

2111.3458.11

Université de Montréal

La source des activations différentielles obtenues lors d'études
IRMf de la tristesse : Une étude de jumeaux

par
Catherine Côté

Programme de Sciences biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en Sciences biomédicales
option recherche

Août 2006

© Catherine Côté, 2006

Université de Montréal
Faculté des études supérieures



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Ce mémoire intitulé :

*La source des activations différentielles obtenues lors d'études
IRMf de la tristesse : Une étude de jumeaux*

présenté par
Catherine Côté

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Franco Lepore

Président-rapporteur

Daniel Pérusse

Directeur de recherche

Mario Beauregard

Codirecteur de recherche

Emmanuel Stip

Membre du jury

ACCORD DES COAUTEURS DE L'ARTICLE

Nom de l'étudiant : Catherine Côté
Programme : M. Sc. Sciences biomédicales

Titre de l'article : *Individual variation in neural correlates of sadness in children: A twin fMRI study.*

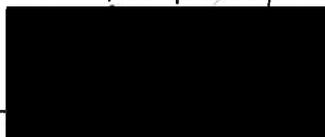
Auteurs (dans l'ordre): Côté, Catherine
 Beauregard, Mario
 Girard, Alain
 Kauffmann, Claude
 Mensour, Boualem
 Mancini-Marie, Adham
 Boivin, Michel
 Pérusse, Daniel

Article soumis à la revue *Nature Neuroscience*, 29 août 2006.

Déclaration des coauteurs :

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Catherine Côté inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : *La source des activations différentielles obtenues lors d'études IRMf de la tristesse : Une étude de jumeaux*, et que celui-ci soit reproduit et distribué en bibliothèque.

Mario Beauregard
 Coauteur



29-08-06

Date

Alain Girard
 Coauteur

Signature

Date

Claude Kauffmann
 Coauteur

Signature

Date

Boualem Mensour
 Coauteur

Signature

Date

Adham Mancini-Marie
 Coauteur

Signature

Date

Michel Boivin
 Coauteur

Signature

Date

Daniel Pérusse
 Coauteur

Signature

Date

ACCORD DES COAUTEURS DE L'ARTICLE

Nom de l'étudiant : Catherine Côté
Programme : M. Sc. Sciences biomédicales

Titre de l'article : *Individual variation in neural correlates of sadness in children: A twin fMRI study.*

Auteurs (dans l'ordre): Côté, Catherine
 Beuregard, Mario
 Girard, Alain
 Kauffmann, Claude
 Mensour, Boualem
 Mancini, Adham
 Boivin, Michel
 Pérusse, Daniel

Article soumis à la revue *Nature Neuroscience*, 29 août 2006.

Déclaration des coauteurs :

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Catherine Côté inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : *La source des activations différentielles obtenues lors d'études IRMf de la tristesse : Une étude de jumeaux*, et que celui-ci soit reproduit et distribué en bibliothèque.

Mario Beuregard

Coauteur

Signature

Date

Alain Girard

Coauteur

Signature

Date

Claude Kauffmann

Coauteur

29 août 2006

Date

Boualem Mensour

Coauteur

Signature

Date

29 août 2006

Adham Mancini

Coauteur

Signature

Date

Michel Boivin

Coauteur

Signature

Date

Daniel Pérusse

Coauteur

Signature

Date

ACCORD DES COAUTEURS DE L'ARTICLE

Nom de l'étudiant : Catherine Côté
Programme : M. Sc. Sciences biomédicales

Titre de l'article : *Individual variation in neural correlates of sadness in children: A twin fMRI study.*

Auteurs (dans l'ordre): Côté, Catherine
 Beaugard, Mario
 Girard, Alain
 Kauffmann, Claude
 Mensour, Boualem
 Mancini, Adham
 Boivin, Michel
 Pérusse, Daniel

Article soumis à la revue *Nature Neuroscience*, 29 août 2006.

Déclaration des coauteurs :

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Catherine Côté inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : *La source des activations différentielles obtenues lors d'études IRMf de la tristesse : Une étude de jumeaux*, et que celui-ci soit reproduit et distribué en bibliothèque.

Mario Beaugard

Coauteur _____ Signature _____ Date _____

Alain Girard

Coauteur _____ Signature _____ Date _____

Claude Kauffmann

Coauteur _____ Signature _____ Date _____

Boualem Mensour

Coauteur _____ Signature _____ Date _____

Adham Mancini-Marie

Coauteur _____ Signature _____ Date *August 29th 2006*

Michel Boivin

Coauteur _____ Signature _____ Date _____

Daniel Pérusse

Coauteur _____ Signature _____ Date _____

ACCORD DES COAUTEURS DE L'ARTICLE

Nom de l'étudiant : Catherine Côté
Programme : M. Sc. Sciences biomédicales

Titre de l'article : *Individual variation in neural correlates of sadness in children: A twin fMRI study.*

Auteurs (dans l'ordre): Côté, Catherine
 Beaugard, Mario
 Girard, Alain
 Kauffmann, Claude
 Mensour, Boualem
 Boivin, Michel
 Pérusse, Daniel

Article soumis à la revue *Nature Neuroscience*, août 2006.

Déclaration des coauteurs :

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Catherine Côté inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : *La source des activations différentielles obtenues lors d'études IRMf de la tristesse : Une étude de jumeaux*, et que celui-ci soit reproduit et distribué en bibliothèque.

Mario Beaugard

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Alain Girard

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Claude Kauffmann

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Boualem Mensour

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Michel Boivin

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Daniel Pérusse

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

ACCORD DES COAUTEURS DE L'ARTICLE

Nom de l'étudiant : Catherine Côté
Programme : M. Sc. Sciences biomédicales

Titre de l'article : *Individual variation in neural correlates of sadness in children: A twin fMRI study.*

Auteurs (dans l'ordre): Côté, Catherine
 Beauregard, Mario
 Girard, Alain
 Kauffmann, Claude
 Mensour, Boualem
 Mancini, Adham
 Boivin, Michel
 Pérusse, Daniel

Article soumis à la revue *Nature Neuroscience*, 29 août 2006.

Déclaration des coauteurs :

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Catherine Côté inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : *La source des activations différentielles obtenues lors d'études IRMf de la tristesse : Une étude de jumeaux*, et que celui-ci soit reproduit et distribué en bibliothèque.

