



HAL
open science

Endophénotypes cérébraux fonctionnels de l'alcool-dépendance : une méta-analyse d'études en IRM fonctionnelle chez des apparentés sains de sujets alcool-dépendants

François Guillon

► **To cite this version:**

François Guillon. Endophénotypes cérébraux fonctionnels de l'alcool-dépendance : une méta-analyse d'études en IRM fonctionnelle chez des apparentés sains de sujets alcool-dépendants. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01304998

HAL Id: dumas-01304998

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01304998v1>

Submitted on 20 Apr 2016

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 236

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Endophénotypes cérébraux fonctionnels de l'alcoolodépendance :
une méta-analyse d'études en IRM fonctionnelle chez
des apparentés sains de sujets alcoolodépendants

Présentée et soutenue publiquement
le 30 novembre 2015

Par

François GUILLON

Né le 7 février 1987 à Paris (75)

Dirigée et présidée par M. Le Professeur Frédéric Limosin, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Caroline Dubertret, PU-PH

M. Le Professeur Franck Schürhoff, PU-PH

Mme Le Docteur Anne-Sophie Seigneurie, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Merci à mon directeur de thèse, le **Professeur Frédéric Limosin** de m'avoir accordé sa confiance en m'acceptant comme doctorant, de m'avoir conseillé et aidé au cours de ce travail et d'avoir accepté la présidence de ce jury.

Merci au **Professeur Caroline Dubertret** et au **Professeur Franck Schürhoff** d'avoir été disponibles et de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.

Merci au **Docteur Anne-Sophie Seigneurie** d'avoir accepté d'être dans ce jury, de m'avoir enseigné la psychiatrie et de m'avoir accompagné dans mes travaux et évolutions tout au long de mon internat.

Merci à **Claire Scognamiglio** et ses dons de statisticienne sans qui ce travail n'aurait été possible.

Merci à ma mère **Michèle Delpit** pour son soutien affectif (et alimentaire) indéfectible au cours de ces derniers mois me permettant de mener à bout ce projet dans le temps imparti.

Merci à mon père **Vincent Guillon**, à ma belle-mère **Patricia Ebersveiller**, et à mes demi-frères **Enzo** et **Hugo** pour avoir eu la délicatesse de ne jamais évoquer ma thèse.

Merci à mes amis qui ont rendu mes études de médecine (et tout le reste) inoubliable.

Tables des matières

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION	5
1 ^{ère} PARTIE : DEFINITIONS ET BASES THEORIQUES	7
1.1 CHAPITRE 1 : Les troubles liés à l'usage d'alcool	7
1.1.1 Définitions	7
1.1.2 Epidémiologie, morbidité et mortalité liées à l'alcool.....	12
1.1.3 Etiopathogénie	14
1.2 CHAPITRE 2 : Les endophénotypes	16
1.2.1 Place des endophénotypes dans la recherche en psychiatrie	16
1.2.2 Définition et application	17
1.3 CHAPITRE 3 : L'IRM	18
1.3.1 Principes de l'IRM	18
1.3.2 Technique de l'IRM fonctionnelle	19
1.3.3 Techniques de provocation des circuits de la cognition	20
1.3.4 L'imagerie génétique	23
2 ^{ème} PARTIE : META-ANALYSE	25
2.1 CHAPITRE 4 : Contexte scientifique	25
2.1.1 Dysfonctions cognitives et IRM fonctionnelle chez les sujets alcool- dépendants	25
2.1.2 Objectif de l'étude	26
2.2 CHAPITRE 5 : Matériel et méthodes	26
2.2.1 Sélection des études	26
2.2.2 Utilisation de SDM	27
2.2.3 Analyses statistiques	27
2.3 CHAPITRE 6 : Résultats	28
2.3.1 Sélection et caractéristiques des études	28

2.3.2	Analyse principale des 6 études	29
2.3.3	Robustesse des résultats	30
3 ^{ème}	PARTIE : INTERPRETATION ET DISCUSSION DES RESULTATS	31
3.1	CHAPITRE 7 : Interprétation des résultats	31
3.1.1	Anomalies du cortex préfrontal	31
3.1.2	Anomalies pariétales	35
3.1.3	Anomalies du striatum dorsal	36
3.1.4	Anomalie temporale	37
3.2	CHAPITRE 8 : Discussion générale	38
3.3	CHAPITRE 9 : Limitations de l'étude	41
	CONCLUSION	43
	BIBLIOGRAPHIE	45

Introduction

La consommation d'alcool constitue une composante importante des pratiques culturelles françaises et de certaines formes de sociabilité intervenant dès l'adolescence associées à des risques sanitaires et sociaux majeurs. L'alcool est parmi les substances psychoactives les plus nocives en termes de dommages induits, qu'ils soient physiques, psychologiques ou sociaux, et de risque de dépendance (1,2). Sa consommation est la deuxième cause de mortalité évitable en France après le tabagisme (3), les principales causes de décès étant liées aux cancers, cirrhoses, accidents de la route et troubles mentaux (4). Une consommation importante d'alcool est également associée à un risque de délits graves (5) et à des répercussions professionnelles multiples (6). Enfin, l'alcool a des effets toxiques directs au niveau cérébral interférant avec les capacités d'apprentissage, de mémorisation et de neurogenèse (7).

L'environnement joue un rôle important dans la prédisposition à l'alcoolodépendance, que ce soit via des facteurs sociaux, familiaux ou encore liés à l'accessibilité à l'alcool et aux consommations précoces (8). Cependant, il existe également une vulnérabilité individuelle liée à la personnalité (impulsivité, recherche de sensations et prise de risque) et aux facteurs génétiques.

Les études familiales et d'adoption montrent une contribution notable des facteurs génétiques (entre 40 et 60%) dans le risque de développer une dépendance à l'alcool (9,10). Les études génétiques ont permis de confirmer le rôle de certains gènes dans la dépendance à l'alcool, comme les gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'alcool ou pour des protéines impliquées dans la neurotransmission et la neurogenèse (11,12). Cependant, l'hétérogénéité clinique de l'alcoolodépendance, son déterminisme multifactoriel et polygénique, les modifications épigénétiques et la complexité multicellulaire du cerveau ainsi que sa plasticité rendent la recherche génétique classique moins adaptée. L'introduction du concept d'endophénotype a permis une nouvelle approche dans la recherche des marqueurs de vulnérabilité génétique en identifiant des phénotypes intermédiaires.

Dans l'alcoolodépendance, ce démembrément endophénotypique s'est principalement axé sur l'étude des fonctions cognitives et sur la recherche en IRM d'anomalies morphologiques ou fonctionnelles cérébrales chez des apparentés sains de sujets alcoolodépendants (10).

Dans ce travail, après avoir défini dans une première partie l'alcoolodépendance, le concept d'endophénotype, et rappeler les bases de l'IRM fonctionnelle, nous présenterons dans une deuxième partie les résultats d'une méta-analyse concernant les endophénotypes cérébraux fonctionnels chez les apparentés au premier degré de sujets alcoolodépendants. Enfin, dans une troisième partie, nous tenterons de mettre en relation les principaux résultats avec les boucles fonctionnelles cérébrales et leurs implications dans l'alcoolodépendance.

CHAPITRE 1 : Les troubles liés à l'usage d'alcool

1.1.1 Définitions

Consommation d'alcool à risque

Une consommation à risque pour la santé est définie par un niveau, une fréquence ou un schéma de consommation susceptible d'entraîner des dommages si les habitudes de consommation persistent (13). Il n'existe pas de consensus sur la quantité d'alcool absorbée considérée comme étant à risque. Cependant, l'OMS (14) définit la consommation à risque par une consommation moyenne régulière de 30 à 40 g d'alcool pur par jour pour les femmes (ou plus de 140 g par semaine) et de 40 à 60 g par jour pour les hommes (ou plus de 210 g par semaine). Dix grammes d'alcool pur correspondent à un verre d'alcool standardisé. Ces seuils sont à moduler en fonction des situations (conduite de véhicule, travail...), des caractéristiques individuelles (corpulence, état physique et psychologique) et correspondent à des repères simples ne permettant pas pour autant de garantir l'absence de risque (14).

Usage nocif et abus d'alcool

La classification internationale des maladies version 10 (CIM-10, 1992) définit l'usage nocif ou alcoolisation nocive comme « un schéma de consommation entraînant des dommages pour la santé », que ce soit physiquement, mentalement ou socialement (15). En se basant sur les données épidémiologiques reliant les quantités d'alcool bu aux dommages induits, l'OMS a associé l'usage nocif à une consommation moyenne régulière d'alcool supérieure à 40 g par jour pour les femmes et à 60 g par jour pour les hommes (14). La quatrième édition révisée du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR) définit quant à lui l'abus d'alcool – équivalent de l'usage nocif de la CIM-10 – comme un mode inadéquat d'utilisation de l'alcool conduisant à la présence d'au moins une manifestation parmi quatre au cours d'une période de douze mois (16) (cf. tableau 1). L'usage nocif et l'abus d'alcool mettent l'accent sur les dommages induits par la consommation d'alcool.

	CIM-10 : usage nocif (tous dommages)	DSM-IV-TR : abus d'alcool (1 critère)
Dimension sociale	Dommmage social	Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
		Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
		Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance
		Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents
Dimension physique	Dommmage physique	
Dimension psychologique	Dommmage psychologique	

Tableau 1.1 : critères de l'usage nocif ou de l'abus d'alcool selon la CIM-10 et le DSM-IV-TR

Alcoolisation ponctuelle importante ou consommation épisodique massive

Une alcoolisation ponctuelle importante (API) est définie par l'OMS comme une consommation d'au moins 60 g d'alcool en une même occasion. Le terme couramment employé est celui de « binge drinking » (30).

Alcool-dépendance

L'OMS, selon la CIM-10, définit la dépendance à l'alcool comme « un ensemble de phénomènes physiologiques, comportementaux et cognitifs au cours desquels la consommation d'alcool devient prépondérante sur les autres comportements auparavant prédominants chez un individu donné » (15). La caractéristique centrale est le désir de boire de l'alcool. Au moins trois manifestations parmi six (cf. tableau 2) ont persisté conjointement pendant au moins un mois ou, lorsqu'elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de 12 mois. Une reprise de la consommation d'alcool après une période d'abstinence s'accompagne souvent d'une réapparition rapide des caractéristiques du syndrome d'alcool-dépendance. Le DSM-IV définit l'alcool-dépendance par la présence d'au moins trois manifestations parmi sept (cf. tableau 2) à un moment quelconque d'une période continue de douze mois (16). Les critères sont équivalents à ceux de la CIM-10 hormis un critère supplémentaire, celui du temps passé à rechercher la substance.

	CIM 10	DSM-IV
Dimension comportementale	6. Désir puissant ou compulsif de consommer de l'alcool	4. Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance
	5. Difficulté à contrôler la consommation d'alcool en termes de début, de fin et de quantité, manifestée par les comportements suivants : consommation d'alcool de plus en plus fréquente en plus grande quantité ou au cours d'une période plus longue que prévue ou encore toute tentative infructueuse ou désir persistant de réduire ou de contrôler sa consommation d'alcool	3. Substance souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé
		5. Temps considérable passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets
Dimension physiologique	1. Existence d'une tolérance aux effets de l'alcool : le sujet a besoin d'une quantité plus importante pour être ivre ou obtenir l'effet désiré ou alors il ressent une diminution nette de l'effet s'il continue à consommer la même quantité d'alcool	1. Tolérance a. Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
	2. Survenue d'un syndrome de sevrage physiologique caractéristique de l'alcool quand le sujet diminue ou arrête sa consommation ou alors utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage	2. Syndrome de sevrage ou consommation d'alcool dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage
Conséquences	4. Obsession concernant la consommation d'alcool se manifestant par les comportements suivants : abandon ou réduction d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'alcool ; augmentation du temps passé à se procurer de l'alcool, à le consommer ou à récupérer de ses effets.	6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance
	3. Poursuite de la consommation d'alcool malgré la survenue de conséquences manifestement problématiques comme en témoigne la persistance de la consommation d'alcool alors que le sujet a été informé – ou a eu de grandes chances de l'être de la nature et de l'étendue des dommages	7. Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance

Tableau 1.2 : critères de l'alcoololo-dépendance selon la CIM-10 et le DSM-IV-TR

Les consommations à risque, l'usage nocif et la dépendance à l'alcool forment-elles un continuum ? L'approche dimensionnelle du DSM-5

La CIM-10 et le DSM-IV ont adopté une classification bi-axiale hiérarchisée évaluant d'une part les dommages liés à la consommation d'alcool (abus ou usage nocif) et d'autre part la

dépendance à l'alcool (plus sévère que les dommages) excluant le diagnostic d'usage nocif (cf. figure 1). Ainsi, ces deux axes d'évaluation peuvent être vus comme deux dimensions inter corrélées. Les dommages causés par l'alcool forment une première dimension allant de l'absence de dommages à des dommages sévères. De la même manière, la consommation d'alcool forme une deuxième dimension allant de l'abstinence à la dépendance en passant par la consommation d'alcool à faible risque et la consommation à risque. Les individus peuvent évoluer au sein de ces deux dimensions, y compris connaître des épisodes successifs d'abstinence et de rechutes au cours de leur vie. Dawson *et al.*, 2005 ont ainsi montré que des sujets présentant une dépendance à l'alcool au cours d'une année donnée se répartissaient différemment au cours de l'année suivante : 18% étaient abstinents, 18% étaient des consommateurs à faible risque, 12% étaient des consommateurs à risque, 27% étaient classés comme étant en rémission partielle et 25% étaient toujours classés comme dépendants (17). Seul un quart de ces sujets avaient déjà reçu un traitement pour leur alcoolo-dépendance.

