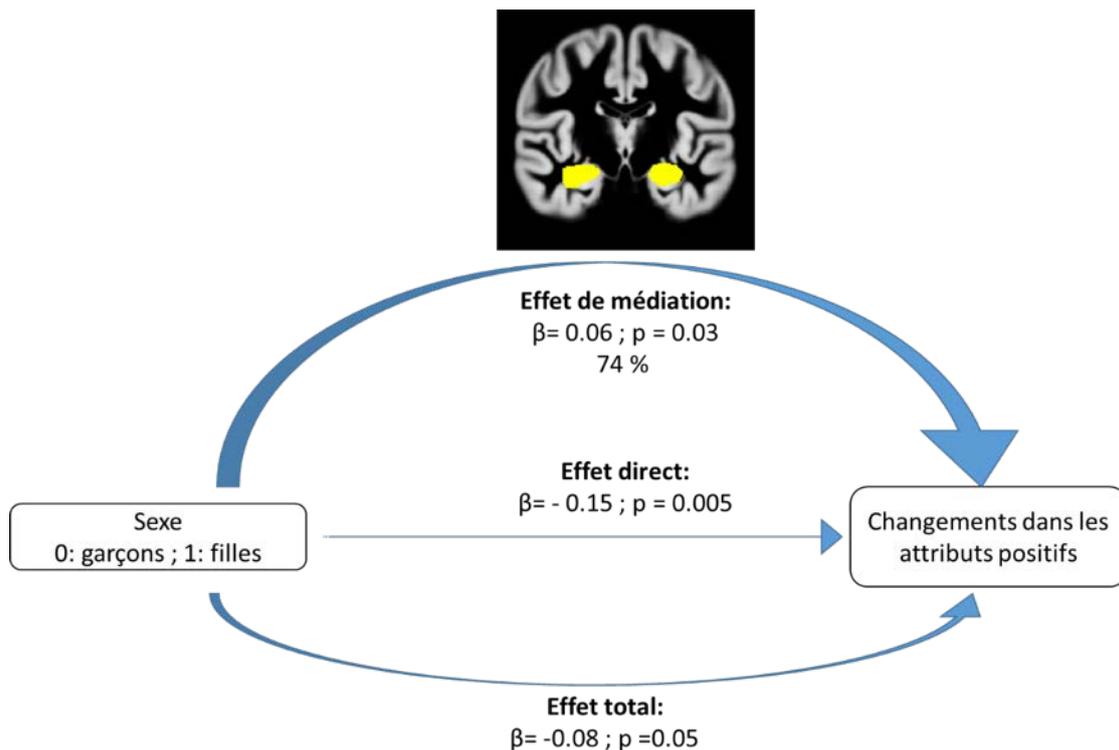
Les analyses de médiation ont montré que les effets du sexe et de la puberté dans les changements des **attributs positifs** entre 14 et 16 ans sont expliqués à 79.90% ( $p = 0.058$ ) par les changements volumiques de l'**amygdale** (Figure 93). Le volume de l'amygdale augmente avec le score des attributs positifs chez les garçons alors que le volume de l'amygdale diminue avec le score des attributs positifs chez les filles.



Effet	Estimateur	Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p
médiateur: changements du volume de l'amygdale			
variable dépendante: <b>attributs positifs</b>			
Effet de Médiation	0.0677	[0.0190 – 0.13]	0.0032
Effet Direct	-0.1525	[-0.2551 – -0.05]	0.0056
Effet Total	-0.0848	[-0.1702 – 0.00]	0.0548
Proportion médiée	80%	[-4.8710 – 0.88]	

Figure 93. Analyse de médiation causale sur la relation entre l'interaction PDS-par-sexe et les changements des attributs positifs médiés par les changements volumiques de l'amygdale.

Les analyses de médiation ont montré que les effets du sexe et de la puberté dans les changements des **attributs positifs** entre 14 et 16 ans sont expliqués à 74.46% ( $p = 0.0768$ ) par les changements volumiques de **l'hippocampe** (Figure 94). Le volume de l'hippocampe augmente avec le score des attributs positifs chez les garçons alors que le volume de l'hippocampe diminue avec le score des attributs positifs chez les filles.



Effet	Estimateur	Intervalle de confiance à 95%	p-value
médiateur: changements du volume de l'hippocampe			
variable dépendante: <b>attributs positifs</b>			
Effet de Médiation	0.06314	[0.00714 – 0.12]	0.0292
Effet Direct	-0.14794	[-0.25033 – -0.05]	0.0052
Effet Total	-0.08480	[-0.17125 – 0.00]	0.0500
Proportion médiée	74%	[-4.34839 – 0.42]	

Figure 94. Analyses de médiation causale sur la relation entre l'interaction PDS-par-sexe et les changements des attributs positifs médiés par les changements volumiques de l'hippocampe.

Aucun effet de médiation n'a été mis en évidence entre la maturation du cortex préfrontal et les traits de personnalité positifs.

## **2| Médiations entre maturation microstructurelle du système limbique et régulation émotionnelle**

Aucun effet de médiation n'a été mis en évidence entre la maturation des faisceaux limbiques de la microstructure de la substance blanche et les traits de personnalité positifs.

# Discussion

1	<b>Résumé des résultats principaux .....</b>	<b>176</b>
2	<b>Maturation de la régulation émotionnelle et effets du sexe.....</b>	<b>176</b>
	2.1 Les traits de personnalité positifs.....	176
	2.2 Médiation par le système limbique.....	177
3	<b>Maturation cérébrale et effets du sexe .....</b>	<b>178</b>
	3.1 Maturation générale.....	178
	3.2 Dimorphisme sexuel de la maturation de la macrostructure.....	180
	3.3 Dimorphisme sexuel du système double.....	181
	3.4 Dimorphisme sexuel de la maturation de la microstructure.....	182
	3.5 Dimorphisme sexuel des trajectoires de maturation cérébrale .....	183
4	<b>Méthodologie.....</b>	<b>184</b>
	4.1 Aspect longitudinal.....	184
	4.2 Analyse des trajectoires .....	185

## 1| Résumé des résultats principaux

Le dimorphisme sexuel de la maturation cérébrale a été identifié dans les volumes globaux de substance grise et de substance blanche et dans les régions du complexe amygdalo-hippocampique, en utilisant une approche d'imagerie longitudinale multimodale chez des adolescents entre 14 et 16 ans. Ces résultats ont été confirmés avec les volumes extraits de l'approche par trajectoires. L'analyse des trajectoires de maturation cérébrale a également montré un dimorphisme sexuel plus prononcé au niveau cortical que sous cortical. Le cortex préfrontal a été identifié comme région où la différenciation entre les filles et les garçons est la plus grande entre 14 et 16 ans.

En parallèle, aucun dimorphisme sexuel de la microstructure de la substance blanche n'a été détecté. De plus, le dimorphisme sexuel de la régulation émotionnelle a été rapporté dans les traits de la personnalité positive et a été mis en relation avec la maturation cérébrale du système limbique.

## 2| Maturation de la régulation émotionnelle et effets du sexe

### 2.1 Les traits de personnalité positifs

Les effets du sexe sur les changements des caractères positifs des adolescents, qui est une sous-échelle des traits de la personnalité positifs, ont été identifiés comme médiateurs des effets du sexe de la maturation de l'hippocampe et de l'amygdale. Les attributs positifs réunissent (1) les caractères positifs (par exemple si l'adolescent se sent généreux, affectif, attentionné, social, facile à vivre) et (2) les actions positives (par exemple si l'adolescent est fier d'être bon en sport, de bien se comporter, d'être poli, d'être aidant à la maison). Globalement, les attributs positifs sont étroitement et positivement liés aux états actuels de bien-être de l'adolescent (Gillham et al. 2011). Les caractères positifs sont assimilés aux traits de la personnalité qui favorisent les échanges avec d'autres individus. Ces rapports augmentent l'affect positif, suggérant ainsi que les interactions interpersonnelles jouent un rôle important dans la protection de la dépression (Peterson and Seligman 2004; Gillham et al. 2011).

Nos résultats illustrent une diminution des caractères positifs chez les filles alors que les garçons augmentent leur score entre 14 et 16 ans. Cependant, l'écart entre les scores des filles et des garçons est plus important à 14 ans qu'à 16 ans, illustrant une sorte de rattrapage de la régulation émotionnelle de la part des garçons. Les filles acquièrent des notions de savoir-être (par exemple être généreux ou avoir bon cœur) et de savoir-vivre (par exemple avoir un bon tempérament ou un bon sens de l'humour) plus tôt que les garçons. Ainsi, cette responsabilisation précoce chez les filles décline faiblement à l'adolescence, pendant que les garçons continuent leur apprentissage des responsabilités.

Dans notre échantillon, les caractères positifs corrélaient négativement avec les troubles internalisés et les troubles externalisés. Les comportements externalisés décrivent des comportements perturbateurs et déréglés comme l'hyperactivité ou l'impulsivité, alors que les comportements internalisés impliquent des perturbations dans les émotions ou l'humeur (Graber 2013b; Perle et al. 2013; Yong et al. 2014). Dans ce contexte, les traits de la personnalité positifs pourraient contribuer à diminuer le risque de développer des troubles émotionnels au début de l'âge adulte, comme démontré par certaines études (Bromley et al. 2006; Vidal-Ribas et al. 2015). De ce fait, on peut supposer que la responsabilisation précoce des filles est peut-être trop rapide au début de l'adolescence et atteint un pic à 14 ans, suivie d'un déclin. Ce déclin pourrait s'expliquer par une dérégulation émotionnelle, expliquant à son tour l'augmentation des troubles internalisés et externalisés. En effet, des altérations dans l'émotivité positive ont été mises en évidence dans l'émergence de troubles émotionnels (Brown and Barlow 2009; Gruber 2011). Ainsi, la diminution des traits de personnalité positifs chez les filles à la puberté pourrait refléter une dérégulation émotionnelle, et favoriser un terrain de vulnérabilité aux troubles émotionnels à la fin de l'adolescence. De ce fait, des altérations dans la régulation émotionnelle positive contribuent à des perturbations de l'émotivité positive et peuvent être des facteurs de risque dans l'apparition et l'évolution de ces troubles.

## 2.2 Médiation par le système limbique

La médiation par le complexe amygdalo-hippocampique, structures du système limbique impliquées dans le traitement de la régulation émotionnelle, doit être mise en relation avec le dimorphisme sexuel de la maturation de ces régions (Davidson et al. 2002; Giedd 2004; Goddings et al. 2014). Au cours du développement normal, les volumes de l'amygdale et de l'hippocampe continuent d'augmenter avec la puberté, mais avec des trajectoires différentielles entre les filles et les garçons (Goddings et al. 2014). Des différences dans le développement de structures cérébrales peuvent mener à d'importants troubles psychiatriques après l'adolescence, dont la prévalence est notable durant cette période (Paus et al. 2008; Lebel and Beaulieu 2011). Par exemple, des diminutions de volume dans l'amygdale ou l'hippocampe ont été impliquées dans les troubles affectifs chez des patients avec une symptomatologie émotionnelle comparée aux témoins contrôles à l'adolescence et à l'âge adulte (Blumberg HP et al. 2003; Rajmohan and Mohandas 2007). En résumé, la dérégulation émotionnelle qui mène à des troubles émotionnels peut être liée à la maturation du système limbique, et particulièrement aux changements volumiques de l'amygdale et de l'hippocampe au cours de l'adolescence.

D'après nos résultats, les filles semblent être plus sensibles aux troubles émotionnels via une diminution des traits de personnalité positifs et une décroissance des volumes des structures du système limbique, suggérant qu'une maturation plus précoce et plus rapide au cours de l'adolescence serait le reflet d'une vulnérabilité à une dérégulation émotionnelle. Ceci confirme le risque élevé de développer une psychopathologie au début de la maturation chez les filles (Graber 2013a). D'un autre côté, aucune interaction sexe-par-PDS n'a été trouvée, ni dans les variables sur les troubles affectifs des questionnaires du DAWBA ni dans le questionnaire des points forts et des points faibles du SDQ. Puisque notre échantillon n'est composé que de sujets recrutés sains à 14 ans, le manque de sujets pathologiques peut diminuer la puissance statistique des variables cliniques pour démontrer une dimension psychiatrique. De plus, le questionnaire du DAWBA n'est pas un instrument de dépistage des troubles mais a pour vocation d'aider au diagnostic dans des populations vulnérables. De ce fait, l'étude de la régulation émotionnelle sur une population saine pourrait nécessiter l'utilisation de questionnaires plus généraux sur le bien-être et la santé mentale.

Les analyses de médiation sont réalisées de manière indépendante sur chaque variable ayant montré des changements significatifs dans la maturation cérébrale et cognitive en fonction du sexe et du PDS. Une autre manière de faire serait de regarder la part de chaque médiateur dans la médiation en réalisant pour cela une analyse de médiation multiple. Cependant, à ce jour, ce type de modèle ne semble pas encore adapté pour des dessins expérimentaux longitudinaux.

### 3| Maturation cérébrale et effets du sexe

#### 3.1 Maturation générale

Les tendances générales de la maturation cérébrale ont été confirmées, comme une décroissance du volume global de substance grise et une augmentation du volume global de substance blanche, indication de l'élagage synaptique (Giedd, Snell, et al. 1996; Paus et al. 2008). La réduction de substance blanche dans la capsule externe et l'augmentation de substance grise dans le cortex pré-central sont sans doute liées à des problèmes de volumes partiels lors de la segmentation car ces régions sont très proches d'interfaces gris/blanc avec des fibres blanches fortement myélinisées.

Certaines études supputent que la diminution du volume de substance grise ne s'interprète pas uniquement par un élagage synaptique. A partir d'études menées sur le primate, une réduction du nombre de synapses dans le cortex visuel pendant la puberté a été mise en évidence (Rakic et al. 1986; Bourgeois and Rakic 1993). Cependant, le volume total des terminaisons synaptiques ne représentant qu'une faible portion du volume cortical, celui-ci est de ce fait peu impacté par les changements de la densité synaptique. Par conséquent, une baisse du nombre de synapses au cours de la puberté devrait avoir un effet plutôt faible sur le volume global du cortex (Bourgeois and Rakic 1993). Si le nombre de synapses en tant que tel est peu susceptible de modifier le volume du cortex, les variations de la substance grise corticale liées à l'âge pourraient être liées à des variations dans les prolongements axonaux et dendritiques (Paus et al. 2008; Paus 2011). Il est aussi concevable que la perte apparente de substance grise soit le reflet d'une augmentation du degré de myélinisation des axones intra-corticaux liée à l'âge. Plus il y a de fibres myélinisées dans le cortex, moins celui-ci paraîtra « gris » sur les images pondérées en T1. Un tel effet de volume partiel peut être interprété comme une perte apparente de substance grise corticale.

L'augmentation du degré de myélinisation au cours des deux premières décennies de la vie est bien documentée par les analyses histologiques (Perrin et al. 2008). Par conséquent, les analyses des images pondérées en T1 interprètent souvent les changements de volume de substance blanche par des modifications de la myélinisation (Paus 2011). Cependant, une étude a mis en évidence une dissociation entre les changements de volume de la substance blanche liée à l'âge au cours de l'adolescence et les changements du ratio de transfert de magnétisation (RTM), un indice indirect de la quantité de myéline dans la substance blanche (Perrin et al. 2008). Bien que le volume de substance blanche augmente avec l'âge au cours de l'adolescence chez les garçons, cette étude a montré que les valeurs du RTM diminuaient, indiquant ainsi une réduction de la quantité de myéline par unité de volume. Par conséquent, les augmentations volumiques de la substance blanche ne sont pas toujours interprétables par une augmentation de la myélinisation. Une autre étude propose une interprétation par la modification du calibre des axones (Paus and Toro 2009). Plus leur calibre est grand, moins il y a d'axones qui peuvent se trouver dans la même unité de volume vue sur l'image, produisant une réduction relative de l'indice de myélinisation. Ces hypothèses sont encore à confirmer mais informent sur les difficultés d'interprétation des changements de volumes.

Dans la microstructure, une augmentation de la FA moyenne globale et une diminution de la MD moyenne globale ont été identifiées. Ces résultats sont en lien avec la littérature, suggérant une meilleure organisation des fibres de substance blanche (Schmithorst and Yuan 2010; Wang et al. 2012). L'augmentation de la FA serait liée à une myélinisation des fibres et/ou à une augmentation du nombre de neurones myélinisés (Song et al. 2002; Bennett et al. 2010).

### 3.2 Dimorphisme sexuel de la maturation de la macrostructure

Nous avons confirmé le dimorphisme sexuel de la maturation cérébrale illustré par une diminution plus rapide du volume global de substance grise chez les filles et une augmentation plus rapide du volume global de substance blanche chez les garçons (Giedd et al. 1997; Lenroot and Giedd 2010; Goddings et al. 2014). Régionalement, le dimorphisme sexuel a été confirmé dans certaines régions spécifiques telles que les régions du système limbique ainsi que le cortex préfrontal. Ces régions ont mis en évidence une différenciation sexuelle dans la vitesse de maturation, avec des trajectoires de maturation différentes entre les filles et les garçons sur la décroissance du cortex préfrontal et la croissance du complexe amygdalo-hippocampique.

Certaines études ont mis en lumière l'hypothèse que le pic de croissance du volume de la substance grise plus précoce chez les filles d'1 ou 2 ans correspondrait à la différence d'âge moyenne entre les deux sexes à la puberté (Lenroot et al. 2007; Mills and Tamnes 2014). En effet, les études cliniques en endocrinologie suggèrent que le développement pubertaire chez les filles est, en moyenne, 1 à 2 ans plus précoce que chez les garçons (Sun et al. 2002; Bordini and Rosenfield 2011). Cette hypothèse est validée dans notre échantillon, avec une valeur moyenne du PDS à  $3.15 \pm 0.47$  à 14 ans chez les filles et à  $3.20 \pm 0.40$  à 16 ans chez les garçons. Bien que le stade pubertaire converge entre les filles et les garçons à 16 ans, les garçons montrent encore davantage d'hétérogénéité que les filles (dont la valeur moyenne du PDS est à  $3.70 \pm 0.25$ ). Cependant, bien que le début des âges pubertaires soit différent, l'âge auquel les femmes et les hommes atteignent les derniers stades de la puberté se chevauchent (11-14.1 ans pour les filles, 11.5-16.5 ans pour les garçons) (Bordini and Rosenfield 2011). En outre, plusieurs études n'ont pas mis en évidence de dimorphisme sexuel sur les trajectoires de maturation des volumes de substance grise corticale, suggérant que l'âge seul n'est pas forcément suffisant pour détecter les changements cérébraux structurels (Aubert-Broche et al. 2013; Wierenga et al. 2014). Ainsi, combiner le stade pubertaire et une mesure hormonale pourraient aider à éclaircir les différents mécanismes sous-tendant la maturation cérébrale.

### 3.3 Dimorphisme sexuel du système double

D'après le modèle du système double, le cortex préfrontal impliqué dans le contrôle cognitif suit un développement prolongé alors que les régions limbiques impliquées dans l'affect suivent un modèle plus rapide (Gogtay et al. 2004; Casey et al. 2008; Mills et al. 2014a).

Nous avons confirmé les vitesses de maturation différentielles entre les structures corticales et sous-corticales au cours de la puberté. La maturation sous-corticale est représentée par une augmentation volumique de l'amygdale et de l'hippocampe tandis que la maturation corticale est représentée par une diminution du volume du cortex préfrontal.

Nous avons apporté une information importante en démontrant que le sexe joue un rôle important dans ce décalage. En effet, l'augmentation volumique de l'amygdale et de l'hippocampe est plus prononcée chez les garçons alors que la diminution du volume du cortex préfrontal est plus marquée chez les filles.

À travers ce modèle, nous avons illustré le retard de maturation chez les garçons. Les effets du sexe sur le décalage cortico/sous-cortical au cours de la maturation doivent être projetés dans le contexte de la prévalence des troubles affectifs au cours de l'adolescence, où les filles sont plus affectées que les garçons (Casey et al. 2008). Dans ce contexte, une maturation tardive et prolongée semble jouer un rôle protecteur sur les troubles émotionnels.

### 3.4 Dimorphisme sexuel de la maturation de la microstructure

Aucun effet sexe-par-PDS n'a été trouvé dans la maturation de la substance blanche entre 14 et 16 ans, ni dans le cerveau entier ni dans les régions limbiques, ni dans les faisceaux identifiés en tractographie. Seules certaines études ont trouvé un dimorphisme sexuel dans la FA de l'adolescence à l'âge adulte (Schmithorst et al. 2008; Lebel and Beaulieu 2011; Wang et al. 2012; Herting et al. 2017).

Actuellement, les études longitudinales existantes portant sur la maturation de la microstructure comportent soit de petits échantillons (N=16 participants sains dans (Wang et al. 2012) ; N=22 adolescents dans (Bava et al. 2010)) soit une grande étendue d'âge (Lebel and Beaulieu 2011). Les autres études sont transversales (Herting et al. 2012).

Fort d'un dessin expérimental longitudinal avec un grand échantillon de données, notre étude devrait avoir la puissance statistique pour détecter de tels changements.

L'âge pubertaire est plus étroitement lié à la maturation cérébrale que l'âge réel (Bond et al. 2006). Notre tranche d'âge étant très étroite, nous avons de plus étudié les effets de la puberté au lieu de l'âge sur la maturation cérébrale afin de mieux discriminer les filles des garçons à l'adolescence.

La maturation cérébrale peut être séparée en phases distinctes avec une croissance rapide durant l'enfance, suivie d'un ralentissement au début et au milieu de l'adolescence et une accélération à la fin de l'adolescence/début de l'âge adulte (Simmonds et al. 2014). Les principales voies de transmission des fibres cérébrales sont déjà présentes et identifiables à la naissance, mais des changements très rapides des indices de diffusion de la microstructure de la substance blanche sont observés pendant la petite enfance (Dubois et al., 2014). Par exemple, une étude sur les principaux faisceaux de la substance blanche a montré qu'au cours des deux premières années de la vie, la FA augmente de 16 à 55%, la RD diminue de 24 à 46% et l'AD diminue de 13 à 28%, avec des changements plus rapides dans la première que dans la seconde année (Geng et al. 2012). Le système limbique semble suivre ce modèle de maturation tri-phasée, avec le cingulum et le faisceau unciné subissant des changements substantiels après l'adolescence (Lebel and Beaulieu 2011). Cette période de peu de changements pourrait expliquer l'absence de dimorphisme sexuel significatif détecté ici sur la maturation de la substance blanche.

### 3.5 Dimorphisme sexuel des trajectoires de maturation cérébrale

Afin de valider la méthode sur les trajectoires de maturation, les effets du dimorphisme sexuel au cours de l'adolescence ont d'abord été analysés en utilisant des indices volumiques. Les résultats volumiques sont globalement conformes aux résultats précédemment trouvés dans notre étude multimodale.

Globalement, la substance blanche montre une expansion alors que la substance grise montre une réduction chez les adolescents entre 14 et 16 ans. L'étude du dimorphisme sexuel montre une diminution du volume de substance grise plus importante chez les filles que chez les garçons dans le cortex préfrontal ainsi que dans les lobes temporaux. Inversement, les garçons ont montré une augmentation du volume de substance blanche plus importante que les filles.

Cependant, une distinction a été trouvée dans la substance blanche. Dans cette région, le volume diminue entre 14 et 16 chez les filles alors que nos précédents résultats illustrent une augmentation de la substance blanche. Comme l'adolescence implique des changements cérébraux très subtils, nous pouvons supposer que nous sommes à la limite de détection des algorithmes. Cela expliquerait pourquoi les différentes méthodes volumétriques indiquent des résultats contradictoires. De plus, toutes les régions d'intérêt montrent une différence statistique entre les filles et les garçons. En utilisant la carte log-Jacobienne plus locale, nous avons trouvé que seuls le cortex préfrontal et certaines parties de la substance blanche présentaient des évolutions de volume significativement différentes entre les filles et les garçons. La diminution du volume du cortex préfrontal est plus importante chez les filles que chez les garçons.

En allant au-delà de la volumétrie, les champs de déformation tridimensionnels ont été comparés entre les filles et les garçons.

Les différences entre les trajectoires SVF longitudinales des filles et des garçons sont principalement localisées au niveau cortical et non sous-cortical. Bien qu'informatifs, ces résultats ne sont pas facilement interprétables. En effet, ils sont basés sur des analyses multivariées des tenseurs difficilement transposables à des indices simples comme par exemple le volume. Cela pourrait expliquer en partie pourquoi les études préfèrent généralement se concentrer sur le volume.

La majorité des régions cérébrales divergent pendant l'adolescence entre les filles et les garçons. Cela signifie que les différences entre les hommes et les femmes augmentent avec le temps dans la majeure partie du cerveau, soutenant la théorie que l'adolescence est une période clé dans la différenciation sexuelle.

La quantification des différences entre les filles et les garçons transversalement a montré que le cortex préfrontal est la région où la différenciation est la plus importante entre 14 et 16 ans. A 14 ans, les filles et les garçons ne diffèrent pas au niveau du cortex préfrontal. À 16 ans, le cortex préfrontal des filles devient en avance d'environ cinq mois par rapport à l'évolution longitudinale moyenne de la population.

## 4 | Méthodologie

### 4.1 Aspect longitudinal

Le traitement longitudinal des images ainsi que l'utilisation de modèles mixtes linéaires spécialement conçus pour les mesures répétées constituent les principaux atouts de notre étude. Grâce au pipeline dédié de SPM12, chaque sujet a été initialement traité individuellement, en tenant compte de ses propres changements avant de normaliser tous les sujets dans le même espace pour effectuer les statistiques. Dans la première étape du modèle, toutes les acquisitions ont été recalées sur une image moyenne intra-sujet, afin d'éviter l'introduction d'un biais asymétrique et de s'assurer que toutes les images subissent le même nombre d'interpolations (Reuter and Fischl 2011; Reuter et al. 2012; Ashburner and Ridgway 2013).

Cette étape est essentielle afin de garantir la symétrie dans le traitement longitudinal. Nous avons pu adapter notre traitement aux images de diffusion afin d'ajuster précisément les deux modalités dans le même espace. Nous avons également utilisé des modèles statistiques longitudinaux appropriés pour prendre en compte la dépendance des mesures répétées de chaque sujet et, ce faisant, fournir une puissance statistique accrue réduisant l'effet confondant de la variabilité inter-individuelle (Bernal-Rusiel et al. 2013).

Encore peu nombreuses, les études longitudinales actuellement disponibles ont pour la plupart utilisé des modèles séquentiels (Cf Partie 1 Chapitre 2.4), permettant d'étudier un large intervalle d'âge mais avec des valeurs manquantes pour chaque sujet (Galbraith et al. 2017; Tamnes et al. 2017). Certaines études longitudinales se démarquent en se concentrant sur une échelle de temps plus courte mais en respectant ce même intervalle pour tous les individus (Brouwer et al., 2012). Par ailleurs, la grande majorité des études longitudinales telle que la nôtre ne comprennent que deux observations pour la totalité ou la majorité des participants, ce qui reste une limitation majeure, car de tels ensembles de données ne permettent pas de modéliser de façon optimale les changements non-linéaires individuels.

Les premières études longitudinales publiées en diffusion comportent peu de sujets, réduisant ainsi la puissance de calcul pour détecter les effets réels et augmentant la vulnérabilité aux effets des valeurs aberrantes. Par exemple, Giorgio et al. (2010) ont analysé les données de 24 adolescents entre 13 et 22 ans. La même année, Baya et al. (2010) ont analysé 22 adolescents entre 16 et 21 ans sur un intervalle plus court (1.3 an en moyenne).

## 4.2 Analyse des trajectoires

Le couplage des deux méthodes de recalage présentées dans ce travail de thèse apporte des informations complémentaires.

L'étude multimodale informe sur les changements volumiques de la macrostructure, et sur les changements des indices de diffusion dans les faisceaux de substance blanche pour la microstructure.

D'un autre côté, l'étude réalisée dans le cadre de notre collaboration apporte de l'information sur les trajectoires de déformation des structures de la macrostructure. Cette analyse permet d'estimer les convergences / divergences cérébrales des filles par rapport aux garçons, et ainsi de quantifier des avances ou des retards des filles et des garçons par rapport au groupe entier. Ces notions sont assez peu détaillées dans la littérature car elles sont plus complexes à mettre en œuvre et à interpréter. Elles ont l'avantage d'apporter un autre marqueur de la maturation cérébrale.

La combinaison de ces deux approches permet ainsi d'avoir une vision plus globale des effets de la maturation cérébrale.

# Limitations

1  Utilisation du PDS.....	187
2  Analyse longitudinale.....	187
3  Utilisation du questionnaire YSI .....	187
4  Analyses multimodales.....	188

## 1| Utilisation du PDS

Ces résultats doivent tenir compte de plusieurs limitations. D'abord, en ce qui concerne l'étude multimodale, nous avons effectué toutes nos analyses en utilisant l'échelle de développement pubertaire (PDS). Bien qu'il s'agisse d'une mesure d'auto-évaluation, donc subjective et qui ne repose que sur 5 questions par sexe, elle constitue un outil approprié pour mesurer le degré de puberté (Petersen et al. 1988; Dorn 2006). Dans notre étude, nous n'avons pas mesuré le stade de Tanner où un clinicien examine le participant et évalue le degré de puberté (Marshall and Tanner 1969, 1970). Cependant, des études ont conclu que malgré ses limites, le PDS demeure utile et fondamental comme prédicteur pour évaluer les changements longitudinaux chez les sujets, beaucoup plus précis que l'âge (Brooks-Gunn et al. 1987; Herting et al. 2017). De plus, en utilisant le PDS, notre étude a montré que pour le même âge, les filles ont un développement pubertaire plus avancé que les garçons. Ceci constitue une manière plus pertinente d'interpréter nos résultats sur la maturation cérébrale qu'avec l'âge seulement.