Mario Beauregard

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Alain Girard

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Claude Kauffmann

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Boualem Mensour

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Adham Mancini

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Michel Boivin

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

Daniel Pérusse

| | | |
|----------|-----------|------|
| Coauteur | Signature | Date |
|----------|-----------|------|

28/08/06

RÉSUMÉ / ABSTRACT

Résumé

Différentes études en neuroimagerie fonctionnelle de la tristesse rapportent des variations interindividuelles du substrat neurobiologique sous-tendant l'expérience subjective de cette émotion. Afin d'identifier la ou les sources de ces variations interindividuelles, nous avons mené une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) avec 104 paires de jumeaux âgés de 8 ans et 4 mois. Nous avons investigué l'intensité des activations dans deux régions préfrontales définies *a priori*, soit bilatéralement le cortex préfrontal médian aire de Brodmann 10 (CPFM -AB10) et le cortex préfrontal ventrolatéral aire de Brodmann 47 (CPFVL -AB47). À l'aide d'analyses hiérarchiques multiniveaux de la variance, nous avons obtenu un modèle explicatif de la variation du substrat neurobiologique sous-tendant l'expérience subjective de tristesse, comprenant uniquement des effets de l'environnement uniques à chaque individu. Nous démontrons par ce fait qu'il n'y pas d'influence génétique ni d'agrégation familiale dans le développement des différences individuelles du substrat neurobiologique sous-tendant l'expérience subjective de la tristesse. L'importance des facteurs environnementaux uniques à l'individu dans le développement émotionnel est discutée.

Mots clés: Neuroimagerie fonctionnelle, Expérience subjective des émotions, Tristesse, Génétique du comportement humain, Étude de jumeaux, Variation interindividuelle, Influence de l'environnement unique, Cortex préfrontal médian, Cortex préfrontal ventrolatéral.

Abstract

Using a functional magnetic resonance imaging (fMRI) protocol, we tested two *a priori* prefrontal cortex areas in order to find etiological causes for individual variation in the neural correlates underlying the intensity of subjective experience of sadness. With a sample of 104 twin pairs (n monozygote [MZ or identical] twin pairs = 47, n dizygote [DZ or fraternal] twin pairs = 57), we showed that there are no genetic or familial aggregation influence on individual variation in the neural correlates underlying the subjective experience of sadness. The implication of non-shared environmental factors for the development of one's emotional style is discussed.

Key Words: Functional neuroimaging, Behavioural genetics, Twin study, Subjective experience of emotion, Sadness, Interindividual differences, Non-shared environment, Medial Prefrontal Cortex, Ventrolateral Prefrontal Cortex.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|------|
| PAGE TITRE | i |
| IDENTIFICATION DU JURY | ii |
| ACCORD DES COAUTEURS DE L'ARTICLE | iii |
| RÉSUMÉ / ABSTRACT | iv |
| Résumé..... | v |
| Abstract..... | vi |
| TABLE DES MATIÈRES | vii |
| LISTES DES TABLEAUX, FIGURES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS | x |
| Liste des tableaux | xi |
| Liste des figures..... | xii |
| Liste des sigles et abréviations | xiii |
| Dédicace | xv |
| REMERCIEMENTS | xvi |
| INTRODUCTION..... | 1 |
| 1. Le concept d'émotion | 3 |
| 1.1 Hypothèse et définition de l'émotion (Antonio Damasio, 2003) | 4 |
| 1.2. Le modèle neural de la reconnaissance émotionnelle de Richard Lane | 6 |
| 1.2.1. Modèle psychologique de la conscience émotionnelle (Lane & Schwartz, 1987) | 6 |
| 1.2.2. Modèle neural du traitement implicite et explicite émotionnel (Lane, R.D., 2000) | 7 |
| 2. Émotion cible : La tristesse. | 11 |
| 2.1. Réseau neuronal sous-jacent aux comportements émotionnels de la tristesse | 11 |

| | |
|--|----|
| 2.2. Réseau neuronal sous-jacent à l'expérience subjective de la tristesse | 13 |
| 2.3. Activations différentielles lors d'études en neuroimagerie de la tristesse | 15 |
| 3. Quelle est la source des activations différentielles ?..... | 17 |
| 3.1. Le substrat hémisphérique du style affectif (Davidson) | 17 |
| 3.2. Sugiura et les substrats neuronaux de la personnalité | 19 |
| 3.3 Le tempérament, la personnalité, la dépression et le développement des structures anatomiques du cerveau dans la perspective de la génétique comportementale | 20 |
| OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES | 24 |
| ARTICLE SOUMIS À <i>NATURE NEUROSCIENCE</i> | 26 |
| DISCUSSION | 46 |
| 1. Interprétation des résultats obtenus à l'aide des analyses hiérarchiques multiniveaux..... | 47 |
| 1.1. Discussion des résultats | 47 |
| 1.2. Que contient l'environnement unique? | 48 |
| 2. Explication de l'obtention d'un modèle E d'un point de vu ontogénétique. | 50 |
| 2.1. Développement émotionnel..... | 51 |
| 2.2. Interaction gènes-environnement | 52 |
| 3. Causes possibles de la variation de l'expérience subjective de l'émotion. | 55 |
| 3.1. Variabilité inter-individuelle | 55 |
| 3.2. Variabilité intra-individuelle | 56 |
| 4. Considérations méthodologiques..... | 57 |
| SOURCES DOCUMENTAIRES | 60 |

**LISTES DES TABLEAUX, FIGURES, SIGLES ET
ABRÉVIATIONS**

Liste des tableaux

Tableau 1

44

Liste des figures

Figure 1

45

Liste des sigles et abréviations

A = Gènes à effets additifs.

AB = Aire de Brodmann

ACDE = Modèle explicatif de la covariation d'un phénotype incluant les effets génétiques additifs, non additifs, environnementaux partagés et non partagés.

ACE = Modèle explicatif de la covariation d'un phénotype incluant les effets génétiques additifs, environnementaux partagés et non partagés.

AE = Modèle explicatif de la covariation d'un phénotype incluant les effets génétiques additifs et environnementaux non partagés.

AIC = Akaike Information Criterion

BA = Brodmann Area

BOLD = Blood-oxygen level-dependent

C = Effets environnementaux partagés

CCA = Cortex cingulaire antérieur

COF = Cortex orbitofrontal

CCV = Cortex cingulaire ventral

CE = Modèle explicatif de la variance incluant les facteurs environnementaux partagés et non partagés.

CPFM = Cortex préfrontal médian

CPFVL = Cortex préfrontal ventrolatéral

D = Gène à effets de dominance (non additifs).