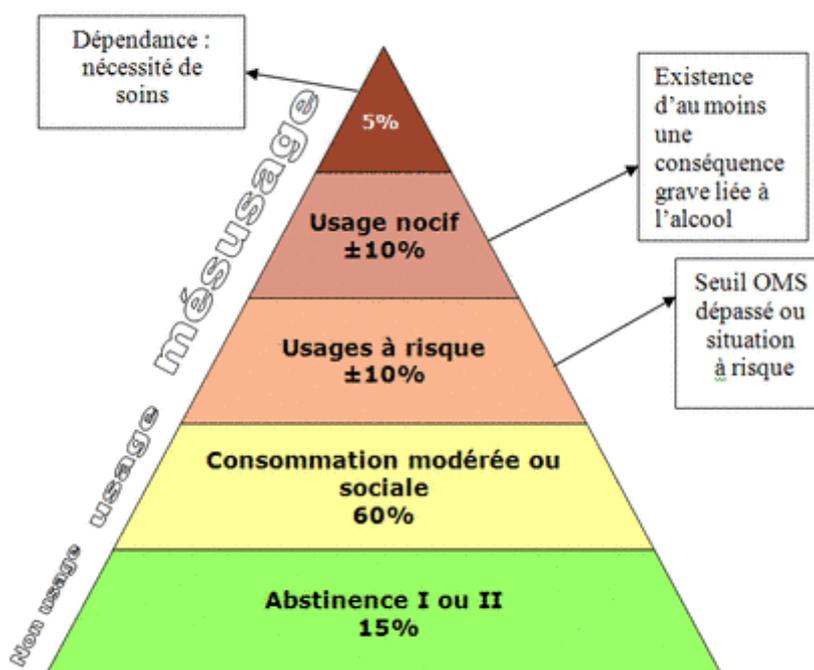


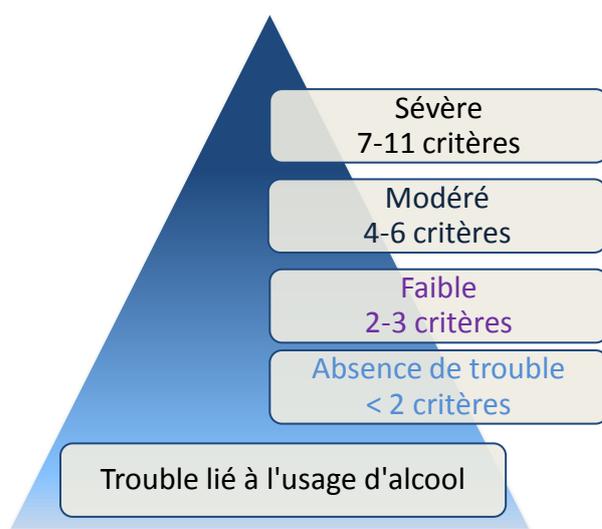
Figure 1.1 : Pyramide des risques selon Skinner (Batel, 2005) (18)

Cependant, si les individus évoluent au sein de ces deux dimensions, ils peuvent également passer d'une dimension à l'autre. Ainsi en 2004, Hasin *et al.* ont montré que 66% des patients présentant une alcoolo-dépendance avaient au préalable reçu un diagnostic d'abus

d'alcool (19). La cinquième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-5) a opté pour le seul diagnostic unidimensionnel de trouble lié à l'usage d'alcool regroupant les diagnostics d'abus d'alcool et de dépendance à l'alcool du DSM-IV (20). Les critères diagnostiques sont presque identiques à ceux de l'abus d'alcool et de la dépendance du DSM-IV combinés en une seule liste, à deux exceptions près (cf. tableau 3). Le critère « problèmes légaux récurrents » de l'abus d'alcool a été retiré et remplacé par le critère de « désir ou besoin impérieux de consommer de l'alcool » (craving). Le seuil pour le diagnostic de trouble lié à l'usage d'alcool du DSM-5 est fixé à deux critères ou plus (comparativement à un critère ou plus pour celui d'abus d'alcool, et trois ou plus pour celui de dépendance du DSM-IV) (20).

DSM-5 : trouble lié à l'usage d'alcool
Désir persistant
Perte de contrôle
Temps passé
Tolérance
Syndrome de sevrage
Abandon des activités
Poursuite malgré les conséquences physiques et psychologiques
Incapacité à remplir des obligations majeures
Situations dangereuses
Utilisations répétées malgré les problèmes sociaux
Craving

Tableau 1.3 : définition du trouble lié à l'usage d'alcool selon le DSM-5



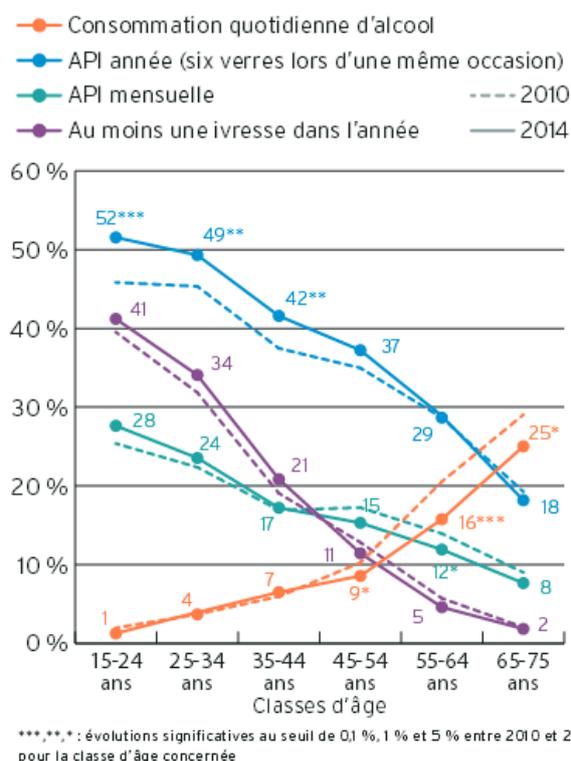
La sévérité des troubles est basée sur le nombre de critères retrouvés. Ainsi, 2-3 critères indiquent un trouble léger; 4-5 critères, un trouble modéré ; et 6 ou plus, un trouble sévère (20).

Figure 1.2: Nouvelle pyramide des risques selon le DSM 5

1.1.2 Epidémiologie, morbidité et mortalité liées à l'alcool

Epidémiologie de la consommation d'alcool

En 2014, selon l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), parmi les 18-75 ans, 87% déclaraient avoir bu de l'alcool au moins une fois dans l'année, alors que 13% n'en avaient pas du tout consommé (21). Sur l'ensemble de la population de cette tranche d'âge, 38% déclaraient avoir bu de l'alcool moins d'une fois par semaine, 39% au moins une fois par semaine (mais pas quotidiennement), et 10% des personnes interrogées déclaraient boire quotidiennement de l'alcool, ce type de consommation se rencontrant presque exclusivement chez les personnes de plus de 50 ans. La consommation de boissons alcoolisées reste plus importante chez les hommes, ceux-ci étant en effet trois fois plus nombreux à en être des consommateurs quotidiens (15% contre 5% parmi les femmes) et



près de deux fois plus nombreux à en faire un usage au moins hebdomadaire (63% contre 36%). En 40 ans, le volume d'alcool moyen consommé par habitant a diminué de 46% et le nombre de personne consommant de l'alcool quotidiennement n'a cessé de décroître. Néanmoins, ces évolutions masquent en réalité une modification des modes de consommation avec des alcoolisations ponctuelles importantes (API) chez les 15-44 ans en constante augmentation (22).

Figure 1.3 : Evolution des différents modes de consommation parmi les 15-75 ans, selon l'âge, en 2010 et 2014 d'après l'Inpes (22)

En population générale, contrairement aux consommations quotidiennes d'alcool en nette réduction, la prévalence de l'alcoololo-dépendance serait relativement stable et de l'ordre de 2 à 6% en France selon l'âge et le sexe (23,24). En tenant compte des abstinents, 53% des 15-75 ans consomment à peine 5% du volume global mais à l'inverse, 8% des 15-75 ans consomment la moitié des quantités d'alcool absorbées au cours d'une année. Cette

concentration de la consommation de la moitié de la quantité d'alcool sur environ un dixième de la population est stable en France (25) et se retrouve dans d'autres pays industrialisés (26,27).

Enfin, d'après l'enquête ECA (*epidemiologic catchment area*) de 1990 réalisée aux Etats-Unis, près de 40 % des personnes dépendantes à l'alcool présentent un autre trouble mental (schizophrénie, trouble bipolaire, personnalité antisociale, troubles anxieux) nécessitant une prise en charge spécifique et jouant un rôle important dans l'évolution individuelle de la dépendance à l'alcool (28). Ces résultats sont confirmés par l'étude épidémiologique de Grant *et al.* en 2015 retrouvant une association forte entre les troubles liés à l'usage d'alcool et les épisodes dépressifs, les troubles bipolaires de type I, les troubles de la personnalité borderline et antisociaux et dans une moindre mesure les troubles anxieux (29).

Morbi-mortalité

Les consommations chroniques d'alcool augmentent le risque de cirrhose, de cancer des voies aéro-digestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage), du colon et du rectum ainsi que du sein chez la femme (30,31). L'alcool accroît également le risque de développer des complications neurologiques (neuropathies périphériques, encéphalopathies, troubles cognitifs, épilepsies) et psychiatriques (dépendance, épisode dépressif majeur), et présente des effets foëto-toxiques et immunodépressifs favorisant la survenue d'infections (pneumonies, tuberculose) (8,31). Hormis le coma éthylique et ses complications, les dommages subis lors d'alcoolisations ponctuelles importantes sont principalement liés à la perte de contrôle de la personne alcoolisée (violences, traumatismes, accidents, transmissions d'IST) (14,31).

Par ailleurs d'autres facteurs de morbi-mortalité ont été rattachés à la consommation d'alcool. L'alcool est en effet impliqué dans 10 à 20% des accidents du travail, 2700 décès par accident de la route, 60% des rixes et 30% des violences. Il est également associé à un moins bon statut socio-économique de la personne consommatrice (études, emploi, salaire) (31).

Enfin, les dernières données publiées rapportent en 2009 un nombre de 49 000 décès liés à l'alcool, tous âges confondus, dont environ un tiers par cancer, un quart par maladies cardiovasculaires, 17% par accidents ou suicides, 16% par maladies digestives et 11% pour

d'autres causes. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité évitable en France après le tabac (3).

L'alcool représente donc un coût sanitaire et social majeur pour la société (31). Dans un rapport de septembre 2015 publié par l'OFDT, Pierre Kopp, professeur d'économie à la Sorbonne, évalua le coût social de l'alcool en France à 120 milliards d'euros (32).

1.1.3 Etiopathogénie

L'alcool-dépendance est une maladie complexe rentrant dans un modèle polygénique à pénétrance incomplète interagissant avec l'environnement.

Les rôles respectifs des facteurs comportementaux, environnementaux et personnels ont été largement étudiés (33–35) en tenant également compte des facteurs tels que le prix de l'alcool et les lois contrôlant l'accès à l'alcool (36).

De nombreuses études se sont intéressées à l'hérédité dans l'alcool-dépendance fournissant dès les années 70 des arguments indirects pour l'implication de facteurs génétiques. Ainsi, Schuckit en 1972 a montré que les enfants de malades dépendants présentaient le même risque de développer une dépendance à l'alcool qu'ils aient été élevés ou non par leurs parents biologiques (37). Les données de la collaborative study on the genetics of alcoholism retrouvait en 1995 une prévalence d'abus ou de dépendance à une substance psycho-active chez les apparentés au 1^{er} degré de sujets dépendants à l'alcool de 44 % et parmi ceux-ci 80 % présentaient un abus ou une dépendance à l'alcool. Le risque de dépendance à l'alcool chez les apparentés est plus important lorsque le proposant est lui-même dépendant à l'alcool plutôt qu'à une autre substance (38). Les études d'adoption montrent que l'alcool-dépendance chez les sujets adoptés est plus fortement corrélée à l'existence d'une alcool-dépendance chez les parents biologiques que chez les parents adoptifs (39–42). Enfin, les études de jumeaux retrouvent une concordance supérieure pour les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes pour l'abus et la dépendance à l'alcool (6,43). Ainsi, l'ensemble des études familiales, de jumeaux et de séparation/adoption tend à montrer que l'alcool-dépendance présente une héritabilité estimée entre 40% et 60% (6,9,44–47).

La compréhension de processus neurobiologiques associés à la dépendance a permis d'identifier les systèmes de neurotransmission sensibles impliqués dans l'acquisition et le maintien de la dépendance. Les études d'association génétique et de recherche de SNP (*single nucleotide polymorphisms*) ont permis d'identifier plusieurs polymorphismes génétiques dans les gènes codant pour les récepteurs de neuromédiateurs (Edenberg & Foroud, 2013) (48).

Ainsi, des études de linkage génétique dans les familles américaines présentant plusieurs cas d'alcool-dépendance ont révélé une association de l'alcool-dépendance avec une région du bras court du chromosome 4 (49,50). Un groupe de SNP a été retrouvé dans cette même région au niveau du gène codant pour la sous-unité $\alpha 2$ du récepteur GABA_A (GABRA2 pour *γ-amino butyric acid receptor A2*) également associé à l'alcool-dépendance (51). Ces résultats ont pu être répliqués dans les population européenne (52–55) et africaine (56). Un autre groupe de SNP a été retrouvé au niveau du gène adjacent codant pour la sous-unité G1 du récepteur GABA_A (57). Enfin, le polymorphisme du gène GABRA2 a pu être corrélé à la présence d'ondes β à l'EEG (58–61) ainsi qu'à une plus grande impulsivité chez les sujets alcool-dépendants (AD) mais également chez les apparentés (55).

D'autres études ont retrouvé une association de l'alcool-dépendance avec la région chromosomique contenant le gène du récepteur cholinergique de type muscarinique de type 2 (CHRM2) (62,63). L'association statistique était d'autant plus forte que l'alcool-dépendance était précoce ou co-morbide d'autres consommations de toxiques (64). Cette région a également été associée à un endophénotype électro-physiologique visible à l'EEG (65,66).

Certains auteurs ont également rapporté l'association d'un polymorphisme du gène codant pour le récepteur de la dopamine (allèle A1 du gène DRD2) avec l'alcool-dépendance en particulier chez les hommes (67). La présence de cet allèle était corrélée à une moindre densité de récepteur D2 au niveau du striatum (noyau accumbens, putamen, noyau caudé) renforçant l'hypothèse d'un déficit du circuit de la récompense (68).

Plus récemment, Rietschel and Treutlein ont synthétisé les différents résultats des études de GWAS (*Genome Wide Association*) ayant permis la découverte de nouveaux polymorphismes génétiques impliqués dans l'alcool-dépendance (69). Ainsi, l'alcool-dépendance a pu être associée à 2 SNP dans la région 3' du gène PECR (70), à plusieurs SNP du gène

KCNJ6 ($P = 4,7 \times 10^{-10}$) (71) et du gène AUTS2 ($P = 4 \times 10^{-8}$) (72), ainsi qu'à plusieurs SNP d'une région incluant les gènes IPO11 et HTR1A (73).

Enfin, les facteurs génétiques peuvent aussi jouer un rôle de protection contre le développement d'une alcoolo-dépendance. Deux gènes sont primordiaux dans le métabolisme hépatique de l'alcool. Il s'agit des gènes codant pour l'alcool déshydrogénase 1B classe I (*ADH1B*) et pour l'aldéhyde déshydrogénase 2 (*ALDH2*) (74). Plusieurs variants fonctionnels de ces gènes (*ADH1B48R>H*, *ADH1B370R>C*, *ALDH2504E>K*) entraînent une accumulation d'acétaldéhyde lors de la consommation d'alcool responsable de l'apparition de nausées, de palpitations, de flushs faciaux limitant les individus dans leur consommation. La présence de ces allèles diminue très fortement le risque de développer une alcoolo-dépendance ($OR = 0,2 - 0,4$) (48). Alors que leur fréquence est très élevée en Asie, celle-ci est très faible en Europe ne permettant d'expliquer qu'une petite partie de la contribution génétique à la vulnérabilité à l'alcool (75,76).

1.2 CHAPITRE 2 : Les endophénotypes

1.2.1 Place des endophénotypes dans la recherche en psychiatrie

Grâce à la réalisation de nombreuses études d'association et de linkage génétique, la psychiatrie a pu identifier des gènes ou des régions génomiques jouant un rôle dans le développement de l'alcoolo-dépendance. Cependant, l'hétérogénéité de l'alcoolo-dépendance décrite par les systèmes de classification psychiatrique et la complexité du fonctionnement cérébral rendent difficile la compréhension de la physiopathologie partant des anomalies génétiques et aboutissant au développement de la dépendance à l'alcool. En effet, les cellules du cerveau sont très différentes les unes des autres dans leur transcriptome, protéome et phénotype morphologique, mais aussi dans leurs milliers de connexions et d'interactions avec les autres neurones et cellules gliales. Les différents signaux reçus par les afférences neuronales sont traduits au niveau cellulaire par des différences biochimiques et épigénétiques variant d'une cellule à l'autre (77). Ainsi, le développement de thérapies ciblant les conséquences biologiques de ces anomalies génétiques reste encore complexe et nécessite un meilleur démembrement phénotypique et biologique de l'alcoolo-dépendance.