## 2| Analyse longitudinale

Dans un deuxième temps, l'étude actuelle ne comportait que deux mesures par sujet, ne permettant d'examiner qu'un modèle linéaire en tant qu'estimation du changement au sein d'un même individu (Herting et al. 2017). Les deux visites étaient proches dans le temps avec un intervalle de deux ans, nécessaire pour détecter des changements subtils au cours de la puberté, mais peut-être trop étroit en raison des changements au cours de cette période. Les changements dans la maturation cérébrale ne suivent pas une courbe linéaire ; des acquisitions temporelles supplémentaires permettront de tester les pentes non linéaires au niveau individuel et de détecter les effets moyens de la puberté.

## 3| Utilisation du questionnaire YSI

La troisième limite de cette étude est l'utilisation du questionnaire Youth Strength Inventory pour étudier les traits de personnalité positifs. Bien que faisant partie du DAWBA, ce questionnaire est souvent négligé et n'a pas été étudié dans la littérature pour la symptomatologie. En effet, il est intéressant que les traits de personnalité positifs reflètent la symptomatologie émotionnelle dans une étude sur les adolescents en bonne santé. Bien qu'il s'agisse d'une auto-évaluation plutôt que d'une mesure clinique, il s'agit, à notre connaissance et selon les données disponibles, de la seule échelle actuellement disponible pour mesurer subjectivement les traits de personnalité positifs.

## 4 | Analyses multimodales

Les données longitudinales ont été exploitées en opérant à la fois un traitement longitudinal mais aussi en réalisant des analyses statistiques longitudinales via des modèles linéaires mixtes sur les images anatomiques et de diffusion. Ce type d'analyse requiert des variables exploratoires dépendantes du voxel ([Bennett et al. 2010](#)).

# Conclusion et Perspectives

1  Conclusion .....	190
2  Perspectives.....	191

## 1| Conclusion

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié les aspects cliniques et de neuro-imagerie d'un échantillon d'adolescents de la cohorte IMAGEN.

Nous avons pu montrer que la vulnérabilité des troubles émotionnels peut s'expliquer par le décalage de maturation des régions cortico / sous - corticales entre les sexes au cours la puberté. La maturation cérébrale tardive chez les garçons par rapport aux filles a été associée à des changements dans les traits de la personnalité positifs.

Le cœur de ce travail de thèse a été la mise en œuvre d'un processus de traitement longitudinal multimodal, pour étudier la maturation cérébrale des volumes de substance grise et de substance blanche pour la macrostructure ainsi que la maturation des indices de diffusion pour la microstructure. En parallèle, l'étude des trajectoires de la maturation cérébrale a permis d'étudier d'autres indices de maturation telles que la convergence ou la divergence des filles et des garçons par rapport à la trajectoire moyenne de notre échantillon.

Sur le plan neuroanatomique, nous avons mis en évidence des changements du système limbique différents entre les filles et les garçons au niveau de la macrostructure mais pas de la microstructure. Ainsi, les filles montrent une maturation plus précoce et plus rapide que les garçons entre 14 et 16 ans, différentielle entre le cortex préfrontal et les structures sous-corticales, l'amygdale et l'hippocampe. Une augmentation volumique de ces structures chez les garçons est partiellement associée à une augmentation dans les traits de personnalité positifs dans ce même groupe, limitant ainsi les risques de développer une psychopathologie par la suite. Ces résultats vont dans le sens de la littérature. L'amygdale a précédemment été impliquée dans la recrudescence des risques comportementaux à l'adolescence, mais l'effet du sexe sur ce modèle n'avait pas encore été démontré. L'étude des trajectoires de maturation a permis de mettre en évidence une avance de 5 mois de la maturation du cortex préfrontal des filles par rapport à la maturation de notre échantillon.

Bien que dans notre étude le cortex préfrontal n'est pas lié à l'augmentation de la vulnérabilité émotionnelle, il est impliqué à la régulation émotionnelle sur le plan clinique. En effet, une récente étude de notre unité a démontré que la réduction du volume du cortex préfrontal médian à 14 ans chez des adolescents sub-déprimés, expliquait en partie la transition vers une dépression clinique à 16 ans chez les filles, mais pas chez les garçons (Vulser et al. 2015).

Sur le plan comportemental, nous avons mis en évidence des changements dans les traits de caractère positifs différents entre les filles et les garçons entre 14 et 16 ans. Ainsi les filles montrent une diminution des caractères positifs alors que les garçons augmentent leur score entre 14 et 16 ans. Les caractères positifs sont liés à l'attention et aux responsabilités et apparaissent plus précocement chez les filles, illustrant un apprentissage plus tardif chez les garçons.

Ces comportements, inversement corrélés avec les troubles émotionnels, illustrent une vulnérabilité accrue à la psychopathologie chez les filles sur cette période de la vie. Les nombreuses implications de la puberté sur les adolescents, ainsi que la pression sociale et environnementale peuvent engendrer des risques psychologiques négatifs (comme par exemple une image corporelle médiocre) et entraîner à leur tour des troubles psychopathologiques. Une meilleure prévention de ces changements pubertaires à l'adolescence aiderait à contrôler les risques psychologiques.

Ces résultats soutiennent que, au-delà de l'âge, les effets du sexe et de la puberté contribuent aux trajectoires neurodéveloppementales et à la régulation émotionnelle chez les filles et les garçons durant l'adolescence.

## 2| Perspectives

Ce projet de thèse a principalement consisté à la mise en place d'un processus de traitement longitudinal multimodal des images pondérées en T1 et des images de diffusion. Appliquer ce processus sur les images du consortium IMAGEN à 19 ans permettrait de tester la robustesse et de valider la méthode, en poussant l'analyse de la maturation aux limites de la puberté.

Sur le plan de la maturation, l'analyse longitudinale des données à 19 ans permettrait, à la fois d'étudier une plus large cohorte (1300 sujets du projet IMAGEN revenus à 19 ans) mais également un plus grand écart d'âge.

D'un point de vue neuroanatomique, nous n'avons mis en évidence aucun dimorphisme sexuel de la microstructure entre 14 et 16 ans. En premier lieu, il n'existe pas encore à ce jour de consensus quant au dimorphisme sexuel de la maturation de la microstructure, donc nos résultats corroborent cet état des lieux. Ensuite, la littérature mettant en avant une maturation des fibres de substance blanche tardive, nous supposons des changements maturationnels de la microstructure plus importants entre 14 et 19 ans, donc davantage de disparités entre les filles et les garçons. Au niveau de la macrostructure, le cortex préfrontal devrait continuer de mûrir entre 16 et 19 ans. De ce fait, la maturation différentielle entre les structures sous-corticales et le cortex préfrontal devrait avoir davantage d'impacts sur la régulation émotionnelle.

L'analyse des trajectoires SVF devra être d'abord répliquée sur les données de Dresde afin de valider la méthode sur la maturation cérébrale. Par ailleurs, afin d'homogénéiser nos résultats entre nos différentes études, il serait intéressant d'incorporer l'âge pubertaire dans ces analyses de déformations. Ceci nous permettrait de confirmer l'impact des changements induits par la puberté sur les déformations structurelles du cerveau. Enfin, l'application de cette méthode sur les données à 19 ans nous permettrait d'observer si la trajectoire de maturation reste stable ou change au cours du temps. De plus, l'analyse des trajectoires entre 14 et 16 ans permet par des extrapolations de simuler le cerveau tel qu'il devrait être à 19 ans. Ces simulations pourraient être comparées aux anatomies réelles de ces sujets grâce aux acquisitions à 19 ans. La validation de ces comparaisons permettrait de proposer des extrapolations plus grandes par l'analyse des données entre 14 et 19 ans. Ces trajectoires permettraient de proposer des biomarqueurs précoces des troubles affectifs à un âge plus avancé.

D'un point de vue comportemental, les troubles affectifs touchant environ 20% de la population, l'analyse de 1300 sujets pourrait nous permettre de mieux identifier la dérégulation émotionnelle avec l'étude de sujets pathologiques en plus de sujets sains. Ainsi, l'étude des structures du système limbique expliquant la régulation émotionnelle entre les filles et les garçons entre 14 et 19 ans pourraient nous servir dans la prévention des troubles émotionnels émergeant à la fin de l'adolescence.

Le processus de traitement longitudinal mis en œuvre dans ce travail de thèse servira également pour d'autres projets au sein de notre unité :

- une étude sur la régulation du sommeil sur les données IMAGEN à 14, 16 et 19 ans,
- une étude d'adolescents dépressifs recrutés entre 15 et 18 ans et suivis 1 an plus tard,
- une étude sur la maltraitance sur les données d'IMAGEN entre 14 et 19 ans,
- une étude sur la résilience à l'alcool sur des sujets adultes.

# Bibliographie

- Aggleton JP. 2008. Understanding anterograde amnesia: Disconnections and hidden lesions. *Q J Exp Psychol.* 61:1441–1471.
- Allen JS, Damasio H, Grabowski TJ. 2002. Normal neuroanatomical variation in the human brain: An MRI-volumetric study. *Am J Phys Anthropol.* 118:341–358.
- Amodio DM, Frith CD. 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci.* 7:268–277.
- Andersen SL, Teicher MH. 2008. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends Neurosci.* 31:183–191.
- Angold A, Costello EJ. 2006. Puberty and Depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 15:919–937.
- Angold A, Costello EJ, Erkanli A, Worthman CM. 1999. Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychol Med.* 29:1043–1053.
- Angold A, Costello EJ, Worthman CM. 1998. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychol Med.* 28:51–61.
- Ankney CD. 1992. The brain size/IQ debate. *Nature.* 360:292.
- Arsigny V, Commowick O, Pennec X, Ayache N. 2006. A Log-Euclidean Framework for Statistics on Diffeomorphisms. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2006. Lecture Notes in Computer Science. Presented at the International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention.* Springer, Berlin, Heidelberg. p. 924–931.
- Asato MR, Terwilliger R, Woo J, Luna B. 2010. White Matter Development in Adolescence: A DTI Study. *Cereb Cortex.* 20:2122–2131.
- Ashburner J. 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage.* 38:95–113.
- Ashburner J, Andersson JL, Friston KJ. 1999. High-dimensional image registration using symmetric priors. *NeuroImage.* 9:619–628.
- Ashburner J, Csernansky JG, Davatzikos C, Fox NC, Frisoni GB, Thompson PM. 2003. Computer-assisted imaging to assess brain structure in healthy and diseased brains. *Lancet Neurol.* 2:79–88.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage.* 11:805–821.
- Ashburner J, Friston KJ. 2005. Unified segmentation. *NeuroImage.* 26:839–851.
- Ashburner J, Hutton C, Frackowiak R, Johnsrude I, Price C, Friston K. 1998. Identifying global anatomical differences: deformation-based morphometry. *Hum Brain Mapp.* 6:348–357.
- Ashburner J, Ridgway GR. 2013. Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Brain Imaging Methods.* 6:197.
- Ashtari M, Cervellione KL, Hasan KM, Wu J, McIlree C, Kester H, Ardekani BA, Roofeh D, Szeszko PR, Kumra S. 2007. White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *NeuroImage.* 35:501–510.

Aubert-Broche B, Fonov VS, García-Lorenzo D, Mouiha A, Guizard N, Coupé P, Eskildsen SF, Collins DL. 2013. A new method for structural volume analysis of longitudinal brain MRI data and its application in studying the growth trajectories of anatomical brain structures in childhood. *NeuroImage*. 82:393–402.

Auzias G. 2009. Recalage interindividuel de surfaces corticales par déformations difféomorphiques (Thèse de physique).

Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, Dant CC, Reiss AL. 2005. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 15:1848–1854.

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 66:259–267.

Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. 2015. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw*. 67:1–48.

Bava S, Thayer R, Jacobus J, Ward M, Jernigan TL, Tapert SF. 2010. Longitudinal characterization of white matter maturation during adolescence. *Brain Res*. 1327:38–46.

Beaulieu C. 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed*. 15:435–455.

Beesdo K, Bittner A, Pine DS, Stein MB, Höfler M, Lieb R, Wittchen H-U. 2007. Incidence of social anxiety disorder and the consistent risk for secondary depression in the first three decades of life. *Arch Gen Psychiatry*. 64:903–912.

Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*. 34:144–155.

Belfi AM, Conrad AL, Dawson J, Nopoulos P. 2014. Masculinity/femininity predicts brain volumes in normal healthy children. *Dev Neuropsychol*. 39:25–36.

Bennett IJ, Madden DJ, Vaidya CJ, Howard DV, Howard JH. 2010. Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Hum Brain Mapp*. 31:378–390.

Bernal-Rusiel JL, Greve DN, Reuter M, Fischl B, Sabuncu MR. 2013. Statistical Analysis of Longitudinal Neuroimage Data with Linear Mixed Effects Models. *NeuroImage*. 0:249–260.

Bertrand A, Oppenheim C, Moulahi H, Naggara O, Rodrigo S, Patsoura S, Adamsbaum C, Pierrefitte S, Meder JF. 2008. IRM de diffusion de l'encéphale : aspect normal, images pièges et artefacts. *Neuroradiologie*. 87:1837–1847.

Birmaher B, Axelson D. 2006. Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: A review of the existing literature. *Dev Psychopathol*. 18:1023–1035.

Blakemore S-J, Burnett S, Dahl RE. 2010. The Role of Puberty in the Developing Adolescent Brain. *Hum Brain Mapp*. 31:926–933.

Blakemore S-J, Robbins TW. 2012. Decision-making in the adolescent brain. *Nat Neurosci*. 15:1184–1191.

- Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, et al. 2003. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 60:1201–1208.
- Bond L, Clements J, Bertalli N, Evans-Whipp T, McMorris BJ, Patton GC, Toumbourou JW, Catalano RF. 2006. A comparison of self-reported puberty using the Pubertal Development Scale and the Sexual Maturation Scale in a school-based epidemiologic survey. *J Adolesc*. 29:709–720.
- Bonekamp D, Nagae LM, Degaonkar M, Matson M, Abdalla WMA, Barker PB, Mori S, Horská A. 2007. Diffusion Tensor Imaging in Children and Adolescents: Reproducibility, Hemispheric, and Age-Related Differences. *NeuroImage*. 34:733–742.
- Bordini B, Rosenfield RL. 2011. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev*. 32:223–229.
- Bourgeois JP, Rakic P. 1993. Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 13:2801–2820.
- Broca P. 1878a. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. S.l.: s.n.
- Broca P. 1878b. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères.
- Bromley E, Johnson JG, Cohen P. 2006. Personality strengths in adolescence and decreased risk of developing mental health problems in early adulthood. *Compr Psychiatry*. 47:315–324.
- Brooks-Gunn J, Warren M, Rosso J, Gargiulo J. 1987. Validity of self-report measures of girls' pubertal status. *Child Dev*.
- Brouwer RM, Mandl RCW, Schnack HG, van Soelen ILC, van Baal GC, Peper JS, Kahn RS, Boomsma DI, Pol HEH. 2012. White Matter Development in Early Puberty: A Longitudinal Volumetric and Diffusion Tensor Imaging Twin Study. *PLoS ONE*. 7:e32316.
- Brown TA. 2007. Temporal course and structural relationships among dimensions of temperament and DSM-IV anxiety and mood disorder constructs. *J Abnorm Psychol*. 116:313–328.
- Brown TA, Barlow DH. 2009. A proposal for a dimensional classification system based on the shared features of the DSM-IV anxiety and mood disorders: implications for assessment and treatment. *Psychol Assess*. 21:256–271.
- Cai Y, McMurray MS, Oguz I, Yuan H, Styner MA, Lin W, Johns JM, An H. 2011. Use of High Resolution 3D Diffusion Tensor Imaging to Study Brain White Matter Development in Live Neonatal Rats. *Front Psychiatry*. 2.
- Campus de neurochirurgie. 2006. Le système nerveux central [WWW Document]. URL <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article162>
- Cannon WB. 1927. The James-Lange Theory of Emotions: A Critical Examination and an Alternative Theory. *Am J Psychol*. 39:106–124.
- Carl JR, Soskin DP, Kerns C, Barlow DH. 2013. Positive emotion regulation in emotional disorders: a theoretical review. *Clin Psychol Rev*. 33:343–360.

- Casey BJ, Jones RM, Hare TA. 2008. The Adolescent Brain. *Ann N Y Acad Sci.* 1124:111–126.
- Catani M, Dell’Acqua F, Thiebaut de Schotten M. 2013. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev.* 37:1724–1737.
- Caviness VS, Kennedy DN, Richelme C, Rademacher J, Filipek PA. 1996. The Human Brain Age 7–11 Years: A Volumetric Analysis Based on Magnetic Resonance Images. *Cereb Cortex.* 6:726–736.
- Chung MK. 2013. *Computational Neuroanatomy: The Methods.* World Scientific.
- Chung MK, Worsley KJ, Paus T, Cherif C, Collins DL, Giedd JN, Rapoport JL, Evans AC. 2001. A unified statistical approach to deformation-based morphometry. *NeuroImage.* 14:595–606.
- Collins L. 1994. 3D model-based segmentation of individual brain structures from magnetic resonance imaging data (Thèse de Neurosciences).
- Conley CS, Rudolph KD, Bryant FB. 2012. Explaining the Longitudinal Association between Puberty and Depression: Sex Differences in the Mediating Effects of Peer Stress. *Dev Psychopathol.* 24:691–701.
- Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. 2007. Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function and Chemistry. *Biol Psychiatry.* 62:847–855.
- Costello EJ, Copeland W, Angold A. 2011. Trends in psychopathology across the adolescent years: What changes when children become adolescents, and when adolescents become adults? *J Child Psychol Psychiatry.* 52:1015–1025.
- Csikszentmihalyi M, Larson R, Prescott S. 1977. The ecology of adolescent activity and experience. *J Youth Adolesc.* 6:281–294.
- Dahl RE. 2004. Adolescent Brain Development: A Period of Vulnerabilities and Opportunities. Keynote Address. *Ann N Y Acad Sci.* 1021:1–22.
- Davidson R, Lewis D, Alloy LB, Amaral DG, Bush G, Cohen J, Drevets WC, Farah M, Kagan J, McClelland J, Nolen-Hoeksema S, Peterson B. 2002. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. [WWW Document]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/12361665>
- Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. 2000. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science.* 289:591–594.
- De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, Noll J, Boring AM. 2001. Sex Differences in Brain Maturation during Childhood and Adolescence. *Cereb Cortex.* 11:552–557.
- Dekaban A. 1978. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol.* 4:345–356.
- Delelis G, Christophe V, Berjot S, Desombre C. 2011. Stratégies de régulation émotionnelle et de coping : quels liens ?, Abstract. *Bull Psychol. Numéro* 515:471–479.

- Dennison M, Whittle S, Yücel M, Vijayakumar N, Kline A, Simmons J, Allen NB. 2013. Mapping subcortical brain maturation during adolescence: evidence of hemisphere- and sex-specific longitudinal changes. *Dev Sci.* 16:772–791.
- Dockray S, Steptoe A. 2010. Positive affect and psychobiological processes. *Neurosci Biobehav Rev.* 35:69–75.
- Dorn LD. 2006. Measuring Puberty. *J Adolesc Health.* 39:625–626.
- Dubois J, Benders M, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko SV, Borradori-Tolsa C, Mangin JF, Hüppi PS. 2008. Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 18:1444–1454.
- Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, Poupon C, Hüppi PS, Hertz-Pannier L. 2014. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience.* 276:48–71.
- Ducharme JR, Collu R. 1982. Pubertal development: normal, precocious and delayed. *Clin Endocrinol Metab.* 11:57–87.
- Eickhoff S, Walters N, Schleicher A, Kril J, Egan G, Zilles K, Watson J, Amunts K. 2005. High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Hum Brain Mapp.* 24:206–215.
- Eluvathingal TJ, Hasan KM, Kramer L, Fletcher JM, Ewing-Cobbs L. 2007. Quantitative Diffusion Tensor Tractography of Association and Projection Fibers in Normally Developing Children and Adolescents. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 17:2760–2768.
- Fairholme CP, Boisseau CL, Ellard KK, Ehrenreich JT, Barlow DH. 2009. Emotion, Emotion Regulation and Psychological Treatment: a unified perspective - Chapitre 12. In: Kring AM,, Sloan DM, editors. *Emotion Regulation and Psychopathology: A Transdiagnostic Approach to Etiology and Treatment.* The Guilford Press. ed. Guilford Press. p. 283–309.
- Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Caviness VS. 1994. The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 4:344–360.
- Filzmoser P, Garrett RG, Reimann C. 2005. Multivariate outlier detection in exploration geochemistry. *Comput Geosci.* 31:579–587.
- Focke NK, Helms G, Scheewe S, Pantel PM, Bachmann CG, Dechent P, Ebentheuer J, Mohr A, Paulus W, Trenkwalder C. 2011. Individual voxel-based subtype prediction can differentiate progressive supranuclear palsy from idiopathic Parkinson syndrome and healthy controls. *Hum Brain Mapp.* 32:1905–1915.
- Fonov V, Evans AC, Botteron K, Almli CR, McKinstry RC, Collins DL. 2011. Unbiased Average Age-Appropriate Atlases for Pediatric Studies. *NeuroImage.* 54:313–327.
- Galbraith S, Bowden J, Mander A. 2017. Accelerated longitudinal designs: An overview of modelling, power, costs and handling missing data. *Stat Methods Med Res.* 26:374–398.
- Gardener EKT, Carr AR, MacGregor A, Felmingham KL. 2013. Sex Differences and Emotion Regulation: An Event-Related Potential Study. *PLoS ONE.* 8.

- Garland EL, Fredrickson B, Kring AM, Johnson DP, Meyer PS, Penn DL. 2010. Upward spirals of positive emotions counter downward spirals of negativity: insights from the broaden-and-build theory and affective neuroscience on the treatment of emotion dysfunctions and deficits in psychopathology. *Clin Psychol Rev.* 30:849–864.
- Gelman A. 2005. Analysis of variance—why it is more important than ever. *Ann Stat.* 33:1–53.
- Geng X, Gouttard S, Sharma A, Gu H, Styner M, Lin W, Gerig G, Gilmore JH. 2012. Quantitative tract-based white matter development from birth to age 2years. *NeuroImage.* 61:542–557.
- Giedd JN. 2004. Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Ann N Y Acad Sci.* 1021:77–85.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci.* 2:861–863.
- Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Rapoport JL. 1997. Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 21:1185–1201.
- Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Kaysen D, Rapoport JL. 1996. Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Development: Ages 4–18. *Cereb Cortex.* 6:551–559.
- Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Lange N, Rajapakse JC, Kaysen D, Vauss YC, Rapoport JL. 1996. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: Ages 4–18 years. *J Comp Neurol.* 366:223–230.
- Gillham J, Adams-Deutsch Z, Werner J, Reivich K, Coulter-Heindl V, Linkins M, Winder B, Peterson C, Park N, Abenavoli R, Contero A, Seligman MEP. 2011. Character strengths predict subjective well-being during adolescence. *J Posit Psychol.* 6:31–44.
- Giorgio A, Watkins KE, Chadwick M, James S, Winmill L, Douaud G, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM, Johansen-Berg H, James AC. 2010. Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *NeuroImage.* 49:94–103.
- Giorgio A, Watkins KE, Douaud G, James AC, James S, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM, Johansen-Berg H. 2008. Changes in white matter microstructure during adolescence. *NeuroImage.* 39:52–61.
- Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW. 2005. Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res.* 74:135–147.
- Goddings A-L, Burnett Heyes S, Bird G, Viner RM, Blakemore S-J. 2012. The relationship between puberty and social emotion processing: Puberty and social brain development. *Dev Sci.* 15:801–811.
- Goddings A-L, Mills KL, Clasen LS, Giedd JN, Viner RM, Blakemore S-J. 2014. The influence of puberty on subcortical brain development. *Neuroimage.* 88:242–251.

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. 2004. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101:8174–8179.

Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*. 14:21–36.

Goodman A, Heiervang E, Collishaw S, Goodman R. 2011. The ‘DAWBA bands’ as an ordered-categorical measure of child mental health: description and validation in British and Norwegian samples. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 46:521–532.

Goodman R, Ford T, Richards H, Gatward R, Meltzer H. 2000. The Development and Well-Being Assessment: Description and Initial Validation of an Integrated Assessment of Child and Adolescent Psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 41:645–655.

Goodman R, Meltzer H, Bailey V. 1998. The strengths and difficulties questionnaire: A pilot study on the validity of the self-report version. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 7:125–130.

Graber JA. 2013a. Pubertal timing and the development of psychopathology in adolescence and beyond. *Horm Behav*. 64:262–269.

Graber JA. 2013b. Internalizing Problems during Adolescence. In: Lerner RM., Steinberg L, editors. *Handbook of Adolescent Psychology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. p. 587–626.

Greenough WT, Black JE, Wallace CS. 1987. Experience and brain development. *Child Dev*. 58:539–559.

Gross JJ. 1998. The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Rev Gen Psychol*. 2:271–299.

Gross JJ, Richards JM, John OP. 2006. Emotion Regulation in Everyday Life. In: *Emotion regulation in couples and families: Pathways to dysfunction and health*. Washington, DC, US: American Psychological Association. p. 13–35.

Gross JJ, Thompson RA. 2007. *Emotion Regulation: Conceptual Foundations*.

Gruber J. 2011. Can Feeling Too Good Be Bad?: Positive Emotion Persistence (PEP) in Bipolar Disorder. *Curr Dir Psychol Sci*. 20:217–221.

Guimond A, Meunier J, Thirion J-P. 2000. Average Brain Models: A Convergence Study. *Comput Vis Image Underst*. 77:192–210.

Habeck CG. 2010. Basics of multivariate analysis in neuroimaging data. *J Vis Exp JoVE*.

Hadj-Hamou M. 2016. Au-delà de la volumétrie en morphométrie basée sur les déformations : application au dimorphisme sexuel durant l’adolescence (Thèse de Sciences).

Hadj-Hamou M, Lorenzi M, Ayache N, Pennec X. 2016. Longitudinal Analysis of Image Time Series with Diffeomorphic Deformations: A Computational Framework Based on Stationary Velocity Fields. *Front Neurosci*. 10.

Hankin BL, Abramson LY. 1999. Development of gender differences in depression: description and possible explanations. *Ann Med*. 31:372–379.

Hankin BL, Abramson LY, Moffitt TE, Silva PA, McGee R, Angell KE. 1998. Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol.* 107:128–140.

Herting MM, Kim R, Uban KA, Kan E, Binley A, Sowell ER. 2017. Longitudinal changes in pubertal maturation and white matter microstructure. *Psychoneuroendocrinology.* 81:70–79.

Herting MM, Maxwell EC, Irvine C, Nagel BJ. 2012. The impact of sex, puberty, and hormones on white matter microstructure in adolescents. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 22:1979–1992.

Holder MK, Blaustein JD. 2014. Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that alter neurobehavioral processes. *Front Neuroendocrinol.* 35:89–110.

Hua X, Leow AD, Parikshak N, Lee S, Chiang M-C, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, Thompson PM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2008. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *NeuroImage.* 43:458–469.

Huttenlocher PR. 1979. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 163:195–205.

Huttenlocher PR. 1984. Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *Am J Ment Defic.* 88:488–496.

Huttenlocher PR, de Courten C. 1987. The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol.* 6:1–9.

Imai K, Keele L, Tingley D. 2010. A general approach to causal mediation analysis. *Psychol Methods.* 15:309–334.

Jernigan TL, Tallal P. 1990. Late childhood changes in brain morphology observable with MRI. *Dev Med Child Neurol.* 32:379–385.

Jernigan TL, Trauner DA, Hesselink JR, Tallal PA. 1991. Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain J Neurol.* 114 ( Pt 5):2037–2049.

Jones DK. 2010. *Diffusion MRI.* Oxford University Press.

Jones DK, Basser PJ. 2004. “Squashing peanuts and smashing pumpkins”: how noise distorts diffusion-weighted MR data. *Magn Reson Med.* 52:979–993.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. 2005. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 62:593–602.

Koolschijn PCMP, Crone EA. 2013. Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. *Dev Cogn Neurosci.* 5:106–118.

Korb S. 2014. La régulation des émotions. In: Sander D., Scherer K, editors. *Traité de psychologie des émotions.* Dunod. p. 270–299.

Kraemer HC, Yesavage JA, Taylor JL, Kupfer D. 2000. How can we learn about developmental processes from cross-sectional studies, or can we? *Am J Psychiatry.* 157:163–171.

Kumar R, Nguyen HD, Macey PM, Woo MA, Harper RM. 2012. Regional Brain Axial and Radial Diffusivity Changes During Development. *J Neurosci Res.* 90:346–355.

Le Bihan D, Breton E. 1985. Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire. *Académie Sci. t.301 Série II*:1109–1112.

Lebel C, Beaulieu C. 2011. Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from Childhood into Adulthood. *J Neurosci.* 31:10937–10947.

Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C. 2012. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage.* 60:340–352.

Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. 2008. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *NeuroImage.* 40:1044–1055.

Lenroot RK, Giedd JN. 2006. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev.* 30:718–729.

Lenroot RK, Giedd JN. 2010. Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn.* 72:46–55.

Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, Blumenthal JD, Lerch J, Zijdenbos AP, Evans AC, Thompson PM, Giedd JN. 2007. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *NeuroImage.* 36:1065–1073.

Leung KK, Ridgway GR, Ourselin S, Fox NC, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. 2012. Consistent multi-time-point brain atrophy estimation from the boundary shift integral. *NeuroImage.* 59:3995–4005.

Levivier S. 2013. La puberté précoce [WWW Document]. URL <https://formathon.fr/Formathon/240/la-puberte-precoce>

Lewinsohn PM, Duncan EM, Stanton AK, Hautzinger M. 1986. Age at first onset for nonbipolar depression. *J Abnorm Psychol.* 95:378–383.

LLEDO P-M, VINCENT J-D, BOURGUIGNON A, KOUPERNIK C, Mazoyer B, DUPONT J-C. 2018. CERVEAU HUMAIN [WWW Document]. *Encycl Universalis.* URL <http://www.universalis.fr/encyclopedie/cerveau-humain/>

Lorenzi M, Ayache N, Frisoni GB, Pennec X. 2013. LCC-Demons: A robust and accurate symmetric diffeomorphic registration algorithm. *NeuroImage.* 81:470–483.