DSCr = Débit sanguin cérébral régional

DZ = Jumeaux dizygotes

E = effets de l'environnement unique (non partagé)

IRMf = Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

l = left

MPFC = Medial prefrontal cortex

MZ = Jumeaux monozygotes

QNTS = Quebec Newborn Twin study

r = right

rCBF = Regional cerebral blood flow

ROI = Region of interest

SPM = Statistical parametric map

TEP = Tomographie par émission de positons.

VLPFC = Ventrolateral prefrontal cortex

Dédicace

Aux adolescents épileptiques qui se croient limités dû à leur condition.
Nous n'avons de limites que celles que nous nous imposons nous-même.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier mes directeurs de recherche, le Dr Daniel Pérusse et le Dr Mario Beauregard, qui m'ont fait confiance et qui n'ont pas arrêté de m'encourager, malgré les changements de caps dans ma carrière.

Merci Daniel de m'avoir fait confiance et de m'avoir confié un projet aussi intéressant. Je tiens aussi à dire que tu auras été une personne significative dans ma vie pour mon développement personnel. Merci de croire autant en moi.

Merci Mario d'avoir toujours été là pour moi. Ta présence, tes conseils et commentaires m'ont été très précieux et ont fait toute la différence.

J'aimerais remercier le Dr Franco Lepore ainsi que le Dr Emmanuel Stip d'avoir accepté de donner de leur précieux temps à la correction de ce mémoire.

Je voudrais remercier Adham Macini pour sa patience et sa générosité. Merci de m'avoir pris sous ton aile et de m'avoir tout montré. Tu as été une personne clé dans mon apprentissage.

Merci à Nancy Illick de m'avoir encouragée et d'avoir toujours été là et prête à m'aider lorsque le besoin se faisait sentir. Merci Nancy! Sans toi, les choses n'auraient pas pu se passer aussi bien. La réussite de ce mémoire est en grande partie grâce à toi et à ta présence.

Je tiens à remercier Boualem Mensour et Claude Kauffmann qui ont répondu à mes nombreuses questions lors du traitement statistique des images. Je vous remercie d'avoir pris le temps de réfléchir avec moi. Je tiens à remercier Claude aussi pour l'élaboration des images modèles que l'on retrouve à la figure 1.

Merci à Alain Girard pour sa compétence et son aide dans l'analyse statistique en génétique quantitative.

Merci à ma muse et au plus merveilleux des partenaires, Jérôme Gagnon, qui a su m'inspirer et qui m'a supporté tout au long de l'écriture de ce mémoire. Je tiens aussi à souligner ma profonde gratitude pour toute l'aide technique que tu m'as apportée grâce à ton profond niveau de *geekeness* ;-b. Merci d'être dans ma vie et de me compléter aussi bien.

Je tiens aussi à mentionner l'importance du soutien moral que mes amies ont su m'apporter. Merci énormément à Cindy C Morin, Claude Leroux, Geneviève Fortin, Julie Béatrix, Katie Krem, Marie-Ève Lamarre, Marie-Claude Ouellet, Nancy Illick et Stéphanie Séguin-Sénéchal. Merci les Mecs!!

Je tiens aussi à remercier mes parents de tout mettre en œuvre pour me permettre d'accomplir mes rêves. Merci de votre soutien. Sans vous, je ne serais pas qui je suis.

Je voudrais remercier le Conseil de Recherche en Sciences Humaines du Canada pour la bourse d'études supérieures qui m'a été octroyée.

Finalement, je tiens à remercier Lyne Malbœuf (technologue à la gestion des dossiers étudiants, 2^e cycle) qui fait un boulot extraordinaire, sans qui nous serions perdus pauvres étudiants parmi tous les détails administratifs qui entourent les études supérieures.

INTRODUCTION

Jusqu'à présent, de nombreuses études ont examiné les différentes régions cérébrales engagées dans les processus de traitement de stimuli ayant une charge émotionnelle. À ce sujet, notre laboratoire s'est penché principalement sur les fondements neurobiologiques de la tristesse. La découverte de l'existence d'activations différentielles entre les individus dans l'expérience subjective de cette émotion (Eugène *et al*, 2003; Lévesque *et al*, 2003a; Luan Phan, K. *et al*, 2002) nous motive maintenant à rechercher les différentes sources possibles de ces variations inter-individuelles.

Dans le présent mémoire seront présentés un bref cadre conceptuel du concept d'émotion dans une perspective neurobiologique ainsi que l'état des connaissances de la neuroimagerie fonctionnelle sur le traitement cérébral de la tristesse. Par la suite, l'exposition de différentes études génétiquement informatives permettra de comprendre les sources possibles des variations inter-individuelles dans le traitement cérébral des processus émotionnels. Afin d'y arriver, le tempérament, la personnalité, la dépression – étant donné que la tristesse est l'une des émotions de base de ce trouble de l'humeur – ainsi que les influences génétiques sur le développement des structures cérébrales seront étudiés. J'exposerai ensuite comment nous avons combiné ces deux devis de recherche (IRMf et génétique du comportement humain) dans le but d'obtenir une meilleure compréhension des causes des différences individuelles dans le traitement de l'expérience subjective de la tristesse. Finalement, les résultats obtenus seront discutés principalement dans une perspective de développement émotionnel.

1. Le concept d'émotion :

Plusieurs auteurs se sont penchés sur la définition du concept d'émotion, et ont tenté de conjuguer les différentes facettes constitutives de cette notion.

Jaak Pankseep (1998) propose la définition suivante :

“When powerful waves of affect overwhelm our sense of ourselves in the world, we say that we are experiencing an emotion. [...] These feelings come in various dynamics forms and are accompanied by many changes in behavior and action readiness, as well as the activities of our visceral organs.” (p.47)

Ce type de définition prend en considération l'aspect comportemental et physiologique de l'émotion. Toutefois, il n'inclut pas l'aspect neuronal des mécanismes sous-tendant une réaction émotionnelle, une perspective pourtant fondamentale à la compréhension des émotions. Selon Heilman (2000), il existe deux composantes principales aux émotions. La première est celle décrite dans la citation ci-haut, soit ce qu'il appelle les comportements émotionnels tels les expressions faciales, la gestuelle et les changements viscéraux, qui sont causés par le système nerveux autonome. La deuxième est celle de l'expérience émotionnelle consciente ou subjective, qui est prise en charge par des systèmes supérieurs de traitement de l'information, i.e. les structures paralimbiques et corticales. Selon plusieurs études, l'expérience émotionnelle subjective modulerait les comportements émotionnels. Dans la prochaine section, je présenterai deux modèles explicatifs des éléments constitutifs des émotions, soit celui d'Antonio Damasio et celui de Richard Lane. Damasio met l'accent sur les comportements émotionnels, alors que Lane s'attarde davantage à l'expérience émotionnelle consciente.