Dans un article de 1973 synthétisant les différentes théories génétiques de la schizophrénie, Gottesman & Shields (78), décrivent les endophénotypes comme des phénotypes internes observables par des tests biochimiques ou microscopiques. Le terme a été adapté d'un article de 1963 de Jon & Lewis (79), qui l'utilisaient pour décrire des concepts expliquant l'évolution biologique d'insectes. Ils remarquèrent que la répartition géographique des sauterelles dépendait de facteurs non pas liés à leur "exophénotype externe et visible" mais à un "endophénotype interne et microscopique". Les endophénotypes sont alors des phénotypes intermédiaires invisibles à l'œil nu résultant d'anomalies génétiques et correspondant à des marqueurs en amont du phénotype clinique. Ces marqueurs de vulnérabilité peuvent tout aussi bien être biologiques, anatomiques, physiologiques que sub-cliniques ou cognitifs. La recherche d'endophénotypes dans l'alcool-dépendance permettrait d'identifier des sous-types de la maladie plus homogènes présentant des facteurs de vulnérabilité génétiques communs.

1.2.2 Définition et application

Ainsi, dans l'objectif de réaliser un démembrement génétique de l'alcool-dépendance et de comprendre sa physiopathologie, l'identification d'endophénotypes apparaît primordiale. Cependant, n'importe quel marqueur biologique, anatomique ou cognitif associé à la maladie n'est pas nécessairement sous-tendu par des anomalies génétiques mais peut être la résultante de facteurs environnementaux, épigénétiques, etc.

Pour qu'un marqueur de vulnérabilité soit sous-tendu par un variant génétique et constitue un endophénotype, certains critères ont été retenus (80,81) :

1. Le marqueur est associé à la maladie dans la population générale ;
2. Le marqueur est héritable ;
3. Le marqueur est indépendant de l'état de la maladie (au moins initialement), c'est-à-dire qu'il est observable que la maladie soit active ou non ;
4. Il y a co-ségrégation du marqueur et de la maladie au sein d'une famille ;
5. Le marqueur est présent de façon plus importante chez les sujets affectés que chez les apparentés sains.

Ces critères ont permis de faciliter l'identification d'endophénotypes en donnant naissance à de nouvelles méthodes d'étude. Ainsi, des anomalies repérées lors d'études précédentes

chez des sujets affectés par l'alcool-dépendance ont ensuite été étudiées chez les apparentés sains pour lesquels un groupe témoin est constitué (sujets sains n'ayant aucun apparenté affecté). Si les anomalies des sujets affectés sont retrouvées chez les apparentés sains mais pas chez les témoins, elles constituent d'authentiques endophénotypes candidats de l'alcool-dépendance et peuvent donner lieu à des explorations génétiques. Il est également possible de réaliser une étude à 3 bras incluant un groupe de sujets AD, un groupe d'apparentés sains et un groupe contrôle.

1.3 CHAPITRE 3 : L'IRM

1.3.1 Principes de l'IRM

L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est basée sur un phénomène physique qui exploite les propriétés magnétiques des atomes. Chaque atome dispose de propriétés magnétiques intrinsèques caractérisées par un vecteur de magnétisation. Spontanément, ce vecteur a une orientation aléatoire dans l'espace. Lorsque ces atomes sont placés dans un champ magnétique élevé, ils s'orientent tous parallèlement au champ magnétique et se maintiennent ainsi dans une position d'équilibre. Lorsqu'ils sont excités par une onde radio (brève impulsion appelée onde de radiofréquence RF) à une fréquence particulière (fréquence de Larmor) ces atomes basculent leur vecteur d'aimantation d'un certain angle. L'intensité et la durée de l'onde RF influencent l'angle de basculement. A l'arrêt de l'onde RF, le vecteur des atomes revient à sa position d'équilibre (phénomène de relaxation) tout en émettant un signal qui est recueilli par des antennes réceptrices. Le temps de relaxation correspond à la période de retour à l'équilibre (relaxation) des atomes d'hydrogène après leur excitation (résonance) par l'onde de radiofréquence. Pour chaque tissu, il existe deux types de temps de relaxation, le T1 et le T2 qui vont influencer sur l'intensité du signal obtenu (82).

1.3.2 Technique de l'IRM fonctionnelle

Activité neuronale

L'activité neuronale repose sur la génération d'un potentiel d'action le long du neurone, transmis d'un neurone à l'autre par l'intermédiaire des synapses mettant en jeu des

échanges ioniques et métaboliques. Cette activité nécessite de l'énergie apportée par les molécules d'ATP produites par la dégradation du glucose dans la chaîne mitochondriale et requiert un apport d'oxygène (O₂). Le glucose et l'oxygène sont apportés par les capillaires sanguins adjacents et leur consommation est un reflet indirect de l'activité cérébrale.

Couplage neurovasculaire

L'augmentation des besoins neuronaux en glucose et en oxygène entraîne une réponse hémodynamique retardée d'environ une seconde à l'origine d'une augmentation localisée du débit sanguin cérébral. Cette majoration du débit permet un apport massif en oxyhémoglobine (jusqu'à 50 à 100% d'augmentation) proportionnellement plus important que l'extraction capillaire de glucose et d'oxygène par les neurones (de l'ordre de quelques pourcents).

Signal BOLD

Le signal BOLD (blood oxygen level-dependent) repose sur le couplage neurovasculaire et les différences de susceptibilité magnétique de l'hémoglobine selon qu'elle est oxygénée ou désoxygénée (83). En effet, l'oxyhémoglobine est diamagnétique et ne modifie pas le signal T2*, alors que la desoxyhémoglobine, paramagnétique, est sensible au champ magnétique et repérable lors du signal T2* (diminution du signal BOLD). Pendant l'activité neuronale, trois phases différentes se succèdent :

1. Augmentation initiale de la consommation en dioxygène, augmentation de la desoxyhémoglobine entraînant une diminution du signal BOLD. Cette baisse de signal serait un meilleur reflet de l'activité neuronale, mais sa faible amplitude et sa courte durée rendent difficile son utilisation (84).
2. Après 1 à 2 secondes, le couplage neurovasculaire est responsable d'un apport massif d'oxyhémoglobine, entraînant une augmentation du ratio oxyhémoglobine / desoxyhémoglobine dans les capillaires sanguins résultant en une augmentation de forte amplitude du signal BOLD atteignant un maximum après 8 à 10 secondes.
3. Après cessation de l'activité neuronale, le débit sanguin cérébral diminue et le signal BOLD diminue jusqu'à revenir à l'état initial.

Le signal BOLD est donc un reflet indirect de l'activité neuronale (85). Il ne permet pas de différencier les activités inhibitrices et excitatrices des neurones. L'augmentation du débit sanguin observée en cas d'activation neuronale ne se limite pas à la zone activée et se propage aux vaisseaux de plus gros calibre de voisinage, à l'origine d'une perte de spécificité (86).

Acquisition des images

L'imagerie fonctionnelle nécessite une acquisition rapide d'images permettant de suivre les modifications neurovasculaires liées à l'activité neuronale au cours d'une tâche cognitive. Les techniques d'imagerie utilisées (écho de gradient T2 ou T2*) permettent de couvrir le cerveau entier en 2 à 3 secondes avec une résolution spatiale modérée. Des images anatomiques 3D pondérées en T1 sont donc acquises avant ou après l'étude fonctionnelle pour permettre de localiser les régions activées. Dans les analyses de groupe comparant plusieurs sujets entre eux (analyse par effet aléatoire ou *RFX*), les images de chaque patient sont normalisées dans un référentiel commun (MNI ou Talairach) pour pouvoir être comparées (83).

Paradigme et conception de modèle

Le paradigme est la succession de stimuli que l'on réalise au cours de l'acquisition des images pour mettre en évidence l'activité cérébrale d'intérêt. L'IRMf ne permet pas de quantifier de façon absolue le niveau d'activité cérébrale, mais elle met en évidence des différences d'activité entre deux états. Le plus souvent, le paradigme consiste à faire succéder des états d'activation et des états dits "de référence" (ne différant que par un seul composant cognitif identifiable) (83).

1.3.3 Techniques de provocation des circuits de la cognition

Il est difficile de montrer des différences reproductibles en imagerie fonctionnelle cérébrale quand le cerveau est au repos ou dans un état de base sans effectuer de tâches conscientes. Plusieurs paradigmes ou tâches de provocation des circuits de la cognition ont été mis au point dont certains – utilisés par les études incluses dans la méta-analyse – sont détaillés dans cette partie.

Le test n-back (n fois en arrière) et la mémoire de travail

Le test n-back est un type de tâche mentale effectuée en regardant défiler une séquence de chiffres (87). Dans la version 0-back du test, le sujet indique le chiffre qui vient juste d'être montré. Dans la version 1-back (1 fois en arrière), le sujet doit indiquer le chiffre qui était montré juste auparavant quand un nouveau chiffre est présenté. Le test 2-back (2 fois en arrière) est plus difficile, car le sujet doit se souvenir dans une séquence de chiffres, du chiffre qui apparaissent deux présentations plus tôt, ce qui nécessite alors l'utilisation de la mémoire de travail verbale. Il existe une variante de ce test où il s'agit de mémoriser la place du chiffre ou d'un symbole, ce qui met alors en jeu la mémoire de travail spatiale. Quand un patient exécute ce test lors d'une IRM fonctionnelle, son cortex préfrontal dorsolatéral est activé. L'intensité de l'activation peut renseigner sur l'efficacité du traitement de l'information : une activation légère ou moyenne reflète une bonne efficacité. En revanche une activation importante signifie que le traitement de l'information est inefficace et que les neurones de cette région travaillent pour gérer "le stress" de la charge cognitive qui leur est imposée (88).

Le go/no-go test et les capacités d'attention et d'inhibition

Les participants sont face à un écran où s'affichent deux stimuli différents. Lorsqu'un premier stimulus apparaît (ex : cercle ou lettre), les participants sont invités à appuyer le plus rapidement possible sur un bouton-réponse ; c'est le signal go, l'activation de la réponse. A l'inverse, ils doivent éviter d'appuyer sur ce même bouton-réponse lorsque l'autre stimulus apparaît (ex : X ou chiffre 5) ; c'est le signal no-go où intervient le contrôle inhibiteur (cf. figure 1.4). L'exactitude et le temps de réaction sont mesurés pour chaque réponse (89). La réalisation de ce test active les circuits cognitifs engagés dans l'inhibition des réponses automatisées impliquant le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire antérieur et le striatum.

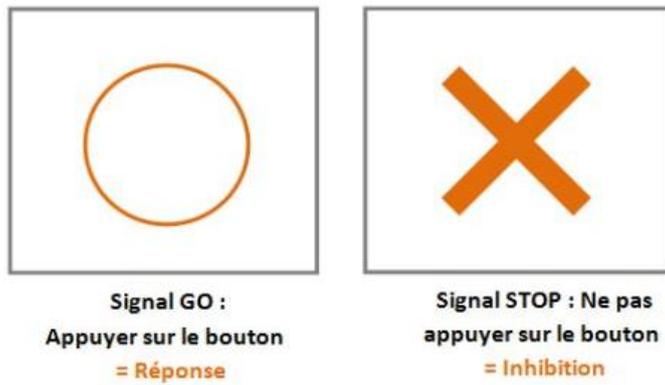


Figure 1.4 : Paradigme du go/no-go test

La roue de la fortune (WoF wheel of fortune) et la prise de décision

La Roue de la Fortune est une tâche de décision à deux choix informatisée impliquant des conditions monétaires probabilistes décrite par Ernst *et al.* en 2004 (90). Les sujets sont informés au début de la tâche qu'ils remporteront une partie de l'argent gagné et qu'ils doivent essayer d'en gagner autant que possible. Dans chaque essai, les sujets choisissent entre deux options, chacune avec une probabilité attribuée de gagner une certaine somme d'argent. Si l'ordinateur choisit au hasard la même option, les sujets remportent le montant d'argent désigné ; si l'ordinateur choisit au hasard l'autre option, les sujets n'ont rien gagné. Trois types de conditions à 2 choix ont été utilisés :

- (i) 10% de chance de gagner 7.00 \$ et 90% de chance de ne rien gagner ou 90% de chance de gagner 1.00 \$ et 10% de chance de ne rien gagner (risque et gain élevés) ;
- (ii) 30% de chance de gagner 2.00 \$ et 70% de chance de ne rien gagner ou 70% de chance de gagner 1.00 \$ et 30% de chance de ne rien gagner (risque et gain modérés) ;
- (iii) 50% de chance de gagner 2.00 \$ vs 50% de chance de ne rien gagner.

Chacune des trois conditions monétaires a été affichée comme une roue en deux parties, chaque partie représentant une option distincte (Fig. 1.5). Les sujets doivent sélectionner l'une des options selon sa couleur (gris clair ou foncé).

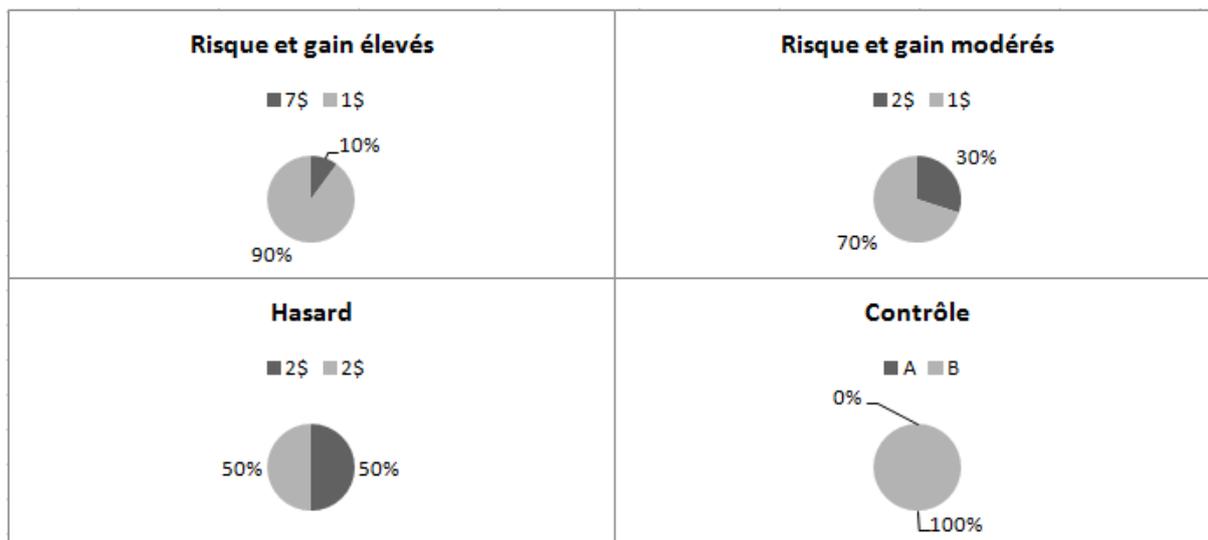


Figure 1.5 : Paradigme de la roue de la fortune (*Wheel of fortune*)

Cette tâche cognitive entraîne l'activation des régions cérébrales associées à l'attention, la prise de décision, le calcul et le codage de la probabilité de récompense lors de choix. Ces régions comprennent les connexions occipito-pariétales (BA 17, 18, et 40) impliquées dans le traitement de l'information visuelle, le cortex préfrontal gauche, y compris le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (BA 9), le gyrus cingulaire antérieur (BA 32), et les aires motrices supplémentaires (BA 6).