Lorenzi M, Ayache N, Frisoni GB, Pennec X, ADNI. 2011. Mapping the Effects of A $\beta$ 1 – 42 Levels on the Longitudinal Changes in Healthy Aging: Hierarchical Modeling Based on Stationary Velocity Fields. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2011. Lecture Notes in Computer Science.* Presented at the International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Springer, Berlin, Heidelberg. p. 663–670.

Lorenzi M, Pennec X. 2011. Geodesics, Parallel Transport & One-Parameter Subgroups for Diffeomorphic Image Registration - Semantic Scholar. In: *Geometrical and Statistical Methods for Modelling Biological Shape Variability.* Presented at the Third International Workshop on Mathematical Foundations of Computational Anatomy. Toronto, Canada. p. 64–74.

Lorenzi M, Pennec X. 2013. Geodesics, Parallel Transport & One-Parameter Subgroups for Diffeomorphic Image Registration. *Int J Comput Vis.* 105:111–127.

Luders E, Toga AW. 2010. Sex differences in brain anatomy. In: Savic I, editor. *Sex Differences in the Human Brain, their underpinnings and implications*. Elsevier. p. 3–12.

MacLean PD. 1949. Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med*. 11:338–353.

Maclean PD. 1952. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 4:407–418.

MacMaster FP, Kusumakar V. 2004. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med*. 2:2.

Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*. 19:1233–1239.

Malherbe C. 2012. *Imagerie des faisceaux de fibres et des réseaux fonctionnels du cerveau : application à l'étude du syndrome de Gilles de la Tourette*.

Marshall WA, Tanner JM. 1969. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 44:291.

Marshall WA, Tanner JM. 1970. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 45:13.

Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. 2005. *Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications*. *Curr Med Imaging Rev*. 9.

Menzies L, Goddings A-L, Whitaker KJ, Blakemore S-J, Viner RM. 2015. The effects of puberty on white matter development in boys. *Dev Cogn Neurosci*. 11:116–128.

Mesulam M-M. 2000. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford University Press.

Mikolajczak M, Quoidbach J, Kotsou I, Nelis D. 2014. *Les compétences émotionnelles*. Dunod.

Mills KL, Goddings A-L, Clasen LS, Giedd JN, Blakemore S-J. 2014a. The developmental mismatch in structural brain maturation during adolescence. *Dev Neurosci*. 36:147–160.

Mills KL, Goddings A-L, Clasen LS, Giedd JN, Blakemore S-J. 2014b. The developmental mismatch in structural brain maturation during adolescence. *Dev Neurosci*. 36:147–160.

Mills KL, Tamnes CK. 2014. Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development. *Dev Cogn Neurosci*. 9:172–190.

Mori S, van Zijl PCM. 2002. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*. 15:468–480.

Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. 1990. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 11:423–429.

Moskowitz JT, Epel ES, Acree M. 2008. Positive affect uniquely predicts lower risk of mortality in people with diabetes. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. 27:S73-82.

Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BC, Almlı CR, McKinstry RC. 2001. Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 221:349–358.

Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Philip JV, Nehra D, Snyder AZ, Conturo TE, Neil JJ, McKinstry RC. 2002a. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 23:1445–1456.

Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Philip JV, Nehra D, Snyder AZ, Conturo TE, Neil JJ, McKinstry RC. 2002b. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 23:1445–1456.

Nakano Imaharu. 2007. The limbic system: An outline and brief history of its concept. *Neuropathology*. 18:211–214.

Nelson EE, Leibenluft E, McClure EB, Pine DS. 2005. The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychol Med*. 35:163–174.

Nolen-Hoeksema S, Girgus JS. 1994. The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychol Bull*. 115:424–443.

Oppenheim C, Ducreux D, Rodrigo S, Hodel J, Tourdias T, Charbonneau F, Pierrefitte S, Meder JF. 2007. Imagerie en tenseur de diffusion et tractographie de l'encéphale et de la moelle. *J Radiol*. 88:510–520.

Palomero-Gallagher N, Zilles K. 2018. Cyto- and receptor architectonic mapping of the human brain. *Handb Clin Neurol*. 150:355–387.

Papez JW. 1995. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 7:103–112.

Paus T. 2011. Cerveau | L'imagerie du cerveau au cours de sa croissance [WWW Document]. *Encycl Sur Dév Jeunes Enfants*. URL <http://www.enfant-encyclopedie.com/cerveau/selon-experts/limagerie-du-cerveau-au-cours-de-sa-croissance>

Paus T, Keshavan M, Giedd JN. 2008. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 9:947–957.

Paus T, Toro R. 2009. Could Sex Differences in White Matter be Explained by g ratio? *Front Neuroanat*. 3.

Perle JG, Levine AB, Odland AP, Ketterer JL, Cannon MA, Marker CD. 2013. The Association Between Internalizing Symptomology and Risky Behaviors. *J Child Adolesc Subst Abuse*. 22:1–24.

Perrin JS, Hervé P-Y, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. 2008. Growth of white matter in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 28:9519–9524.

Peters M. 1991. Sex differences in human brain size and the general meaning of differences in brain size. *Can J Psychol*. 45:507–522.

Petersen AC, Crockett L, Richards M, Boxer A. 1988. A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *J Youth Adolesc.* 17:117–133.

Peterson C, Seligman MEP. 2004. *Character Strengths and Virtues: A Handbook and Classification.* American Psychological Association and Oxford University Press.

Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. 1994. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol.* 51:874–887.

Pine DS, Cohen P, Brook JS. 2001. Emotional reactivity and risk for psychopathology among adolescents. *CNS Spectr.* 6:27–35.

Pinheiro J, Bates D. 2000. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS.* Springer Science & Business Media.

Pinto S, Sato M. 2016. *Traité de neurolinguistique: Du cerveau au langage.* De Boeck Supérieur.

Pizzagalli F. 2012. Etude par neuroimagerie IRM de la représentation centrale des mouvements de la main chez les sujets sains et chez les patients après chirurgie de la main.

Prentice P, Williams R. 2013. Disorders of puberty. *Medicine (Baltimore), Endocrine Disorders Part II.* 41:604–606.

Purves D, White LE, Riddle DR. 1996. Is neural development Darwinian? *Trends Neurosci.* 19:460–464.

Qiu D, Tan L-H, Zhou K, Khong P-L. 2008. Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivities, and correlation with reading development. *NeuroImage.* 41:223–232.

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98:676–682.

Rajmohan V, Mohandas E. 2007. The limbic system. *Indian J Psychiatry.* 49:132–139.

Rakic P. 1990. Principles of neural cell migration. *Experientia.* 46:882–891.

Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic PS. 1986. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science.* 232:232–235.

Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. 1996. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain J Neurol.* 119 ( Pt 5):1763–1774.

Reuter M, Fischl B. 2011. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *NeuroImage.* 57:19–21.

Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD. 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage.* 61:1402–1418.

Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA. 2005. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry.* 57:21–26.

Sadeghi N, Fletcher PT, Prastawa M, Gilmore JH, Gerig G. 2014. Subject-specific prediction using nonlinear population modeling: Application to early brain maturation from DTI. *Med Image Comput Comput-Assist Interv MICCAI Int Conf Med Image Comput Comput-Assist Interv.* 17:33–40.

Satterthwaite TD, Vandekar S, Wolf DH, Ruparel K, Roalf DR, Jackson C, Elliott MA, Bilker WB, Calkins ME, Prabhakaran K, Davatzikos C, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC. 2014. Sex Differences in the Effect of Puberty on Hippocampal Morphology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 53:341-350.e1.

Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De La Fuente JR, Grant M. 1993. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction.* 88:791–804.

Seahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. 2002. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:4703–4707.

Schmithorst VJ, Holland SK, Dardzinski BJ. 2008. Developmental differences in white matter architecture between boys and girls. *Hum Brain Mapp.* 29:696–710.

Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ, Holland SK. 2002. Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology.* 222:212–218.

Schmithorst VJ, Yuan W. 2010. White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. *Brain Cogn, Adolescent Brain Development: Current Themes and Future Directions.* 72:16–25.

Schumann G, Loth E, Banaschewski T, Barbot A, Barker G, Büchel C, Conrod PJ, Dalley JW, Flor H, Gallinat J, Garavan H, Heinz A, Itterman B, Lathrop M, Mallik C, Mann K, Martinot J-L, Paus T, Poline J-B, Robbins TW, Rietschel M, Reed L, Smolka M, Spanagel R, Speiser C, Stephens DN, Ströhle A, Struve M, IMAGEN consortium. 2010. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol Psychiatry.* 15:1128–1139.

Seunarine KK, Clayden JD, Jentschke S, Muñoz M, Cooper JM, Chadwick MJ, Banks T, Vargha-Khadem F, Clark CA. 2016. Sexual Dimorphism in White Matter Developmental Trajectories Using Tract-Based Spatial Statistics. *Brain Connect.* 6:37–47.

Shiner RL. 2000. Linking childhood personality with adaptation: evidence for continuity and change across time into late adolescence. *J Pers Soc Psychol.* 78:310–325.

Shiner RL, Masten AS, Tellegen A. 2002. A developmental perspective on personality in emerging adulthood: childhood antecedents and concurrent adaptation. *J Pers Soc Psychol.* 83:1165–1177.

Simmonds DJ, Hallquist MN, Asato M, Luna B. 2014. Developmental stages and sex differences of white matter and behavioral development through adolescence: A longitudinal diffusion tensor imaging (DTI) study. *NeuroImage.* 92:356–368.

- Sisk CL, Foster DL. 2004. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci.* 7:1040–1047.
- Sizonenko PC. 1987. Normal sexual maturation. *Pediatrician.* 14:191–201.
- Sizonenko PC. 1989. Physiology of puberty. *J Endocrinol Invest.* 12:59–63.
- Skullerud K. 1985. Variations in the size of the human brain. Influence of age, sex, body length, body mass index, alcoholism, Alzheimer changes, and cerebral atherosclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 102:1–94.
- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ. 2006. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage.* 31:1487–1505.
- Smith SM, Nichols TE. 2009. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage.* 44:83–98.
- Somerville LH, Jones RM, Casey BJ. 2010. A time of change: Behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain Cogn, Adolescent Brain Development: Current Themes and Future Directions.* 72:124–133.
- Somerville PT, Rosenfield I. 2013. *Le cerveau.* Hatier référence & pratique.
- Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. 2002. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage.* 17:1429–1436.
- Soskin DP, Carl JR, Alpert J, Fava M. 2012. Antidepressant effects on emotional temperament: toward a biobehavioral research paradigm for major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 18:441–451.
- Spear LP. 2000. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev.* 24:417–463.
- Starkweather J. 2010. Linear Mixed Effects Modeling using R. [WWW Document]. URL [https://it.unt.edu/sites/default/files/linearmixedmodels\\_jds\\_dec2010.pdf](https://it.unt.edu/sites/default/files/linearmixedmodels_jds_dec2010.pdf)
- Steinberg L. 2005. Cognitive and affective development in adolescence. *Trends Cogn Sci.* 9:69–74.
- Steinberg L. 2008. A Social Neuroscience Perspective on Adolescent Risk-Taking. *Dev Rev DR.* 28:78–106.
- Steinberg L, Albert D, Cauffman E, Banich M, Graham S, Woolard J. 2008. Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self-report: evidence for a dual systems model. *Dev Psychol.* 44:1764–1778.
- Steiner H, Tseng KY. 2010. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function.* Academic Press.
- Styne DM. 1994. Physiology of puberty. *Horm Res.* 41 Suppl 2:3–6.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Ryan AS. 2002. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics.* 110:911–919.

Suzuki Y, Matsuzawa H, Kwee IL, Nakada T. 2003. Absolute eigenvalue diffusion tensor analysis for human brain maturation. *NMR Biomed.* 16:257–260.

Talairach J, Tournoux P. 1988. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System: an Approach to Cerebral Imaging.* G. Thieme.

Tamnes CK, Ostby Y, Fjell AM, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Walhovd KB. 2010. Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 20:534–548.

Tamnes CK, Roalf DR, Goddings A-L, Lebel C. 2017. Diffusion MRI of white matter microstructure development in childhood and adolescence: Methods, challenges and progress. *Dev Cogn Neurosci.*

Tamnes CK, Walhovd KB, Dale AM, Østby Y, Grydeland H, Richardson G, Westlye LT, Roddey JC, Hagler Jr. DJ, Due-Tønnessen P, Holland D, Fjell AM. 2013. Brain development and aging: Overlapping and unique patterns of change. *NeuroImage.* 68:63–74.

Tanner JM. 1962. *Growth at Adolescence: With a General Consideration of the Effects of Hereditary and Environmental Factors Upon Growth and Maturation from Birth to Maturity.* Blackwell Scientific Publications.

Thayer RE, Newman JR, McClain TM. 1994. Self-regulation of mood: strategies for changing a bad mood, raising energy, and reducing tension. *J Pers Soc Psychol.* 67:910–925.

Thompson RA. 1994. Emotion regulation: a theme in search of definition. *Monogr Soc Res Child Dev.* 59:25–52.

Thompson WK, Holland D, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2011. Bias in tensor based morphometry Stat-ROI measures may result in unrealistic power estimates. *NeuroImage.* 57:1–4.

Tugade MM, Fredrickson BL, Barrett LF. 2004. Psychological resilience and positive emotional granularity: examining the benefits of positive emotions on coping and health. *J Pers.* 72:1161–1190.

Turk CL, Heimberg RG, Luterek JA, Mennin DS, Fresco DM. 2005. Emotion dysregulation in generalized anxiety disorder: a comparison with social anxiety disorder. *Cognitive Therapy and Research.*

Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA. 2009. What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci.* 10:792–802.

Vercauteren T, Pennec X, Perchant A, Ayache N. 2008. Symmetric Log-Domain Diffeomorphic Registration: A Demons-Based Approach. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2008.* Lecture Notes in Computer Science. Presented at the International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Springer, Berlin, Heidelberg. p. 754–761.

Vidal-Ribas P, Goodman R, Stringaris A. 2015. Positive attributes in children and reduced risk of future psychopathology. *Br J Psychiatry.* 206:17–25.

Vulser H, Lemaitre H, Artiges E, Miranda R, Penttilä J, Struve M, Fadai T, Kappel V, Grimmer Y, Goodman R, Stringaris A, Poustka L, Conrod P, Frouin V, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, Bromberg U, Büchel C, Flor H, Gallinat J, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Lawrence C, Loth E, Mann K, Nees F, Paus T, Pausova Z, Rietschel M, Robbins TW, Smolka MN, Schumann G, Martinot J-L, Paillère-Martinot M-L, Dalley J, Subramaniam N, Theobald D, Bach C, Fauth-Bühler M, Millenet S, Spanagel R, Albrecht L, Ivanov N, Rapp M, Reuter J, Strache N, Ströhle A, Lalanne C, Poline JB, Schwartz Y, Thyreau B, Lathrop M, Ireland J, Rogers J, Bordas N, Bricaud Z, Filippi I, Galinowski A, Gollier-Briant F, Massicotte J, Andrew C, Cattrell A, Desrivieres S, Hall D, Havatzias S, Jia T, Mallik C, Nymberg C, Reed L, Ruggeri B, Smith L, Stueber K, Topper L, Werts H, Brühl R, Ihlenfeld A, Walaszek B, Hübner T, Müller K, Ripke S, Rodehacke S, Mennigen E, Schmidt D, Vetter N, Ziesch V, Carter D, Connolly C, Nugent S, Jones J, Whelan R, Yacubian J, Schneider S, Head K, Heym N, Newman C, Tahmasebi A, Stephens D. 2015. Subthreshold Depression and Regional Brain Volumes in Young Community Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 54:832–840.

Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, Hua K, Zhang J, Jiang H, Dubey P, Blitz A, van Zijl P, Mori S. 2007. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *NeuroImage.* 36:630–644.

Wang Y, Adamson C, Yuan W, Altaye M, Rajagopal A, Byars AW, Holland SK. 2012. Sex differences in white matter development during adolescence: A DTI study. *Brain Res.* 1478:1–15.

Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Bjørnerud A, Due-Tønnessen P, Engvig A, Grydeland H, Tamnes CK, Ostby Y, Fjell AM. 2010. Life-span changes of the human brain white matter: diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 20:2055–2068.

Wheeler MD. 1991. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 20:1–14.

WHO. 2017. Adolescents and mental health [WWW Document]. WHO. URL [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/adolescence/mental\\_health/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/mental_health/en/)

Wierenga LM, Langen M, Oranje B, Durston S. 2014. Unique developmental trajectories of cortical thickness and surface area. *NeuroImage.* 87:120–126.

Yakovlev PI, Lecours AR ch. 1967. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain [WWW Document]. Symp Organ Counc Int Organ Med Sci Deleg Rech Sci Tech Reg Dev Brain Early Life. URL <https://eurekamag.com/research/025/862/025862353.php>

Yong M, Fleming CB, McCarty CA, Catalano RF. 2014. Mediators of the Associations Between Externalizing Behaviors and Internalizing Symptoms in Late Childhood and Early Adolescence. *J Early Adolesc.* 34:967–1000.

Zhong W-J, Guo D-J, Zhao J-N, Xie W-B, Chen W-J, Wu W. 2012. Modifications de la diffusivité axiale et radiale de la substance blanche cérébrale dues au vieillissement normal. </data/revues/22115706/v93i1/S2211570611004887/>.

# Annexes

1  Principes de l’Imagerie par Résonance Magnétique .....	211
2  Critères d’inclusion, de non-inclusion et d’exclusion des participants du projet IMAGEN .....	216
3  PDS : questionnaire sur l’échelle de développement pubertaire .....	217
4  AUDIT: questionnaire sur la consommation d’alcool.....	220
5  DAWBA : version pour l’adolescent. Questions relatives à la dépression ....	222
6  Questionnaire sur les points forts et les points faibles .....	226
7  Questionnaire sur les attributs positifs .....	227
8  Sélection de l’échantillon pour l’étude multimodale.....	228
9  Localisation des régions d’intérêt permettant la reconstruction de la partie cingulaire du cingulum sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007) .....	229
10  Localisation des régions d’intérêt permettant la reconstruction de la partie hippocampique du cingulum sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007) .....	230
11  Localisation des régions d’intérêt permettant la reconstruction du faisceau unciné sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007) .....	231
12  Interaction Sexe par PDS dans la substance grise et la blanche.....	232

# 1| Principes de l'Imagerie par Résonance Magnétique

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique d'imagerie in vivo non-invasive qui repose sur le principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) découvert en 1938 par I. Rabi. Par la suite, les physiciens F. Bloch et E.M. Purcell réalisent en 1946 les premières mesures du magnétisme nucléaire, phénomène physique sur lequel repose la RMN. Les premières images IRM ont été réalisées en 1973 par P.C. Lauterbur, récompensé par le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2003 avec P. Mansfield. Depuis 1984, l'IRM est un examen clinique de routine.

## 1.1 Principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Le principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) consiste à étudier les modifications d'aimantation des noyaux d'un tissu biologique sous l'action conjointe de deux champs magnétiques, dont l'unité de mesure est le tesla (T) pour le système international. Les noyaux des atomes sont constitués de nucléons : les protons (charges positives) et les neutrons (charges neutres). Autour des noyaux gravitent les électrons (charges négatives), assurant la neutralité de l'atome. Le corps humain étant constitué à 75% d'eau ( $H_2O$ ), le noyau d'hydrogène  $1H$  possédant des propriétés magnétiques présente un intérêt biologique important. Formé d'un seul proton, il donne lieu à un phénomène de résonance très net qui consiste donc à observer la résonance magnétique des protons d'eau contenus dans l'organisme.

Dans le corps humain, tous les protons d'hydrogène sont animés d'une rotation individuelle autour d'un axe passant par leurs propres centres (en anglais, tourner sur soi-même se dit *to spin*). Le proton d'hydrogène qui tourne induit un moment cinétique ou « spin », confondu avec son moment magnétique représenté par un vecteur d'aimantation  $\vec{\mu}$  (Figure 95). On considère qu'il y a équivalence entre noyau d'hydrogène, proton ou spin.

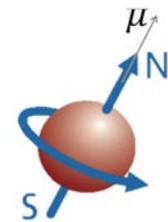


Figure 95. Un proton d'hydrogène en rotation sur lui-même et son moment cinétique ou 'spin', représenté par le vecteur d'aimantation  $\mu$ .

L'imagerie par résonance magnétique consiste à observer la réponse des noyaux d'hydrogène soumis à un champ magnétique statique de l'aimant ( $\vec{B}_0$ ) et un champ électromagnétique tournant ( $\vec{B}_1$ ) (onde électromagnétique ou de radiofréquence).

En l'absence de champ magnétique externe, les protons d'hydrogène sont orientés au hasard : ils sont déphasés (Figure 96A). Lorsque les protons sont placés dans le champ magnétique  $\vec{B}_0$  régnant dans le tunnel de l'aimant, ils s'orientent dans sa direction soit dans le même sens (« parallèle ») soit dans le sens contraire (« antiparallèle ») (Figure 96B) en dissipant de l'énergie.

Tournant individuellement sur eux-mêmes, les protons d'hydrogène ne sont pas parfaitement alignés selon  $\vec{B}_0$ . Leur axe de rotation n'est pas vertical mais décrit une trajectoire plus ou moins circulaire autour de la verticale : c'est le mouvement de précession à la fréquence de Larmor  $\vec{\omega}_0$  (Figure 96C, (8)).

$$\vec{\omega}_0 = \gamma \vec{B}_0 \quad (8)$$

avec  $\omega_0$ : la fréquence angulaire de Larmor en  $\text{rad.s}^{-1}$  ;

$\gamma$ : le rapport gyromagnétique =  $2.67.10^8 \text{ rad.T}^{-1}.\text{s}^{-1}$  pour l'hydrogène

$B_0$ : le champ magnétique = 3 T

Pour une IRM 3T comme dans notre étude, les protons ont une fréquence de 127.6MHz (Pinto and Sato 2016)

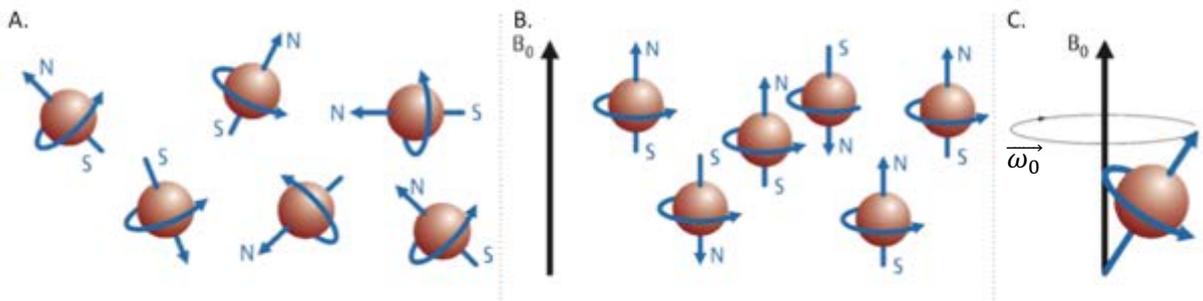


Figure 96. Alignement des spins à l'application du champ magnétique ( $\vec{B}_0$ ) (B) et mouvement de précession (C). En l'absence de champ magnétique, les protons sont déphasés (A).

Soumis au champ magnétique  $\vec{B}_0$ , la proportion de spins dans le sens de  $\vec{B}_0$  est supérieure à celle des spins orientés dans le sens contraire. D'après la loi de Boltzmann, l'écart entre ces deux populations est proportionnel à l'amplitude du champ magnétique principal. La résultante magnétique d'un groupe de spins est une aimantation tissulaire dans la même direction et le même sens que  $\vec{B}_0$ .

À l'émission de l'onde de radiofréquence  $\vec{B}_1$  (impulsion RF de  $90^\circ$ ) à la fréquence de Larmor, le phénomène de résonance s'applique : l'onde RF apporte de l'énergie aux spins en précession, c'est la phase d'excitation. Lorsque l'émission RF est interrompue, le système va restituer l'énergie absorbée pour retourner à l'état d'équilibre, c'est la phase de relaxation.

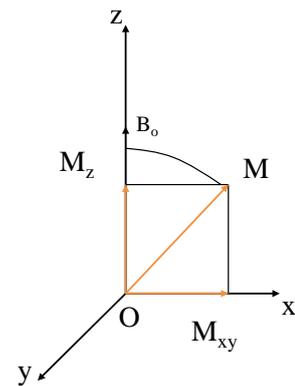


Figure 97. L'impulsion RF de  $90^\circ$  entraîne la disparition de la composante longitudinale  $M_z$  et apparition de la composante transversale  $M_{xy}$  de l'aimantation tissulaire  $M$ .

La phase d'excitation entraîne la disparition de la composante longitudinale ( $M_z$ , dans l'axe de  $\vec{B}_0$ ) et l'apparition de la composante transversale ( $M_{xy}$ , dans l'axe de  $\vec{B}_1$ ) de l'aimantation tissulaire  $M$  (Figure 97).

La relaxation correspond au retour à l'équilibre de l'aimantation tissulaire. Les protons reviennent à l'état d'équilibre (stable) en émettant un signal (Figure 98).

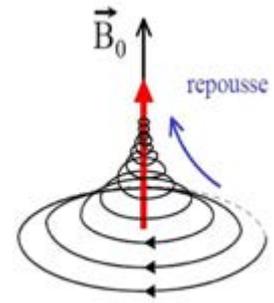


Figure 98. Relaxation de l'aimantation tissulaire

## 1.2 Relaxation des composantes de l'aimantation et écho du signal

Cette phase de relaxation se décompose en deux phénomènes. La relaxation longitudinale suit une courbe exponentielle, caractérisée par le temps  $T_1$  correspondant au temps nécessaire pour que l'aimantation longitudinale  $M_z$  retourne à 63% de sa valeur finale (Figure 99A). Le temps  $T_1$  est caractéristique des tissus et dépend de la mobilité des molécules où sont engagés les noyaux d'hydrogène. La relaxation transversale suit une courbe exponentielle décroissante, caractérisée par le temps  $T_2$  correspondant au temps mis par l'aimantation transversale pour revenir à 37% de sa valeur initiale (Figure 99B). La relaxation transversale est beaucoup plus rapide que la relaxation longitudinale ( $T_2$  est toujours plus court ou égal à  $T_1$ ).

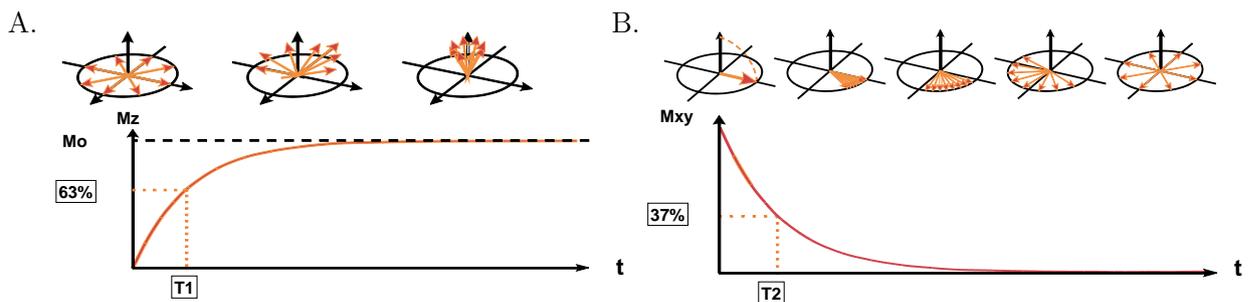


Figure 99. Relaxation longitudinale  $T_1$  (A) et transversale  $T_2$  (B).

Les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  dépendent principalement de la taille et la mobilité des molécules sur lesquelles les atomes d'hydrogène sont positionnés. De ce fait, ils varient en fonction de la composition biochimique des tissus étudiés. Par exemple, dans le cerveau, les valeurs de  $T_1$  et  $T_2$  vont varier principalement en fonction des concentrations en eau et en graisse (Tableau 12).

Tableau 12. Propriétés de relaxation selon la composition de chaque tissu à 3T (Stanisz et al. 2005).

Tissu	T1 (en ms)	T2 (en ms)
	moyenne $\pm$ sd	moyenne $\pm$ sd
LCR	993 $\pm$ 47	78 $\pm$ 2
Substance grise	1820 $\pm$ 114	99 $\pm$ 7
Substance blanche	1084 $\pm$ 45	69 3

Il est possible de neutraliser les hétérogénéités du champ magnétique  $\vec{B}_0$  perturbant l'acquisition du signal RMN, en appliquant une impulsion RF de 180°. Au bout d'un temps TE (temps d'écho), le rephasage des spins (en déphasage suite à la relaxation transversale) engendre un signal pouvant être mesuré. Cependant, il est nécessaire de répéter les impulsions de 90° et 180° pour obtenir une image car le vecteur d'aimantation transversale ne récupère pas le maximum de sa valeur. Le temps séparant deux impulsions de 90° est le temps de répétition (TR).

### 1.3 Encodage spatial du signal RMN et contrastes

Une image IRM est une image matricielle avec un plan de coupe, basée sur un assemblage de voxels (*volume element*). Un voxel représente un pixel (*picture element*) en 3D. Le champ de vue (FOV, *field of view*) représente les dimensions réelles (hauteur et largeur) du plan de coupe de l'image, et la taille de la matrice définit le nombre de lignes et de colonnes. Le champ de vue et la taille de la matrice déterminent la résolution spatiale, c.-à-d. la dimension du pixel.

La localisation spatiale du signal de l'image nécessite l'utilisation de gradients linéaires magnétiques, créés par des bobines de gradient. Ces gradients se superposent au champ magnétique  $\vec{B}_0$ , ainsi augmenté de façon linéaire dans la direction où est appliqué le gradient. Plusieurs gradients sont appliqués : (1) un gradient de sélection de coupe ; (2) un gradient de codage de phase ; (3) un gradient de fréquence.