1.1 Hypothèse et définition de l'émotion (Antonio Damasio, 2003) :

D'après Damasio (2003), les émotions sont liées aux processus homéostatiques chimiques régulateurs de la vie. Cet auteur propose une hypothèse-définition de l'émotion qui inclut trois phases de la réaction émotionnelle ainsi que les différentes structures cérébrales engagées dans ces phases.

Selon cette hypothèse, les émotions sont considérées comme étant un ensemble de réactions chimiques et neuronales formant une structure distincte. Chaque émotion implique une combinaison particulière d'hormones et de neurotransmetteurs prise en charge par un ensemble précis de structures cérébrales (Damasio, A.R, *et al.*, 2000a). Ces réactions automatiques sont déclenchées lors de la détection par l'organisme d'un «stimulus émotionnellement compétent» (SÉC) pour lequel le cerveau serait préparé, de façon innée ou acquise, à réagir. Ces réactions engendrent des changements temporaires à l'état de l'organisme et à celui des structures cérébrales, et contribuent à placer l'individu dans des circonstances participant à sa survie et à son bien-être.

L'ensemble des réactions chimiques et neuronales constituant une émotion est temporellement divisé en trois phases, impliquant des niveaux de traitement différents. *L'appréciation du SÉC* constitue la première phase pendant laquelle l'organisme traite, à l'aide de ses systèmes sensoriels et mnésiques, les stimuli qui sont aptes à déclencher une émotion particulière. La phase suivante est celle du *déclenchement de l'émotion* appropriée associée au SÉC. La phase finale est celle de *l'exécution de l'émotion*, pendant laquelle les sites cérébraux déclencheurs de l'émotion activent les sites exécuteurs de l'émotion. S'ensuit ainsi l'état émotionnel.

L'appréciation du SÉC est le processus qui mène à l'émotion. Lorsqu'une représentation sensorielle du SÉC est acheminée à l'un des systèmes sensoriels du cerveau (cortex visuel, cortex auditif, cortex somatosensoriel, etc.), les signaux reliés à ce stimulus sont évalués et interprétés, entre autre grâce à la mémoire, ce qui déclenchera l'émotion associée (Damasio, 2000b).

Les signaux liés à la présence du SÉC accèdent par la suite à des sites déclencheurs des émotions tels l'amygdale, le lobe frontal (surtout la région préfrontale médiane) et le cortex cingulaire. Le cortex préfrontal médian serait réglé pour détecter la signification émotionnelle des stimuli complexes compétents, et pour déclencher des émotions sociales telles la sympathie, l'empathie, l'orgueil, la honte, etc. Selon la signification émotionnelle octroyée aux signaux provenant des systèmes sensoriels responsables de l'appréciation des SÉC par ces sites de déclenchement, différents sites exécuteurs de l'émotion sont ensuite activés et produisent la réaction émotionnelle adéquate.

Les principaux sites d'exécution de l'émotion se situent au niveau du diencephale et du tronc cérébral. L'hypothalamus est l'exécutant principal de nombreuses réactions chimiques composant les émotions. En effet, l'hypothalamus est responsable, via l'hypophyse, de la libération de substances hormonales et chimiques, telles la vasopressine et l'ocytocine, qui modifient le milieu interne, le fonctionnement des viscères et celui du système nerveux central. Pour leur part, le noyau accumbens de la base du précortex et l'aire tegmentaire ventrale du tronc cérébral sont associés à la libération de dopamine, neurotransmetteur jouant un rôle central dans les sensations agréables. Enfin, les noyaux des nerfs crâniens, situés dans le tronc cérébral et qui commandent les mouvements du visage, de la langue, du pharynx et du larynx, jouent un rôle primordial dans l'exécution de

l'émotion en provoquant plusieurs comportements émotionnels typiques. Toutes ces structures déclenchent un ensemble particulier de réactions physiologiques et corporelles, qui définissent une émotion particulière.

Les trois phases de la réaction émotionnelle selon Damasio sont donc liées à différentes structures cérébrales. *L'appréciation du SÉC* se fait principalement dans les aires sensorielles primaires ainsi que dans les aires associatives hétéromodales. *Le déclenchement de l'émotion* engage les aires associatives frontales ainsi que des structures paralimbiques. *L'exécution de l'émotion*, quant à elle, s'effectue dans le diencephale et le tronc cérébral. Damasio accorde une importance particulière à la phase de l'exécution afin d'expliquer la réactivité émotionnelle.

1.2. Le modèle neural de la reconnaissance émotionnelle de Richard Lane :

Au modèle des cinq niveaux psychologiques de la conscience émotionnelle (emotional awareness) proposé par Lane et Schwartz en 1987, Lane superpose un substrat neural (Lane, 2000). Il propose ainsi une explication neurobiologique aux deux composantes principales de l'émotion, soit les comportements émotionnels et l'expérience émotionnelle consciente. Dans son modèle, Lane fait la distinction entre le traitement implicite et explicite de l'émotion, en mettant un accent particulier sur le dernier. Il considère les comportements émotionnels comme des traitements implicites (inconscients) et l'expérience émotionnelle comme résultant de traitements explicites (conscients) de la réactivité émotionnelle.

1.2.1. Modèle psychologique de la conscience émotionnelle (Lane & Schwartz, 1987) :

Ce modèle consiste en cinq niveaux de conscience émotionnelle pour lesquels le développement ontogénétique suit les étapes du développement cognitif de l'individu. Les niveaux 1 et 2, respectivement nommés

Conscience des sensations physiques et *Tendance à l'action*, se font de façon inconsciente (implicite). Les niveaux 3, 4 et 5, respectivement nommés *Émotion simple*, *Mélanges d'émotions* et *Mélanges de mélanges d'expériences émotionnelles*, représentent les niveaux de traitement conscient (explicite) de l'émotion que Lane nomme l'*expérience émotionnelle consciente*.

1.2.2. Modèle neural du traitement implicite et explicite émotionnel (Lane, R.D., 2000) :

Le substrat neuroanatomique de ce modèle psychologique comporte aussi cinq niveaux organisés hiérarchiquement. Les trois premiers paliers de traitement, engageant dans l'ordre le tronc cérébral, le diencephale et le système limbique, correspondent aux deux niveaux de traitement implicite du modèle psychologique, i.e. la *conscience des sensations physiques* et les *tendances à l'action*. Les deux derniers niveaux de traitement, constitués respectivement du système paralimbique et du cortex préfrontal, sont associés, quant à eux, à l'*expérience émotionnelle consciente*.