1.3.4 L' « imagerie génétique »

L'imagerie cérébrale, en particulier l'IRM fonctionnelle, et la génétique par le biais des endophénotypes se sont unies pour donner naissance à une nouvelle discipline « l'imagerie génétique » qui transforme l'approche des troubles mentaux et de leur traitement. Même si dans l'alcool-dépendance cette discipline n'a pas encore permis de corréler des patterns d'activation à des anomalies génétiques, cela a pu être le cas dans d'autres troubles mentaux. Ainsi, chez certains patients schizophrènes plusieurs études ont mis en évidence des différences dans les patterns d'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (CFPDL) lors d'un test n-back provoquant les circuits de la mémoire de travail. Ces anomalies sont à l'origine d'une altération du fonctionnement exécutif et du traitement de l'information constituant un véritable endophénotype cognitif et ont pu être corrélées à des variations alléliques du gène de la COMT (catécol-O-méthyl transférase), une enzyme catabolisant la dopamine dans les synapses. En effet, l'un des allèles du gène est caractérisé par le

remplacement de l'acide aminé valine par la méthionine, ce qui est associé à une diminution de 75% de l'activité enzymatique, entraînant une augmentation de la dopamine dans la synapse. Lors de la réalisation d'un test n-back associé à un examen par IRMf, les circuits du CPFDL des sujets met-met sont significativement plus efficaces et on constate moins d'erreurs que chez les porteurs val. Ce traitement de l'information altéré chez les porteurs val pourrait être une prédisposition à des troubles mentaux comme la schizophrénie favorisés par des perturbations des fonctions exécutives (91).

2.1 CHAPITRE 4 : Contexte scientifique

2.1.1 Dysfonctions cognitives et IRM fonctionnelle chez les sujets AD

De nombreuses études attestent de l'existence de troubles cognitifs chez les sujets AD touchant principalement les fonctions exécutives. Ainsi, plusieurs auteurs ont mis en évidence des altérations des capacités de flexibilité mentale et d'inhibition (92–94) partiellement réversibles après 6 mois d'abstinence (93), ainsi que des altérations de la mémoire de travail et des capacités d'attention (95). Ces anomalies ont été également retrouvées chez des apparentés sains de sujets AD (96–99).

En IRM fonctionnelle, seules deux études ont étudié le contrôle inhibiteur chez les sujets AD lors d'un signal stop (stop signal task). Li *et al.*, 2009 ont observé une hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), de l'insula, du putamen et de l'amygdale, et une hyperactivation bilatérale des gyri préfrontaux moyens (100). Ces résultats ont été confirmés par Courtney *et al.* en 2013, qui ont montré que les sujets AD présentaient un moindre niveau de connexion entre le putamen du striatum et les régions préfrontales (101). Ces anomalies du réseau fronto-striatal étaient corrélées au contrôle inhibiteur et d'autant plus importantes que l'alcool-dépendance était sévère. En mémoire de travail, de nombreuses études ont principalement retrouvé des anomalies situées dans les cortex frontal, pariétal et au niveau du cervelet, mais les patterns d'activation diffèrent d'une étude à l'autre. Ainsi, certaines études ont retrouvé des hypoactivations du cortex préfrontal droit impliquant les gyri frontaux moyens et supérieurs (95,102) avec recrutement compensatoire du gyrus frontal inférieur gauche (103), alors que l'étude de Schweinsburg *et al.*, 2010 a retrouvé une hyperactivation du gyrus frontal supérieur droit (104). Au niveau pariétal, deux études ont montré une hyperactivation bilatérale des cortex pariétaux (104,105), alors que dans une autre étude il s'agissait d'une hypoactivation de lobule pariétal inférieur (95). Enfin, deux études ont retrouvé une hypoactivation bilatérale du cervelet (102,105).

2.1.2 Objectifs de l'étude

L'objectif de ce travail est de réaliser une méta-analyse des études de whole-brain en IRM fonctionnelle ayant comparé la réalisation de tâches cognitives entre des apparentés sains de sujets AD et des sujets sains sans apparenté AD (sujets contrôles), dans le but d'identifier des endophénotypes cérébraux fonctionnels, marqueurs de vulnérabilité cognitive à l'alcool-dépendance. Compte-tenu des données existantes chez les sujets AD, l'hypothèse est de retrouver des anomalies dans les régions frontales, pariétales, striatales et cérébelleuses.

2.2 CHAPITRE 5 : Matériel et méthodes

2.2.1 Sélection des études

Une revue de la littérature systématique des études en IRM fonctionnelle ayant comparé des apparentés sains au premier degré de patients présentant une dépendance à l'alcool avec des sujets contrôles, a été réalisée en utilisant deux bases de données (Pubmed et Google Scholar). Le diagnostic retenu devait satisfaire les critères d'abus ou de dépendance selon le DSM-IV-TR ou les critères de trouble de l'utilisation d'alcool du *DSM-5* (cf. partie 1.1.1). Les termes utilisés pour rechercher les études étaient une combinaison des mots suivants : relatives, high risk, offspring, children, family history positive, alcohol, alcohol use disorder, fMRI, BOLD. Les études étaient éligibles en fonction du titre et du résumé, avant d'être soumises à une nouvelle sélection afin de rechercher des critères d'exclusion. Enfin, les références citées par chaque étude éligible ont été analysées à la recherche d'études complémentaires non identifiées avec les différentes combinaisons de mots. Après éligibilité, les études étaient exclues si :

1. Elles utilisaient exclusivement une technique de morphométrie en région d'intérêt ;
2. Elles ne reportaient pas les coordonnées des analyses en whole-brain ;
3. Elles incluaient des apparentés présentant des consommations d'alcool à risque, nocives, ou d'alcoolisation ponctuelle importante (cf. partie 1.1.1) ;
4. Elles ne comparaient pas les apparentés sains à un groupe contrôle (étude longitudinale, case-report...).

Pour réaliser les analyses statistiques, les caractéristiques des études, les mesures réalisées et les résultats ont été extraits. Pour chaque étude les données suivantes ont été utilisées : l'auteur, l'année de l'étude, la description de la population (âge moyen, sexe), les caractéristiques de l'IRMf (champ magnétique en Tesla, les coordonnées Montreal Neurological Institute (MNI) ou Talairach, et les fonctions cognitives investiguées), ainsi que les performances à la tâche.

2.2.2 Utilisation de SDM

Les différences régionales d'activation pendant les tâches entre les apparentés sains et les sujets contrôles ont été analysées avec ES-SDM software (www.sdmproject.com), une approche méta-analytique basée sur les voxels. Cette technique de méta-analyse utilise les coordonnées des pics (*peak*) des différentes études de whole-brain. Une fois les coordonnées sélectionnées et converties dans un référentiel anatomique commun, une carte des différences neuro-fonctionnelles est recrée séparément pour chaque étude utilisant les valeurs t du pic (*peak t-value*). Cela permet aux cartes de recréer la taille d'effet des différentes réponses BOLD entre les apparentés sains et les sujets contrôles. ES-SDM utilise les données d'hyperactivation et d'hypoactivation sur la même carte. Les études ont ensuite été combinées avec un modèle d'analyse par effet aléatoire *RFX* permettant de prendre en compte les caractéristiques de la population, la variabilité intra-étude et l'hétérogénéité inter-étude tel que décrit par Radua *et al.* en 2012 (106).

2.2.3 Analyses statistiques

Une analyse principale a été conduite avec l'ensemble des études incluses. Pour tester la robustesse des résultats, cette analyse a été complétée par une analyse de la sensibilité en *Jackknife*. Elle consiste à répéter l'analyse en écartant une étude à la fois, et à évaluer la répliquabilité des résultats. La significativité statistique était obtenue avec 50 permutations pour toutes les analyses (*standard permutation test*). Les résultats étaient considérés comme significatifs s'ils associaient les critères suivants : $p < 0,005$, $z > 1$, et cluster supérieur ou égal à 10 voxels. Ces seuils ont démontré leur validité et leur répliquabilité (106). Le choix d'un seuil de $p < 0,005$ non corrigé pour des comparaisons multiples est basé sur une validation expérimentale détaillé dans l'article de Radua *et al.* (106). En effet, ils proposent

d'utiliser un $p = 0,005$ non corrigé comme le principal seuil de significativité (meilleur équilibre entre sensibilité et spécificité) et qui semble également être la meilleure approximation d'un $p = 0,05$ corrigé (ou $p = 0,025$) dans ES-SDM. Ceci restant une approximation, et afin de réduire la possibilité de faux positifs persistants, un $z > 1$ a été associé pour déterminer la significativité. En effet, un $z < 1$ serait associé à un p non significatif dans une distribution normale standardisée.

2.3 CHAPITRE 6 : Résultats

2.3.1 Sélection des études

La revue de la littérature a permis de détecter 33 études éligibles publiées entre mai 2004 et août 2015. Au total, 27 études ont été exclues pour les raisons suivantes :

1. Absence des données des analyses Whole-Brain (12 études)
2. Etudes en régions d'intérêt (4 études)
3. Etudes de connectivité fonctionnelle effective (4 études)
4. Sujets apparentés consommateurs d'alcool (3 études)
5. Etudes incluant un seul groupe d'apparentés sains sans groupe contrôle (4 études)

Finalement, 6 études ont été retenues : Heitzeg *et al.*, 2010 (107) ; Cservenka *et al.*, avril 2012 (108) ; Cservenka *et al.*, juin 2012 (109) ; Mackiewicz *et al.*, 2013 (110); Acheson *et al.*, 2014 (111) ; Cservenka *et al.*, 2014 (112). Les caractéristiques des études incluses sont détaillées dans le tableau 2.1 (auteurs, années, populations, sex ratio, force du champ magnétique). La méta-analyse inclut les données de 114 apparentés sains et 205 sujets contrôles. Concernant les données comportementales, 5 études rapportent une absence de différences entre les deux groupes. L'étude d'Acheson *et al.* retrouve un temps de réaction plus lent lors du signal go au go/no-go test chez les apparentés non affectés sans différence associée sur la réussite de la tâche (111).

AUTEURS	PARADIGME	POPULATION						CARACTERISTIQUES IRM	
		Contrôles			Apparentés			Champ (T)	Référentiel
		n	H;F	Age moyen (SD)	n	H;F	Age moyen (SD)		
Cservenka 06/12	Mémoire de travail verbale (VWM 2-back)	16	8;8	14,18 (0,70)	19	13;6	14,01 (0,90)	3	Talairach
Mackiewicz 03/13	Mémoire de travail spatiale (SWM 2-back)	16	8;8	14,18 (0,70)	18	11;7	14,52 (0,85)	3	Talairach
Cservenka 04/12	Prise de décision (Wheel of Fortune)	13	8;5	14,24 (0,75)	18	11;6	14,18 (0,7)	3	Talairach
Heitzeg 08/10	Réponse inhibitrice (Go/no-go test)	20	11;9	19,2 (1,9)	41	24;17	19,15 (1,45)	3	MNI
Cservenka 07/14	Réponse inhibitrice émotionnelle (Go/no-go test)	17	10;7	14,69 (1,10)	19	9;10	14,92 (1,34)	3	Talairach
Acheson 12/14	Réponse inhibitrice (Go/no-go test)	32	18;14	12,9 (1,1)	72	35;37	12,9 (1,0)	3	Talairach

Tableau 2.1 : Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse

2.3.2 Analyse principale

L'analyse incluant les six études retrouve chez les apparentés sains (comparés aux sujets contrôles) une hyperactivation du cortex préfrontal gauche comprenant le gyrus frontal médial (BA 10) et le gyrus frontal supérieur (BA 6), une hyperactivation bilatérale du précuneus (BA 7 et 31), une hyperactivation bilatérale du striatum dorsal (noyau caudé droit et gauche, putamen droit) et une hyperactivation du gyrus temporal moyen gauche. Les apparentés sains présentent également une hypoactivation bilatérale du cortex préfrontal incluant le gyrus frontal moyen droit et gauche (BA 10) et le gyrus frontal médial droit (BA 8) (cf. tableau 2.2).

Régions cérébrales	Z	P	Voxels	BA	Talairach x, y, z
Apparentés > contrôles					
Gyrus frontal médial gauche	2.399	0,000012845	409	10	-10, 48, -4
Gyrus frontal supérieur gauche	2.393	0,000014387	333	6	-16, 22, 58
Noyau caudé gauche	2.330	0,000049069	171		-12, 18, -6
Putamen droit, noyau caudé droit	1.575	0,002796917	11		20, 12, -4
Pécuneus gauche	1.662	0,001779576	35	7	-8, -60, 48
	1.599	0,002291073	15	7	-10, -44, 52
Précuneus droit	1.577	0,002602441	21	31	14, -46, 36
Gyrus temporal moyen gauche	1.577	0,002534104	16	22	-56, -46, 36
Apparentés < contrôles					
Gyrus frontal médial droit	-1, 423	0,000045986	146	8	8, 28, 44
Gyrus frontal moyen gauche	-1,334	0,000141811	198	10	-40, 42, 18
Gyrus frontal moyen droit	-1,215	0,000305716	186	10	34, 62, 8

Tableau 2.2 : Résultats de l'analyse SDM des 6 études

2.3.3 Robustesse des résultats

La robustesse des résultats a été évaluée lors des analyses en Jackknife. Les résultats sont résumés dans le tableau 2.3. La présence d'une croix dans le tableau correspond à la persistance d'une significativité malgré le retrait de l'étude mentionnée en haut de la colonne. Les résultats les plus robustes correspondent à l'hyperactivation du gyrus frontal supérieur gauche (pas de perte de significativité), l'hyperactivation du gyrus frontal médial gauche et du noyau caudé gauche (perte de significativité lors du retrait de l'étude de Heitzeg *et al.*, 2010), et l'hypoactivation du gyrus frontal moyen droit (perte de significativité lors du retrait de l'étude de Cservenka *et al.*, 2012). Les autres résultats, bien que significatifs dans la méta-analyse, présentent une robustesse moindre et doivent être interprétés avec précaution.

Régions cérébrales	ACHESON 2014	CSERVENKA 2014	CSERVENKA 04/12	CSERVENKA 06/12	HEITZEG 2010	MACKIEWICZ 2013
Apparentés > contrôles						
Gyrus frontal médial gauche	X	X	X	X		X
Gyrus frontal supérieur gauche	X	X	X	X	X	X
Noyau caudé gauche	X	X	X	X		X
Putamen droit, noyau caudé droit		X		X	X	X
Précuneus gauche		X			X	X
Précuneus droit					X	
Gyrus temporal moyen gauche						
Apparentés < contrôles						
Gyrus frontal médial droit	X		X		X	X
Gyrus frontal moyen gauche	X		X		X	X
Gyrus frontal moyen droit	X	X	X		X	X

Tableau 2.3 : Analyse en Jackknife

3.4 CHAPITRE 7 : Interprétation des résultats

3.4.1 Anomalies du cortex préfrontal

Les anomalies du cortex préfrontal peuvent être modélisées selon un pattern d'activation associant une hypoactivation du cortex préfrontal droit et une hyperactivation du cortex préfrontal gauche. En effet, la méta-analyse retrouve une hypoactivation des gyri frontaux moyen et médial droit associée à une hyperactivation des gyri frontaux supérieur et médial gauche. Seule l'hypoactivation du gyrus frontal moyen gauche n'entre pas dans le cadre de ce pattern d'activation droite - gauche.