Dans le cas d'une acquisition 2D, le gradient de sélection de coupe détermine l'épaisseur de l'image IRM alors que les deux autres gradients déterminent la matrice de l'image. Ainsi, l'image est obtenue « ligne par ligne » par une double progression horizontale (lecture d'une même ligne) et verticale (passage d'une ligne à la suivante par incrémentation du gradient de codage de phase) pour obtenir successivement les lignes de l'image.

Dans le cas d'une acquisition 3D, l'image est obtenue par le recueil du signal de tout un volume, grâce à l'ajout d'un gradient de codage de phase supplémentaire dans l'axe de sélection de coupe.

Plusieurs critères sont recherchés lors d'une acquisition IRM tels qu'une bonne résolution spatiale, un bon rapport signal sur bruit avec un bon contraste entre les tissus pour le cas d'une IRM anatomique et tout cela pour un temps d'acquisition raisonnable.

La résolution spatiale est la capacité de discerner spatialement deux structures proches. Elle est corrélée à la taille de la matrice et inversement corrélée à la taille du pixel, au champ de vue et à l'épaisseur de coupe.

Le rapport signal sur bruit (*Signal-to-Noise Ratio*, SNR) dépend de la taille du pixel, de la séquence et du tissu. Le bruit est une variation aléatoire et non désirée du signal, composé du bruit électronique et du bruit électrique des tissus.

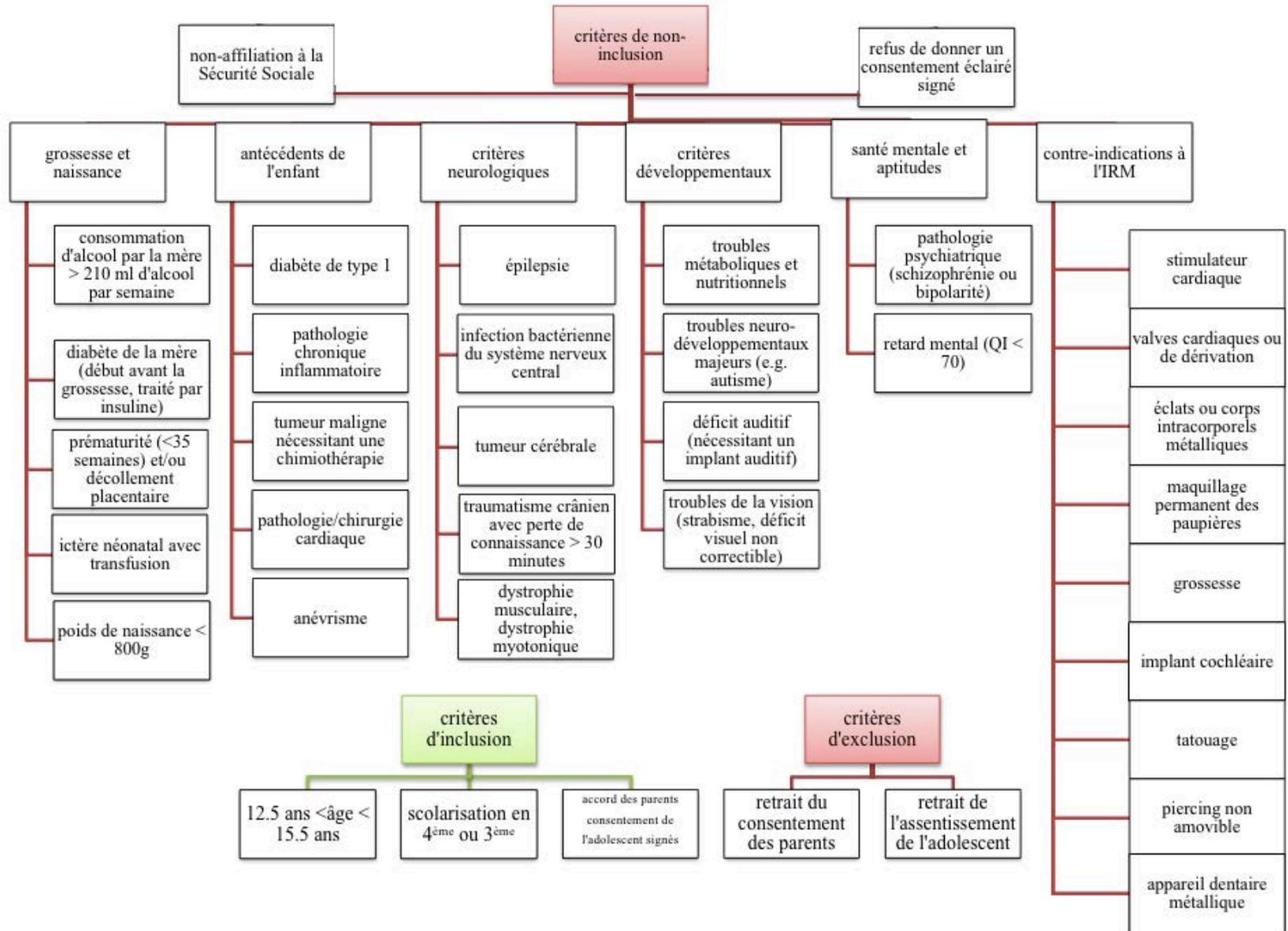
Le contraste est la capacité de discerner deux tissus. Il dépend des paramètres de la séquence (TE et TR entre autres).

Plusieurs paramètres permettent de jouer sur les caractéristiques de la séquence et favoriser chacun de ces critères. Par exemple, un choix judicieux des paramètres TE et TR permet d'obtenir des images pondérées en T1 ou en T2 et donc un certain type de contraste tissulaire (Tableau 13).

*Tableau 13. Pondération des images en fonction des paramètres TE et TR*

<b>TE / TR</b>	<b>TR court</b>	<b>TR long</b>
<b>TE court</b>	Pondération en T1	
<b>TE long</b>	Pondération en T2	

## 2| Critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion des participants du projet IMAGEN



### 3| PDS : questionnaire sur l'échelle de développement pubertaire

Girls part :

Q1. Would you say that your growth in height: ...?

- 1 Has not yet begun to spurt (spurt means more growth than usual)
- 2 Has barely started
- 3 Is definitely underway
- 4 Seems completed

Q2. And how about the growth of body hair (body hair means underarm and pubic that your body hair has:...?)

- 1 Not yet started growing
- 2 Has barely started growing
- 3 Is definitely underway
- 4 Seems completed

Q3. Have you noticed any skin changes, especially pimples?

- 1 Not yet started showing changes
- 2 Have barely started showing changes
- 3 Skin changes are definitely underway
- 4 Skin changes seem completed

Q4. Have your breasts begun to grow?

- 1 Not yet started showing changes
- 2 Have barely started showing changes
- 3 Breast growth is definitely underway'
- 4 Breast growth seems completed

Q5. Have you begun to menstruate?

- 1 Yes
- 0 No

Q6. How old were you when you had your first period?

- 10: 10 years or younger ; 11: '11'; 12 : '12'; 13 : '13'; 14 '14'

Q7. Do you think your development is any earlier or later than most other girls your age?

- 5 Much earlier
- 4 Somewhat earlier
- 3 About the same
- 2 Somewhat later
- 1 Much later

Boys part :

Q1. Would you say that your growth in height: ...?

- 1 Has not yet begun to spurt (spurt means more growth than usual)
- 2 Has barely started
- 3 Is definitely underway
- 4 Seems completed

Q2. And how about the growth of body hair (body hair means underarm and pubic that your body hair has:...?)

- 1 Not yet started growing
- 2 Has barely started growing
- 3 Is definitely underway
- 4 Seems completed

Q3. Have you noticed any skin changes, especially pimples?

- 1 Not yet started showing changes
- 2 Have barely started showing changes
- 3 Skin changes are definitely underway
- 4 Skin changes seem completed

Q4. Have you noticed a deepening of your voice ?

- 1 Not yet started changing
- 2 Has barely started changing
- 3 Voice change is definitely underway
- 4 Voice change seems completed

Q5. Have you begun to grow hair on your face?

- 1 Not yet started growing hair
- 2 Has barely started growing hair
- 3 Facial hair growth is definitely underway
- 4 Facial hair growth seems completed

Q6. Do you think your development is any earlier or later than most other boys your age?

- 5 Much earlier
- 4 Somewhat earlier
- 3 About the same
- 2 Somewhat later
- 1 Much later

#### 4| AUDIT: questionnaire sur la consommation d'alcool

Q1. A quelle fréquence bois-tu de l'alcool ?

- 0 : Jamais
- 1 : 1 fois par mois ou moins
- 2 : deux à quatre fois par mois
- 3 : deux à trois fois par semaine
- 4 : quatre fois par semaine ou plus

Combien de verres alcoolisés bois-tu lors d'une soirée typique où tu bois de l'alcool ?

- 0 : 1 ou 2
- 1 : 3 ou 4
- 2 : 5 ou 6
- 3 : de 7 à 9
- 4 : 10 et plus

À quelle fréquence bois-tu au moins 6 verres à la même occasion ?

- 0 : Jamais
- 1 : moins d'une fois par mois
- 2 : une fois par mois
- 3 : une fois par semaine
- 4 : tous les jours ou presque

À quelle fréquence, au cours de l'année, passée t'es-tu rendu compte que tu n'arrivais plus à t'arrêter à boire de l'alcool après avoir commencé ?

- 0 : Jamais
- 1 : moins d'une fois par mois
- 2 : une fois par mois
- 3 : une fois par semaine
- 4 : tous les jours ou presque

À quelle fréquence, au cours de l'année, étais-tu incapable de faire ce que l'on attendait normalement de toi parce que tu avais trop bu ?

- 0 : Jamais
- 1 : moins d'une fois par mois
- 2 : une fois par mois
- 3 : une fois par semaine
- 4 : tous les jours ou presque

À quelle fréquence, au cours de l'année, as-tu eu besoin d'un verre le matin pour te lever après avoir beaucoup consommé ?

- 0 : Jamais

- 1 : moins d'une fois par mois
- 2 : une fois par mois
- 3 : une fois par semaine
- 4 : tous les jours ou presque

À quelle fréquence, au cours de l'année, t'es-tu senti coupable ou as-tu eu des remords après avoir bu ?

- 0 : Jamais
- 1 : moins d'une fois par mois
- 2 : une fois par mois
- 3 : une fois par semaine
- 4 : tous les jours ou presque

À quelle fréquence, au cours de l'année, as-tu été incapable de te souvenir ce qu'il s'était passé la veille au soir parce que tu avais trop bu ?

- 0 : Jamais
- 1 : moins d'une fois par mois
- 2 : une fois par mois
- 3 : une fois par semaine
- 4 : tous les jours ou presque

T'es-tu blessé ou est-ce que quelqu'un a été blessé parce que tu avais trop bu ?

- 0 : Jamais
- 2 : oui, mais pas au cours de l'année
- 4 : oui, cette année

Est-ce qu'un parent, un proche, un médecin ou une personne du corps médical s'est déjà inquiété à propos de ta consommation d'alcool ou a suggéré que tu arrêtes de boire ?

- 0 : Jamais
- 2 : oui, mais pas au cours de l'année
- 4 : oui, cette année

Variables construites :

Fréquence de la consommation d'alcool =  $Q1+Q2+Q3$

Symptômes de dépendance =  $Q4+Q5+Q6$

Consommation nocive =  $Q7+Q8+Q9+Q10$

AUDIT total = somme(Q1-Q10)

## 5| DAWBA : version pour l'adolescent. Questions relatives à la dépression

Ceci est un questionnaire destiné aux adolescents entre 11 et 17 ans. Les informations que tu nous fournis sont strictement confidentielles et ne seront communiquées qu'à la personne ou à l'organisation mentionnée au bas de ce formulaire.

**Dépression :** Cette partie du questionnaire concerne ton humeur.

**Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où tu étais très triste, malheureux, où tu avais envie de pleurer ?**

A. Oui/Non

Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu une période où tu étais très malheureux presque tous les jours ?

- Oui/Non

Pendant la période où tu as été malheureux, étais-tu très malheureux, pendant la plupart de la journée ? (C'est-à-dire que dans une journée, tu étais plus souvent malheureux que pas malheureux)

- Oui/Non

Lorsque tu étais malheureux, était-il possible de te remonter le moral ?

- Facilement

- Difficilement ou pendant une courte période

- Pas du tout

Au cours des 4 dernières semaines, la période pendant laquelle tu as été très malheureux a duré :

- Moins de 2 semaines / 2 semaines ou plus

**Au cours des 4 dernières semaines, as-tu été grincheux ou irritable, à certains moments, contrairement à ton habitude ?**

- Oui/Non

Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu une période où tu étais très grincheux presque tous les jours ?

- Oui/Non

Pendant la période où tu as été grincheux ou irritable, l'étais-tu la plupart de la journée ? (C'est-à-dire que dans une journée, tu étais plus souvent grincheux ou irritable que de bonne humeur)

- Oui/Non

Ton irritabilité a-t-elle été diminuée par des activités particulières, par la visite d'un(e) copain (copine) ou par autre chose ?

- Facilement
- Difficilement ou pendant une courte période
- Pas du tout

Au cours des 4 dernières semaines, la période pendant laquelle tu as été très irritable a duré :

- Moins de 2 semaines / 2 semaines ou plus

**Au cours des 4 dernières semaines, est-il arrivé que tu perdes tout intérêt pour toutes les choses ou pour la plupart des choses que tu apprécies d'habitude ?**

- Oui/Non

Au cours des 4 dernières semaines, y a-t-il eu une période où ce manque d'intérêt s'est manifesté presque tous les jours ?

- Oui/Non

Pendant les journées où tu as perdu tout intérêt pour les choses, étais-tu ainsi pendant la plupart de la journée ? (C'est-à-dire qu'au cours d'une journée, il y avait plus de moments où tu n'avais d'intérêt pour rien, que de moments où tu avais de l'intérêt pour les choses)

- Oui/Non

Au cours des 4 dernières semaines, cette perte d'intérêt a duré :

- Moins de 2 semaines / 2 semaines ou plus

Cette perte d'intérêt s'est-elle manifestée pendant la période où tu étais très malheureux ou grincheux ?

- Oui/Non

**Pendant la période où tu étais triste, grincheux ou avais perdu tout intérêt pour les choses...**

- Manquais-tu d'énergie ou te sentais-tu fatigué tout le temps? Oui/Non
- Mangeais-tu beaucoup plus ou beaucoup moins que d'habitude? Oui/Non
- As-tu perdu ou pris beaucoup de poids? Oui/Non
- Avais-tu du mal à t'endormir ou à rester endormi? Oui/Non
- Dormais-tu trop? Oui/Non
- Étais-tu agité presque tout le temps? Oui/Non
- Avais-tu, pour la plupart du temps, l'impression que tu ne valais rien ou un sentiment de culpabilité à tort? Oui/Non
- Avais-tu du mal à te concentrer ou à réfléchir, par rapport à d'habitude? Oui/Non
- Pensais-tu souvent à la mort? Oui/Non

- Parlais-tu de te faire du mal ou de te tuer? Oui/Non
- As-tu essayé de te faire du mal ou de te tuer? Oui/Non

As-tu déjà essayé dans ta vie, de te faire du mal ou de te tuer?

- Oui/Non

À quel point as-tu été contrarié ou embêté par ta tristesse, ton irritabilité ou ta perte d'intérêt?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

Ta tristesse, ton irritabilité ou ton manque d'intérêt ont-ils affecté ta vie quotidienne pour les choses suivantes ...

comment tu t'entends avec le reste de la famille?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

ta capacité à te faire des ami(e)s et à les garder?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

ton aptitude à apprendre ou à faire ton travail à l'école?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

tes passe-temps, les sports que tu pratiques ou toute autre activité de loisir?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

Ta tristesse, ton irritabilité ou ta perte d'intérêt ont-ils fait peser un poids sur les personnes qui t'entourent (ta famille, tes ami(e)s, tes professeurs, etc.)?

- Pas du tout/ Un peu/ Modérément/ Beaucoup

**Merci de décrire de la façon la plus complète possible et en utilisant tes mots, ton humeur et ton degré d'intérêt pour les choses. Dis-le-nous avec tes propres mots**

Tes réponses suggèrent que ton humeur ou ta perte d'intérêt peuvent être un problème. Mais un questionnaire ne donne pas toujours une idée précise d'une personne : il peut présenter les choses de façon bien pire ou bien meilleure qu'elles ne le sont en réalité. Pour nous permettre d'avoir une idée plus précise, **merci de décrire de façon aussi complète que possible avec tes propres mots ton humeur et ton intérêt face aux choses de la vie.**

Souviens-toi:

- **Le style n'est pas important.** Ne te soucie pas de la façon dont tu écris. L'orthographe et la grammaire ne nous intéressent pas. Ecris comme si tu envoyais un email à un ami.
- **Prends autant d'espace que tu le souhaites pour t'exprimer :** une fois que les trois lignes visibles dans la case ont été utilisées, l'ordinateur fera automatiquement de la place pour toi.
- **Une fois suffit.** Il nous arrive parfois de te demander des explications que tu as déjà fournies antérieurement. Inutile de te répéter : dis-nous simplement à quelle section se référer (par exemple : "voir partie peurs sociales").
- **Nous aimons les détails.** Par exemple, "plus rien ne m'intéresse" ne nous aide pas autant que : "J'étais toujours occupé/occupée à faire quelque chose, mais mon attitude a changé depuis ces derniers mois : je ne vois plus mes amis, je ne veux plus leur parler lorsqu'ils téléphonent ; j'ai abandonné toute activité extra-scolaire, comme la natation ou le club des jeunes ; je ne regarde presque même plus la télé et j'écoute rarement de la musique - je passe la plupart de mon temps dans ma chambre à regarder le plafond".
- **Regarde d'abord, écris ensuite.** Avant de commencer à répondre, regarde les 10 questions sur la page. Cela t'aidera à décider où placer certains éléments de réponse.

1) Pourrais-tu me décrire ton humeur (tristesse, irritabilité) et ton degré d'intérêt pour les choses?

2) Qu'est-ce qui a changé en même temps que ton humeur et que ton intérêt pour les choses? Si cela a un lien, peux-tu nous parler de ton énergie, de ton appétit, de ton sommeil, de ta confiance en toi, de ta culpabilité, de ton manque d'espoir face à l'avenir, de tes pensées de mort, de ta volonté de te faire du mal, etc.?

3) Au cours des 4 dernières semaines, pour combien de temps as-tu été ainsi?

4) Au cours des 4 dernières semaines, jusqu'où ont été tes problèmes?

5) Quand est-ce que cet épisode de mauvaise humeur, d'irritabilité ou de perte d'intérêt a commencé?

6) Qu'est-ce qui, d'après toi, a déclenché cet épisode?

7) As-tu eu des épisodes similaires dans le passé? Si oui, pourrais-tu les décrire?

8) As-tu eu des épisodes dans le passé où tu étais plutôt "surexcité" que "déprimé"? Si oui, pourrais-tu les décrire?

9) Est-ce que ton humeur ou ta perte d'intérêt te gênent dans ta qualité de vie? Si oui, comment?

10) As-tu essayé de faire quelque chose pour changer ton humeur ou pour retrouver un intérêt aux choses? Si oui, pourrais-tu me raconter ce que tu as essayé de faire, les aides que tu as pu avoir et me dire si cela a changé quelque chose?

## 6 | Questionnaire sur les points forts et les points faibles

Cochez pour chaque énoncé la case "Pas vrai", "Un peu vrai" ou "Très vrai". Cela nous aiderait si vous répondiez, pour chaque énoncé, du mieux que vous pouvez, même si vous n'êtes pas absolument sûr ou si l'énoncé vous paraît inadéquat! Répondez, s'il vous plaît, en vous basant sur le comportement de l'enfant au cours des six derniers mois ou de l'année scolaire actuelle.

Nom de l'enfant .....

Garçon/Fille

Date de naissance.....

	Pas vrai	Un peu vrai	Très vrai
Attentif(ve) aux autres, tient compte de ce qu'ils ressentent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agité(e), hyperactif(ve), ne tient pas en place	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se plaint souvent de maux de tête ou de ventre ou de nausées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Partage facilement avec les autres enfants (friandises, jouets, crayons, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fait souvent des crises de colère ou s'emporte facilement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plutôt solitaire, a tendance à jouer seul(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En général obéissant(e), fait habituellement ce que les adultes demandent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S'inquiète souvent, paraît souvent soucieux(se)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aide volontiers quand quelqu'un s'est fait mal ou ne se sent pas bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne tient pas en place ou se tortille constamment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A au moins un(e) ami(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se bagarre souvent avec les autres enfants ou les tyrannise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souvent malheureux(se), abattu(e) ou pleure souvent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Généralement aimé(e) des autres enfants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Facilement distrait(e), a du mal à se concentrer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anxieux(se) ou se cramponne aux adultes dans les situations nouvelles, perd facilement ses moyens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gentil(le) avec les enfants plus jeunes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ment ou triche souvent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Harcelé(e) ou tyrannisé(e) par d'autres enfants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toujours prêt(e) à aider les autres (parents, professeurs, autres enfants)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réfléchit avant d'agir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vole à la maison, à l'école ou ailleurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S'entend mieux avec les adultes qu'avec les autres enfants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A de nombreuses peurs, facilement effrayé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Va jusqu'au bout des tâches ou devoirs, maintient bien son attention	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 7 | Questionnaire sur les attributs positifs

Je t'ai posé beaucoup de questions concernant de possibles difficultés ou problèmes. J'aimerais à présent te poser des questions sur tes bons côtés et tes points forts.

N2	Les descriptions suivantes te correspondent-elles?	Non	Un peu	Beaucoup
a)	Généreux(se)	0	1	2
b)	Vivant(e)	0	1	2
c)	Bon tempérament	0	1	2
d)	Fiable et responsable	0	1	2
e)	Facile à vivre	0	1	2
f)	Amusant(e), a un bon sens de l'humour	0	1	2
g)	Humain(e), a bon cœur	0	1	2
h)	Indépendant(e)	0	1	2

N2	Quelles sont les choses dont tu es particulièrement fier(e)?	Non	Un peu	Beaucoup
a)	Bon(ne) en sport	0	1	2
b)	Sympa avec tes ami(e)s	0	1	2
c)	Aide à la maison	0	1	2
d)	Bon(ne) en musique	0	1	2
e)	Sage	0	1	2
f)	Bon(ne) en informatique	0	1	2
g)	Bon(ne) en théâtre, bon(ne) acteur (actrice)	0	1	2
h)	Collecte de l'argent pour des oeuvres caritatives, aime aider les autres	0	1	2
i)	Artiste, aime faire des choses avec mes mains	0	1	2
j)	Poli(e)	0	1	2
k)	Bon(ne) à l'école	0	1	2

N3 As-tu d'autres bons côtés dont tu aimerais tout particulièrement parler ?

.....

## 8 | Sélection de l'échantillon pour l'étude multimodale

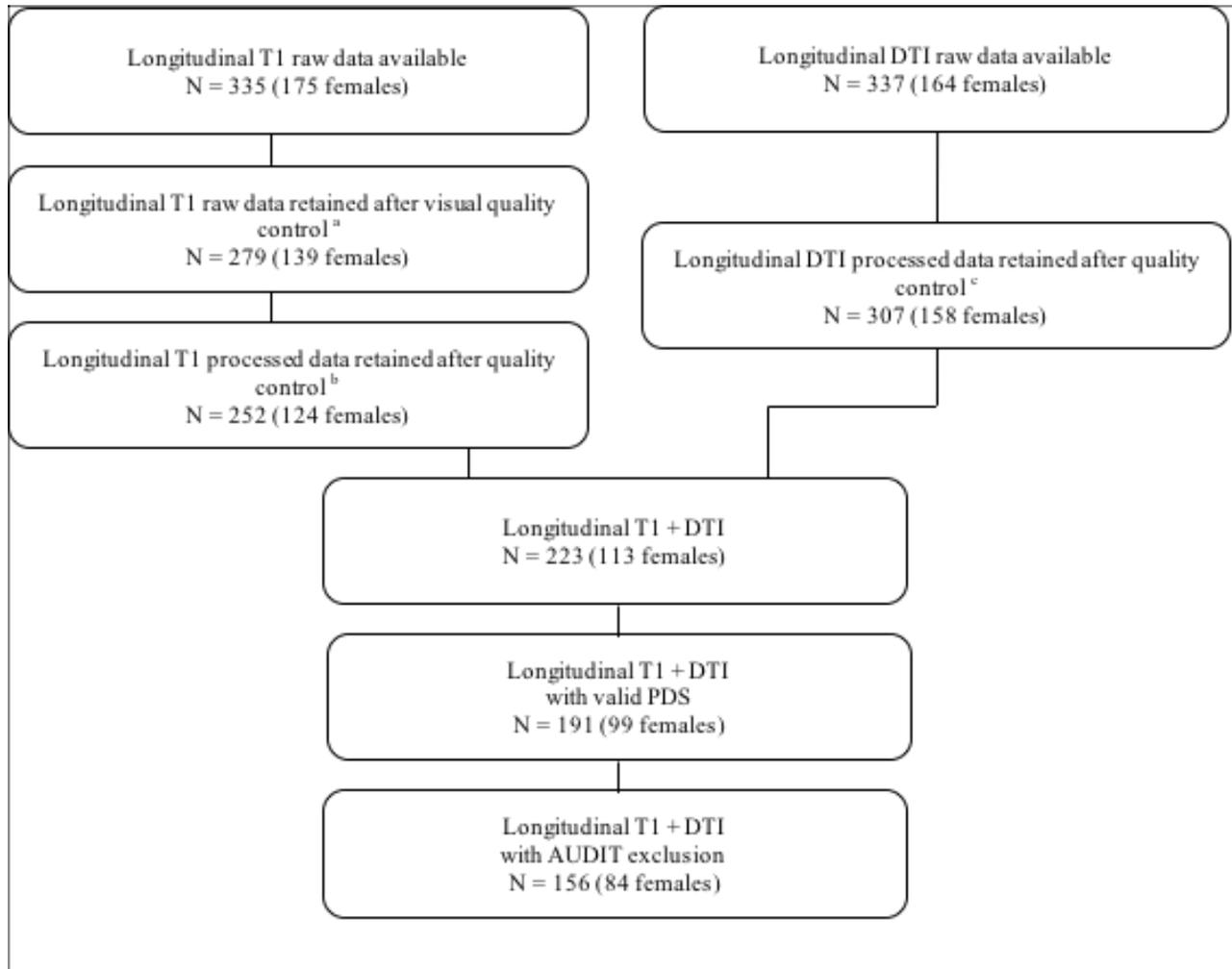


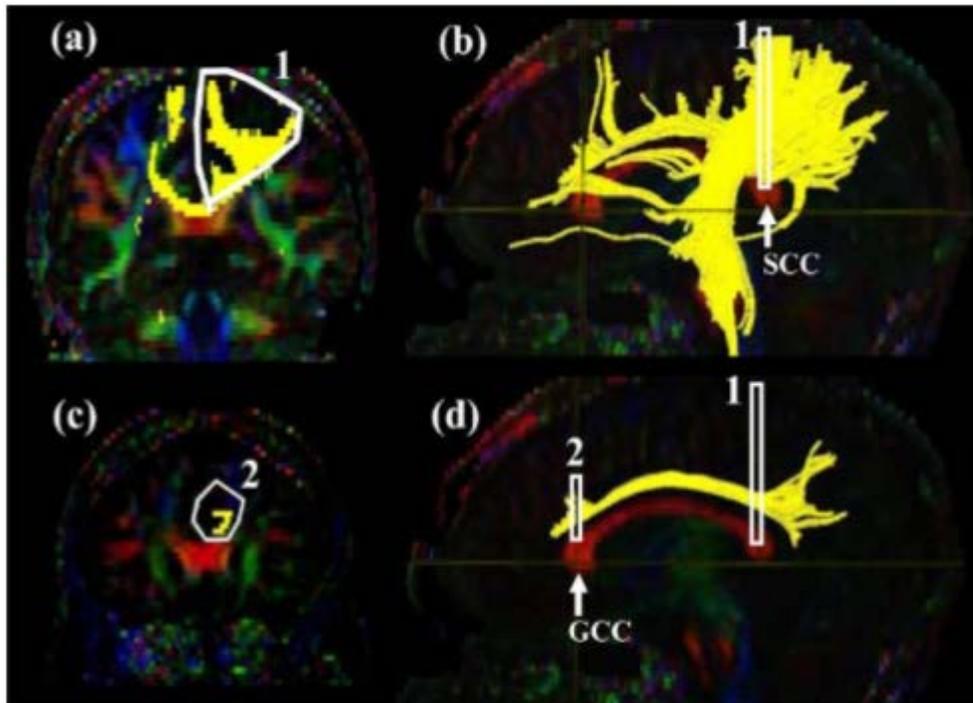
Figure S1. Flow diagram with inclusion/exclusion criteria for imaging analyses

<sup>a</sup> Quality control based on the visual inspection of the images checking for instrumental artifacts and anatomical anomalies

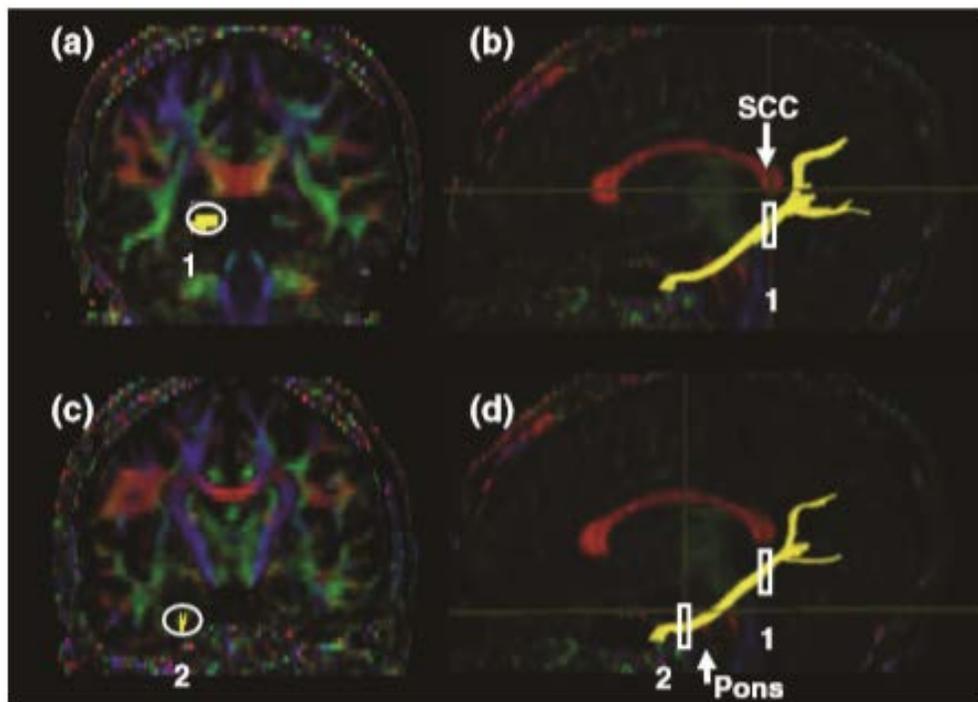
<sup>b</sup> Quality control based on cerebral volumes and voxel-wise covariance.