La conscience des sensations physiques (i.e. réactions du système nerveux autonome liées à une émotion, telles l'augmentation du rythme cardiaque, la transpiration, les contractions musculaires au niveau des viscères, du thorax et de la gorge) est associée à l'activité des noyaux du tronc cérébral et du diencephale. Le niveau sensorimoteur, soit *la tendance à l'action* (i.e. une activité d'approche ou d'évitement face au stimulus émotionnel), est aussi relié au thalamus, mais est principalement lié à l'activité des noyaux gris centraux et du lobe limbique, plus particulièrement à l'amygdale.

Ces manifestations des émotions, étant facilement observables, sont bien documentées. Par contre, l'*expérience émotionnelle consciente*, un phénomène principalement subjectif, ne s'observe pas facilement et se

mesure encore moins bien. Les trois niveaux supérieurs du modèle psychologique de la conscience émotionnelle n'ont donc pas été étudiés en eux-mêmes. Il est cependant possible de conceptualiser *l'expérience émotionnelle consciente* en deux parties : *la conscience phénoménologique* et *la conscience réflexive*.

La conscience phénoménologique représente celle que l'individu a de son état émotionnel, et peut être sous divisée en deux aspects : *l'attention focale aux sentiments*, et *les émotions d'arrière-plan*. Un individu peut ainsi porter attention à l'émotion qu'il vit, ou l'émotion peut être un simple élément secondaire relié à la tâche principale que la personne est en train d'accomplir (p. ex. : la visualisation d'un film à caractère émotif). Quant à *la conscience réflexive*, elle représente la capacité de réfléchir sur son propre état mental, ce qui peut être qualifié de métacognition.

Lors d'une étude de neuroimagerie fonctionnelle, le substrat neurologique de *l'attention focale* peut être étudié en demandant au sujet de porter une attention particulière à l'émotion qu'il ressent pendant l'acquisition des images, que cette émotion soit induite de façon interne ou externe. Dans une étude sur la tristesse, la joie et le dégoût utilisant la tomographie par émission de positons (TEP), Lane et collègues (1998) ont observé de fortes activations dans le cortex cingulaire antérieur (CCA). Ils ont conclu que ces activations étaient reliées au rôle du CCA dans le contrôle exécutif de l'attention et de la réponse motrice. Le CCA serait donc engagé dans le processus émotionnel, et répartirait les ressources attentionnelles nécessaires à la réaction appropriée de l'organisme face aux stimuli déclenchant une émotion.

Les émotions d'arrière-plan sont les états corporels qui donnent un ton à l'expérience subjective de l'émotion principale, mais qui ne sont pas nécessairement notés comme tel. Elles sont générées par des fonctions

régulatrices internes ainsi que par des stimuli externes, et donnent de l'information sur l'état ponctuel de bien-être de l'individu. Les corrélats neuroanatomiques fonctionnels associés à ce type d'émotions peuvent être étudiés en présentant des stimuli ayant une charge émotive et en demandant aux sujets ce qu'ils ressentent face à ces stimuli. En recensant différentes études, Lane (2003) postule que plusieurs structures paralimbiques et néocorticales participent aux émotions d'arrière-plan, telles le cortex cingulaire, le cortex orbitofrontal, les lobes temporaux, l'insula, les parties ventrolatérale et médiane du cortex préfrontal, et le cortex pariétal.

Deux des structures jouant un rôle clé dans les émotions d'arrière-plan pourraient être l'insula et le cortex préfrontal médian, étant donné leurs réseaux de connexions afférentielles et efférentielles. L'insula est une structure cérébrale associée à la représentation corporelle de soi. Elle contient une représentation topographique des afférences provenant des régions viscérales, olfactives, gustatives, visuelles, auditives et somatosensorielles (Augustine 1996). De plus, elle intègre les représentations des expériences sensorielles externes à l'individu à celles des états somatiques internes (Mesulam & Mufson, 1982). Il est à noter que Hariri et collègues (2003) ont découvert qu'une présentation passive de stimuli émotionnels activait d'avantage l'insula qu'une attention focale aux états émotionnels.

Pour sa part, le cortex préfrontal médian (CPFM) est fortement associé à l'expérience subjective de l'émotion, compte tenu des afférences qu'il reçoit du nerf vague ainsi que de plusieurs structures du système nerveux autonome. Il servirait donc à l'intégration des informations provenant des régions paralimbiques, entre autre de l'insula, afin de leur donner une signification émotionnelle.

La conscience réflexive est une métacognition qui demande la création d'une représentation mentale de l'expérience affectant par la suite l'interprétation et l'expérience émotionnelles subséquentes. Elle inclut aussi les processus d'auto-régulation émotionnelle. Les corrélats neuroanatomiques fonctionnels de ce type d'activité mentale peuvent être identifiés en demandant aux sujets d'évaluer leur expérience émotionnelle au moment même de l'acquisition des images. Selon Lane, les régions associées à ce type de tâche sont le CCA (région rostrale), le CPFM, les pôles temporaux (partie rostrale), l'insula, le cortex cingulaire ventral (CCV) ainsi que le sulcus paracingulaire. Le sulcus paracingulaire, qui inclut la partie dorsale du CPFM, est connu pour participer à la création d'une représentation des états mentaux de soi et des autres (Fletcher *et al*, 1995; Lane, 2000).

De façon générale, les tâches visant à évaluer l'expérience émotionnelle consciente procurent un patron d'activation qui engage des structures associatives hétéromodales paralimbiques et néocorticales dont l'activation ne se limite pas au traitement émotionnel. Ce sont des structures qui participent également à des traitements plus généraux de l'information sensorielle provenant du milieu externe et interne. Ce caractère général autorise ainsi une intégration adéquate des signaux émotionnels avec certains processus cognitifs, ce qui permet à l'individu de procéder à l'évaluation de la situation.

Les modèles de Damasio et de Lane proposent tous deux une génération émotionnelle assurée par des structures sous-corticales et l'engagement des structures corticales dans l'expérience émotionnelle consciente. Cependant, Damasio assume que l'émotion consiste en l'expérience consciente des états corporels, alors que la conscience des sensations physiques ne constitue que le premier niveau du modèle de Lane.

2. Émotion cible : La tristesse.