En outre, plusieurs études qui n'ont pas été incluses dans la méta-analyse retrouvent des hypoactivations similaires du cortex préfrontal (CPF) droit chez les apparentés sains de sujets AD. Ainsi, en 2004, Schweinsburg *et al.* retrouvaient lors d'une tâche de go/no-go, une hypoactivation du CPF droit (gyri frontaux supérieur, moyen et inférieur droit) (113). L'hypoactivation du gyrus frontal moyen droit a été confirmée par Hardee *et al.* en 2014 lors d'une étude longitudinale sur 2 ans ayant évalué le contrôle inhibiteur lors d'une tâche de go/no-go (114). Une seule étude retrouve au contraire une hyperactivation du gyrus frontal moyen droit (115). En 2011, Norman *et al.* retrouvaient que l'hypoactivation du CPF dorsolatéral (incluant le gyrus frontal moyen et supérieur) était corrélée à une plus grande consommation d'alcool à deux ans (116).

De même plusieurs études non incluses dans la méta-analyse retrouvent chez les apparentés sains une hyperactivation du CPF gauche. Ainsi, Silveri *et al.* retrouvaient une hyperactivation du gyrus frontal moyen et médial gauche lors d'un test de stroop (115). De Vito *et al.* retrouvaient quant à eux une hyperactivation du gyrus frontal inférieur gauche (117). Deux autres études retrouvaient une hypoactivation du cortex préfrontal gauche (Schweinsburg *et al.*, 2004 ; Norman *et al.*, 2011) (113,116).

En IRM anatomique, Benegal *et al.* ont retrouvé chez des apparentés sains des anomalies de volume de la substance grise des différents gyri frontaux qui étaient corrélées aux troubles du comportement externalisés (118).

Le cortex préfrontal joue un rôle majeur dans le fonctionnement exécutif et en particulier dans le contrôle inhibiteur, la prise de décision et la mémoire de travail (Miller & Cohen, 2001) (119). L'ensemble des études incluses dans la méta-analyse utilise des tâches cognitives sollicitant les circuits cérébraux du fonctionnement exécutif. Les anomalies retrouvées dans le cortex préfrontal sont donc concordantes avec les études existantes dans la littérature et cohérentes avec les tâches utilisées.

L'IRM fonctionnelle ne mesure pas une activation absolue mais une différence d'activation entre deux états distincts (83). Lors des tâches cognitives utilisées dans les études incluses dans la méta-analyse, trois états distincts ont été comparés. Par exemple, dans le cas de la mémoire de travail, ces trois états étaient : un état de repos (le sujet est laissé sans activité, le plus souvent les yeux fermés), un état de vigilance (le sujet doit cliquer sur un bouton lorsqu'une lettre apparaît sur l'écran), et un état mettant en jeu la mémoire de travail (le sujet doit cliquer lorsqu'une même lettre réapparaît après que deux autres se soient affichées). Ainsi, la charge cognitive augmente avec les différents états (88). Dans la méta-analyse ont été inclus les résultats des comparaisons entre l'état de vigilance et l'état mettant en jeu la mémoire de travail. Dans le cas du cortex préfrontal droit, les apparentés d'alcool-dépendants activent moins le cortex préfrontal droit que les sujets contrôles entre l'état de vigilance et l'état de mémoire de travail. Cependant, certains auteurs ont réalisé des comparaisons entre l'état de vigilance et l'état de repos et ont pu mettre en évidence une hyperactivation du cortex préfrontal droit chez les apparentés lors de la vigilance (109,110). Ainsi, même pour une tâche de bas coût cognitif comme la vigilance, les apparentés, pour parvenir à maintenir un même niveau de performance, recrutent via un contrôle cognitif top-down le cortex préfrontal droit. Lorsque la charge cognitive devient plus importante, les apparentés ne parviennent qu'à recruter un peu plus le cortex préfrontal droit. Comparé aux sujets contrôles, ils paraissent avoir une activation du cortex préfrontal droit plus faible lors de la tâche de mémoire de travail comparée à la tâche de vigilance (cf. figure 3.1).

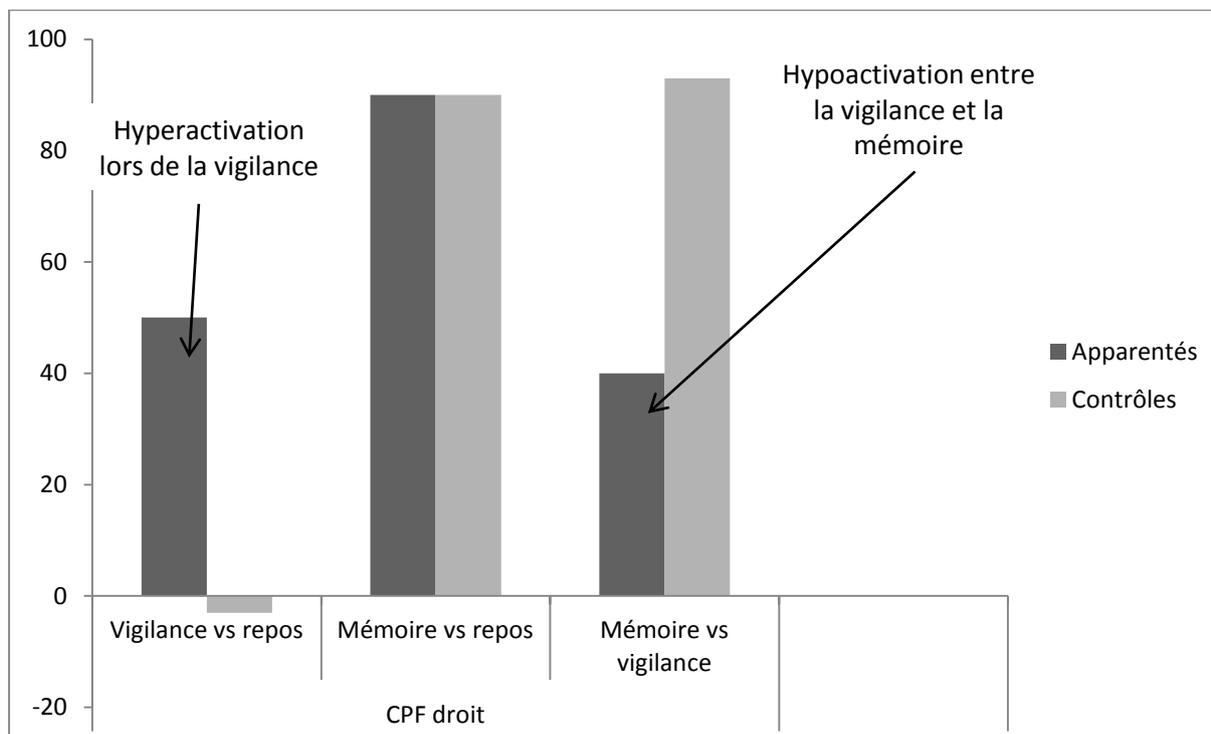
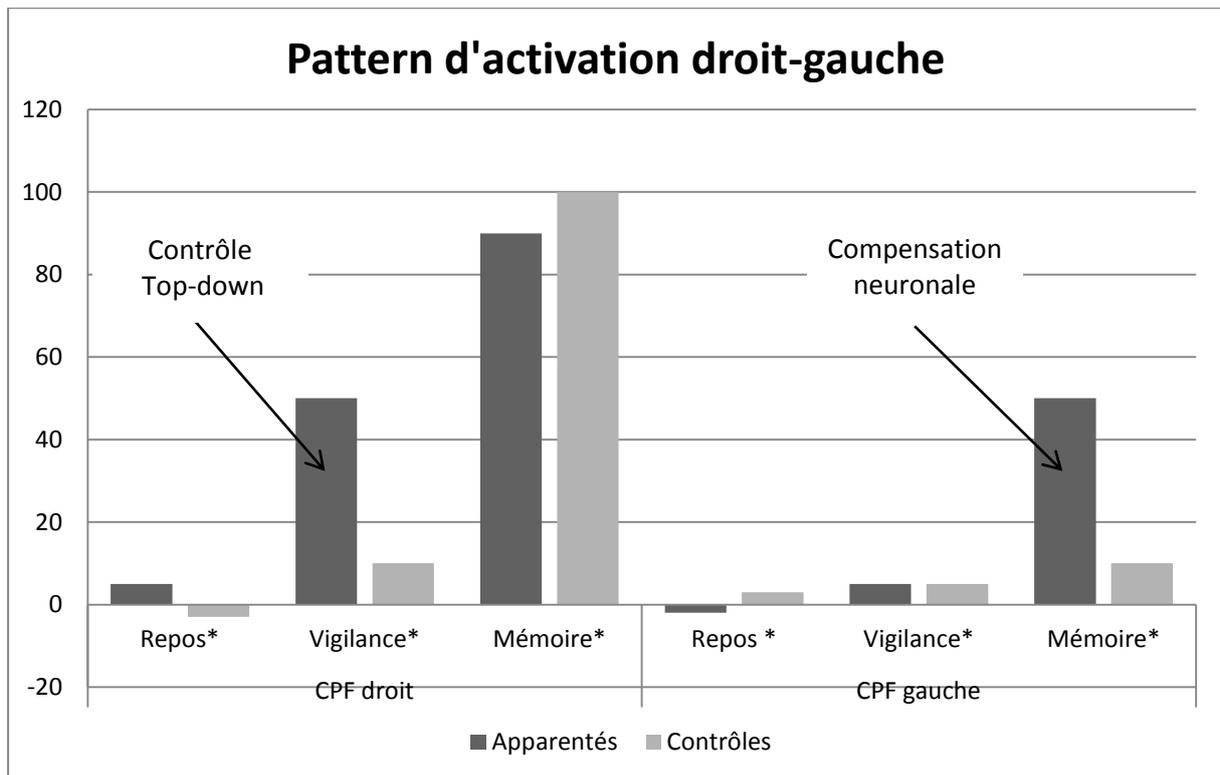


Figure 3.1 Représentation schématique de l'activation du CPF droit au cours des tâches cognitives

Certains auteurs ont proposé que l'hyperactivation du cortex préfrontal gauche soit le témoin d'un phénomène de compensation neuronale afin de maintenir un même niveau de performance (107,117). En effet, le contrôle inhibiteur est habituellement géré par le cortex préfrontal droit et ne fait pas intervenir le réseau gauche. Il se pourrait qu'avec l'augmentation de la charge cognitive apparaisse un effet de saturation attentionnelle de type "effort full" et que le sujet apparenté recrute alors le cortex préfrontal gauche afin de maintenir un même niveau de performance. Ces phénomènes compensatoires avec recrutement du cortex préfrontal gauche lors des tâches de contrôle inhibiteur ont déjà pu être observés chez les sujets âgés par Nielson *et al.* en 2002 (120) mais également chez des sujets alcool-dépendants (103).

Ainsi une première hypothèse explicative pourrait être que les anomalies préfrontales observées chez les apparentés de sujets AD témoignent d'un moins bon fonctionnement exécutif. Cela se traduirait par un recrutement précoce des aires préfrontales droites lors de tâches cognitives de bas coût via un contrôle cognitif top-down, puis par une compensation neuronale par recrutement des aires préfrontales gauches (cf. figure 3.2)



*Les activations sont représentées en valeur absolue selon l'état (repos, vigilance, mémoire de travail) afin de faciliter la compréhension (l'IRM fonctionnelle mesure en réalité une différence d'activation entre deux états).

Figure 3.2 : Représentation schématique du contrôle cognitif top-down et de la compensation neuronale lors d'une tâche cognitive chez les apparentés sains de sujets AD

D'autres auteurs ont proposé que les anomalies observées chez les apparentés de sujets AD soient le reflet d'une maturation cérébrale anormale. En effet, les études neuro-développementales (Durston *et al.*, 2006 ; Tamn *et al.*, 2002) ont montré une amélioration du contrôle inhibiteur tout au long de l'adolescence et au début de l'âge adulte de façon concomitante à la maturation cérébrale (121,122). Dans l'enfance et à l'adolescence l'inhibition d'une réponse automatique inadaptée implique l'activation bilatérale du cortex préfrontal. La neuromaturation à l'adolescence et à l'âge adulte entraîne une latéralisation à droite, une focalisation au sein du cortex préfrontal droit (au niveau des gyri frontaux moyens et supérieurs) et une diminution de l'activation du CPF droit (Rubia *et al.*, 2006 ; Stevens *et al.*, 2007) (123,124). L'étude longitudinale sur 2 ans de Hardee *et al.* a étudié l'évolution de la réponse inhibitrice au go/no-go au cours du temps. Chez les sujets apparentés, les auteurs n'observent pas cette diminution d'activité témoignant d'un défaut de spécialisation neuronale (114). Enfin, Spadoni *et al.* ont étudié la connectivité fonctionnelle au cours d'une tâche de mémoire de travail chez des apparentés et des sujets contrôles âgés de 12 à 14 ans. La connectivité fonctionnelle de ces deux groupes a ensuite

été comparée à celle de sujets contrôles âgés de 16 à 20 ans. Les auteurs ont montré que les sujets contrôles les plus jeunes présentaient une connectivité cérébrale proche des sujets contrôles plus âgés, alors que les apparentés présentaient une connectivité moins semblable que celle des sujets contrôles plus âgés. Ce résultat était interprété par les auteurs comme un retard de maturation neurologique âge-dépendant (125).

Dans cette hypothèse de retard de maturation du cortex préfrontal, les apparentés devraient présenter une hyperactivation du cortex préfrontal gauche encore mal latéralisé et une hyperactivation du réseau droit encore insuffisamment focalisé et spécialisé. Dans la méta-analyse, seule l'hyperactivation du cortex préfrontal gauche est retrouvée. Cependant, un effet lié à un contrôle cognitif top-down déjà présent lors de l'état de référence (comme l'état de vigilance) pourrait être à l'origine de résultats en faveur d'une hypoactivation masquant en réalité une hyperactivation précoce du cortex préfrontal droit.

En conclusion, les différences d'activation dans le cortex préfrontal observées chez les apparentés de sujets AD pourraient être le reflet d'un moins bon fonctionnement exécutif (contrôle inhibiteur, mémoire de travail) traduisant des phénomènes de compensation ou de recrutement neuronaux associés à des anomalies de la neuromaturation.

3.4.2 Anomalies pariétales

La méta-analyse retrouve une hyperactivation bilatérale du précuneus correspondant à la face médiale du lobule pariétal supérieur.

En plus des études incluses dans la méta-analyse, une autre étude (Peraza *et al.*, 2014) retrouve des résultats similaires (126). Seule l'étude de Schweinsburg *et al.* 2004 retrouvait une hypoactivation du précuneus à droite lors d'une tâche de go/no-go (113).

D'un point de vue fonctionnel, le précuneus est une aire associative jouant un rôle primordial dans le fonctionnement exécutif, la mémoire de travail visuo-spatiale et la planification de la réponse motrice (127), mais également dans la conscience de soi, le rappel de souvenirs personnels et la représentation de soi par rapport aux autres (128,129). De sa localisation sur la face médiale du lobe pariétal, le précuneus joue un rôle pivot dans la connectivité fronto-pariétale en intégrant, maintenant et réarrangeant les informations issues des cortex frontaux et pariétaux au sein de la mémoire de travail (130). Plusieurs études incluses dans la méta-analyse ont utilisé des tâches cognitives provoquant les circuits

cérébraux impliqués dans la mémoire de travail. Les anomalies retrouvées au niveau du précuneus sont concordantes avec les études existantes dans la littérature (incluses ou non dans la méta-analyse) et cohérentes avec les tâches utilisées.