<sup>c</sup> Quality control based on signal dropouts, head motion and eddy currents corrections, and tensor fitting computation

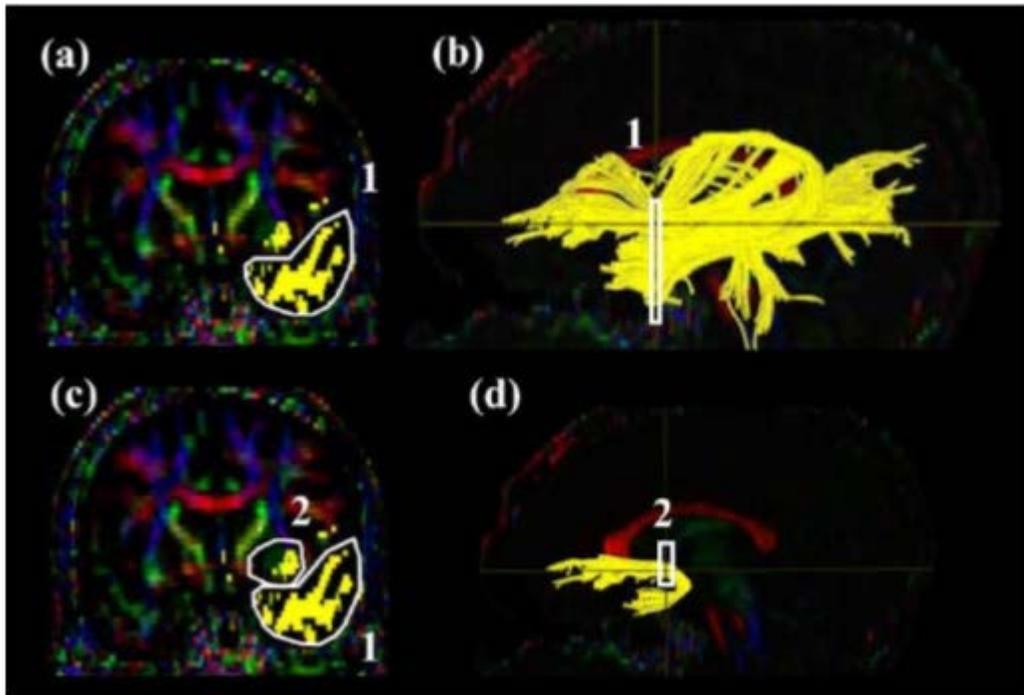
9| Localisation des régions d'intérêt permettant la reconstruction de la partie cingulaire du cingulum sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007)



10| Localisation des régions d'intérêt permettant la reconstruction de la partie hippocampique du cingulum sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007)



11| Localisation des régions d'intérêt permettant la reconstruction du faisceau unciné sur deux coupes coronales (a et c) et sagittales (b et d) (Wakana et al. 2007)



## 12| Interaction Sexe par PDS dans la substance grise et la blanche

	Cluster	Voxel level			MNI coordinates space (mm)			
	level	p(FWE) <sup>a</sup>	T	Z	x	y	z	
Grey Matter	k							
	Increase in boys compared to girls							
	15640	<0.001	9.02	Inf	1	-90	-2	
	4710	<0.001	7.83	7.16	-34	-16	66	
	9296	<0.001	7.47	6.88	6	-32	-8	
	2442	<0.001	7.22	6.68	-48	-77	-26	
	3270	<0.001	6.79	6.34	55	-63	-24	
	2025	<0.001	6.56	6.15	21	-33	9	
	513	<0.001	6.47	6.07	-18	-11	-10	
	3013	<0.001	6.45	6.05	38	-16	65	
	2393	<0.001	6.35	5.97	22	-11	-39	
	1392	<0.001	6.28	5.91	-19	-33	11	
	1029	<0.001	5.97	5.65	-17	7	-35	
	107	0.002	5.45	5.20	-19	-104	11	
	397	0.008	5.16	4.95	19	-39	79	
	Decrease in girls compared to boys							
	7512	<0.001	7.34	6.78	-50	-12	48	
	13254	<0.001	7.33	6.77	7	2	-10	
	15955	<0.001	7.07	6.56	-10	63	-10	
	3265	<0.001	6.96	6.47	0	-22	11	
	12647	<0.001	6.91	6.43	0	-76	8	
	14426	<0.001	6.73	6.29	-8	-94	-7	
	3646	<0.001	6.68	6.25	50	-8	49	
	6808	<0.001	6.65	6.22	23	-86	-19	
	25954	<0.001	6.61	6.19	12	47	45	
	547	<0.001	5.99	5.67	-26	-44	-1	
	293	<0.001	5.94	5.63	18	-37	-21	
	752	<0.001	5.91	5.60	36	-27	50	
	5943	<0.001	5.86	5.56	-32	-32	16	
	1056	<0.001	5.83	5.53	38	-48	-39	
2741	<0.001	5.83	5.53	-24	-66	64		
554	0.001	5.81	5.51	39	-12	-47		

	771	0.001	5.65	5.37	12	23	-10
	880	0.001	5.61	5.34	9	-37	78
	705	0.001	5.58	5.31	60	-30	16
	194	0.002	5.51	5.25	26	-34	-9
	204	0.003	5.42	5.18	-6	-47	-51
	1380	0.003	5.37	5.13	-6	-5	31
	826	0.004	5.36	5.12	45	-18	8
	717	0.004	5.33	5.09	-65	-36	-9
	716	0.005	5.30	5.07	-3	31	26
	206	0.005	5.28	5.05	-7	-39	78
	209	0.005	5.27	5.04	-18	-4	55
	271	0.006	5.24	5.02	-55	-8	-33
	172	0.006	5.24	5.01	-3	-23	54
	174	0.006	5.22	4.99	-44	-8	-16
	176	0.009	5.14	4.92	60	-8	23
	583	0.009	5.12	4.91	-52	-26	-18
	167	0.011	5.07	4.87	-26	-11	-5
	75	0.012	5.06	4.86	13	6	48
	81	0.012	5.05	4.85	-42	-40	66
	82	0.016	4.99	4.79	6	21	-27
	477	0.016	4.98	4.79	-40	57	-9
	59	0.017	4.97	4.78	-7	42	-28
	275	0.018	4.96	4.77	46	32	12
	171	0.018	4.95	4.76	-51	-1	-3
	473	0.019	4.94	4.75	-39	48	9
	89	0.020	4.92	4.73	42	37	-5
	128	0.022	4.91	4.72	-67	-32	43
	55	0.024	4.88	4.70	-25	-71	-29
	66	0.024	4.88	4.70	22	-64	32
	113	0.025	4.87	4.69	-44	-48	29
	105	0.026	4.85	4.67	11	43	21
	70	0.029	4.83	4.65	-9	36	3
	50	0.039	4.75	4.58	12	-81	50
White Matter	Increase in boys compared to girls						
	384414	<0.001	9.07	Inf	29	-80	6
	955	0.001	5.51	5.25	-46	-11	-20

319	0.006	5.07	4.86	-45	-5	15
58	0.011	4.93	4.74	35	-45	-38
154	0.011	4.92	4.74	20	15	57
203	0.019	4.79	4.61	-34	6	31
79	0.023	4.73	4.57	-22	-5	55
51	0.026	4.69	4.53	2	-20	-46
85	0.029	4.67	4.50	-56	-10	34
Decrease in girls compared to boys						
2551	<0.001	7.42	6.84	26	1	9
599	<0.001	6.18	5.83	41	43	4
87	<0.001	6.02	5.69	57	-20	37
65	<0.001	5.75	5.46	58	-16	31
81	0.001	5.67	5.39	12	52	-3
409	0.001	5.64	5.36	-54	-32	-13
280	0.001	5.48	5.23	-29	-10	9
66	0.002	5.41	5.16	-19	-62	-47
132	0.006	5.10	4.90	-39	-46	-13
111	0.007	5.03	4.83	40	51	-5
56	0.008	5.01	4.82	-10	38	-16
63	0.025	4.71	4.54	-8	-17	15

Note: k : cluster size in number of voxels (voxel size =1 mm<sup>3</sup>); MNI : Montreal Neurological Institute coordinates<sup>[11]</sup>

<sup>a</sup>Statistics at voxel level set to p < 0.05, familywise error corrected for the whole brain, height threshold

t = 4.68 (grey matter), t = 4.51 (white matter); extent threshold k = 50 voxels<sup>[11]</sup>

# Liste des figures

FIGURE 1. ILLUSTRATION DES CHANGEMENTS CORPORELS A LA PUBERTE DIFFERENCIES PAR SEXE (BOUDAILLIEZ AND BOVIN 2016).	21
FIGURE 2. ILLUSTRATION DES DIFFERENTS STADES DE TANNER CHEZ LES FILLES ET LES GARÇONS.	22
FIGURE 3. ILLUSTRATION SCHEMATIQUE DE LA REGULATION HORMONALE A LA PUBERTE.	23
FIGURE 4. LE CERVEAU HUMAIN EST COMPOSE DE DIZAINES DE MILLIARDS DE NEURONES ET FORME MAJORITAIREMENT DE SUBSTANCE GRISE, QUI EMET ET TRAITE LES IMPULSIONS NERVEUSES, ET DE SUBSTANCE BLANCHE, QUI TRANSMET LES IMPULSIONS NERVEUSES (EXTRAIT DE (LLEDO ET AL. 2018)).	24
FIGURE 5. ILLUSTRATION D'UN NEURONE.	25
FIGURE 6. ILLUSTRATION DU CERVEAU TRIUNIQUE SELON LA DEFINITION DE PAUL MACLEAN EN 1969.	27
FIGURE 7. DESCRIPTION DES LOBES CEREBRAUX FRONTAL (EN ROUGE), TEMPORAL (EN BLEU), PARIETAL (EN VERT), OCCIPITAL (EN JAUNE), LIMBIQUE (EN VIOLET) ET INSULAIRE (EN MARRON). A : VUE LATERALE AVEC LA SCISSURE DE SYLVIVUS (LIGNE BLEUE), LE SILLON DE ROLANDO (LIGNE ROUGE), LE SILLON OCCIPITAL ANTERIEUR (LIGNE JAUNE) ET L'INCISURE PREECCIPITAL DE MEYNERT (LIGNE ROUGE). B : VUE MEDIANE AVEC LE GYRUS CINGULAIRE (EN ROSE), LE SILLON CINGULAIRE ET MARGINALE (LIGNE BLEUE), LE SILLON SOUS-PARIETAL (LIGNE VIOLETTE), LE SILLON PARIETO-OCCIPITAL (LIGNE VERTE), L'ENCOCHE DU SILLON DE ROLANDO (LIGNE ROUGE) (HOUDE ET AL. 2002).	28
FIGURE 8. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX SUR UNE COUPE CORONALE (A) ET UNE COUPE AXIALE (B). ON Y VOIT LE THALAMUS (EN BLEU), LE NOYAU CAUDE (EN ORANGE), LE PUTAMEN EN MARRON, LE GLOBUS PALLIDUS EXTERNE (EN VERT CLAIR) ET LE GLOBUS PALLIDUS INTERNE (EN VERT FONCE) (ILLUSTRATION DE H. FOURNIE).	29
FIGURE 9. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES FAISCEAUX DE LA SUBSTANCE BLANCHE AVEC EN ROUGE LES FAISCEAUX D'ASSOCIATION (INTRA-HEMISPHERIQUE), EN VERT LES FIBRES COMMISSURALES (INTER-HEMISPHERIQUE) ET EN VIOLET LES FIBRES DE PROJECTION.	31
FIGURE 10. MODELE SEQUENTIEL DE LA REGULATION EMOTIONNELLE (GROSS 1998).	34
FIGURE 11. COURBE EXPONENTIELLE DE REPOUSSE DE L'AIMANTATION LONGITUDINALE EN FONCTION DES TISSUS.	39
FIGURE 12. REPRESENTATION DE L'ISOTROPIE/ANISOTROPIE DE LA DIFFUSION.	41
FIGURE 13. COUPE LONGITUDINALE D'UN AXONE.	41
FIGURE 14. IMAGES SANS ( $B=0$ ) ET AVEC PONDERATION EN DIFFUSION (AYANT DES DIRECTIONS DE GRADIENTS DE DIFFUSION DIFFERENTES) D'UN ADOLESCENT DE NOTRE ETUDE (VULSER 2015).	42
FIGURE 15. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ELLIPSOÏDE FORME PAR LE TENSEUR DE DIFFUSION.	43
FIGURE 16. PARAMETRES DE TRANSLATION (HAUT GAUCHE), DE ROTATION (HAUT DROITE), DE ZOOM (BAS GAUCHE) ET DE CISAILLEMENT (BAS DROITE).	47
FIGURE 17. PRINCIPE DU RECALAGE DE TALAIRACH. (A) LOCALISATION DE LA COMMISSURE ANTERIEURE (CA) ET LA COMMISSURE POSTERIEURE (CP) AU NIVEAU DU PLAN INTER HÉMISPHERIQUE, (B) DEFINITION D'UNE BOÎTE ENGLOBANTE DONT LES ARÊTES SONT PARALLÈLES À CA-CP, (C) RECALAGE DE CHACUN DES 12 BLOCS SUR LE VOLUME DE L'ATLAS CORRESPONDANT PAR UNE TRANSFORMATION AFFINE. (D) UNE PLANCHE AXIALE ISSUE DE L'ATLAS DE TALAIRACH.	48

FIGURE 18(A) COUPE DE L'ATLAS DE TALAIRACH SUPERPOSÉE AVEC LA COUPE CORRESPONDANTE DANS L'ATLAS MNI305 (EXTRAIT DE (COLLINS 1994)) ; (B) ATLAS DE TALAIRACH ; (C) ATLAS ICBM152 (EXTRAIT DE <a href="http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTALAIRACH">HTTP://IMAGING.MRC-CBU.CAM.AC.UK/IMAGING/MniTALAIRACH</a> ). CES DEUX ATLAS SONT SIMILAIRES MAIS PAS IDENTIQUES (DECALAGE DANS LES LOBES TEMPORAUX). LES ATLAS MNI305 ET ICBM152 PRÉSENTENT UN ASPECT FLOU TRADUISANT LA VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE QUE LES TRANSFORMATIONS AFFINES GLOBALES N'ONT PU COMPENSER (AUZIAS 2009). .....	49
FIGURE 19. NORMALISATION SPATIALE D'UNE IMAGE ORIGINALE SUR UN GABARIT (TEMPLATE) (EXTRAIT DE <a href="http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/">HTTP://WWW.FIL.ION.UCL.AC.UK/MFD/</a> NICOLA HOBBS & MARIANNE NOVAK).....	50
FIGURE 20. SEGMENTATION D'UNE IMAGE EN CLASSES TISSULAIRES (EXTRAIT DE <a href="http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/">HTTP://WWW.FIL.ION.UCL.AC.UK/MFD/</a> NICOLA HOBBS & MARIANNE NOVAK).....	51
FIGURE 21. CORRECTION D'INHOMOGENEITE DU CHAMP. L'IMAGE BRUTE (A GAUCHE) EST CORRIGEE (A DROITE) (EXTRAIT DE <a href="http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/">HTTP://WWW.FIL.ION.UCL.AC.UK/MFD/</a> NICOLA HOBBS & MARIANNE NOVAK). .....	51
FIGURE 22. MODULATION (EXTRAIT DE <a href="http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/">HTTP://WWW.FIL.ION.UCL.AC.UK/MFD/</a> NICOLA HOBBS & MARIANNE NOVAK).....	52
FIGURE 23. FILTRAGE (EXTRAIT DE <a href="http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/mfd/">HTTP://WWW.FIL.ION.UCL.AC.UK/MFD/</a> NICOLA HOBBS & MARIANNE NOVAK). .....	52
FIGURE 24. ILLUSTRATION DES CHAMPS DE DEFORMATIONS DANS UNE ANALYSE DBM. EXTRAIT DE (HADJ-HAMOU ET AL. 2016) .....	53
FIGURE 25. TBSS, LES DIFFERENTES ETAPES : A. IMAGES DE FA ; B. IMAGES DE FA ALIGNEES APRES NORMALISATION ; C. IMAGE MOYENNE ; D. SQUELETTE DE L'IMAGE MOYENNE ; E. SEUILLAGE À 0.20 DU SQUELETTE ; F. PROJECTIONS DES VALEURS DE FA (OU MD, RD, AD) SUR LE SQUELETTE (VULSER 2015).....	54
FIGURE 26. EXEMPLE DE FEUILLET ET DE TUBULE (SMITH ET AL. 2006). .....	55
FIGURE 27. ILLUSTRATION DES DIFFERENTES APPROCHES D'ETUDE. A) ETUDE TRANSVERSALE D'UN GROUPE DE SUJETS A UN INSTANT DONNE (D'AGE IDENTIQUE OU DIFFERENT SELON LA PROBLEMATIQUE) ; B) ETUDE LONGITUDINALE D'UN GROUPE DE SUJETS (DE MEME AGE) DANS LE TEMPS A 3 REPRISSES ; C) ETUDE SEQUENTIELLE DE 3 GROUPE DE SUJETS (DONT L'AGE SE RECOUPE DANS LE TEMPS).....	57
FIGURE 28. A) RECALAGE D'UNE IMAGE (GAUCHE) SUR L'IMAGE BASELINE (DROITE) D'UN MEME SUJET ; B) RECALAGE SYMETRIQUE DES ACQUISITIONS (DROITE ET GAUCHE) DANS L'ESPACE MEDIAN (MILIEU).61	
FIGURE 29. GASTRULATION. L'INVAGINATION DE LA BLASTULA MENE A LA FORMATION DE L'ENDODERME ET DE L'ECTODERME. ....	64
FIGURE 30. FORMATION DES REGIONS CEREBRALES DE L'EMBRYON .....	65
FIGURE 31. DEVELOPPEMENT DU CERVEAU HUMAIN SUIVANT UNE SUCCESSION D'ETAPES EMBRYONNAIRES ET FŒTALES (VUE SAGITTALE). LES DESSINS DE LA PREMIERE LIGNE, RELATIFS AUX ETAPES EMBRYONNAIRES, ONT ETE AGRANDIS A UNE ECHELLE COMMUNE POUR METTRE EN VALEUR LES PETITS DETAILS. EXTRAIT DE (WELKER, 1990).....	67
FIGURE 32. DIMORPHISME SEXUEL DE LA MATURATION DU VOLUME CEREBRAL TOTAL. (A) DONNEES INDIVIDUELLES ET (B) ESTIMATIONS MOYENNES. LA FLECHE INDIQUE LE PIC DE CROISSANCE ATTEINT PLUS PRECOCEMENT PAR LES FILLES (EN ROUGE) QUE PAR LES GARÇONS (EN BLEU) (EXTRAIT DE (LENROOT ET AL., 2007)).....	71

FIGURE 33. DIMORPHISME SEXUEL DE LA MATURATION DE LA SUBSTANCE GRISE (A GAUCHE) ET DE LA SUBSTANCE BLANCHE (A DROITE) AU COURS DE L'ADOLESCENCE LA FLECHE INDIQUE LE PIC DE CROISSANCE ATTEINT PLUS PRECOCEMENT PAR LES FILLES (EN ROUGE) QUE PAR LES GARÇONS (EN BLEU). EXTRAIT DE (LENROOT ET AL., 2007).....	71
FIGURE 34. VUES LATERALES ET SUPERIEURES DROITE DE LA SEQUENCE DYNAMIQUE DE MATURATION DE LA SUBSTANCE GRISE SUR LA SURFACE CORTICALE. LA BARRE LATERALE MONTRE UNE REPRESENTATION DES COULEURS EN UNITES DE VOLUME SUBSTANCE GRISE. EXTRAIT DE (GOGTAY ET AL., 2004).....	73
FIGURE 35. DIMORPHISME SEXUEL DE LA MATURATION DE LA SUBSTANCE GRISE DANS LE LOBE (A) FRONTAL, (B) PARIETAL, (C) TEMPORAL ET (D) OCCIPITAL. LA FLECHE INDIQUE LE PIC DE CROISSANCE ATTEINT PLUS PRECOCEMENT PAR LES FILLES (EN ROUGE) QUE PAR LES GARÇONS (EN BLEU) (EXTRAIT DE (LENROOT ET AL., 2007)).....	75
FIGURE 36. ESTIMATION DE LA TRAJECTOIRE DE MATURATION DE LA FA ET DE LA MD AU COURS DE L'ADOLESCENCE. EXTRAIT DE (MILLS AND TAMNES, 2014).....	77
FIGURE 37. LES ETAPES SIGNIFICATIVES DE LA MATURATION DE LA SUBSTANCE BLANCHE, DIVISEES EN TROIS COLONNES CORRESPONDANT A LA FA, LA RD ET L'AD, RESPECTIVEMENT. LES COULEURS REPRESENTENT LE POURCENTAGE DE CHANGEMENT PAR AN (ROUGE : AUGMENTATION, BLEU : DIMINUTION). EXTRAIT DE (SIMMONDS ET AL., 2014). .....	81
FIGURE 38. EFFETS DU SEXE DANS LA MATURATION DE LA SUBSTANCE BLANCHE. LA FIGURE EST DIVISEE EN TROIS COLONNES CORRESPONDANT A LA FA, LA RD ET L'AD, RESPECTIVEMENT ; LES FILLES SONT REPRESENTEES SUR LA MOITIE DU HAUT, LES GARÇONS SUR LA MOITIE DU BAS. LES COULEURS REPRESENTENT LE POURCENTAGE DE CHANGEMENT PAR AN (ROUGE : AUGMENTATION, BLEU : DIMINUTION). LES RECTANGLES NOIRS INDIQUENT LES ETAPES AVEC DES DIFFERENCES ENTRE SEXE SIGNIFICATIVES. EXTRAIT DE (SIMMONDS ET AL., 2014). .....	83
FIGURE 39. PAUL BROCA (1878) ET SA VISION DU LOBE LIMBIQUE PRINCIPALEMENT COMME UN APPAREIL OLFACTIF.....	85
FIGURE 40. JAMES PAPEZ (1937) ET LE CIRCUIT DE PAPEZ. ....	86
FIGURE 41. PAUL MACLEAN (1952) ET SON MODELE UNIFIE.....	87
FIGURE 42. DIAGRAMME REPRESENTANT LE SYSTEME LIMBIQUE ET SES PRINCIPAUX FAISCEAUX. EXTRAIT DE CATANI ET AL. (2013). .....	88
FIGURE 43. DIVISION DU SYSTEME LIMBIQUE EN TROIS RESEAUX DISTINCTS (MAIS PARTIELLEMENT CHEVAUCHANTS) ET SYNDROMES CLINIQUES CORRESPONDANTS. ....	89
FIGURE 44. STRUCTURES IMPLIQUEES DANS LE MODELE DES BASES NEURONALES : LE CORTEX ORBITOFRONTAL ET LE CORTEX VENTROMEDIAN PREFRONTAL (A), LE CORTEX DORSOLATERAL PREFRONTAL (B), L'AMYDALE (C) ET LE CORTEX CINGULAIRE ANTERIEUR (D). EXTRAIT DE (DAVIDSON ET AL., 2000). .....	90
FIGURE 45. EXPLICATION SCHEMATIQUE DU SYSTEME DOUBLE DE MATURATION ET L'AUGMENTATION CONSEQUENTE DES COMPORTEMENTS A RISQUES PENDANT L'ADOLESCENCE. EXTRAIT DE (CASEY ET AL. 2008).....	92
FIGURE 46. MATURATION DIFFERENTIELLE DE L'AMYDALE ET DU CORTEX PREFRONTAL (PFC).....	93
FIGURE 47. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU RECUEIL DES DONNEES DE L'ETUDE IMAGEN.....	101
FIGURE 48. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE NOTRE ECHANTILLON DE DONNEES. ....	102
FIGURE 49. EXEMPLES D'IMAGES EXCLUES DE L'ANALYSE.....	106

FIGURE 50. ACQUISITIONS BRUTES (HAUT) D'UN MEME SUJET A 14 ANS (GAUCHE) ET A 16 ANS (DROITE) ET APRES RECALAGE SUR L'IMAGE MOYENNE DES 2094 IMAGES A 14 ANS (BAS).....	107
FIGURE 51. ILLUSTRATION DU RECALAGE INTRA-SUJET AVEC GENERATION DE L'IMAGE MEDIANE.....	109
FIGURE 52. CARTES DE PROBABILITES TISSULAIRES ADULTE (LIGNE DU HAUT) ET SIMULES A 15 ANS (LIGNE DU BAS).....	110
FIGURE 53. CALCUL DES CARTES DE SUBSTANCE GRISE A CHAQUE TEMPS PAR LA MODULATION DE L'IMAGE DE SUBSTANCE GRISE MEDIANE. ....	111
FIGURE 54. ILLUSTRATION DE LA PROCEDURE DE LA CREATION DU GABARIT (TEMPLATE) PAR LE RECALAGE DE CHAQUE IMAGE DE SUBSTANCE GRISE ET DE SUBSTANCE BLANCHE (EXTRAIT DE DARTEL.PPT, JOHN ASHBURNER 2008).....	112
FIGURE 55. ITERATIONS DE LA CREATION DU GABARIT POUR LA NORMALISATION DARTEL. ....	112
FIGURE 56. FILTRAGE D'UNE CARTE DE SUBSTANCE GRISE A 8MM. ....	112
FIGURE 57. ILLUSTRATION DES REGIONS D'INTERET APPARTENANT AU SYSTEME LIMBIQUE.....	114
FIGURE 58. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU PROCESSUS DE TRAITEMENT LONGITUDINAL DE LA MACROSTRUCTURE.....	115
FIGURE 59. GENERATION DES CARTES DE SUBSTANCE BLANCHE INTRA-SUJET.....	117
FIGURE 60. RECALAGE DES IMAGES DE DIFFUSION DANS L'ESPACE NATIF DES IMAGES PONDEREES EN T1 PAR SUJET, PAR ACQUISITION.....	118
FIGURE 61. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU PROCESSUS DE TRAITEMENT LONGITUDINAL DE LA MICROSTRUCTURE. ....	119
FIGURE 62. EROSION DES CARTES DE FA.....	120
FIGURE 63. CALCUL DE L'IMAGE MOYENNE DES IMAGES DE FA (A GAUCHE), PUIS EXTRACTION DU SQUELETTE MOYEN (MILIEU) ET SEUILLAGE A $FA > 0.2$ AFIN DE NE CONSERVER QUE LES FAISCEAUX LES PLUS IMPORTANTS (A DROITE).....	121
FIGURE 64. SQUELETTISATION DES CARTES DE FA PAR PROJECTION SUR LE SQUELETTE MOYEN. ....	121
FIGURE 65. REGIONS D'INTERET TRACEES MANUELLEMENT POUR LA TRACTOGRAPHIE.....	123
FIGURE 66. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU PROCESSUS DE TRAITEMENT LONGITUDINAL POUR L'ANALYSE SVF, EXPLICITANT LES TROIS PARTIES MAJEURES DU PIPELINE . ....	127
FIGURE 67. ILLUSTRATION DE LA CONVERGENCE ET DE LA DIVERGENCE DE GROUPES PAR RAPPORT A LA POPULATION. ADAPTEE DE (HADJ-HAMOU 2016).....	136
FIGURE 68. DESCRIPTION DU MODELE DE MEDIATION CAUSALE.....	139
FIGURE 69. VOLUMES DE SUBSTANCE GRISE (A) ET DE SUBSTANCE BLANCHE (B) AU COURS DE L'ADOLESCENCE CHEZ LES FILLES (EN ROUGE) ET LES GARÇONS (EN BLEU) AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% DES PREDICTIONS. ....	144
FIGURE 70. FA (A) ET LA MD (B) AU COURS DE L'ADOLESCENCE CHEZ LES FILLES (EN ROUGE) ET LES GARÇONS (EN BLEU) AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% DES PREDICTIONS. ....	144
FIGURE 71. DIMINUTION (A) ET AUGMENTATION (B) DU VOLUME DE SUBSTANCE GRISE AU COURS DE L'ADOLESCENCE.....	146
FIGURE 72. AUGMENTATION (A) ET DIMINUTION (B) DU VOLUME DE SUBSTANCE BLANCHE AU COURS DE L'ADOLESCENCE.....	147
FIGURE 73. INTERACTION PDS-PAR-SEXE MONTRANT (A) UNE DIMINUTION DU VOLUME DE SUBSTANCE GRISE PLUS IMPORTANTE CHEZ LES FILLES QUE CHEZ LES GARÇONS ET (B) UNE AUGMENTATION DU VOLUME DE SUBSTANCE GRISE PLUS IMPORTANTE CHEZ LES GARÇONS QUE CHEZ LES FILLES. ....	148