Selon Damasio (2000) et Lane (2000), chaque émotion possède un patron distinct d'activations neurales. Ces systèmes impliquent des combinaisons uniques de structures sous corticales et corticales et de niveaux d'engagement (désactivation, activation) de ces structures qui sont reliées à la représentation et à la régulation de l'état de l'organisme. Plusieurs études de neuroimagerie fonctionnelle (TEP et imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [IRMf]) des émotions ont corroboré l'existence de réseaux neuronaux spécifiques à chaque émotion, en particulier pour les émotions primaires (i.e. celles présentes dès la naissance : joie, colère, tristesse, peur, surprise et dégoût – Plutchik, 1994). D'autres études ont aussi montré l'existence de variations individuelles à l'intérieur de ces réseaux neuronaux. Dans la prochaine section, il sera d'avantage question du circuit neuronal sous-tendant les comportements émotionnels et l'expérience subjective de la tristesse. Par la suite, nous discuterons des variations inter-individuelles dans le réseau neuronal sous-jacent à cette émotion.

2.1. Réseau neuronal sous-jacent aux comportements émotionnels de la tristesse :

Le traitement implicite de la tristesse implique des changements de l'état corporel de l'individu tels que la contraction des muscles de l'abdomen, du visage et de la gorge, ainsi que des modifications de la respiration et du rythme cardiaque (Mesulam, 2000). De tels changements sont le résultat direct de l'activation du système nerveux autonome, niveaux d'activation 1 et 2 selon Lane (1998), mais sites exécuteurs de l'émotion selon Damasio (2003). L'activation du système nerveux autonome est fortement reliée aux structures limbiques et paralimbiques (Mesulam, 2000).

Lors d'inductions intéroceptives (rappel d'une situation vécue) et extéroceptives (visionnement de photos ou d'extraits de film) évoquant la tristesse, des activations ont été détectées dans le mésencéphale (Lévesque *et al.*, 2003a, 2003b, 2004; Lane *et al.*, 1997; Reiman *et al.*, 1997, 2000), la protubérance (Damasio, 2000a), le cervelet (Lane *et al.*, 1997; Reiman, *et al.*, 1997; George, *et al.*, 1995; Mayberg *et al.*, 1999), l'hypothalamus (Reiman, *et al.*, 1997), le thalamus (Lane, *et al.*, 1997; George, *et al.*, 1995; Reiman *et al.*, 1997; Damasio *et al.*, 2000), le cortex orbitofrontal (Lévesque *et al.*, 2003a, 2003b, 2004; Reiman *et al.*, 1997, 2000) et l'insula (uniquement lorsque l'émotion est induite de façon intéroceptive –Lane, *et al.*, 1997; Reiman, *et al.*, 1997; George, *et al.*, 1995; Mayberg, *et al.*, 1999).

Le tronc cérébral ainsi que le cervelet, l'hypothalamus et le thalamus font partie des substrats neuroanatomiques fonctionnels liés aux comportements émotionnels qui ne sont pas spécifiques au type, à la nature ni à la valence d'une émotion donnée (Reiman, *et al.*, 2000). Ils sont donc engagés dans d'autres états émotionnels, tels le dégoût, la colère, la peur, le bonheur, la douleur et l'anxiété (Fredrikson *et al.*, 1995; Lane *et al.*, 1997; Rauch *et al.*, 1997; Tölle *et al.*, 1999; Damasio *et al.*, 2000; Lévesque *et al.*, 2003a), et seraient associés aux changements autonomiques qui accompagnent l'expérience subjective des émotions primaires.

Pour leur part, le cortex orbitofrontal (COF) ainsi que l'insula, qui possèdent de fortes connexions avec les structures précédemment nommées et d'autres structures paralimbiques et corticales, seraient engagés dans l'intégration des états corporels et l'évaluation du contexte avec la signification émotionnelle de ces éléments. En effet, l'emplacement du COF (à la jonction du cortex frontal associatif et du système limbique) ainsi que les fortes connexions que le COF et l'insula entretiennent avec l'amygdale – structure qui semble être engagée dans l'évaluation cognitive de la signification des

signaux émotionnels (Lane, 2003) – et le lobe temporal antérieur, région qui attribue le ton subjectif aux expériences individuelles, selon Mesulam (1985) – portent à croire que le COF et l'insula sont des relais clés dans l'intégration des sensations corporelles et de l'expérience subjective de l'émotion.

2.2. Réseau neuronal sous-jacent à l'expérience subjective de la tristesse :

L'expérience subjective de la tristesse, associée aux niveaux 3 à 5 du modèle de Lane et aux phases de *l'évaluation du SÉC* et du *déclenchement de l'émotion* de Damasio, a été le sujet de plusieurs études en neuroimagerie fonctionnelle (Lévesque *et al.*, 2003a, 2003b, 2004; Damasio *et al.*, 2000a; Mayberg, *et al.*, 1999; Beauregard *et al.*, 1998; Lane, *et al.*, 1997; Reiman, *et al.*, 1997; George, *et al.*, 1995; Pardo, *et al.*, 1993). Ces études révèlent des activations bilatérales dans la région rostro-ventrale du CCA, dans le CPFM (aire de Brodmann – AB -10), ainsi que dans le cortex préfrontal ventro-latéral (CPFVL) (AB47) droit.

Les connexions neuronales reliant le CCA aux régions engagées dans la modulation des fonctions autonomes et endocrines, ainsi que son activation lors de différentes tâches émotionnelles, nous mènent à penser que le CCA joue un rôle central dans l'expérience subjective de la tristesse. Effectivement, anatomiquement parlant, le CCA est entre autre relié à l'amygdale, l'hypothalamus et le COF, des structures engagées dans la modulation des fonctions du système nerveux autonome. Il n'est donc pas surprenant que le CCA soit activé lors d'une tâche d'auto-régulation de la tristesse (Lévesque, *et al.*, 2004). De plus, Lane, *et al.*, (1998) ont découvert que le CCA est activé lors d'induction intéroceptive et extéroceptive de la tristesse. Ils ont proposé un rôle actif du CCA dans le processus de l'attention émotionnelle. Puisque le CCA joue un rôle dans l'attention portée aux stimuli déclencheurs de réactions émotionnelles ainsi que dans l'auto-

régulation des émotions, il n'est pas exagéré de proposer son engagement actif dans la conscience émotionnelle.