En conclusion, l'hyperactivation bilatérale du précuneus observée chez les apparentés de sujets AD pourrait être le reflet d'une mémoire de travail moins performante, une conscience de soi altérée et une mauvaise adaptation du comportement moteur. Ainsi, les personnes présentant des anomalies d'activation du précuneus pourraient avoir plus de difficultés à maintenir en mémoire de travail les conséquences négatives d'une consommation d'alcool, percevraient moins bien le contexte social et planifieraient plus facilement une réponse motrice en faveur de la consommation d'alcool.

3.4.3 Anomalies du striatum dorsal

La méta-analyse retrouve une hyperactivation bilatérale du noyau caudé et une hyperactivation du putamen à droite. Ces deux structures font partie d'une même région fonctionnelle : le striatum dorsal.

Deux autres études ont retrouvé des résultats similaires pour le noyau caudé. Acheson *et al.* en 2009 trouvaient une hyperactivation du noyau caudé gauche à l'Iowa Gambling Task (131). Hardee *et al.* en 2014 (114) trouvaient une hyperactivation du noyau caudé droit entre 12 et 17 ans, alors qu'entre 7 et 12 ans les apparentés présentaient une hypoactivation témoignant d'une neuromaturation différente (cf. figure 3.3). Enfin, Heitzeg *et al.* en 2010 ont montré que l'hyperactivation du noyau caudé était corrélée positivement à des troubles du comportement externalisés (107).

Il n'existe pas d'étude ayant retrouvé des anomalies du putamen droit. Une étude prospective sur 2 ans a cependant retrouvé une hypoactivation du putamen gauche corrélée à une consommation d'alcool plus importante (Norman *et al.*, 2013) (116).

Le noyau caudé joue un rôle important dans le mouvement volontaire, d'où un nombre important d'études dans les maladies de Parkinson et de Huntington (132,133). Cependant, le noyau caudé possède également des fonctions non motrices. Il est notamment impliqué dans le processus d'action dirigée vers un but, par l'évaluation des conséquences d'une action, la correction d'erreurs à type de persévérations en mémoire spatiale, le rétrocontrôle lors de classifications incorrectes, et il jouerait également un rôle de « gate control » de

l'activité excitatrice issue des cortex préfrontaux en définissant le seuil à partir duquel une réponse motrice est engagée (132,134). Le putamen est impliqué quant à lui dans le renforcement des apprentissages, l'apprentissage implicite et la catégorisation (134,135).

L'hyperactivation de ces structures pourrait être le témoin d'une altération de l'apprentissage liée à une plus grande difficulté à apprendre de ses erreurs ainsi qu'à un seuil de réponse motrice abaissée, du fait d'une inhibition des comportements inadaptés moins performante.

3.4.4 Anomalie temporelle

La méta-analyse retrouve une hyperactivation du gyrus temporal moyen gauche correspondant à l'aire 21 et une partie de l'aire 22 de Brodmann.

Seule l'étude d'Acheson *et al.* en 2014, incluse dans la méta-analyse, retrouve une hyperactivation de ce gyrus (111). Par ailleurs aucune autre étude n'a rapporté une hyperactivation d'un autre gyrus du lobe temporal. Au contraire, plusieurs études ont retrouvé des hypoactivations des gyrus temporaux moyens et supérieurs droits (113,116,136) et gauches (112,116).

De surcroît, ce résultat présente une faible robustesse, puisque quelle que soit l'étude retirée lors de l'analyse en Jackknife, les résultats ne restent pas significatifs. L'interprétation de ces résultats nécessite donc beaucoup de précaution.

D'un point de vue fonctionnel, le gyrus temporal moyen est impliqué à plusieurs niveaux. A droite, il permet la discrimination des bruits, de leur intensité (BA 22) et de la reconnaissance des mélodies (BA 21). Alors qu'à gauche, il participe au langage, à la fois sur un plan réceptif (perception du langage, compréhension des mots, reconnaissance de la prosodie) et productif (génération du discours) (137). Il participe également à la reconnaissance d'un visage familier et s'active lors de la production d'un discours intérieur.

Les tâches utilisées dans les études de cette méta-analyse (mémoire de travail, contrôle inhibiteur, prise de décision) nécessitent un contrôle cognitif important. Une de ces tâches (go/no-go émotionnel) fait appel à la reconnaissance des visages.

Deux hypothèses peuvent être avancées afin d'expliquer l'hyperactivation du gyrus temporal moyen gauche lors des tâches cognitives :

1. L'hyperactivation de cette région pourrait être le témoin d'une difficulté à reconnaître les émotions positives des visages à l'origine de difficultés socio-émotionnelles. Des anomalies similaires ont été retrouvées par *Germine et al.* en 2011 chez des patients souffrant d'anhédonie sociale (138). Cette incapacité à éprouver du plaisir en société pourrait être à l'origine d'une recherche de plaisir immédiat via la consommation d'alcool.
2. L'hyperactivation de cette région pourrait être le témoin d'un double encodage des tâches cognitives. Un premier encodage visuo-spatial (utilisant le calepin visuo-spatial) aurait lieu au moment de traiter la tâche cognitive. Parallèlement, le sujet ajouterait un deuxième encodage verbal (utilisant la boucle phonologique) consistant par exemple à nommer mentalement l'action à réaliser. Le discours intérieur découlant de cet encodage verbal nécessite l'activation du gyrus temporal moyen gauche. Un tel encodage améliore les performances et permettrait aux apparentés de réussir les tâches cognitives mais nécessite un temps plus important pour traiter l'information. Un argument en faveur de cette hypothèse est le résultat des études d'*Acheson et al.*, 2014 (111) et de *Herting et al.*, 2012 (139). Ils retrouvent justement un temps de réaction plus long lors des tâches cognitives chez les sujets apparentés comparés aux témoins.

3.5 CHAPITRE 8 : Discussion générale

Comme attendu, des anomalies bilatérales des régions frontales, pariétales et striatales ont été retrouvées au cours de cette méta-analyse.

C'est au niveau du cortex préfrontal que les résultats sont les plus robustes avec des anomalies d'activation concordantes avec les données de la littérature chez les apparentés de sujets AD. Les anomalies constatées peuvent être interprétées comme étant le reflet d'un retard de maturation entraînant des phénomènes de compensation (contrôle cognitif top-down précoce, recrutement de réseau neuronaux controlatéraux) et témoigner d'un fonctionnement exécutif moins efficace chez les apparentés de sujets AD. Ces anomalies étant également retrouvées chez les sujets AD, elles peuvent constituer un marqueur endophénotypique de la vulnérabilité à l'alcool-dépendance. Enfin, deux études (*Silveri et al.*, 2011 ; *Spadoni et al.*, 2008) ont mis en évidence une corrélation entre l'intensité des

anomalies du cortex préfrontal et le nombre d'antécédents familiaux d'alcool-dépendance (115,125). Cette corrélation est un argument supplémentaire en faveur d'une participation génétique importante.

Les anomalies du striatum dorsal sont là encore robustes et concordantes avec la littérature existante. En revanche, il n'existe à ce jour pas d'étude ayant rapporté une corrélation de ces anomalies fonctionnelles avec le nombre d'antécédents familiaux ou avec des anomalies génétiques. Cependant, Hill *et al.* en 2013 (12) ont mis en évidence chez des enfants de père AD un lien entre le volume du noyau caudé et des polymorphismes génétiques des gènes codant pour le récepteur à la dopamine (rs6277) et la Catechol-O-methyl transferase COMT (rs4860). Ces SNP étaient également associés à une efficacité moindre de la mémoire de travail (12). Ainsi, en modulant la réponse motrice et en participant à l'apprentissage par essais-erreurs, le striatum dorsal pourrait jouer un rôle fondamental dans la vulnérabilité à l'alcool-dépendance. Des études complémentaires à la recherche de ces polymorphismes génétiques chez les patients présentant des anomalies fonctionnelles du striatum dorsal pourraient être menées et participer au démantèlement endophénotypique de l'alcool-dépendance.

De façon plus étonnante, alors que des anomalies cérébelleuses sont décrites chez les sujets AD, que les tâches utilisées (en particulier la SWM) entraînent l'activation du cortex cérébelleux, la méta-analyse ne retrouve pas de résultat significatif dans cette région. Plusieurs explications peuvent être retenues. D'une part, il se peut que les anomalies retrouvées chez les sujets AD soient la conséquence de la toxicité de l'alcool sur le cervelet et ne constituent pas des marqueurs de prédisposition à l'alcool-dépendance. D'autre part, il est possible que les anomalies soient situées dans la substance blanche au niveau des connexions entre cervelet et les autres structures cérébrales. Dans ce cas, même si ces anomalies peuvent être parfois repérées lors de la réalisation de tâches cognitives en IRM fonctionnelle (hyperactivation d'une région corticale compensatrice d'une altération sous-corticale), la méthode de référence reste l'étude des « connectivités fonctionnelles ou effective » entre une structure – ici le cervelet – et le reste du cerveau, nécessitant l'utilisation de protocoles d'IRM fonctionnelle différents comme le modèle d'équations structurelles (SEM pour *structural equation modelling*) ou les modèles causaux dynamiques (DCM pour *dynamic causal modeling*) (83). Ainsi, en utilisant un de ces protocoles, Herting *et*

al. retrouvaient en 2011 une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal antérieur et le cervelet controlatéral (140).

L'association d'altérations cérébrales préfrontales et striatales vient renforcer l'hypothèse de Tessner & Hill (141), qui postule que la boucle cortico-striato-thalamo-cérébelleuse soutenant le fonctionnement exécutif joue un rôle central dans la vulnérabilité cognitive à l'alcool-dépendance (cf. figure 3.4).

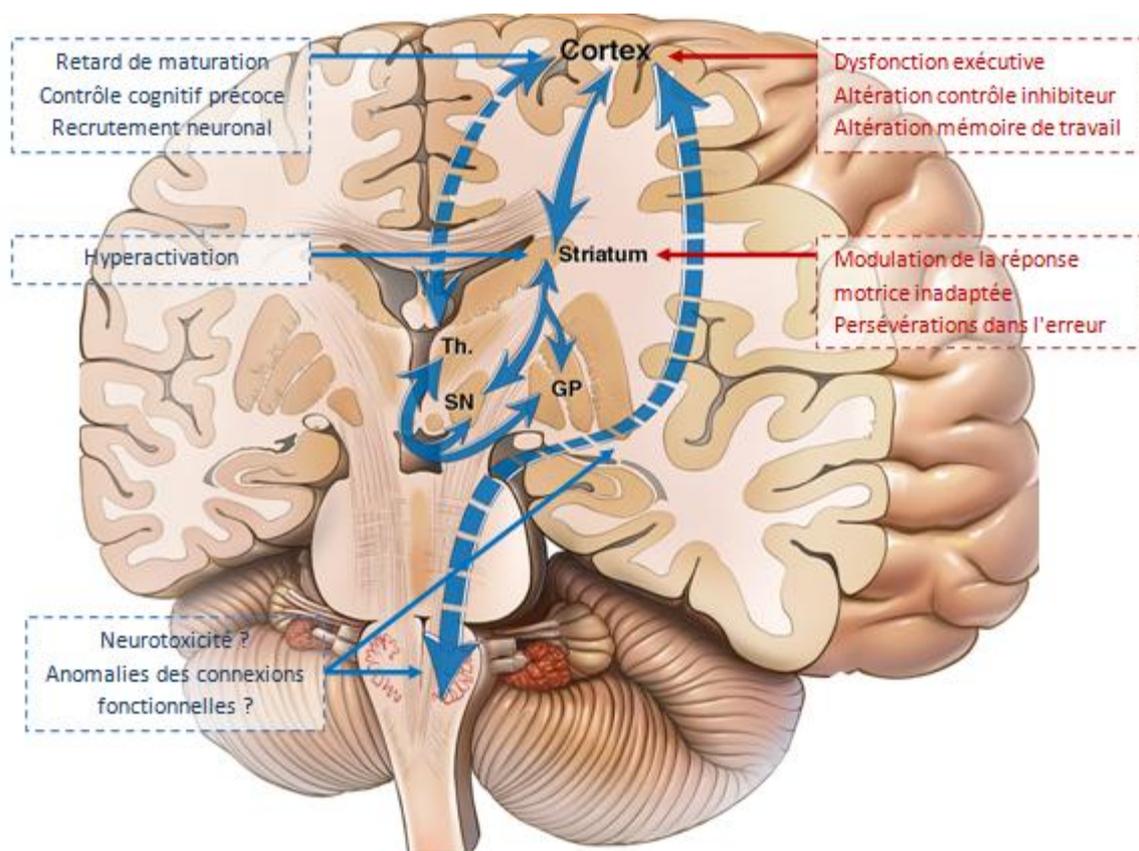


Figure 3.4 : Boucle cortico-striato-thalamo-corticale soutenant la vulnérabilité cognitive à l'alcool-dépendance

Les anomalies du cortex pariétal, en particulier du précuneus, présentent une moindre robustesse, mais une très bonne concordance avec la littérature existante sur les sujets AD et leurs apparentés. L'intensité de l'hyperactivation du précuneus chez les apparentés a également été corrélée au nombre d'antécédents familiaux même si aucune étude à ce jour n'a rapporté d'anomalies génétiques susceptibles de rendre compte du lien. Les anomalies du précuneus répondent aux critères d'un endophénotype. Des analyses génétiques sur ce sous-groupe de patients pourraient également être menées et participer au démantèlement endophénotypique de l'alcool-dépendance.

L'hyperactivation du gyrus temporal moyen gauche est le résultat le moins robuste de cette étude. Il va à l'encontre des données de la littérature. Aucune association avec le nombre d'antécédents familiaux, les dimensions psycho-comportementales ou des anomalies génétiques n'a été réalisée à ce jour. L'interprétation de ces résultats doit être prudente et plus que les autres ils nécessitent d'être répliqués.

CHAPITRE 9 : Limitations de l'étude

Plusieurs auteurs ont décrit les limites et biais possibles d'une méta-analyse (142,143). Cette étude comporte plusieurs de ces limites.

Premièrement, cette méta-analyse est soumise au biais de publication (excluant les études négatives non publiées) et au biais d'exclusion de certaines études existantes. En effet, compte tenu de l'absence des coordonnées des différences d'activation, de méthodologies incompatibles (ROI, connectivité fonctionnelle), 20 études ont été exclues. Cependant, ces études ont été prises en compte lors de l'interprétation des résultats afin de mettre en perspective la méta-analyse avec la littérature existante non incluse.

Deuxièmement, le nombre d'études incluses est faible, rendant les résultats moins robustes, d'interprétation plus difficile, et ne permettant pas une généralisation à la population des apparentés de sujets AD. Le faible nombre d'études expose également la méta-analyse au risque de ne pas "abraser" les propres biais des études incluses.

Troisièmement, l'hétérogénéité des études n'a pas été étudiée et il se peut qu'il existe des facteurs de confusion liés aux différents sites, aux protocoles et paradigmes d'IRM fonctionnelle. Le peu d'études n'a pas permis de faire d'analyse en sous-groupe tâche par tâche qui aurait permis d'améliorer l'homogénéité des études et de faciliter l'interprétation des résultats.

Quatrièmement, aucune des études en IRM fonctionnelle n'a retrouvé de différences de performance dans la réalisation des tâches cognitives. Même si l'absence de différence peut être rattachée à un manque de puissance des études lié à la taille de groupe, cela pose la question de la pertinence clinique et complique l'interprétation des données d'activation (à performance égale une hypoactivation cérébrale devrait être interprétée comme le témoin d'un meilleur contrôle cognitif).