FIGURE 74. INTERACTION PDS-PAR-SEXE MONTRANT (A) UNE AUGMENTATION DU VOLUME DE SUBSTANCE BLANCHE PLUS IMPORTANTE CHEZ LES GARÇONS QUE CHEZ LES FILLES ET (B) UNE DIMINUTION DU VOLUME DE SUBSTANCE BLANCHE PLUS IMPORTANTE CHEZ LES FILLES QUE CHEZ LES GARÇONS.....	149
FIGURE 75. INTERACTIONS PDS-PAR-SEXE SUR LES VOLUMES DE L'AMYGDALE AU COURS DE L'ADOLESCENCE CHEZ LES FILLES (EN ROUGE) ET LES GARÇONS (EN BLEU) AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% DES PREDICTIONS. ....	150
FIGURE 76. INTERACTION PDS-PAR-SEXE MONTRANT L'AUGMENTATION DU VOLUME DE L'AMYGDALE PLUS PRONONCEE CHEZ LES GARÇONS QUE CHEZ LES FILLES, SUPERPOSEE A L'IMAGE MOYENNE DE SUBSTANCE GRISE DE NOTRE ECHANTILLON. ....	150
FIGURE 77. INTERACTIONS PDS-PAR-SEXE SUR LES VOLUMES DE L'HIPPOCAMPE AU COURS DE L'ADOLESCENCE CHEZ LES FILLES (EN ROUGE) ET LES GARÇONS (EN BLEU) AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% DES PREDICTIONS. ....	151
FIGURE 78. INTERACTION PDS-PAR-SEXE MONTRANT L'AUGMENTATION DU VOLUME DE L'HIPPOCAMPE PLUS PRONONCEE CHEZ LES GARÇONS QUE CHEZ LES FILLES, SUPERPOSEE A L'IMAGE MOYENNE DE SUBSTANCE GRISE DE NOTRE ECHANTILLON. ....	151
FIGURE 79. INTERACTIONS PDS-PAR-SEXE SUR LES VOLUMES DU CORTEX PREFRONTAL AU COURS DE L'ADOLESCENCE CHEZ LES FILLES (EN ROUGE) ET LES GARÇONS (EN BLEU) AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% DES PREDICTIONS. ....	152
FIGURE 80. INTERACTION PDS-PAR-SEXE MONTRANT LA DIMINUTION DU VOLUME DU CORTEX PREFRONTAL PLUS PRONONCEE CHEZ LES FILLES QUE CHEZ LES GARÇONS ( $p=3.07E^{-07}$ ), SUPERPOSEE A L'IMAGE MOYENNE DE SUBSTANCE GRISE DE NOTRE ECHANTILLON. ....	152
FIGURE 81. AUGMENTATION (A) ET DIMINUTION (B) DE LA FA AU COURS DE L'ADOLESCENCE. ....	154
FIGURE 82. DIMINUTION (A) ET AUGMENTATION (B) DE LA MD AU COURS DE L'ADOLESCENCE. ....	155
FIGURE 83. CHANGEMENTS VOLUMIQUES RELATIFS DU CORTEX (A GAUCHE) ET DU CORTEX ORBITO-FRONTAL (A DROITE) CHEZ LES GARÇONS (EN BLEU) ET CHEZ LES FILLES (EN ROUGE). L'ETOILE ROUGE SOUS LES GRAPHIQUES SIGNIFIE QUE LES CHANGEMENTS SONT STATISTIQUEMENT DIFFERENTS DE ZERO. EXTRAIT DE (HADJ-HAMOU 2016).....	158
FIGURE 84. CHANGEMENTS VOLUMIQUES RELATIFS CHEZ LES GARÇONS (EN BLEU) ET CHEZ LES FILLES (EN ROUGE). ....	159
FIGURE 85. A. CARTE LOG-JACOBIENNE DE L'EVOLUTION LONGITUDINALE MOYENNE. B. DIFFERENCES SIGNIFICATIVES DANS LES CHANGEMENTS DE VOLUME ENTRE LES FILLES ET LES GARÇONS. EXTRAIT DE (HADJ-HAMOU 2016).....	160
FIGURE 86. TEST $T^2$ DE HOTELLING SUR LES TRAJECTOIRES DES SVF LONGITUDINALES ENTRE FILLES ET GARÇONS. ....	161
FIGURE 87. DIVERGENCES ET CONVERGENCES DES EVOLUTIONS LONGITUDINALES DES ADOLESCENTS. ....	162
FIGURE 88. QUANTIFICATION (EN MOIS) DES DIFFERENCES DE GROUPE POUR LES FILLES A 14 ANS (A GAUCHE) ET 16 ANS (A DROITE) EN TERMES D'AVANCE ET DE RETARD PAR RAPPORT A L'EVOLUTION LONGITUDINALE DES ADOLESCENTS. EXTRAIT DE (HADJ-HAMOU 2016).....	163
FIGURE 89. QUANTIFICATION (EN MOIS) DES DIFFERENCES DE GROUPE POUR LES FILLES A 14 ANS (A GAUCHE) ET 16 ANS (A DROITE) EN TERMES D'AVANCE ET DE RETARD PAR RAPPORT A L'EVOLUTION LONGITUDINALE DES ADOLESCENTS. EXTRAIT DE (HADJ-HAMOU 2016).....	163

FIGURE 90. INTERACTION PDS-PAR-SEXE DE L'EVOLUTION DU SCORE DES CARACTERES POSITIFS ENTRE 14 ET 16 ANS CHEZ LES FILLES (EN ROUGE) ET LES GARÇONS (EN BLEU) AVEC L'INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% DES PREDICTIONS. ....	167
FIGURE 91. ANALYSE DE MEDIATION CAUSALE SUR LA RELATION ENTRE L'INTERACTION PDS-PAR-SEXE ET LES CHANGEMENTS DES CARACTERES POSITIFS MEDIES PAR LES CHANGEMENTS VOLUMIQUES DE L'AMYGDALE.....	170
FIGURE 92. ANALYSES DE MEDIATION CAUSALE SUR LA RELATION ENTRE L'INTERACTION PDS-PAR-SEXE ET LES CHANGEMENTS DES CARACTERES POSITIFS MEDIES PAR LE CHANGEMENT VOLUMIQUE DE L'HIPPOCAMPE.....	171
FIGURE 93. ANALYSE DE MEDIATION CAUSALE SUR LA RELATION ENTRE L'INTERACTION PDS-PAR-SEXE ET LES CHANGEMENTS DES ATTRIBUTS POSITIFS MEDIES PAR LES CHANGEMENTS VOLUMIQUES DE L'AMYGDALE.....	172
FIGURE 94. ANALYSES DE MEDIATION CAUSALE SUR LA RELATION ENTRE L'INTERACTION PDS-PAR-SEXE ET LES CHANGEMENTS DES ATTRIBUTS POSITIFS MEDIES PAR LES CHANGEMENTS VOLUMIQUES DE L'HIPPOCAMPE.....	173
FIGURE 95. UN PROTON D'HYDROGENE EN ROTATION SUR LUI-MEME ET SON MOMENT CINETIQUE OU 'SPIN', REPRESENTÉ PAR LE VECTEUR D'AIMANTATION $M$ . ....	211
FIGURE 96. ALIGNEMENT DES SPINS A L'APPLICATION DU CHAMP MAGNETIQUE ( $B_0$ ) (B) ET MOUVEMENT DE PRESSION (C). EN L'ABSENCE DE CHAMP MAGNETIQUE, LES PROTONS SONT DEPHASES (A). ....	212
FIGURE 97. L'IMPULSION RF DE $90^\circ$ ENTRAINE LA DISPARITION DE LA COMPOSANTE LONGITUDINALE $M_z$ ET APPARITION DE LA COMPOSANTE TRANSVERSALE $M_{xy}$ DE L'AIMANTATION TISSULAIRE $M$ . ....	212
FIGURE 98. RELAXATION DE L'AIMANTATION TISSULAIRE.....	213
FIGURE 99. RELAXATION LONGITUDINALE $T_1$ (A) ET TRANSVERSALE $T_2$ (B).....	213

# Liste des tableaux

TABLEAU 1. REPARTITION DES IMAGES EN FONCTION DU CONTROLE QUALITE VISUEL. ....	107
TABLEAU 2. REPARTITION DE L'ECHANTILLON DE L'ANALYSE LONGITUDINALE MULTIMODALE AVEC LES SUJETS DE PARIS ET DE DRESDE. ....	142
TABLEAU 3. REPARTITION DE L'ECHANTILLON DE L'ANALYSE LONGITUDINALE DES TRAJECTOIRES AVEC LES SUJETS PARISIENS. ....	142
TABLEAU 4. INTERACTIONS PDS-PAR-SEXE DANS LES ANALYSES LINEAIRES A EFFETS MIXTES SUR LES DONNEES D'IMAGERIE. LA MACROSTRUCTURE MONTRE DES INTERACTIONS SIGNIFICATIVES COMPAREE A LA MICROSTRUCTURE. ....	145
TABLEAU 5. INTERACTIONS PDS-PAR-SEXE DANS LES ANALYSES LINEAIRES A EFFETS MIXTES SUR LES REGIONS SPECIFIQUES DE SUBSTANCE GRISE DU SYSTEME LIMBIQUES. ....	153
TABLEAU 6. INTERACTIONS SEXE-PAR-PDS DANS LES MODELES LINEAIRES A EFFETS MIXTES SUR LES REGIONS D'INTERET. UNIQUEMENT LE CINGULUM MONTRE UNE INTERACTION SIGNIFICATIVE DANS LA FA. ....	156
TABLEAU 7. INTERACTIONS SEXE-PAR-PDS DANS LES MODELES LINEAIRES A EFFETS MIXTES SUR LES REGIONS D'INTERET. UNIQUEMENT LE CINGULUM MONTRE UNE INTERACTION SIGNIFICATIVE DANS LA FA. ....	157
TABLEAU 8. INTERACTIONS SEXE-PAR-PDS SUR LES DIAGNOSTICS DU DAWBA. AUCUN DIAGNOSTIC NE MONTRE D'INTERACTION SIGNIFICATIVE. ....	165
TABLEAU 9. INTERACTIONS SEXE-PAR-PDS SUR LES VARIABLES DU SDQ. AUCUNE VARIABLE NE MONTRE D'INTERACTION SIGNIFICATIVE. ....	166
TABLEAU 10 INTERACTIONS SEXE-PAR-PDS SUR LES VARIABLES YSI. LES CARACTERES ET LES ATTRIBUTS POSITIFS MONTRENT D'INTERACTION SIGNIFICATIVE. ....	167
TABLEAU 11. REGRESSIONS ENTRE LES MESURES DE LA REGULATION EMOTIONNELLE POSITIVE ET NEGATIVE .....	168
TABLEAU 12. PROPRIETES DE RELAXATION SELON LA COMPOSITION DE CHAQUE TISSU A 3T (STANISZ ET AL. 2005).....	214
TABLEAU 13. PONDERATION DES IMAGES EN FONCTION DES PARAMETRES TE ET TR.....	215

Article soumis à Cerebral Cortex

**Sex effects on structural maturation of the limbic system  
and outcomes on emotional regulation during adolescence.**

Journal:	<i>Cerebral Cortex</i>
Manuscript ID	CerCor-2018-00165
Manuscript Type:	Original Articles
Date Submitted by the Author:	13-Feb-2018
Complete List of Authors:	<p>Bezivin Frere, Pauline; UMR 1000, Research unit NeuroImaging and Psychiatry, Inserm, Paris Sud University-Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Bâtiment 660</p> <p>Vetter, Nora ; Technische Universität Dresden, Department of Psychiatry and Neuroimaging Center</p> <p>Artiges, Eric; UMR 1000, Research unit NeuroImaging and Psychiatry, Inserm, Paris Sud University-Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Bâtiment 660 ; Groupe Hospitalier Nord Essonne, Psychiatry Department 91G16</p> <p>Filippi, Irina; UMR 1000, Research unit NeuroImaging and Psychiatry, Inserm, Paris Sud University-Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Bâtiment 660</p> <p>Miranda, Ruben; UMR 1000, Research unit NeuroImaging and Psychiatry, Inserm, Paris Sud University-Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Bâtiment 660</p> <p>Vulser, Hélène; UMR 1000, Research unit NeuroImaging and Psychiatry, Inserm, Paris Sud University-Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Bâtiment 660</p> <p>Paillère Martinot , Marie-Laure; UMR 1000, Research unit NeuroImaging and Psychiatry, Inserm, Paris Sud University-Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Bâtiment 660</p> <p>ziesch, veronika; Technische Universität Dresden, Department of Psychiatry and Neuroimaging Center</p> <p>J.Conrod , Patricia ; Universite de Montreal, Department of Psychiatry</p> <p>Cattrell, Anna; King's College, Institute of Psychiatry</p> <p>Walter, Henrik; Charité University Medicine, Department of Psychiatry and Psychotherapy</p> <p>Gallinat, Jürgen; University Hospital Hamburg-Eppendorf, Department of Psychiatry and Psychotherapy</p> <p>Bromberg, Uli; Universitaetsklinikum Hamburg, Eppendorf</p> <p>Rodehacke, Sarah; Technische Universität Dresden, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Section of Systems Neuroscience;</p> <p>Technische Universität Dresden, Department of Psychology, Neuroimaging Center</p> <p>Menningen, Eva; Technische Universität Dresden, Department of Psychiatry and Neuroimaging Center</p> <p>Frouin, Vincent; CEA, Neurospin</p> <p>Papadopoulos Orfanos, Dimitri; CEA, Neurospin</p>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

	Stringaris, Argyris; NIH, NIMH Penttilä, Jani; Psychosocial Services Adolescent Outpatient Clinic Kauppakatu 14, Department of Social and Health Care van Noort, Betteke; Charité - Universitaetsmedizin Berlin, Department of Child and Adolescent Psychiatry Psychosomatics and Psychotherapy Grimmer, Yvonne; Central Institute of Mental Health, Child and Adolescent Psychiatry Schumann, Gunter; King's College, Institute of Psychiatry Smolka, Michael; Technische Universität, Psychiatry Martinot, Jean-Luc; UMR 1000, Research unit NeuroImaging and Psychiatry, Inserm, Paris Sud University-Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Bâtiment 660 Lemaître, Hervé; UMR 1000, Research unit NeuroImaging and Psychiatry, Inserm, Paris Sud University-Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Bâtiment 660
Keywords:	longitudinal, normal development, voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging, puberty

SCHOLARONE™  
Manuscripts

Peer Review

**Sex effects on structural maturation of the limbic system and outcomes on emotional regulation during adolescence.**

Pauline Bezivin Frere<sup>1</sup>, Nora C. Vetter<sup>2</sup>, Eric Artiges<sup>1, 3</sup>, Irina Filippi<sup>1</sup>, Rubén Miranda<sup>1</sup>, Hélène Vulser<sup>1</sup>, Marie-Laure Paillère-Martinot<sup>1</sup>, Veronika Ziesch<sup>2</sup>, Patricia Conrod<sup>4, 5</sup>, Anna Cattrell<sup>4</sup>, Henrik Walter<sup>6</sup>, Jurgen Gallinat<sup>6</sup>, Uli Bromberg<sup>7</sup>, Sarah Rodehacke<sup>2</sup>, Eva Menningen<sup>2</sup>, Vincent Frouin<sup>8</sup>, Dimitri Papadopoulos-Orfanos<sup>8</sup>, Argyris Stringaris<sup>9</sup>, Jani Penttilä<sup>10</sup>, Betteke van Noort<sup>6</sup>, Yvonne Grimmer<sup>11</sup>, the Imagen consortium<sup>12</sup>, Gunter Schumann<sup>3</sup>, Michael N. Smolka<sup>2</sup>, Jean-Luc Martinot<sup>1</sup>, Hervé Lemaître<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Inserm, UMR 1000, Research unit NeuroImaging and Psychiatry, Paris Sud University-Paris Saclay University, Paris Descartes University, Digiteo Labs, Bâtiment 660, Gif-sur-Yvette, France

<sup>2</sup> Department of Psychiatry and Neuroimaging Center, Technische Universität Dresden, Germany

<sup>3</sup> Groupe Hospitalier Nord Essonne, Psychiatry Department 91G16, Orsay, France

<sup>4</sup> Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, United Kingdom

<sup>5</sup> Department of Psychiatry, Université de Montreal, CHU Ste Justine Hospital, 175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC H3T 1C4, Canada

<sup>6</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Charité Mitte, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>7</sup> University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>8</sup> Neurospin, Commissariat à l'Energie Atomique, CEA-Saclay Center, Gif-sur-Yvette, Paris, France

<sup>9</sup> National Institute of Mental Health / NIH, 15K North Drive, Bethesda MD, 20892, USA

1  
2  
3 <sup>10</sup> Department of Social and Health Care, Psychosocial Services Adolescent Outpatient Clinic  
4  
5 Kauppakatu 14, Lahti, Finland  
6

7  
8 <sup>11</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental  
9  
10 Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany  
11

12 <sup>12</sup> [www.imagen-europe.com](http://www.imagen-europe.com)  
13  
14

15 Corresponding author: Dr. Hervé Lemaître, Digiteo Labs, Bâtiment 660, Rue Noetzlin, 91190  
16

17 Gif-sur-Yvette, France; e-mail: [herve.lemaitre@u-psud.fr](mailto:herve.lemaitre@u-psud.fr); telephone number: +331 69 15 44 51  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Abstract

Though adolescence is a time of emerging sex differences in emotions, sex-related differences in the anatomy of the maturing brain has been under-explored over this period. The aim of this study was to investigate whether puberty and sexual differentiation in brain maturation could explain emotional differences between girls and boys during adolescence. We adapted a dedicated longitudinal pipeline to process structural and diffusion images from 335 typically developing adolescents between 14 and 16 years. We used voxel-based and Regions of Interests approaches to explore sex and puberty effects on brain and behavioral changes during adolescence. Sexual differences in brain maturation were characterized by amygdala and hippocampus volumes increase in boys and decrease in girls. These changes were mediating the sexual differences in positive emotional regulation as illustrated by positive personality traits increase in boys and decrease in girls. Moreover, the differential maturation rates between the limbic system and the prefrontal cortex highlighted the delayed maturation in boys compared to girls. This is the first study to show the sex effects on the differential cortico/subcortical maturation rates and the interaction between sex and puberty in the limbic system maturation related to positive personality traits, reported as being protective from emotional disorders.

**Keywords:** diffusion tensor imaging, longitudinal, normal development, puberty, voxel-based morphometry

## Introduction

Adolescence is a critical period of gradual transition from childhood to adulthood (Spear 2000), which refers to the maturation of adult social and cognitive behaviors (Sisk and Foster 2004) and is characterized by important pubertal changes and the passage from immature child brain to adult brain. Adolescence is also a period of emerging sex differences such as brain and

1  
2  
3 behavioral sexual dimorphism. Puberty related to hormonal changes is partly responsible (Spear  
4  
5 2000) for brain and cognitive development (Blakemore et al. 2010). Although easy to quantify  
6  
7 and independent of sex, age alone accounts partly for pubertal age and for the differential  
8  
9 pubertal timing between boys and girls. According to these facts, rely on pubertal status rather  
10  
11 than age appears more adapted for studying sex and maturation processes during adolescence.  
12  
13  
14

15 Sex effects on brain macrostructural maturation as studied with Magnetic Resonance Imaging  
16  
17 (MRI) has been described as a global grey matter (GM) volume peak reached earlier in girls  
18  
19 followed by a steeper GM volume decrease rate compared to boys (Lenroot et al. 2007) on a  
20  
21 classical inverted U-shape maturation curve (Giedd et al. 1999; Aubert-Broche et al. 2013).  
22  
23 Furthermore, global white matter (WM) volume follows a steeper linear WM volume increase in  
24  
25 boys as compared to girls. Additionally, the sexual dimorphism of white matter microstructure  
26  
27 investigated with Diffusion Tensor Imaging (DTI) draw less consistent findings (Tamnes et al.,  
28  
29 2017). Some studies reported sex differences in WM microstructure maturation (Schmithorst et  
30  
31 al. 2008; Herting et al. 2012; Wang et al. 2012; Simmonds et al. 2014; Seunarine et al. 2016)  
32  
33 while others studies have reported few or no significant sex-by-age interaction (Eluvathingal et  
34  
35 al. 2007; Bava et al. 2010; Giorgio et al. 2010). Regional patterns of sexual dimorphism in  
36  
37 macrostructural maturation trajectories have also been reported, notably in the limbic system with  
38  
39 the amygdala, the hippocampus and the prefrontal cortex where girls showed an early  
40  
41 maturational peak as compared to boys (Goddings et al. 2014).  
42  
43  
44  
45  
46  
47

48 Affective disorders are also part of the sexual dimorphism with approximately 2:1  
49  
50 female:male prevalence ratio during adolescence (Angold et al. 1998, 1999; Angold and Costello  
51  
52 2006). Previously cited limbic regions had been implicated in the so-called “developmental  
53  
54 mismatch hypothesis” proposing that the subcortical structures maturing earlier than the cortical  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 structures was leading to the stereotypical adolescent behavior (Mills et al. 2014). Simmonds et  
4 al. (Simmonds et al. 2014) found that fronto-temporal and limbic connections (uncinate  
5 fasciculus, superior longitudinal fasciculus and cingulum) mature later than most white matter  
6 bundles which matures during childhood. In the case of the limbic system, this maturational  
7 mismatch could be related to the increase emotional reactivity and sensitivity, and thereby to an  
8 increase risk for affective disorders during adolescence compared to childhood (Casey et al.  
9 2008).

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20 Research on emotion dysregulation during adolescence has given a large prominence to the  
21 emotional symptomatology (i.e. depression, bipolar disorder, and anxiety disorder) but less to  
22 positive personality traits (e.g. generosity, reliability, good sense of humour) that are related to  
23 the adolescent's well-being (Gillham et al. 2011) and may be protective from emotional disorders  
24 (Vidal-Ribas et al. 2015). Once again, pubertal timing plays an important role in the emotional  
25 dysregulation with increased risks when girls mature too early or when boys mature too late  
26 (Graber 2013a).

27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37 In the literature, most of the results on sex differences in brain maturation during adolescence  
38 were based on cross-sectional study designs with large samples or large age range (Koolschijn  
39 and Crone 2013; Satterthwaite et al. 2014; Menzies et al. 2015). Although informative, cross-  
40 sectional studies are limited because they can only provide estimated and not individual  
41 trajectories. The existing longitudinal studies neither included large sample size (Bava et al.  
42 2010; Giorgio et al. 2010; Dennison et al. 2013) nor had a large age range, nor focused on sexual  
43 dimorphism because of the non sex parity of their sample (Bava et al. 2010; Giorgio et al. 2010;  
44 Lebel and Beaulieu 2011; Dennison et al. 2013; Wierenga et al. 2014).

1  
2  
3 For these reasons, this study investigated the sex and puberty effects on brain and behavioral  
4 changes during adolescence by – 1. taking advantage of a longitudinal design study of a large  
5 sample of adolescents between 14 and 16 years old with two time-points and a dedicated  
6 longitudinal preprocessing methodology (Ashburner and Ridgway 2013) – 2. looking at the  
7 sexual dimorphism of the brain maturation with a multimodal neuroimaging approach focusing  
8 on grey and white matter using whole brain and specific limbic system regions of interest  
9 analyses - 3. linking during puberty the sexual maturation dimorphism of the limbic system to the  
10 emotional dysregulation using psychopathological measures related to affective disorders and  
11 also personality traits that may constitute vulnerability factors. We hypothesized that boys and  
12 girls would have a different developmental mismatch in grey matter regions and white matter  
13 bundles of the limbic system, and that this differential maturation would be in return related to  
14 sex differences on emotion regulation and psychopathology during adolescence.  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30

## 31 **Material and Methods**

### 32 *Participants*

33  
34  
35  
36 Longitudinal datasets from three hundred and thirty-five adolescents (175 females; 160 males)  
37 were drawn from the Imagen database, a larger sample recruited in eight European cities at the  
38 age of 14. Two sites (138 and 197 subjects from Dresden and Paris respectively) conducted a  
39 MRI exam at both 14 and 16 years old in addition to questionnaires and neuropsychological  
40 battery tests at both times. Written informed consent and assent had been given by both parents  
41 and participants. The study had been approved by the local ethic committees. A detailed  
42 description of recruitment and assessment procedures, and exclusion and inclusion criteria has  
43 been published (Schumann et al. 2010). Notably, any obvious psychopathology (e.g. bipolar  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 disorder, schizophrenia, or major neuro-developmental disorders) constituted non-inclusion  
4  
5 criteria.  
6  
7

### 8 ***Behavioral data***

9

10 The pubertal stage was assessed with the Puberty Development Scale (PDS; (Petersen et al.  
11 1988)), a measure of physical development with separate items for males and females.  
12  
13 Questionnaires are adapted for each sex, such as menarche in females and voice changes in  
14  
15 males. Substance use was reported using the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT).  
16  
17  
18

19  
20 The adolescent psychiatric symptoms and their psychosocial impact were assessed with the  
21  
22 Development and Well-Being Assessment (DAWBA, [www.dawba.com](http://www.dawba.com)), a self-administered  
23  
24 diagnostic questionnaire consisting of open and closed questions (Goodman et al. 2000). The  
25  
26 DAWBA generates probabilities of having DSM-IV diagnoses that are subsequently validated by  
27  
28 experienced clinicians from the IMAGEN consortium. Diagnoses from affective disorders (e.g.  
29  
30 anxiety, depression bands) were tested here.  
31  
32  
33

34  
35 Specifically, The Youth Strengths Inventory (YSI), within the DAWBA, asks about  
36  
37 adolescent's positive attributes. The first part of the questionnaire is dedicated to "positive  
38  
39 characteristics" (e.g. how generous, affectionate, caring he is) with 8 items. The second part of  
40  
41 the questionnaire requests about "positive actions" that please others or things that the adolescent  
42  
43 is proud of in 11 items (e.g. how good at sport, well behaved, polite he is proud of). Each item is  
44  
45 scored on a three-point Likert scale (0: no, 1: a little, 2: a lot). Summing the score of each item  
46  
47 per part generates 2 variables, positive characteristics (from 0 to 16) and positive actions (from 0  
48  
49 to 22). The sum of these 2 variables generates the global variable "total positive attributes" (from  
50  
51 0 to 38).  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), a self-reported questionnaire (Goodman  
4 et al. 2003) generates a total difficulties score (reflecting emotional problems, conduct problems,  
5 hyperactivity and peer problems). Internalizing (i.e., anxious and depressive) and externalizing  
6 (i.e., aggressive and hyperactive) behaviors (Achenbach 1992) can be measured with the SDQ.  
7  
8 Externalizing score is obtained by summing conduct problems score and hyperactivity score;  
9  
10 internalizing score is obtained by summing emotional problems score and peer problems score,  
11  
12 each scale being ranged from 0 to 20.  
13  
14  
15  
16  
17  
18

### 19 ***Imaging acquisitions***

20 All subjects underwent imaging exams on a SIEMENS Trio 3T scanner, including an  
21 anatomical and a diffusion sequences. All exams were assessed by a clinical neuroradiologist for  
22 structural abnormalities.  
23  
24  
25  
26  
27  
28

29 **T1-weighted imaging.** High-resolution T1-weighted images were collected using a  
30 magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo (MPRAGE) sequence [Paris: repetition  
31 time (TR) = 2300 ms, echo time (TE) = 2.93 ms, inversion time (TI) = 900 ms, voxel size =  
32 1.1×1.1×1.1 mm, flip angle = 9°; matrix size = 256x256x160 mm; Dresdren: TR=1900 ms,  
33 TE=2.26 ms, TI=900 ms, voxel size=1.0×1.0×1.0 mm, flip angle=9°; matrix size = 256x256x176  
34 mm].  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43

44 **Diffusion Tensor imaging.** The diffusion tensor images (DTI) were acquired using an Echo  
45 Planar imaging sequence (4 b-value=0 s/mm<sup>2</sup> and 32 diffusion encoding directions with b-  
46 value=1300 s/mm<sup>2</sup>; 60 oblique-axial slices (angulated parallel to the AC/PC line); echo time ≈  
47 104 ms; 128x128 matrix; field of view 307x307mm; voxel size 2.4 x 2.4 x 2.4 mm).  
48  
49  
50  
51  
52

### 53 ***Image processing***

54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 **T1-weighted images.** To correct for differences of neck rotation between each subject's  
4 acquisitions, all images were roughly realigned and cropped bellow the cerebellum. Then, intra-  
5 subject registration was performed using SPM12's Longitudinal Registration Toolbox (Ashburner  
6 and Ridgway 2013) involving combining rigid-body registration, intensity inhomogeneity  
7 correction, and non-linear diffeomorphic registration. This step generates the subject's mid-point  
8 image between 14 and 16 years, the maps of the Jacobian determinants and the deformation fields  
9 estimated from each time-point scan to the mid-point image. The subject's mid-point image was  
10 segmented into grey and white matter with SPM12's Segmentation Toolbox with tissue priors  
11 simulated at 15 years using TOM8 toolbox (<http://www.neuro.uni-jena.de/software/tom/>). Grey  
12 and white matter maps of the mid-point image were modulated by the Jacobian determinants of  
13 each time-point. All grey and white matter maps of the mid-point images were spatially  
14 normalized to the standard space of the Montreal Neurological institute (MNI) using the  
15 DARTEL nonlinear image registration procedure. This step involves the iterative creation of their  
16 representative template and the extraction of the deformation fields from each image to the  
17 aforementioned template. The deformation fields obtained were then applied to the modulated  
18 grey and white matter maps preserving the regional amount of signal. Finally, modulated  
19 normalized maps of grey and white matters were smoothed with an 8 mm full width at half  
20 maximum (FWHM) Gaussian kernel. Global GM, WM and cerebrospinal fluid (CSF) volumes  
21 were computed for each participant. Total intracranial volume (TIV) was defined by summing  
22 GM, WM and CSF volumes. Volumes were extracted from the amygdala, the hippocampus and  
23 the prefrontal cortex such as defined by Mills et al. (Mills et al. 2014) using WFU PickAtlas  
24 (SPM toolbox; <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>).