Pour ce qui est du CPFM (AB10) et du CPFVL (AB47), ces zones représentent des aires associatives hétéromodales (Mesulam, 2000). Comme l'expérience consciente de l'émotion demande des niveaux supérieurs de traitement de l'information, il est normal que ce type de traitement s'effectue dans des zones responsables de l'intégration des informations provenant de plusieurs modalités sensorielles – ce qui permettrait de donner une signification subjective à l'ensemble des signaux. Ainsi, le CPFM (AB10) et le CPFVL (AB47) sont tous deux engagés dans des aspects plus généraux de l'expérience émotionnelle consciente (Phan, *et al.*, 2002). En effet, le CPFM est activé lors d'émotions positives et négatives, que ces émotions soient induites de façon interne ou externe. Quant au CPFVL, il réagit aux deux modes d'induction, mais seulement pour les émotions négatives (Lévesque, *et al.*, 2004; Lane, *et al.*, 1998).

Le CPFM (AB 10) est un site de convergence des afférences du système limbique. Il envoie des connexions à l'hypothalamus et au tronc cérébral, des sites exécuteurs de l'émotion selon Damasio. Mesulam (1985) postule que cette région est engagée dans l'intégration de la cognition avec les émotions : plus spécifiquement, le CPFM (AB 10) donnerait une signification aux comportements émotionnels ressentis et attribuerait une couleur subjective à l'expérience émotionnelle. Pour Damasio, le CPFM est un site déclencheur de l'émotion, qui reçoit des afférences provenant des sites évaluateurs du SÉC et qui intègre ces informations, donnant ainsi une signification aux stimuli pour ensuite envoyer des signaux aux sites exécuteurs de l'émotion appropriée. Le CPFM serait aussi engagé dans des tâches de type « theory of mind », qui réfèrent à la capacité de faire des inférences au sujet de l'état mental d'autrui (Fletcher *et al.*, 1995), ainsi que dans des tâches de

conscience réflexive, soit la représentation métacognitive de son propre état mental (Reiman, *et al.*, 1997; Lane, 2000). Le CPFV serait donc une structure clé dans l'expérience subjective de la tristesse.

Le CPFVL (AB47) est une autre structure centrale dans l'expérience subjective de la tristesse. Fonctionnellement parlant, cette structure semble être associée à l'intégration des informations viscérosensorielles à celles signalant des changements dans l'état émotionnel de l'individu. Ces fonctions se reflètent dans la connectivité du CPFVL. En effet, cette région reçoit à la fois des afférences sensorielles (olfactives, gustatives, viscérales, somatosensorielles et visuelles) et des afférences limbiques (provenant de l'amygdale, des cortex entorhinal et périrhinal, ainsi que du subiculum), assurant ainsi l'intégration des informations sensorielles avec les signaux affectifs (Price, 1999). Des données de neuroimagerie fonctionnelle permettent aussi de croire à son engagement dans l'expérience subjective de la tristesse. À ce sujet, Lévesque *et al.*, (2003a) ont trouvé, à l'aide de l'IRMf, une corrélation positive significative entre l'activation du CPFVL droit et le niveau de tristesse ressenti (la tristesse était induite à l'aide d'extraits de films). Ainsi, plus le niveau subjectif de tristesse ressenti était élevé, plus le CPFVL droit était fortement activé. Dans une étude sur le traitement des pensées tristes chez des sujets souffrant de dépression majeure, Brody et collègues (2001) ont remarqué une augmentation de l'activité dans le CPFVL. Cette région serait donc aussi engagée dans l'expérience subjective pathologique de la tristesse.

2.3. Activations différentielles lors d'études en neuroimagerie de la tristesse :

Un certain nombre d'études de neuroimagerie fonctionnelle de la tristesse font part d'activations différentielles, que ce soit en termes de niveau d'engagement des régions ou des réseaux neuronaux. Ces variations sont souvent dues à différents types d'induction utilisés (tâches intéroceptives,

extéroceptives) faisant appel à différentes modalités sensorielles (visuelle ou auditive) ainsi qu'à différentes technologies d'acquisition des images (TEP, IRMf). Phan et collègues (2002) ont effectué une méta-analyse des études de neuroimagerie fonctionnelle des émotions (n=55 études). Ils ont découvert que lors de l'induction d'un état transitoire de tristesse, 19 aires limbiques, paralimbiques et corticales associatives étaient activées. Par contre, aucune de ces structures ne se retrouve dans la totalité des études. La région la plus souvent recensée est le CPFM, se retrouvant dans un peu plus de 60 % des études analysées, alors que les régions les moins souvent activées sont l'hypothalamus, le COF, le cortex pariétal et le tronc cérébral, se retrouvant dans moins de 10 % des études examinées. Phan *et al.* (2002) ont conclu que les causes majeures de ces activations différentielles d'une étude à l'autre étaient liées à des différences méthodologiques. Eugène et collègues (2003) ont voulu vérifier cette hypothèse en reproduisant deux études IRMf méthodologiquement identiques avec deux groupes de sujets différents visant à identifier les corrélats neuronaux de la tristesse. Eugène *et al.* ont plutôt démontré que les activations différentielles peuvent résulter de variations inter-individuelles dans les cartes cérébrales d'activation des sujets.

Par ailleurs, Lévesque et collègues (2003b) ont démontré qu'avec des analyses individuelles de données IRMf, il est possible de faire ressortir des régions, activées chez 80 % des sujets, mais qui ne ressortent pas dans l'analyse de groupe. Kosslyn et collègues (2002) ont souligné qu'en étudiant les différences inter-individuelles dans le cadre d'un mécanisme sous-jacent (trait/phénotype) généralement commun à tous les individus, il est possible de faire un « pont » entre la psychologie et la biologie, et à l'aide de devis de recherche en génétique comportementale comme celui des jumeaux, de trouver la nature des influences sur ces différences individuelles.

3. Quelle est la source des activations différentielles ?

Les régions du cortex préfrontal engagées dans l'intégration des signaux provenant du système nerveux autonome, du système limbique et paralimbique jouent également un rôle important dans l'attribution du ton émotionnel à l'expérience subjective et dans le contrôle de l'état émotionnel. Davidson (1992, 2000) considère les lobes frontaux comme étant à la base du style affectif, qui inclut le tempérament. De plus, Sugiura (2000) associe certaines facettes de la personnalité avec l'activation de régions paralimbiques et néocorticales. Par ses fonctions, le cortex préfrontal participe non seulement à la réactivité affective, mais aussi au tempérament et à la personnalité. De nombreuses études en génétique comportementale se sont penchées sur l'importance des différents facteurs déterminant la variabilité inter-individuelle du tempérament, de la personnalité ainsi que de certains troubles affectifs. De plus, il existe un nombre croissant d'études portant sur la détermination des influences génétiques et environnementales sur le développement anatomique du cerveau. Afin de comprendre en globalité les sources possibles des activations différentielles dans l'expérience subjective de la tristesse, les études de Davidson et de Sugiura sur le style affectif et sur la personnalité seront tout d'abord exposées. Par la suite, les différents résultats provenant d'études génétiquement informatives sur le tempérament, la personnalité, la dépression ainsi que sur le développement des structures cérébrales permettront d'établir des hypothèses de recherche.