Cinquièmement, une partie de ces résultats ne sont peut-être pas spécifiques d'une vulnérabilité à l'alcool-dépendance. Des résultats similaires ont été retrouvés chez les apparentés de sujets présentant d'autres pathologies. Ainsi dans une revue de la littérature systématique, Fusar Poli *et al.* (2012) rapportent une hyperactivation du gyrus frontal supérieur gauche et gyrus frontal médial gauche chez les apparentés de sujets présentant un trouble bipolaire (144). Enfin, dans une méta-analyse de 21 études, Scognamiglio & Houenou (2014) retrouvent une hyperactivation du noyau caudé droit et du précuneus droit lors de tâches cognitives et une hyperactivation du précuneus gauche lors de tâche émotionnelle chez les apparentés de sujets présentant une schizophrénie (145).

Enfin, certaines interprétations dépassent le cadre seul de l'étude et ne doivent pas être retenues comme des explications de la vulnérabilité à l'alcool-dépendance mais comme des hypothèses de travail pour des études complémentaires. En effet, compte tenu des nombreuses limitations de cette étude, il semble nécessaire de pouvoir répliquer ce travail en incluant plus d'études, et de le prolonger par des études génétiques complémentaires sur des sous-groupes de patients pour lesquels des endophénotypes robustes auront pu être mis en évidence.

Conclusion

L'alcool-dépendance est une maladie sévère qui reste un enjeu majeur de santé publique malgré des évolutions dans les modes d'alcoolisation. De par son coût social, sanitaire et économique, la compréhension de la physiopathologie est devenue primordiale afin de mettre en place de nouvelles approches préventives et thérapeutiques plus spécifiques.

Les dernières années se sont vues gratifier d'avancées importantes en génétique avec l'identification d'anomalies spécifiques associées à l'alcool-dépendance. Cependant, il reste à préciser le rôle de ces anomalies génétiques dans le développement cérébral et leurs implications dans la vulnérabilité aux troubles liés à l'usage d'alcool. L'utilisation des endophénotypes permet d'améliorer la compréhension de cette vulnérabilité en identifiant des sous-groupes de patients homogènes partageant un même dysfonctionnement cognitif qui peut être relié à des facteurs génétiques spécifiques.

Cette méta-analyse présente de nombreuses limites et les résultats doivent être interprétés avec précaution. Néanmoins, elle met en évidence un certain nombre d'anomalies fonctionnelles pouvant être retenues comme des endophénotypes candidats. Ainsi, elle retrouve des anomalies préfrontales interprétées comme le témoin d'un retard de maturation neurologique et/ou de compensation neuronale à l'origine d'un fonctionnement exécutif moins performant. Les anomalies du striatum dorsal, en particulier du noyau caudé, indiqueraient un moindre contrôle de la réponse motrice et une altération de la mémoire de travail et pourraient être liées à des anomalies génétiques du système dopaminergique. Enfin, les anomalies du précuneus pourraient refléter une incapacité à maintenir des informations en mémoire de travail. Ces résultats viennent renforcer l'hypothèse de Tessner et Hill d'un circuit cortico-striato-thalamo-cortical sous-tendant la vulnérabilité cognitive à l'alcool-dépendance (141).

Ce travail nécessite d'être répliqué avec un plus grand nombre d'études permettant à la fois de réaliser une analyse globale sur l'ensemble des tâches cognitives, mais également de réaliser des analyses en sous-groupes paradigme par paradigme afin de rechercher des anomalies spécifiques de la réponse inhibitrice, de la mémoire de travail et de la récompense. Une fois ce travail répliqué, des analyses génétiques sur les sous-groupes

homogènes de patients seront nécessaires afin d'améliorer la compréhension de la vulnérabilité à l'alcool-dépendance.

Bibliographie

1. ROQUES B, AEBERHARD P, BESSON MJ, CAMI J, LEPINE JP, STINUS L, et al. Problèmes posés par la dangerosité des “drogues” : rapport du Professeur Bernard Roques au secrétaire d’Etat à la Santé. Paris: Secrétariat d’Etat à la Santé; 1998. 195 p.
2. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet*. 2007;369(9566):1047–53.
3. GUÉRIN S, LAPLANCHE A, DUNANT A, HILL C. Mortalité attribuable à l’alcool en France en 2009. 2013. 163-168 p.
4. INCa. Les cancers en France. Les données. Boulogne-Billancourt : INCa, coll. État des lieux et des connaissances/Épidémiologie, 2015 : 245 p.
5. Inserm. Conduites addictives chez les adolescents. Paris : Inserm, coll. Expertise collective, 2014 : 100 p.
6. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Inserm. Alcool. Dommages sociaux, abus et dépendance. Paris : Inserm, coll. Expertise collective, 2003 : 536 p. Paris: INSERM; 2003.
7. Klingemann H, others. L’alcool et ses conséquences sociales: la dimension oubliée. Organisation Mondiale de la Santé OMS Bureau Régional L’Europe. 2001.
8. Anderson P., Gual A., Colom J., INCa (trad.) Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves. Paris, 2008 ; 141 p.
9. Pinto E, Ansseau M. [Genetic factors of alcohol-dependence]. *Encephale*. 2009 Oct;35(5):461–9.
10. Seigneurie A-S, Guérin Langlois C, Limosin F. Vulnérabilité cognitive à l’alcoolodépendance : identification d’endophénotypes morphologiques cérébraux. *L’Encéphale*. 2013 Oct;39(5):320–5.
11. Hill SY, Wang S, Carter H, Tessner K, Holmes B, McDermott M, et al. Cerebellum volume in high-risk offspring from multiplex alcohol dependence families: association with allelic variation in GABRA2 and BDNF. *Psychiatry Res*. 2011 Dec 30;194(3):304–13.
12. Hill S, Lichenstein S, Wang S, Carter H, McDermott M. Caudate Volume in Offspring at Ultra High Risk for Alcohol Dependence: COMT Val158Met, DRD2, Externalizing Disorders, and Working Memory*. *Advances in Molecular Imaging*. 2013;03(04):43–54.
13. Babor TF, Longabaugh R, Zweben A, Fuller RK, Stout RL, Anton RF, et al. Issues in the definition and measurement of drinking outcomes in alcoholism treatment research. *Journal of Studies on Alcohol, Supplement*. 1994 Dec;(s12):101–11.

14. Weltgesundheitsorganisation, editor. Deuxième rapport / Comité OMS d'Experts des Problèmes Liés à la Consommation d'Alcool: [Genève, 10 - 13 octobre 2006]. 64 p.
15. Organisation mondiale de la santé. (1993). Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes: CIM-10. Organisation mondiale de la santé. 1993.
16. Diagnostic and statistical manual-text revision (DSM-IV-TRim, 2000). American Psychiatric Association, 2000.
17. Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, Chou PS, Huang B, Ruan W. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001–2002. *Addiction*. 2005;100(3):281–92.
18. Batel P. Pour en finir avec l'alcoolisme: réalités scientifiques contre idées reçues. *la Découverte*; 2006.
19. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of dsm-iv alcohol abuse and dependence in the united states: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jul 1;64(7):830–42.
20. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013. 1629 p.
21. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT. 2014. Available from: <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/#sd>
22. Richard J-B, Palle C, Guignard R, Nguyen-Thanh V, Beck F, Arwidson P. La consommation d'alcool en France en 2014. INPES.
23. Cohidon C. Veille nationale en santé mentale au travail: Samotrace et dispositifs non spécifiques. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2008;69(2):174–82.
24. Rehm J, Room R, van den Brink W, Jacobi F. Alcohol use disorders in EU countries and Norway: An overview of the epidemiology. *European Neuropsychopharmacology*. 2005 Aug;15(4):377–88.
25. Canarelli T, Cadet-Tairou A, Palle C. Indicateurs de la morbidité et de la mortalité liées à l'alcool en France. *BEH* 2006. 34-35 252
26. Cook PJ. *Paying the tab: the economics of alcohol policy*. Princeton: Princeton University Press; 2007. 262 p.
27. Meier PS, Purshouse R, Brennan A. Policy options for alcohol price regulation: the importance of modelling population heterogeneity. *Addiction*. 2010;105(3):383–93.
28. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the epidemiologic catchment area (eca) study. *JAMA*. 1990 Nov 21;264(19):2511–8.

29. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, Chou SP, Jung J, Zhang H, et al. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*. 2015 Aug;72(8):757–66.
30. International Agency for Research on Cancer (IARC), Attributable causes of cancer in France in the year 2000 Lyon, IARC, 2007, 172 p.
31. Necker P. Groupe d'experts et auteurs. [cited 2015 Oct 29]; Available from: <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/168>
32. Kopp P. Le coût social des drogues en France. *PSYCHOTROPES*. oct 2015;20(3).
33. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *Jama*. 2000;284(13):1689–95.
34. Bacon SD. The process of addiction to alcohol. Social aspects. *Q J Stud Alcohol*. 1973 Mar;34(1):1–27.
35. Ojesjö L. Long-term outcome in alcohol abuse alcoholism among males in the Lundby general population, Sweden. *Br J Addict*. 1981 Dec;76(4):391–400.
36. Babor T et al. (2003). *Alcohol: no ordinary commodity. Research and public policy*. Oxford, Oxford University Press.
37. Schuckit MA, Goodwin DA, Winokur G. A study of alcoholism in half siblings. *American Journal of Psychiatry*. 1972;128(9):1132–6.
38. Begleiter H, Reich T, Hesselbrock V, Porjesz B, Li TK, Schuckit MA, et al. The collaborative study on the genetics of alcoholism. *Alcohol Health and Research World*. 1995;19:228–228.
39. Heath AC. Genetic influences on alcoholism risk. *Alcohol Health Res World*. 1995;19:166–71.
40. Sigvardsson S, Bohman M, Cloninger CR. Replication of the Stockholm Adoption Study of alcoholism. Confirmatory cross-fostering analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Aug;53(8):681–7.
41. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of general psychiatry*. 1981;38(8):861–8.
42. Bohman M, Sigvardsson S, Cloninger CR. Maternal inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted women. *Arch Gen Psychiatry*. 1981 Sep;38(9):965–9.
43. Gorwood P. Apport de la génétique dans le concept de terrain à risque pour l'alcoolodépendance. In: *Journal de la Société de biologie*. Masson; 2000. p. 43–9.
44. Heath AC, Bucholz KK, Madden PAF, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological medicine*. 1997;27(06):1381–96.

45. Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(1):34–40.
46. Kendler KS, Neale MC, Heath AC, Kessler RC, Eaves LJ. A twin-family study of alcoholism in women. *Am J Psychiatry*. 1994 May;151(5):707–15.
47. Pickens RW, Svikis DS, McGue M, Lykken DT, Heston LL, Clayton PJ. Heterogeneity in the inheritance of alcoholism: A study of male and female twins. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Jan 1;48(1):19–28.
48. Edenberg HJ, Foroud T. Genetics and alcoholism. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013 May 28;10(8):487–94.
49. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams JT, Rice JP, Van Eerdewegh P, et al. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet*. 1998 May 8;81(3):207–15.
50. Long JC, Knowler WC, Hanson RL, Robin RW, Urbanek M, Moore E, et al. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *American journal of medical genetics*. 1998;81(3):216–21.
51. Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO, et al. Variations in GABRA2, encoding the $\alpha 2$ subunit of the GABA A receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;74(4):705–14.
52. Covault J, Gelernter J, Hesselbrock V, Nellissery M, Kranzler HR. Allelic and haplotypic association of GABRA2 with alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2004;129(1):104–9.
53. Fehr C, Sander T, Tadic A, Lenzen KP, Anghelescu I, Klawe C, et al. Confirmation of association of the GABRA2 gene with alcohol dependence by subtype-specific analysis. *Psychiatr Genet*. 2006 Feb;16(1):9–17.
54. Lappalainen J, Krupitsky E, Remizov M, Pchelina S, Taraskina A, Zvartau E, et al. Association Between Alcoholism and γ -Amino Butyric Acid $\gamma 2$ Receptor Subtype in a Russian Population: Alcoholism: Clinical & Experimental Research. 2005 Apr;29(4):493–8.
55. Villafuerte S, Heitzeg MM, Foley S, Yau W-YW, Majczenko K, Zubieta J-K, et al. Impulsiveness and insula activation during reward anticipation are associated with genetic variants in GABRA2 in a family sample enriched for alcoholism. *Molecular Psychiatry*. 2012 May 1;17(5):511–9.
56. Ittiwut C, Yang B-Z, Kranzler HR, Anton RF, Hirunsatit R, Weiss RD, et al. GABRG1 and GABRA2 Variation Associated with Alcohol Dependence in African Americans: GABRG1, GABRA2, AND AD IN AAS. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2012 Apr;36(4):588–93.
57. Covault J, Gelernter J, Jensen K, Anton R, Kranzler HR. Markers in the 5'[[prime]]-Region of GABRG1 Associate to Alcohol Dependence and are in Linkage

- Disequilibrium with Markers in the Adjacent GABRA2 Gene. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Mar 1;33(4):837–48.
58. Costa L, Bauer L. Quantitative electroencephalographic differences associated with alcohol, cocaine, heroin and dual-substance dependence. *Drug and alcohol dependence*. 1997;46(1):87–93.
 59. Bauer LO, Hesselbrock VM. EEG, autonomic and subjective correlates of the risk for alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol* [Internet]. 2015 Jan 4 [cited 2015 Oct 29]; Available from: <http://www.jsad.com/doi/abs/10.15288/jsa.1993.54.577>
 60. Rangaswamy M, Porjesz B, Chorlian DB, Wang K, Jones KA, Kuperman S, et al. Resting EEG in offspring of male alcoholics: beta frequencies. *International Journal of Psychophysiology*. 2004 Feb;51(3):239–51.
 61. Rangaswamy M, Porjesz B, Chorlian DB, Wang K, Jones KA, Bauer LO, et al. Beta power in the EEG of alcoholics. *Biological psychiatry*. 2002;52(8):831–42.
 62. Wang JC. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2004 Jun 30;13(17):1903–11.
 63. Luo X. CHRM2 gene predisposes to alcohol dependence, drug dependence and affective disorders: results from an extended case-control structured association study. *Human Molecular Genetics*. 2005 Jul 6;14(16):2421–34.
 64. Dick DM, Agrawal A, Wang JC, Hinrichs A, Bertelsen S, Bucholz KK, et al. Alcohol dependence with comorbid drug dependence: genetic and phenotypic associations suggest a more severe form of the disorder with stronger genetic contribution to risk. *Addiction*. 2007 Jul;102(7):1131–9.
 65. Jones KA, Porjesz B, Almasy L, Bierut L, Dick D, Goate A, et al. A Cholinergic Receptor Gene (CHRM2) Affects Event-related Oscillations. *Behavior Genetics*. 2006 Sep;36(5):627–39.
 66. Jones KA, Porjesz B, Almasy L, Bierut L, Goate A, Wang JC, et al. Linkage and linkage disequilibrium of evoked EEG oscillations with CHRM2 receptor gene polymorphisms: implications for human brain dynamics and cognition. *International Journal of Psychophysiology*. 2004 Jul;53(2):75–90.
 67. Limosin F, Gorwood P, Loze J-Y, Dubertret C, Gouya L, Deybach J-C, et al. Male limited association of the dopamine receptor D2 gene TaqI a polymorphism and alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics*. 2002 Nov 1;112(4):343–6.
 68. Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*. 1997 Dec;7(6):479–84.
 69. Rietschel M, Treutlein J. The genetics of alcohol dependence: Genetics of alcohol dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013 Apr;1282(1):39–70.