25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 **DTI.** Diffusion data preprocessing was performed using FMRIB Diffusion Toolbox (FDT) in  
4 FMRIB Software Library (FSL) ([www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)) and consisted of affine registration to  
5 the first  $b=0$  image for head motion and eddy currents correction, brain extraction using the Brain  
6 Extraction Tool (BET), and voxel-wise diffusion tensor fitting to obtain images of fractional  
7 anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), Axial Diffusivity (AD) and Radial Diffusivity (RD). FA  
8 maps were coregistered to the corresponding native white matter maps derived from the T1-  
9 weighted image preprocessing. Then, the coregistered images were normalized into the standard  
10 space by applying successively the intra-subject (longitudinal) and inter-subject (DARTEL)  
11 registrations done during T1-weighted image preprocessing. Additional processing was  
12 performed using FSL's Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) toolbox (Smith et al. 2006).  
13 Normalized FA maps were eroded and mean FA image created and thinned to obtain a mean FA  
14 skeleton, which represents the centers of all tracts common to all subject. This skeleton was then  
15 thresholded to  $FA > 0.2$  to keep only the main tracts. Each subject's FA, MD, AD and RD data  
16 were then projected onto the skeleton and the resulting data fed into voxel-wise statistics. Global  
17 FA, MD, AD and RD values have been extracted for each participant. FA, MD, AD and RD were  
18 extracted from the cingulum and uncinate using the Johns Hopkins University (JHU)  
19 tractography atlas from FSL.

### 20 21 22 *Statistics*

23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
Participants with bad image quality or failed processing of T1-weighted or diffusion images,  
as well as participants with invalid PDS or with any symptoms of alcohol misuse (AUDIT score  
> 6 for girls; AUDIT score > 7 for boys) were excluded (Supplementary Material 1).  
Consequently, our final sample was constituted of 156 subjects (84 girls).

1  
2  
3 **Voxel-Based Analyses.** Macrostructural whole-brain voxel wise analyses were carried out within  
4 the general linear model (GLM) framework using SPM12. Subject, center, TIV, sex, and sex-by-  
5 PDS interaction were included in a flexible factorial design. Analyses were performed on 312  
6 GM and WM images (i.e. 156 subjects) with an explicit mask thresholded at 0.2. At the voxel  
7 level, statistical significance was set at  $p < 0.05$  FWE (Family Wise Error) corrected for multiple  
8 comparisons. Cluster size was at least 50 voxels. Brain locations were reported as x, y and z  
9 coordinates in Montreal Neurological Institute (MNI) space. Microstructural whole-brain voxel  
10 wise comparisons on FA and MD maps were tested within a similar GLM framework using a  
11 randomization-based method within FSL (5,000 permutations) in the same sample as  
12 macrostructural analyses. AD and RD were compared when differences in FA values were  
13 observed. Subject, center, sex, and sex-by-PDS interaction were included in the design. Statistical  
14 thresholds were set at  $p < 0.05$  FWE corrected and Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE)  
15 corrected.

16  
17  
18  
19 **Other Analyses.** Extracted imaging values (global and regional grey and white matter volumes,  
20 and mean values of each DTI index: FA, MD, AD and RD) and behavioral data (DAWBA, SDQ,  
21 YSI variables) were analyzed using R Cran software (version 3.3.1 “Bug in Your Hair”  
22 (2016.06.21)). Sex-by-PDS related changes on longitudinal imaging and behavioral data were  
23 analyzed using linear mixed models with restricted maximum likelihood (REML), to account for  
24 the repeated measures on each individual (lme4 package, version 1.1-12). PDS, sex, and sex-by-  
25 PDS interaction were entered as fixed effects and subject and center as nested random effects.  
26 TIV was entered as confounding variable in macrostructural analyses.

27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
Causal mediation analyses were conducted to determine whether longitudinal changes in the GM  
or WM volumes, FA, MD, AD or RD indices within the ROI previously identified could mediate

1  
2  
3 the sex effects on longitudinal behavioral changes between 14 and 16. As prerequisite, mediation  
4 analyses were conducted only on behavioral questionnaires and ROI that have a significant sex-  
5 by-PDS interaction. The analyses were performed using a set of GLM to derive the mediation  
6 and direct effects from the total effect (mediation package, version 4.4.5). Behavioral changes  
7 (time 2 – time 1 divided by time 1) were entered as a dependent variable, and PDS difference  
8 (time 2 – time 1), sex, and PDS difference by sex interaction as independent variables within a  
9 regression model. Each ROI indices (time 2 – time 1 divided by time 1) was entered as a  
10 mediator variable, sex as the treatment of the mediation, and center as confounding variable. This  
11 mediation model was performed using 5,000 Monte Carlo draws for nonparametric bootstrap. In  
12 causal mediation analysis, a significant mediating effect is defined as a 95% confidence interval  
13 that does not include 0.  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28

## 29 **Results**

### 30 *PDS, sex and psychometry*

31  
32  
33  
34 Within our sample of 156 subjects (84 girls and 72 boys) analyzed at both assessment times,  
35 girls had higher PDS scores than boys but not significant difference in age (Table 1).  
36  
37  
38  
39

40 The YSI questionnaire yielded sex-by-PDS interactions with total positive attributes ( $p = 0.08$ ,  
41 Table 2) and more specifically “positive characteristics” ( $p = 0.02$ ). Both “total positive  
42 attributes” and “positive characteristics” increased in boys whereas they decreased in girls  
43 between 14 and 16 years.  
44  
45  
46  
47  
48

49 No sex-by-PDS interaction was found in the SDQ or the DAWBA questionnaires  
50 (Supplementary Material 2).  
51  
52  
53

### 54 *Imaging*

55  
56  
57  
58  
59  
60

### **Global measures**

The global GM volume decreased from age 14 to age 16, with a steeper rate in girls compared to boys (Figure 1, Table 3). The global WM volume increased with a steeper rate in boys compared to girls. Global FA increase and global MD decrease were found for all subjects but no sex-by-PDS interaction.

### **Voxel-based and regional measures**

The voxel-wise sex-by-PDS interaction showed a significant steeper GM volume decrease in girls in the prefrontal cortex, caudate, putamen, thalamus, Heschl's gyrus and post-central gyrus, while boys had a significant steeper GM volume increase in the amygdala-hippocampal complex, precentral gyrus and parts of the occipital pole (Figure 2, Supplementary Material 3). A steeper WM volume increase was detected in boys compared to girls in most parts of the brain except in bilateral external capsule, where the volume decreased more in girls than in boys. No sex-by-PDS interaction was found in FA or MD.

ROI investigations of macrostructure confirmed sex-by-PDS interactions in amygdala, hippocampus and the prefrontal cortex, and concerning microstructure, we found sex-by-PDS interactions in the hippocampal part of the cingulum but with no significant change in boy or girls taken separately (Table 4). Boys displayed amygdala and hippocampus volumes increases and a prefrontal cortex volume low decrease whereas girls displayed amygdala and hippocampus volumes decreases and a prefrontal cortex volume low decrease.

### **Mediation analyses**

Mediation analyses showed that amygdala volume change accounted for 32.5% ( $p = 0.026$ ) and hippocampus volume change for 29.91% ( $p = 0.0168$ ) of the total effect between sex and positive characteristics change between 14 and 16 (Table 5). Amygdala and hippocampus

1  
2  
3 volumes increases in boys were related to positive characteristics increase, while amygdala and  
4  
5 hippocampus volumes decreases in girls were related to positive characteristics decrease.  
6  
7

8 Mediation analyses showed that amygdala volume change accounted for 79.90% ( $p = 0.058$ )  
9  
10 and hippocampus volume change for 74.46% ( $p = 0.0768$ ) of the total effect between sex and  
11  
12 total positive attributes change between 14 and 16 (Table 5). Amygdala and hippocampus  
13  
14 volumes increases in boys were related with total positive attributes increase, while amygdala and  
15  
16 hippocampus volumes decreases in girls were related with positive attributes decrease.  
17  
18

19  
20 No mediation effect of PFC or microstructural variables was found with YSI scores.  
21  
22

## 23 **Discussion**

24  
25  
26 Sexual dimorphism of the brain maturation was identified in global GM and WM volumes and  
27  
28 in regions of the amygdalo-hippocampal complex using a longitudinal multimodal neuroimaging  
29  
30 approach in adolescents between 14 and 16 years. In contrast, no sexual dimorphism of the  
31  
32 microstructure maturation was detected. Additionally, sexual dimorphism of the emotional  
33  
34 regulation was reported in the positive personality traits and was related to the maturation of  
35  
36 regions of the limbic system.  
37  
38

39  
40  
41 The sex effects on the adolescent's positive characteristics changes, that are a subscale of the  
42  
43 positive personality traits scale, were identified to mediate the sex effects on the hippocampus  
44  
45 and amygdala maturation. Positive attributes are meant to gather (1) positive characteristics (e.g.  
46  
47 how the adolescent feels generous, affectionate, caring, social, easy-going) and (2) positive  
48  
49 actions (e.g. how the adolescent is proud to be good at sport, well behaved, polite, helpful at  
50  
51 home). Globally, they are positively and closely related to current levels of adolescent's well-  
52  
53 being (Gillham et al. 2011). Positive characteristics are assimilated to personality strengths that  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 promote connections to other people which increase positive affect, suggesting that interpersonal  
4 interactions play an important role in the protection from depression (Peterson and Seligman  
5 2004; Gillham et al. 2011). In our sample, the “positive characteristics” correlated negatively  
6 with internalizing, externalizing and total difficulties scores (see Supplemental material 4).  
7 Externalizing behaviors describe disruptive and dysregulated behaviors such as hyperactivity or  
8 impulsivity whereas internalizing problems involve disturbances in emotion or mood (Graber  
9 2013b; Perle et al. 2013; Yong et al. 2014). In this context, positive personality traits may  
10 contribute to a decreased risk of developing emotional disorders during early adulthood, as  
11 demonstrated by (Bromley et al. 2006; Vidal-Ribas et al. 2015). The mediation by the amygdalo-  
12 hippocampal complex, limbic structures largely involved in the emotional regulation processing,  
13 has to be put in the light of the sex-related differences on the maturation of these regions  
14 (Davidson et al. 2002; Giedd 2004; Goddings et al. 2014). In normal development, the amygdala  
15 and hippocampus continued to increase in volume during puberty in both boys and girls with  
16 differential trajectories (Goddings et al. 2014). Differences in the progression of brain structure  
17 could lead to important psychiatric disorders in post-adolescence, which prevalence is notable  
18 during this period (Paus et al. 2008; Lebel and Beaulieu 2011). For example, variations of  
19 amygdala and hippocampus have been involved in affective disorders, where volumes decreases  
20 were demonstrated in patients with emotional symptomatology compared to controls (Blumberg  
21 HP et al. 2003; Rajmohan and Mohandas 2007). In summary, emotion dysregulation leading to  
22 emotional disorders is related to limbic system maturation, in particular amygdala and  
23 hippocampus changes during adolescence. According to our results, girls appear to be more  
24 sensitive to emotional disorders via positive personality traits and limbic structures volumes  
25 decreases, suggesting that a faster and precocious maturation during adolescence reflects a  
26 vulnerable framework for emotional dysregulation in early adulthood. This confirms the  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 increased risks for psychopathology in early maturation in girls. Graber (2013a) extended this  
4 relation in boys maturing too early or too late, which presented elevated symptomatology of  
5 psychopathology. Otherwise, no sex-by-PDS interaction was detected, neither in the variables  
6 about affective disorders of the DAWBA questionnaire nor in the SDQ questionnaire. As only  
7 healthy adolescents were recruited in this study, the lack of pathological subjects might have  
8 decreased the statistical power of clinical variables to probe psychiatric dimensions.  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

17 Global trends in brain maturation were shown, with a global GM volume decrease and a  
18 global WM volume increase in macrostructure (Giedd et al. 1997), indication of synaptic pruning  
19 (Paus et al. 2008). In microstructure, a global mean FA increase and a global mean MD decrease  
20 were found, suggesting more organized fiber bundles (Schmithorst and Yuan 2010; Wang et al.  
21 2012).  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28

29 We confirmed the sexual dimorphism of brain maturation illustrated by a steeper global GM  
30 volume decrease in girls and a steeper global WM volume increase in boys (Giedd et al. 1997;  
31 Lenroot and Giedd 2010; Goddings et al. 2014). Regionally, the sexual dimorphism was also  
32 confirmed in some specific regions as limbic regions and prefrontal cortex. These regions  
33 highlighted a sexual differentiation in maturation rates, with differential decreasing trajectories in  
34 prefrontal cortex volumes in boys and girls whereas trajectories were opposite in the amygdalo-  
35 hippocampal complex. According to the dual systems model, the prefrontal cortex involved in  
36 cognitive control follows a protracted development whereas limbic regions involved in  
37 processing affect follow a more dynamic model (Gogtay et al. 2004; Casey et al. 2008; Mills et  
38 al. 2014). In addition to confirming the differentiation in maturation rates between cortical and  
39 subcortical structures across puberty, we demonstrated that the sex plays an important role upon  
40 this mismatch. Through this design, we illustrated the delayed maturation in boys. The sex effects  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 on the cortical/subcortical mismatch during maturation have to be brought in the context of the  
4 affective disorders's prevalence during adolescence where girls are more affected than boys  
5 (Casey et al. 2008). In this context, a delayed and protracted maturation appears to be protective  
6 from emotional disorders.  
7  
8  
9

10  
11  
12 No sex-by-PDS effect in the WM maturation between 14 and 16 was found, neither in whole  
13 brain nor limbic regions. Some studies have found sex-by-age interactions in FA from childhood  
14 to adulthood (Schmithorst et al. 2008; Lebel and Beaulieu 2011; Wang et al. 2012; Herting et al.  
15 2017). These longitudinal studies had smaller sample size (N=16 healthy participants in (Wang et  
16 al. 2012); N=22 adolescents in (Bava et al. 2010)) or larger age range (Lebel and Beaulieu 2011),  
17 while others were cross-sectional (Herting et al. 2012). With a longitudinal design on a large  
18 sample, our study should have the computational strength to detect such changes. However, we  
19 did use pubertal development scale instead of age, since it is more closely related to brain  
20 maturation and that our age range is too narrow (Bond et al., 2006). (Bond et al. 2006) Moreover,  
21 brain maturation can be separated in distinct phases with rapid growth in childhood, followed by  
22 a slowing of growth in early-middle adolescence and an acceleration of growth again in late  
23 adolescence/early adulthood (Simmonds et al. 2014). The limbic system appears to follow this  
24 pattern of maturation, with cingulum and uncinate undergoing substantial changes after  
25 adolescence (Lebel and Beaulieu 2011). This period of little change might account for the  
26 absence of significant a sexual dimorphism detected here on the WM maturation.  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46

47  
48 The longitudinal image processing and use of linear mixed-models specifically designed for  
49 repeated-measures constitute the main strengths of our study. Through the dedicated pipeline of  
50 SPM12, each subject was initially processed individually, taking account for its own changes  
51 before normalizing all subjects in the same space to compute statistics. In the first step of the  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 model all time-points were registered to some form of within-subject average image, in order to  
4 avoid introducing an asymmetric bias and to ensure all images undergo the same number of  
5 interpolations (Reuter et al. 2010, 2012; Reuter and Fischl 2011; Ashburner and Ridgway 2013).  
6  
7 This step is essential to guarantee the symmetry in the longitudinal processing. We were able to  
8 adapt our processing to diffusion images in order to adjust precisely both modalities in the same  
9 space. We used also appropriate statistical longitudinal models to take into account the  
10 dependence of repeated measurements within subject, and by doing so, providing increased  
11 statistical power reducing the confounding effect of between-subject variability (Bernal-Rusiel et  
12 al. 2013).  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

24 These findings should be seen in the light of several limitations. First, we ran all our analyses  
25 using the pubertal development scale (PDS). Although being a self-report measurement prompted  
26 to subjectivity and based on only 5 questions by sex, it still constitutes a suitable tool to measure  
27 the degree of puberty (Petersen et al. 1988; Dorn 2006). In our study, we did not measure the  
28 Tanner stage where a clinician examines the participant and evaluates the degree of puberty  
29 (Marshall and Tanner 1969, 1970). Reliable studies have concluded that despite its limitations,  
30 PDS remained useful and fundamental as predictors in assessing longitudinal changes within  
31 subjects, much more precise than age (Brooks-Gunn et al. 1987; Petersen et al. 1988; Herting et  
32 al. 2017). Moreover, using the PDS, our study showed that for the same age, girls have more  
33 advanced pubertal development than boys. This brought up a more pertinent way to interpret our  
34 results on brain maturation than with age only.  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

50 In a second point, the current study had only two measures per subject, allowing for only a  
51 linear model to be examined as an estimate of change within a single individual (Herting et al.  
52 2017). The two visits were close in time with a 2-year interval, necessary to detect subtle changes  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 during puberty but maybe quite too narrow in view of changes during this period. Changes in  
4 brain maturation do not follow a linear curve; additional time points will allow the testing of non-  
5 linear slopes at the individual level and to detect medium effects of puberty.  
6  
7  
8

9  
10 The third limitation of this study is the use of Youth Strength Inventory questionnaire to study  
11 positive personality traits. Although part of the DAWBA, this questionnaire is often overlooked  
12 and not studied in the literature for symptomatology. Indeed, it is interesting that positive  
13 personality traits mirrors emotional symptomatology in a study on healthy adolescents. Although  
14 being a self-report evaluation instead of a clinical measurement, it is, to our knowledge and  
15 available data, the only scale currently existing to measure positive personality traits subjectively.  
16  
17 As an unexpected finding, externalizing and internalizing disorders and diagnoses scores of the  
18 DAWBA didn't show any interaction between sex and puberty but correlated negatively with the  
19 positive personality traits. This should be confirmed in future studies.  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30

31 We demonstrated that the vulnerability of emotional disorders could be explained by the  
32 mismatch of maturation rates of cortico/subcortical regions between sexes across puberty. The  
33 delayed brain maturation in boys compared to girls showed to be related with positive personality  
34 traits changes. These findings support that, beyond age, sex and puberty effects contribute to  
35 neurodevelopmental trajectories and emotional regulation in girls and boys during adolescence.  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42

### 43 **Acknowledgments**

44  
45  
46 This work received support from the European Union-funded FP6 Integrated Project IMAGEN  
47 (LSHMCT-2007-037286), the French funding agency ANR (ANR-12-SAMA-0004), an Eranet-  
48 Neuron grant (project AF12-NEUR0008-1-WN2NA) and the Fondation de France (2012-  
49 00033703), the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM; DPA20140629802;  
50 DPP20151033945), the Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC Neurodon 2015), the  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Fondation de l'Avenir, the Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF Grants  
4 01EV0711 and 01EE1406B), and the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG SFB 940/1 and  
5 SFB 940/2). PBF was supported by a doctoral fellowship from the Fondation de France (2014-  
6 0052246).  
7  
8  
9  
10  
11

12  
13 Correspondence to Dr. Hervé Lemaître, Digiteo Labs, Bâtiment 660, Rue Noetzlin, 91190 Gif-  
14 sur-Yvette, France ; e-mail : [herve.lemaitre@u-psud.fr](mailto:herve.lemaitre@u-psud.fr)  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

For Peer Review

## References

Achenbach T. 1992. Manual for the Child Behavior Checklist/2-3 and 1992 Profile. Burlington: VT: University of Vermont Department of Psychiatry.

Angold A, Costello EJ. 2006. Puberty and Depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 15:919–937.

Angold A, Costello EJ, Erkanli A, Worthman CM. 1999. Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychol Med.* 29:1043–1053.

Angold A, Costello EJ, Worthman CM. 1998. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychol Med.* 28:51–61.

Ashburner J, Ridgway GR. 2013. Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Brain Imaging Methods.* 6:197.

Aubert-Broche B, Fonov VS, García-Lorenzo D, Mouiha A, Guizard N, Coupé P, Eskildsen SF, Collins DL. 2013. A new method for structural volume analysis of longitudinal brain MRI data and its application in studying the growth trajectories of anatomical brain structures in childhood. *NeuroImage.* 82:393–402.

Bava S, Thayer R, Jacobus J, Ward M, Jernigan TL, Tapert SF. 2010. Longitudinal characterization of white matter maturation during adolescence. *Brain Res.* 1327:38–46.

Bernal-Rusiel JL, Greve DN, Reuter M, Fischl B, Sabuncu MR. 2013. Statistical Analysis of Longitudinal Neuroimage Data with Linear Mixed Effects Models. *NeuroImage.* 0:249–260.

Blakemore S-J, Burnett S, Dahl RE. 2010. The Role of Puberty in the Developing Adolescent Brain. *Hum Brain Mapp.* 31:926–933.

1  
2  
3 Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, et al. 2003. Amygdala and hippocampal volumes in  
4 adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 60:1201–1208.  
5  
6

7  
8 Bond L, Clements J, Bertalli N, Evans-Whipp T, McMorris BJ, Patton GC, Toumbourou JW,  
9 Catalano RF. 2006. A comparison of self-reported puberty using the Pubertal Development Scale  
10 and the Sexual Maturation Scale in a school-based epidemiologic survey. *J Adolesc*. 29:709–720.  
11  
12  
13

14  
15 Bromley E, Johnson JG, Cohen P. 2006. Personality strengths in adolescence and decreased risk  
16 of developing mental health problems in early adulthood. *Compr Psychiatry*. 47:315–324.  
17  
18

19  
20 Brooks-Gunn J, Warren M, Rosso J, Gargiulo J. 1987. Validity of self-report measures of girls'  
21 pubertal status. *Child Dev*.  
22  
23

24  
25 Casey BJ, Jones RM, Hare TA. 2008. The Adolescent Brain. *Ann N Y Acad Sci*. 1124:111–126.  
26  
27

28  
29 Davidson R, Lewis D, Alloy LB, Amaral DG, Bush G, Cohen J, Drevets WC, Farah M, Kagan J,  
30 McClelland J, Nolen-Hoeksema S, Peterson B. 2002. Neural and behavioral substrates of mood  
31 and mood regulation. - PubMed - NCBI [WWW Document]. URL [https://www.ncbi.nlm.nih-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/12361665)  
32 [gov.gate2.inist.fr/pubmed/12361665](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/12361665)  
33  
34  
35  
36  
37

38  
39 Dennison M, Whittle S, Yücel M, Vijayakumar N, Kline A, Simmons J, Allen NB. 2013.  
40 Mapping subcortical brain maturation during adolescence: evidence of hemisphere- and sex-  
41 specific longitudinal changes. *Dev Sci*. 16:772–791.  
42  
43  
44

45  
46 Dorn LD. 2006. Measuring Puberty. *J Adolesc Health*. 39:625–626.  
47  
48

49  
50 Eluvathingal TJ, Hasan KM, Kramer L, Fletcher JM, Ewing-Cobbs L. 2007. Quantitative  
51 Diffusion Tensor Tractography of Association and Projection Fibers in Normally Developing  
52 Children and Adolescents. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 17:2760–2768.  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Giedd JN. 2004. Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Ann N Y*  
4 *Acad Sci.* 1021:77–85.

5  
6  
7  
8 Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC,  
9 Rapoport JL. 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI  
10 study. *Nat Neurosci.* 2:861–863.

11  
12  
13  
14  
15 Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Rapoport JL. 1997. Sexual dimorphism of  
16 the developing human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 21:1185–1201.

17  
18  
19  
20  
21 Gillham J, Adams-Deutsch Z, Werner J, Reivich K, Coulter-Heindl V, Linkins M, Winder B,  
22 Peterson C, Park N, Abenavoli R, Contero A, Seligman MEP. 2011. Character strengths predict  
23 subjective well-being during adolescence. *J Posit Psychol.* 6:31–44.

24  
25  
26  
27  
28 Giorgio A, Watkins KE, Chadwick M, James S, Winmill L, Douaud G, De Stefano N, Matthews  
29 PM, Smith SM, Johansen-Berg H, James AC. 2010. Longitudinal changes in grey and white  
30 matter during adolescence. *NeuroImage.* 49:94–103.

31  
32  
33  
34  
35 Goddings A-L, Mills KL, Clasen LS, Giedd JN, Viner RM, Blakemore S-J. 2014. The influence  
36 of puberty on subcortical brain development. *NeuroImage.* 88:242–251.

37  
38  
39  
40  
41 Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF, Herman DH,  
42 Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. 2004. Dynamic mapping of human cortical  
43 development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:8174–  
44 8179.

45  
46  
47  
48  
49  
50  
51 Goodman R, Ford T, Richards H, Gatward R, Meltzer H. 2000. The Development and Well-  
52 Being Assessment: Description and Initial Validation of an Integrated Assessment of Child and  
53 Adolescent Psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* 41:645–655.

1  
2  
3 Goodman R, Meltzer H, Bailey V. 2003. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot  
4 study on the validity of the self-report version. *Int Rev Psychiatry*. 15:173–177.  
5  
6

7  
8 Graber JA. 2013a. Pubertal timing and the development of psychopathology in adolescence and  
9 beyond. *Horm Behav*. 64:262–269.  
10  
11

12  
13 Graber JA. 2013b. Internalizing Problems during Adolescence. In: Lerner RM,, Steinberg L,  
14 editors. *Handbook of Adolescent Psychology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. p.  
15 587–626.  
16  
17  
18

19  
20  
21 Herting MM, Kim R, Uban KA, Kan E, Binley A, Sowell ER. 2017. Longitudinal changes in  
22 pubertal maturation and white matter microstructure. *Psychoneuroendocrinology*. 81:70–79.  
23  
24

25  
26 Herting MM, Maxwell EC, Irvine C, Nagel BJ. 2012. The impact of sex, puberty, and hormones  
27 on white matter microstructure in adolescents. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 22:1979–1992.  
28  
29

30  
31 Koolschijn PCMP, Crone EA. 2013. Sex differences and structural brain maturation from  
32 childhood to early adulthood. *Dev Cogn Neurosci*. 5:106–118.  
33  
34

35  
36  
37 Lebel C, Beaulieu C. 2011. Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from  
38 Childhood into Adulthood. *J Neurosci*. 31:10937–10947.  
39  
40

41  
42 Lenroot RK, Giedd JN. 2010. Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn*. 72:46–55.  
43  
44

45 Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, Blumenthal JD,  
46 Lerch J, Zijdenbos AP, Evans AC, Thompson PM, Giedd JN. 2007. Sexual dimorphism of brain  
47 developmental trajectories during childhood and adolescence. *NeuroImage*. 36:1065–1073.  
48  
49

50  
51  
52 Marshall WA, Tanner JM. 1969. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis*  
53 *Child*. 44:291.  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Marshall WA, Tanner JM. 1970. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis*  
4  
5 *Child.* 45:13.  
6

7  
8 Menzies L, Goddings A-L, Whitaker KJ, Blakemore S-J, Viner RM. 2015. The effects of puberty  
9  
10 on white matter development in boys. *Dev Cogn Neurosci.* 11:116–128.  
11

12  
13 Mills KL, Goddings A-L, Clasen LS, Giedd JN, Blakemore S-J. 2014. The developmental  
14  
15 mismatch in structural brain maturation during adolescence. *Dev Neurosci.* 36:147–160.  
16

17  
18 Paus T, Keshavan M, Giedd JN. 2008. Why do many psychiatric disorders emerge during  
19  
20 adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 9:947–957.  
21

22  
23 Perle JG, Levine AB, Odland AP, Ketterer JL, Cannon MA, Marker CD. 2013. The Association  
24  
25 Between Internalizing Symptomology and Risky Behaviors. *J Child Adolesc Subst Abuse.* 22:1–  
26  
27 24.  
28  
29

30  
31 Petersen AC, Crockett L, Richards M, Boxer A. 1988. A self-report measure of pubertal status:  
32  
33 Reliability, validity, and initial norms. *J Youth Adolesc.* 17:117–133.  
34

35  
36 Peterson C, Seligman MEP. 2004. *Character Strengths and Virtues: A Handbook and*  
37  
38 *Classification.* American Psychological Association and Oxford University Press.  
39

40  
41 Rajmohan V, Mohandas E. 2007. The limbic system. *Indian J Psychiatry.* 49:132–139.  
42  
43

44  
45 Reuter M, Fischl B. 2011. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing.  
46  
47 *NeuroImage.* 57:19–21.  
48

49  
50 Reuter M, Rosas HD, Fischl B. 2010. Highly accurate inverse consistent registration: A robust  
51  
52 approach. *NeuroImage.* 53:1181–1196.  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD. 2012. Within-subject template estimation for unbiased  
4 longitudinal image analysis. *NeuroImage*. 61:1402–1418.  
5  
6

7  
8 Satterthwaite TD, Vandekar S, Wolf DH, Ruparel K, Roalf DR, Jackson C, Elliott MA, Bilker  
9 WB, Calkins ME, Prabhakaran K, Davatzikos C, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC. 2014. Sex  
10 Differences in the Effect of Puberty on Hippocampal Morphology. *J Am Acad Child Adolesc*  
11 *Psychiatry*. 53:341–350.e1.  
12  
13  
14  
15  
16

17  
18 Schmithorst VJ, Holland SK, Dardzinski BJ. 2008. Developmental differences in white matter  
19 architecture between boys and girls. *Hum Brain Mapp*. 29:696–710.  
20  
21  
22

23 Schmithorst VJ, Yuan W. 2010. White matter development during adolescence as shown by  
24 diffusion MRI. *Brain Cogn, Adolescent Brain Development: Current Themes and Future*  
25 *Directions*. 72:16–25.  
26  
27  
28  
29

30  
31 Schumann G, Loth E, Banaschewski T, Barbot A, Barker G, Büchel C, Conrod PJ, Dalley JW,  
32 Flor H, Gallinat J, Garavan H, Heinz A, Itterman B, Lathrop M, Mallik C, Mann K, Martinot J-L,  
33 Paus T, Poline J-B, Robbins TW, Rietschel M, Reed L, Smolka M, Spanagel R, Speiser C,  
34 Stephens DN, Ströhle A, Struve M, IMAGEN consortium. 2010. The IMAGEN study:  
35 reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol Psychiatry*.  
36 15:1128–1139.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44

45 Seunarine KK, Clayden JD, Jentschke S, Muñoz M, Cooper JM, Chadwick MJ, Banks T,  
46 Vargha-Khadem F, Clark CA. 2016. Sexual Dimorphism in White Matter Developmental  
47 Trajectories Using Tract-Based Spatial Statistics. *Brain Connect*. 6:37–47.  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Simmonds DJ, Hallquist MN, Asato M, Luna B. 2014. Developmental stages and sex differences  
4 of white matter and behavioral development through adolescence: A longitudinal diffusion tensor  
5 imaging (DTI) study. *NeuroImage*. 92:356–368.  
6  
7

8  
9  
10 Sisk CL, Foster DL. 2004. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci*. 7:1040–  
11 1047.  
12

13  
14  
15 Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE,  
16 Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ. 2006. Tract-based spatial statistics:  
17 voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*. 31:1487–1505.  
18  
19

20  
21  
22 Spear LP. 2000. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci*  
23 *Biobehav Rev*. 24:417–463.  
24  
25

26  
27  
28 Vidal-Ribas P, Goodman R, Stringaris A. 2015. Positive attributes in children and reduced risk of  
29 future psychopathology. *Br J Psychiatry*. 206:17–25.  
30  
31

32  
33  
34 Wang Y, Adamson C, Yuan W, Altaye M, Rajagopal A, Byars AW, Holland SK. 2012. Sex  
35 differences in white matter development during adolescence: A DTI study. *Brain Res*. 1478:1–15.  
36  
37

38  
39 Wierenga LM, Langen M, Oranje B, Durston S. 2014. Unique developmental trajectories of  
40 cortical thickness and surface area. *NeuroImage*. 87:120–126.  
41  
42

43  
44 Yong M, Fleming CB, McCarty CA, Catalano RF. 2014. Mediators of the Associations Between  
45 Externalizing Behaviors and Internalizing Symptoms in Late Childhood and Early Adolescence. *J*  
46 *Early Adolesc*. 34:967–1000.  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 **Tables**

4 *Table 1. Sample demographic repartition*

5  
6  
7  
8

	<b>Time-point</b>	<b>Girls (N = 84)</b>	<b>Boys (N = 72)</b>	<b>Total (N = 156)</b>	<b>P-value t-test</b>
<b>Pubertal Development Scale (Mean ± sd)</b>	Baseline	3.15 ± 0.47	2.55 ± 0.55	2.87 ± 0.59	2.62e <sup>-11</sup>
	Follow-up	3.70 ± 0.25	3.20 ± 0.40	3.47 ± 0.41	2.23 e <sup>-15</sup>
<b>Age in years (Mean ± sd)</b>	Baseline	14.43 ± 0.42	14.36 ± 0.41	14.40 ± 0.42	0.32
	Follow-up	16.70 ± 0.48	16.59 ± 0.53	16.65 ± 0.50	0.15

9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Table 2. Sex-by-PDS interactions in linear mixed effects models on psychometry data. Positive characteristics and total positive attributes show significant interactions with increases in boys and decreases in girls with puberty.