70. Treutlein J, Cichon S, Ridinger M, Wodarz N, Soyka M, Zill P, et al. Genome-wide association study of alcohol dependence. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(7):773–84.
71. Kang SJ, Rangaswamy M, Manz N, Wang J-C, Wetherill L, Hinrichs T, et al. Family-based genome-wide association study of frontal theta oscillations identifies potassium channel gene *KCNJ6*. *Genes, Brain and Behavior*. 2012 Aug;11(6):712–9.
72. Schumann G, Coin LJ, Lourdasamy A, Charoen P, Berger KH, Stacey D, et al. Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (*AUTS2*) in the regulation of alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Apr 26;108(17):7119–24.
73. Zuo L, Zhang X-Y, Wang F, Li C-SR, Lu L, Ye L, et al. Genome-Wide Significant Association Signals in *IPO11-HTR1A* Region Specific for Alcohol and Nicotine Codependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013 May;37(5):730–9.
74. Hurley TD, Edenberg HJ. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. *Alcohol research: current reviews*. 2012;34(3):339.
75. Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, Mai X-L, Jerome RE, Li TK, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *American journal of human genetics*. 1991;48(4):677.
76. Osier MV, Cheung K-H, Kidd JR, Pakstis AJ, Miller PL, Kidd KK. ALFRED: An allele frequency database for anthropology. *American Journal of Physical Anthropology*. 2002 Sep;119(1):77–83.
77. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(4):636–45.
78. Gottesman II, Shields J. Genetic Theorizing and Schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1973 Jan 1;122(566):15–30.
79. John B, Lewis KR. Chromosome Variability and Geographic Distribution in Insects. *Science*. 1966 Jun 5;152(3723):711–21.
80. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci*. 1998 Mar;21(3):102–5.
81. Gershon ES, Goldin LR. Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatr Scand*. 1986 Aug;74(2):113–8.
82. Kastler B, Vetter D. Comprendre l'IRM: manuel d'auto-apprentissage. Elsevier Health Sciences; 2011.
83. D. Garcia-Lorenzo, V. Perlberg, R. Valabrègue, S. Cantin, E. Bardinnet, S. Lehericy. IRM structurelle et fonctionnelle. In: *Imagerie cérébrale en Psychiatrie Contributions physiopathologiques de la neuro-imagerie*. 2015. p. 3–19.
84. Hu X, Yacoub E. The story of the initial dip in fMRI. *NeuroImage*. 2012 Aug;62(2):1103–8.

85. Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD Signal. *Annual Review of Physiology*. 2004 Mar;66(1):735–69.
86. Uğurbil K, Toth L, Kim DS. How accurate is magnetic resonance imaging of brain function? *Trends Neurosci*. 2003 Feb;26(2):108–14.
87. Smith EE, Jonides J. Neuroimaging analyses of human working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(20):12061–8.
88. Stahl SM. Des circuits aux symptômes en psychopharmacologie. In: *Psychopharmacologie essentielle*. Deuxième édition. 2010. p. 232–234.
89. Votruba KL, Langenecker SA. Factor structure, construct validity, and age- and education-based normative data for the Parametric Go/No-Go Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2013 Feb;35(2):132–46.
90. Ernst M, Nelson EE, McClure EB, Monk CS, Munson S, Eshel N, et al. Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 2004 Jan;42(12):1585–97.
91. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Dec 1;50(11):825–44.
92. Oscar-Berman M, Valmas MM, Sawyer KS, Kirkley SM, Gansler DA, Merritt D, et al. Frontal brain dysfunction in alcoholism with and without antisocial personality disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:309–26.
93. Pitel AL, Rivier J, Beaunieux H, Vabret F, Desgranges B, Eustache F. Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Mar;33(3):490–8.
94. Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? *Acta Neurol Scand*. 2002 Apr;105(4):276–81.
95. Tapert SF, Brown GG, Kindermann SS, Cheung EH, Frank LR, Brown SA. fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 Feb;25(2):236–45.
96. Gierski F, Hubsch B, Stefaniak N, Benzerouk F, Cuervo-Lombard C, Bera-Potelle C, et al. Executive Functions in Adult Offspring of Alcohol-Dependent Proband: Toward a Cognitive Endophenotype? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013 Jan;37:E356–63.
97. Corral MM, Holguín SR, Cadaveira F. Neuropsychological characteristics in children of alcoholics: familial density. *J Stud Alcohol*. 1999 Jul;60(4):509–13.
98. Lovallo WR, Yechiam E, Sorocco KH, Vincent AS, Collins FL. Working memory and decision-making biases in young adults with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 May;30(5):763–73.

99. Ozkaragoz T, Satz P, Noble EP. Neuropsychological functioning in sons of active alcoholic, recovering alcoholic, and social drinking fathers. *Alcohol*. 1997 Feb;14(1):31–7.
100. Li CR, Luo X, Yan P, Bergquist K, Sinha R. Altered Impulse Control in Alcohol Dependence: Neural Measures of Stop Signal Performance. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2009 Apr;33(4):740–50.
101. Courtney KE, Ghahremani DG, Ray LA. Fronto-striatal functional connectivity during response inhibition in alcohol dependence: Inhibition and alcoholism. *Addiction Biology*. 2013 May;18(3):593–604.
102. Squeglia LM, Schweinsburg AD, Pulido C, Tapert SF. Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Oct;35(10):1831–41.
103. Desmond JE, Chen SHA, DeRosa E, Pryor MR, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*. 2003 Aug;19(4):1510–20.
104. Schweinsburg AD, McQueeney T, Nagel BJ, Eyer LT, Tapert SF. A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*. 2010 Feb;44(1):111–7.
105. Tapert SF, Schweinsburg AD, Barlett VC, Brown SA, Frank LR, Brown GG, et al. Blood oxygen level dependent response and spatial working memory in adolescents with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Oct;28(10):1577–86.
106. Radua J, Mataix-Cols D, Phillips ML, El-Hage W, Kronhaus DM, Cardoner N, et al. A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. *European Psychiatry*. 2012 Nov;27(8):605–11.
107. Heitzeg MM, Nigg JT, Yau W-YW, Zucker RA, Zubieta J-K. Striatal Dysfunction Marks Preexisting Risk and Medial Prefrontal Dysfunction Is Related to Problem Drinking in Children of Alcoholics. *Biological Psychiatry*. 2010 Aug;68(3):287–95.
108. Cservenka A, Nagel BJ. Risky decision-making: an FMRI study of youth at high risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Apr;36(4):604–15.
109. Cservenka A, Herting MM, Nagel BJ. Atypical frontal lobe activity during verbal working memory in youth with a family history of alcoholism. *Drug and Alcohol Dependence*. 2012 Jun;123(1-3):98–104.
110. Mackiewicz Seghete KL, Cservenka A, Herting MM, Nagel BJ. Atypical spatial working memory and task-general brain activity in adolescents with a family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Mar;37(3):390–8.
111. Acheson A, Tagamets MA, Rowland LM, Mathias CW, Wright SN, Hong LE, et al. Increased forebrain activations in youths with family histories of alcohol and other substance use disorders performing a Go/NoGo task. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Dec;38(12):2944–51.

112. Cservenka A, Fair DA, Nagel BJ. Emotional processing and brain activity in youth at high risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Jul;38(7):1912–23.
113. Schweinsburg AD, Paulus MP, Barlett VC, Killeen LA, Caldwell LC, Pulido C, et al. An fMRI Study of Response Inhibition in Youths with a Family History of Alcoholism. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004 Jun 1;1021(1):391–4.
114. Hardee JE, Weiland BJ, Nichols TE, Welsh RC, Soules ME, Steinberg DB, et al. Development of Impulse Control Circuitry in Children of Alcoholics. *Biol Psychiatry*. 2014 March
115. Silveri MM, Rogowska J, McCaffrey A, Yurgelun-Todd DA. Adolescents At Risk for Alcohol Abuse Demonstrate Altered Frontal Lobe Activation During Stroop Performance: FMRI, ADOLESCENCE, & FH. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2011 Feb;35(2):218–28.
116. Norman AL, Pulido C, Squeglia LM, Spadoni AD, Paulus MP, Tapert SF. Neural activation during inhibition predicts initiation of substance use in adolescence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011 Dec;119(3):216–23.
117. DeVito EE, Meda SA, Jiantonio R, Potenza MN, Krystal JH, Pearlson GD. Neural correlates of impulsivity in healthy males and females with family histories of alcoholism. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(10):1854–63.
118. Benegal V, Antony G, Venkatasubramanian G, Jayakumar PN. Gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addict Biol*. 2007 Mar;12(1):122–32.
119. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*. 2001 Mar;24(1):167–202.
120. Nielson KA, Langenecker SA, Garavan H. Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology and Aging*. 2002;17(1):56–71.
121. Durston S, Davidson MC, Tottenham N, Galvan A, Spicer J, Fossella JA, et al. A shift from diffuse to focal cortical activity with development. *Developmental science*. 2006;9(1):1–8.
122. Tamm L, Menon V, Reiss AL. Maturation of brain function associated with response inhibition. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002;41(10):1231–8.
123. Rubia K, Smith AB, Woolley J, Nosarti C, Heyman I, Taylor E, et al. Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Hum Brain Mapp*. 2006 Dec;27(12):973–93.
124. Stevens MC, Kiehl KA, Pearlson GD, Calhoun VD. Functional neural networks underlying response inhibition in adolescents and adults. *Behav Brain Res*. 2007 Jul 19;181(1):12–22.

125. Spadoni AD, Norman AL, Schweinsburg AD, Tapert SF. Effects of Family History of Alcohol Use Disorders on Spatial Working Memory BOLD Response in Adolescents. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2008 Jul;32(7):1135–45.
126. Peraza J, Cservenka A, Herting MM, Nagel BJ. Atypical parietal lobe activity to subliminal faces in youth with a family history of alcoholism. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2015 Mar 4;41(2):139–45.
127. Cavanna AE. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 2006 Jan 6;129(3):564–83.
128. Lou HC, Luber B, Crupain M, Keenan JP, Nowak M, Kjaer TW, et al. Parietal cortex and representation of the mental self. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(17):6827–32.
129. Kjaer TW, Nowak M, Lou HC. Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *Neuroimage*. 2002 Oct;17(2):1080–6.
130. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009 Mar;10(3):186–98.
131. Acheson A, Robinson JL, Glahn DC, Lovallo WR, Fox PT. Differential activation of the anterior cingulate cortex and caudate nucleus during a gambling simulation in persons with a family history of alcoholism: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Drug and Alcohol Dependence*. 2009 Feb;100(1-2):17–23.
132. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The role of the basal ganglia in learning and memory: neuropsychological studies. *Behav Brain Res*. 2009 Apr 12;199(1):53–60.
133. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):218–28.
134. Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JFW. Differential Response Patterns in the Striatum and Orbitofrontal Cortex to Financial Reward in Humans: A Parametric Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurosci*. 2003 Jan 1;23(1):303–7.
135. Packard MG, Knowlton BJ. Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:563–93.
136. Hill SY, Kostelnik B, Holmes B, Goradia D, McDermott M, Diwadkar V, et al. fMRI BOLD Response to the Eyes Task in Offspring From Multiplex Alcohol Dependence Families. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2007 Dec;31(12):2028–35.
137. Acheson DJ, Hagoort P. Stimulating the Brain's Language Network: Syntactic Ambiguity Resolution after TMS to the Inferior Frontal Gyrus and Middle Temporal Gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2013 Oct;25(10):1664–77.
138. Germine LT, Garrido L, Bruce L, Hooker C. Social anhedonia is associated with neural abnormalities during face emotion processing. *Neuroimage*. 2011 Oct 1;58(3):935–45.
139. Herting MM, Schwartz D, Mitchell SH, Nagel BJ. Delay discounting behavior and white matter microstructure abnormalities in youth with a family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Sep 1;34(9):1590–602.

140. Herting MM, Fair D, Nagel BJ. Altered fronto-cerebellar connectivity in alcohol-naïve youth with a family history of alcoholism. *NeuroImage*. 2011 Feb;54(4):2582–9.
141. Tessner KD, Hill SY. Neural circuitry associated with risk for alcohol use disorders. *Neuropsychol Rev*. 2010 Mar;20(1):1–20.
142. P N, M C, Mc H, Jp B. Critical reading of the meta-analysis of clinical trials. *Therapie*. 1994 Dec;50(4):339–51.
143. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):672–5.
144. Fusar-Poli P, Howes O, Bechdolf A, Borgwardt S. Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2012 May 1;37(3):170–84.
145. Scognamiglio C, Houenou J. A meta-analysis of fMRI studies in healthy relatives of patients with schizophrenia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014 Oct 1;48(10):907–16.

Titre en français : Endophénotypes cérébraux fonctionnels de l'alcoolodépendance : une méta-analyse d'études en IRM fonctionnelle chez des apparentés sains de sujets alcoolodépendants.

Résumé

Introduction : De par leur patrimoine génétique, les apparentés de sujets alcoolodépendants présentent une vulnérabilité cognitive à l'alcoolodépendance évaluable en IRM fonctionnelle. L'objectif de ce travail est de réaliser une méta-analyse d'étude de *whole-brain* en IRM fonctionnelle afin d'identifier des endophénotypes cérébraux fonctionnels impliqués dans la vulnérabilité à l'alcoolodépendance.

Méthodes: Une revue systématique de la littérature a été réalisée recherchant les études comparant en IRM fonctionnelle les apparentés sains de sujets alcoolodépendants et des sujets contrôles. Les données de 114 apparentés sains et 205 contrôles ont été incluses à partir de six études en IRM fonctionnelle. L'analyse statistique a utilisé le programme ES-SDM (*effect-size signed differential mapping*), une approche méta-analytique basée sur le voxels.

Résultats : Chez les sujets apparentés, l'étude retrouve une hyperactivation du cortex préfrontal gauche, du striatum dorsal bilatéral, du précuneus bilatéral et du gyrus temporal moyen gauche associée à une hypoactivation du cortex préfrontal droit.

Conclusion : Les anomalies frontales pourraient rendre compte d'un retard de maturation ou de compensation neuronale et constituent – avec l'hyperactivation bilatérale du précuneus et du striatum dorsal – des endophénotypes candidats de l'alcoolodépendance.

Mots-clés : Endophénotype, IRM fonctionnelle, méta-analyse, alcoolodépendance, apparentés sains

Titre en anglais : Brain functional endophenotypes : a meta-analysis of fMRI studies in youth with a family history of alcohol use disorder.

Abstract

Background: Youth with family history positive (FHP) for alcohol use disorder show cognitive dysfunction during neuro-imaging studies. The goal of our study was to conduct a meta-analysis of whole-brain functional magnetic resonance imaging (fMRI) in order to identify some candidate brain functional endophenotypes associated with alcohol use disorder.

Methods: A systematic review of fMRI studies that compared FHP youth with controls has been performed. Data for 114 FHP and 205 controls were included from 6 fMRI studies using effect-size signed differential mapping (ES-SDM) software, a voxel-based meta-analytic approach.

Results: FHP youth had greater significant activation in the left prefrontal cortex, in bilateral dorsal striatum, bilateral precuneus and in the left middle temporal gyrus. FHP youth show less activation in the right prefrontal cortex.

Conclusions: These functional features may constitute endophenotypic markers of vulnerability to alcohol use disorder and some of these can be interpreted as compensation phenomena or neurological developmental delay.

Keywords : Endophenotype, fMRI, meta-analysis, family history positive, alcohol use disorder

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**