Task	Measure	Sex	Score change (per PDS point)	T-test (degree of freedom)	P-value	Interaction sex-by-PDS p-value
YSI	Positive characteristics	males	0.55	t(218.86) = 2.34	0.02	0.02
		females	-0.22	t(197.04) = -0.95	0.34	
	Positive actions	males	0.03	t(1.46) = 0.05	0.96	0.67
		females	-0.15	t(1.44) = 0.28	0.81	
	Total positive attributes	males	0.55	t(197.89) = 1.30	0.19	0.08
		females	-0.55	t(179.36) = -1.33	0.18	

YSI: Youth Strengths Inventory

Table 3. Sex-by-PDS interactions in linear mixed effects models on imaging data. Macrostructure shows significant interactions compared to microstructure.

Imaging	Global	Sex	Volume change per sex (cm <sup>3</sup> per PDS point)	T-test (degree of freedom)	P-value	Interaction sex-by-PDS p-value
VBM	GM	males	-1.73	t(1.34) = -1.36	0.36	3.15 e <sup>-10</sup>
		females	-8.31	t(1.39) = -6.47	0.05	
	WM	males	4.83	t(1.10) = 4.48	0.122	1.33 e <sup>-15</sup>
		females	0.91	t(1.03) = 0.84	0.55	
DTI	FA	males	4.47e <sup>-03</sup>	t(1.14) = 2.48	0.22	0.96
		females	4.44e <sup>-03</sup>	t(1.18) = 2.44	0.22	
	MD	males	-5.35e <sup>-06</sup>	t(2.84) = 6.36	0.01	0.37
		females	-4.14e <sup>-06</sup>	t(2.89) = -4.74	0.02	

Table 4. Sex-by-PDS interactions in linear mixed effects models on imaging ROI data. In macrostructure, amygdala, hippocampus and prefrontal cortex show significant interactions. In microstructure, only the cingulum shows significant interaction in FA.

Imaging	Global	Region	Sex	Volume change (per PDS point)	T-test (degree of freedom)	P-value	Interaction sex-by-PDS p-value
T1-w	GM	Amygdala	males	0.01	$t(123.78) = 5.45$	$2.65e^{-07}$	$8.49 e^{-11}$
			females	-0.08	$t(122.09) = -4.41$	$2.21e^{-05}$	
		Hippocampus	males	0.04	$t(14.32) = 8.86$	$3.45e^{-07}$	$1.58 e^{-14}$
			females	-0.01	$t(14.69) = -2.88$	0.01	
		Prefrontal cortex	males	-0.32	$t(1.93) = -2.22$	0.16	$3.07 e^{-07}$
			females	-1.12	$t(2.05) = -7.67$	0.01	
DTI	FA	uncinate	males	$1.27e^{-03}$	$t(1.94e^2) = 1.50$	0.14	0.14
			females	$5.50e^{-04}$	$t(1.78e^2) = -0.62$	0.53	
		cingulum	males	$6.72e^{-03}$	$t(1.32) = 2.90$	0.16	0.07
			females	$9.83e^{-03}$	$t(1.39) = 4.16$	0.09	
		cingulum (hippocampal)	males	$-3.32e^{-03}$	$t(1.18) = 1.09$	0.45	0.03
			females	$-7.06e^{-04}$	$t(1.24) = -0.23$	0.85	
	MD	uncinate	males	$-4.07e^{-06}$	$t(2.05) = -3.40$	0.07	0.59
			females	$-3.20e^{-06}$	$t(2.22) = -2.57$	0.11	
		cingulum	males	$-4.18e^{-06}$	$t(1.33) = -3.77$	0.12	0.93
			females	$-4.29e^{-06}$	$t(1.40) = -3.78$	0.11	
		cingulum (hippocampal)	males	$-5.78e^{-06}$	$t(1.24) = -1.92$	0.27	0.34
			females	$-3.31e^{-06}$	$t(1.33) = -1.08$	0.44	

Table 5. Causal mediation analysis on the relationship between sex-by-PDS interaction and psychometry changes with macrostructural ROI volumes as mediators.

Effect type	Estimate	95% confidence	p-value
<i>mediator variable: amygdala volume change</i>			
dependent variable: <b>positive characteristics</b>			
<b>Mediation effect</b>	0.09218	[0.00826 – 0.21]	0.0244
<b>Direct effect</b>	-0.37583	[-0.71529 – -0.13]	<2e <sup>-16</sup>
<b>Total effect</b>	-0.28364	[-0.54818 – -0.09]	0.0016
<b>Proportion mediated</b>	-0.32500	[-0.86246 – -0.04]	0.0260
dependent variable: <b>total positive attributes</b>			
<b>Mediation effect</b>	0.0677	[0.0190 – 0.13]	0.0032
<b>Direct effect</b>	-0.1525	[-0.2551 – -0.05]	0.0056
<b>Total effect</b>	-0.0848	[-0.1702 – 0.00]	0.0548
<b>Proportion mediated</b>	-0.7990	[-4.8710 – 0.88]	0.0580
<i>mediator variable: hippocampus volume change</i>			
dependent variable: <b>positive characteristics</b>			
<b>Mediation effect</b>	0.0848	[0.0174 – 0.16]	0.0160
<b>Direct effect</b>	-0.3685	[-0.6742 – -0.15]	<2e <sup>-16</sup>
<b>Total effect</b>	-0.2836	[-0.5512 – -0.09]	0.0008
<b>Proportion mediated</b>	-0.2991	[-0.9116 – -0.06]	0.0168
dependent variable: <b>total positive attributes</b>			
<b>Mediation effect</b>	0.06314	[0.00714 – 0.12]	0.0292
<b>Direct effect</b>	-0.14794	[-0.25033 – -0.05]	0.0052
<b>Total effect</b>	-0.08480	[-0.17125 – 0.00]	0.0500
<b>Proportion mediated</b>	-0.74460	[-4.34839 – 0.42]	0.0768

### Captions to figures

Figure 1. Longitudinal behavioral changes. Estimated PDS effect on A) GM, B) WM, C) FA and D) MD are represented by sex, girls in red and boys in blue. Thin lines represent individual score; thick lines illustrate the linear mixed-effects model representation. Sex-by-PDS interaction is significant in GM and WM.

Figure 2. Grey matter (top) and white matter (bottom) regions where sex-by-PDS interaction was significant ( $p < 0.05$  FWE corrected). Steeper decreases in girls in blue-light blue color scale and steeper increases in boys in red-yellow color scale are superimposed on the sample mean GM/WM images.

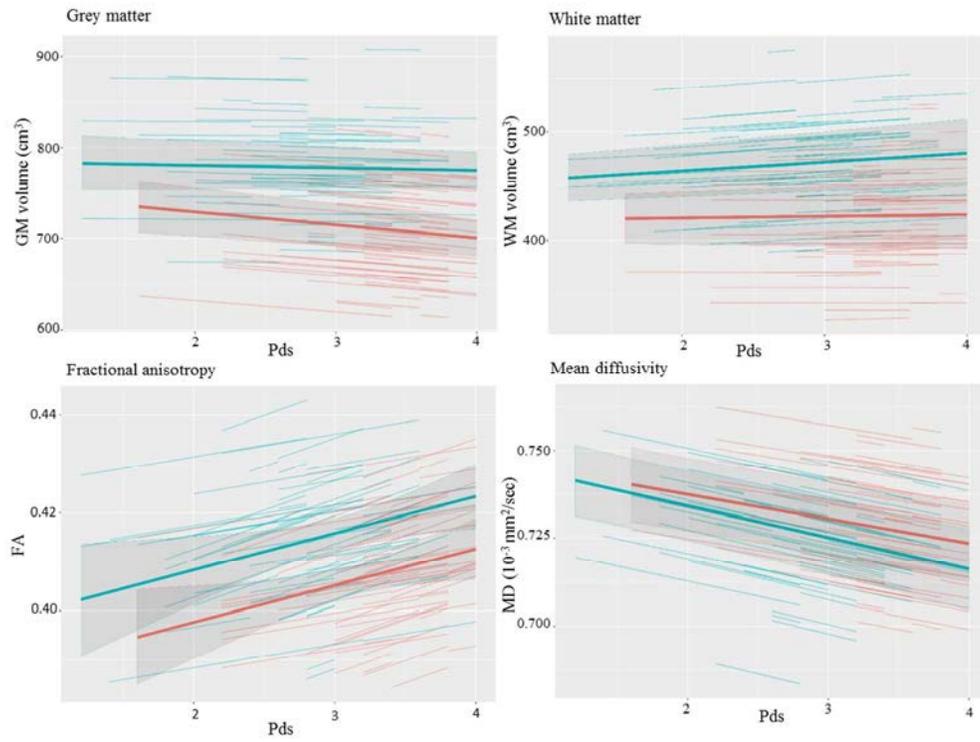


Figure 1. Longitudinal behavioral changes. Estimated pds effect on A) GM, B) WM, C) FA and D) MD are represented by sex, girls in red and boys in blue. Thin lines represent individual score; thick lines illustrate the linear mixed-effects model representation. Sex-by-pds interaction is significant in GM and WM.

200x152mm (150 x 150 DPI)

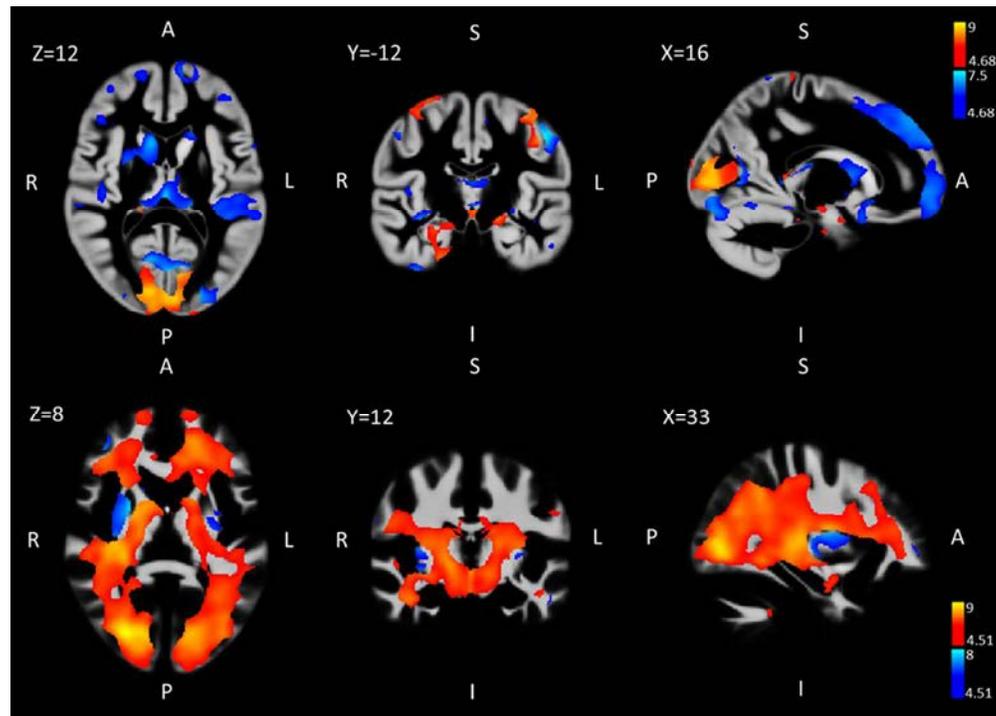


Figure 2. Grey matter (top) and white matter (bottom) regions where sex-by-PDS interaction was significant ( $p < 0.05$  FWE corrected). Steeper decreases in girls in blue-light blue color scale and steeper increases in boys in red-yellow color scale are superimposed on the sample mean GM/WM images. Left: axial slice; middle: coronal slice; right: sagittal slice. R: right; L: left; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior. GM atlas: Harvard-Oxford Cortical and Subcortical Structural atlases WM atlas: JHU ICBM-DTI-81 White Matter

184x132mm (150 x 150 DPI)

### 1. Imaging data sets

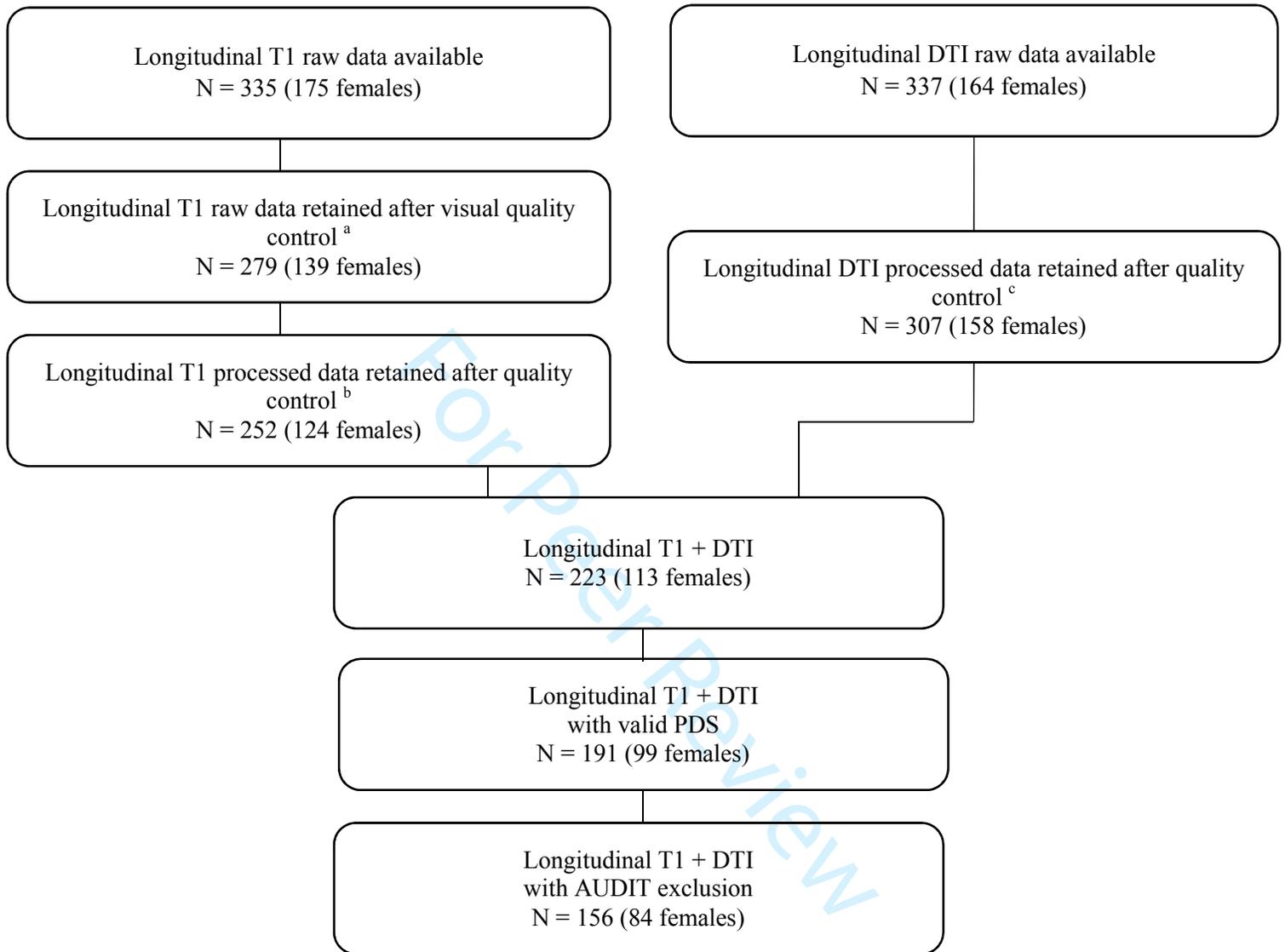


Figure S1. Flow diagram with inclusion/exclusion criteria for imaging analyses

<sup>a</sup> Quality control based on the visual inspection of the images checking for instrumental artifacts and anatomical anomalies

<sup>b</sup> Quality control based on cerebral volumes and voxel-wise covariance.

<sup>c</sup> Quality control based on signal dropouts, head motion and eddy currents corrections, and tensor fitting computation

## 2. Sex-by-pds interactions with behavioral data

Task	Measure	Sex	Score change (per pds point)	T-test (degree of freedom)	P-value	Interaction sex-by-PDS p-value
SDQ	Total difficulties	males	-0.16	t(230.82) = -0.52	0.60	0.54
		females	0.11	t(204.99) = 0.35	0.72	
	Internalizing	males	0.11	t(1.42) = 0.30	0.79	0.30
		females	0.43	t(1.51) = 1.12	0.40	
	Externalizing	males	-0.35	t(61.52) = -1.72	0.09	0.70
		females	-0.46	t(65.22) = -2.18	0.03	
	Emotion	males	-0.01	t(2.33) = -0.05	0.96	0.13
		females	0.32	t(2.53) = 1.63	0.22	
	Conduct	males	-0.07	t(7.24) = -0.64	0.54	0.92
		females	-0.05	t(8.65) = -0.47	0.64	
	Peer	males	0.12	t(1.31) = 0.58	0.64	0.98
		females	0.12	t(1.38) = 0.59	0.63	
	Hyperactivity	males	-0.29	t(238.42) = -1.90	0.05	0.62
		females	-0.40	t(210.85) = -2.51	0.01	
DAWBA	Separation anxiety	males	0.35	t(302.00) = 0.68	0.49	0.81
		females	0.18	t(302.00) = 0.31	0.76	
	Depression	males	0.07	t(106.66) = 0.83	0.41	0.40
		females	-0.03	t(130.21) = -0.37	0.71	
	Generalized anxiety	males	0.04	t(274.56) = 0.88	0.37	0.83
		females	0.05	t(242.08) = 1.12	0.27	
	Conduct disorder	males	0.06	t(251.83) = 1.32	0.19	0.79
		females	0.04	t(221.43) = 0.89	0.37	

### 3. Regions with Sex-by-PDS interactions in Grey and White Matters

	Cluster level	Voxel level			MNI coordinates space (mm)		
	k	p(FWE) <sup>a</sup>	T	Z	x	y	z
	<b>Increase in boys compared to girls</b>						
	15640	<0.001	9.02	Inf	1	-90	-2
	4710	<0.001	7.83	7.16	-34	-16	66
	9296	<0.001	7.47	6.88	6	-32	-8
	2442	<0.001	7.22	6.68	-48	-77	-26
	3270	<0.001	6.79	6.34	55	-63	-24
	2025	<0.001	6.56	6.15	21	-33	9
	513	<0.001	6.47	6.07	-18	-11	-10
	3013	<0.001	6.45	6.05	38	-16	65
	2393	<0.001	6.35	5.97	22	-11	-39
	1392	<0.001	6.28	5.91	-19	-33	11
	1029	<0.001	5.97	5.65	-17	7	-35
	107	0.002	5.45	5.20	-19	-104	11
	397	0.008	5.16	4.95	19	-39	79
	<b>Decrease in girls compared to boys</b>						
	7512	<0.001	7.34	6.78	-50	-12	48
	13254	<0.001	7.33	6.77	7	2	-10
	15955	<0.001	7.07	6.56	-10	63	-10
	3265	<0.001	6.96	6.47	0	-22	11
	12647	<0.001	6.91	6.43	0	-76	8
	14426	<0.001	6.73	6.29	-8	-94	-7
	3646	<0.001	6.68	6.25	50	-8	49
	6808	<0.001	6.65	6.22	23	-86	-19
	25954	<0.001	6.61	6.19	12	47	45
	547	<0.001	5.99	5.67	-26	-44	-1
	293	<0.001	5.94	5.63	18	-37	-21
	752	<0.001	5.91	5.60	36	-27	50
	5943	<0.001	5.86	5.56	-32	-32	16
	1056	<0.001	5.83	5.53	38	-48	-39
	2741	<0.001	5.83	5.53	-24	-66	64
	554	0.001	5.81	5.51	39	-12	-47
	771	0.001	5.65	5.37	12	23	-10
	880	0.001	5.61	5.34	9	-37	78
	705	0.001	5.58	5.31	60	-30	16
	194	0.002	5.51	5.25	26	-34	-9
	204	0.003	5.42	5.18	-6	-47	-51
	1380	0.003	5.37	5.13	-6	-5	31
	826	0.004	5.36	5.12	45	-18	8
	717	0.004	5.33	5.09	-65	-36	-9
	716	0.005	5.30	5.07	-3	31	26
	206	0.005	5.28	5.05	-7	-39	78
	209	0.005	5.27	5.04	-18	-4	55
	271	0.006	5.24	5.02	-55	-8	-33
	172	0.006	5.24	5.01	-3	-23	54
	174	0.006	5.22	4.99	-44	-8	-16
	176	0.009	5.14	4.92	60	-8	23
	583	0.009	5.12	4.91	-52	-26	-18

Grey Matter

1								
2								
3		167	0.011	5.07	4.87	-26	-11	-5
4		75	0.012	5.06	4.86	13	6	48
5		81	0.012	5.05	4.85	-42	-40	66
6		82	0.016	4.99	4.79	6	21	-27
7		477	0.016	4.98	4.79	-40	57	-9
8		59	0.017	4.97	4.78	-7	42	-28
9		275	0.018	4.96	4.77	46	32	12
10		171	0.018	4.95	4.76	-51	-1	-3
11		473	0.019	4.94	4.75	-39	48	9
12		89	0.020	4.92	4.73	42	37	-5
13		128	0.022	4.91	4.72	-67	-32	43
14		55	0.024	4.88	4.70	-25	-71	-29
15		66	0.024	4.88	4.70	22	-64	32
16		113	0.025	4.87	4.69	-44	-48	29
17		105	0.026	4.85	4.67	11	43	21
18		70	0.029	4.83	4.65	-9	36	3
19		50	0.039	4.75	4.58	12	-81	50
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40								
41								
42								
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								
51								
52								
53								
54								
55								
56								
57								
58								
59								
60								

21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40								
41								
42								
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								
51								
52								
53								
54								
55								
56								
57								
58								
59								
60								

Note:  $k$ : cluster size in number of voxels (voxel size =  $1 \text{ mm}^3$ ); MNI: Montreal Neurological Institute coordinates

<sup>a</sup>Statistics at voxel level set to  $p < 0.05$ , familywise error corrected for the whole brain, height threshold  $t = 4.68$  (grey matter),  $t = 4.51$  (white matter); extent threshold  $k = 50$  voxels.

1  
2  
3 **4. Results: correlations between YSI and SDQ**  
4  
5  
6

YSI	SQD	p-value correlation	estimate
<b>POSITIVE CHARACTERISTICS</b>	<b>Internalizing</b>	6.848e <sup>-05</sup>	-0.2273
	<b>Externalizing</b>	0.01631	-0.1485
	<b>Total</b>	1.212e <sup>-05</sup>	-0.1717
<b>POSITIVE ACTIONS</b>	<b>Internalizing</b>	0.0563	-0.1437
	<b>Externalizing</b>	0.1228	-0.1223
	<b>Total</b>	0.01895	-0.1201
<b>TOTAL POSITIVE ATTRIBUTES</b>	<b>Internalizing</b>	8.455e <sup>-04</sup>	-0.3602
	<b>Externalizing</b>	0.02305	-0.2621
	<b>Total</b>	1.385e <sup>-04</sup>	-0.2813

26 *YSI: Youth Strengths Inventory; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire*  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Titre :** Effets du sexe sur la maturation cérébrale et impacts sur la régulation émotionnelle à l'adolescence

**Mots clés :** puberté, étude longitudinale, dimorphisme sexuel, imagerie multimodale

**Résumé :** A l'adolescence, la maturation cérébrale implique des changements anatomiques globaux et régionaux subtils, et estimer la morphologie exacte de certaines structures au cours du développement post-pubertaire est par conséquent difficile. L'effet du dimorphisme sexuel sur la maturation cérébrale n'a été que très peu exploré de façon prospective par l'imagerie par résonance magnétique. Dans ce contexte, ce travail de thèse est consacré à l'étude longitudinale des effets du sexe sur la maturation cérébrale à l'aide de deux méthodes pour contrôler et analyser les variations de positionnement spatial des images acquises à différents intervalles de temps. Dans une première étude utilisant une approche multimodale, notre objectif était d'examiner si le dimorphisme sexuel dans la maturation cérébrale du système limbique pouvait expliquer les différences émotionnelles entre les filles et les garçons pendant l'adolescence. Nous avons adapté pour cela une méthode de traitement longitudinal sur des images anatomiques et de diffusion de 335 adolescents sains entre 14 et 16 ans. Nous avons mis en évidence des différences sexuelles dans la maturation cérébrale du système limbique avec une maturation plus tardive des garçons par rapport aux filles.

Ces changements avaient un rôle médiateur sur les différences sexuelles dans la régulation émotionnelle, illustrée par une augmentation des traits de personnalité positifs chez les garçons et une diminution chez les filles. Dans une deuxième étude utilisant une approche originale de recalage, notre objectif était d'estimer et extrapoler des trajectoires de maturation en fonction du dimorphisme sexuel. Nous avons mis en évidence des trajectoires divergentes entre les filles et les garçons entre 14 et 16 ans, illustrant une différenciation des vitesses de maturation croissante à cette période, spécifiquement dans le cortex préfrontal. Ces trajectoires différentielles ont permis d'estimer une avance de maturation de 5 mois chez les filles dans le cortex préfrontal. L'ensemble de ces résultats apporte des informations utiles à une meilleure compréhension des différences de maturation cérébrale entre les filles et les garçons, et de leurs liens avec la dérégulation du système émotionnel et donc la vulnérabilité à la dépression à l'adolescence.

**Title :** Sex effects on structural maturation and outcomes on emotional regulation during adolescence.

**Keywords :** puberty, longitudinal study, sexual dimorphism, multimodal imaging

**Abstract :** In adolescence, brain maturation involves subtle global and regional anatomical changes, and estimating the exact morphology of some structures during post-pubertal development is therefore difficult. Effect of sexual dimorphism on brain maturation has been under-explored prospectively by magnetic resonance imaging. In this context, this work is focused on the longitudinal study of the effects of sex on brain maturation using two methods to control and analyze the spatial positioning variations of images acquired at different time points. In a first study using a multimodal approach, our goal was to examine sexual dimorphism in brain maturation of the limbic system to explain the emotional differences between girls and boys during adolescence. We adapted a method of longitudinal processing on anatomical and diffusion images of 335 healthy adolescents between 14 and 16 years. We highlighted sexual differences in brain maturation of the limbic system with a later maturation of boys compared to girls.

These changes mediated sexual differences in emotional regulation, illustrated by an increase in positive personality traits in boys and a decrease in girls. In a second study using an original registration approach, our objective was to estimate and extrapolate maturation trajectories based on sexual dimorphism. We highlighted divergent trajectories between girls and boys between 14 and 16, illustrating a differentiation in maturation rates that increased during this period, specifically in the prefrontal cortex. These differential trajectories made it possible to estimate a maturational advance of 5 months in girls in the prefrontal cortex. All these results provide useful information for a better understanding of the differences in brain maturation between girls and boys, and their links with the emotional system dysregulation and therefore the vulnerability to depression in adolescence.