3.1. Le substrat hémisphérique du style affectif (Davidson) :

Davidson utilise l'expression « style affectif » afin de caractériser la réactivité émotionnelle selon laquelle les individus peuvent différer. Les différences de style affectif entre les individus reflètent en fait le tempérament, la personnalité et la vulnérabilité de certains à diverses psychopathologies

(Davidson, 2000). Selon Davidson, le style affectif est un élément essentiel de la compréhension des fonctionnements normaux et anormaux, la détermination de la vulnérabilité et la prédiction des psychopathologies, ces dernières étant des dérèglements du fonctionnement affectif normal.

En lien avec le concept de style affectif, Davidson et collègues ont proposé une spécialisation hémisphérique des lobes frontaux quant au traitement de la valence émotionnelle (1992). Pour ces chercheurs, le lobe frontal gauche serait fortement engagé dans le traitement d'émotions positives alors que le lobe frontal droit le serait d'avantage dans le traitement des émotions négatives. Par ailleurs, Davidson et al. ont découvert l'existence, à la fois chez l'adulte et l'enfant, d'une asymétrie frontale neuroélectrique – mesurée à l'aide de l'ÉEG – du niveau de base du fonctionnement cérébral qui semble stable au cours de la vie. Cette asymétrie frontale semble prédire l'humeur, le tempérament, la réactivité émotionnelle ainsi que la vulnérabilité aux psychopathologies.

Ainsi, lors d'une étude effectuée auprès de 100 individus normaux, une séparation naturelle a permis de diviser les sujets en deux groupes : ceux pour qui le lobe frontal gauche s'activait plus fortement lors de l'enregistrement du niveau de base, et ceux pour qui il s'agissait plutôt du lobe frontal droit (ces analyses ont été faites sur des mesures de densité de puissance de la bande de fréquence alpha 8 à 13 Hz – Tomarken *et al.*, 1992a,1992b). Les sujets présentant une asymétrie frontale gauche disaient ressentir de façon générale plus d'affects positifs que négatifs, alors que c'était l'inverse chez les sujets présentant une asymétrie frontale droite.

Davidson et collègues ont aussi examiné les patrons d'asymétrie de l'activité frontale chez des patients dépressifs (Schaffer, *et al.*, 1983). Ils ont mis en

évidence un plus bas niveau d'activités électriques dans l'hémisphère gauche chez les sujets déprimés que chez les sujets non déprimés. Cette différence ne semble pas être liée aux symptômes aigus de la dépression, puisque les individus remis de leur dépression présentaient toujours une hypoactivité du lobe frontal gauche (Henrique et Davidson, 1990). Il semble donc qu'il existe une prédisposition naturelle à l'asymétrie frontale qui, poussée à l'extrême, pourrait engendrer une vulnérabilité à la dépression. D'autres études menées par le même groupe indiquent que ces tendances naturelles à l'asymétrie frontale existent dès la naissance (Fox et Davidson, 1986, 1988).

3.2. Sugiura et les substrats neuronaux de la personnalité :

Pour sa part, Sugiura (2000) propose une base neurobiologique aux trois dimensions de la personnalité décrites par Cloninger (1986), soit *la recherche de la nouveauté (Novelty Seeking)*, *l'évitement du danger (Harm Avoidance)* et *la dépendance à la récompense (Reward Dependence)*. Les résultats d'une étude TEP menée par Sugiura *et al.* (2000) ont montré que la dimension de *la recherche de la nouveauté* est associée principalement à l'activité du cortex paralimbique, alors que les dimensions *de l'évitement du danger* et *de la dépendance à la récompense* sont liées à l'activité du cortex paralimbique et des régions néocorticales. Sugiura fait l'hypothèse que la réponse comportementale face à un stimulus sensoriel varierait entre les individus, dépendamment de leur personnalité. Ainsi, l'activité des réseaux cérébraux engagés dans le traitement de l'information pourrait varier en fonction des traits de personnalité.

L'étude de TEP de Johnson et collègues (1999) sur la dimension *extraversion/introversion* de la personnalité donne des résultats semblables à ceux de Sugiura *et al.* En effet, les premiers ont noté une augmentation du débit sanguin cérébral régional (DSCr) associée à la dimension de *l'extraversion* dans le CCA, les pôles temporaux ainsi que dans le thalamus

postérieur, alors que *l'introversion* était liée à une augmentation du DSCr dans les lobes frontaux et le thalamus antérieur.

Comme les études d'asymétrie frontale de Davidson et collègues laissent croire que le style affectif est présent dès la naissance et semble stable au cours du temps, et que les études de Sugiura et Johnson indiquent que certains aspects de la personnalité seraient encodés dans les structures cérébrales, il est justifié de se demander quels sont les mécanismes responsables des variations individuelles dans le style affectif et la personnalité. À ce sujet, plusieurs études en génétique du comportement humain sur le tempérament, la personnalité, la dépression et le développement des structures cérébrales nous permettent de comprendre la source de la variation de ces traits complexes.

3.3 Le tempérament, la personnalité, la dépression et le développement des structures anatomiques du cerveau dans la perspective de la génétique comportementale :

Selon les théories en génétique quantitative, il existe deux sources possibles de variation inter-individuelle quant à un trait donné à l'intérieur d'une population : la variation génétique et la variation environnementale.

Les effets génétiques se partagent en influences génétiques additives (A) et en influences génétiques non additives (D). La valeur additive d'un gène représente l'addition des effets moyens des différents allèles à un locus donné, et la valeur additive d'un polygène consiste en l'addition des effets respectifs des différents locus influençant le même phénotype. Il existe deux types d'influences génétiques non additives : la dominance et l'épistasie. La dominance est l'interaction de différents allèles au même locus, soit la valeur de l'hétérozygote (la déviation par rapport à la moyenne des valeurs génétiques des deux homozygotes pour un trait donné). L'épistasie est

l'interaction entre différents locus; un effet épigénétique se produit lorsque l'effet d'un allèle à un locus dépend de la présence d'un allèle particulier à un autre locus. (Plomin *et al.*, 1990).

Les facteurs environnementaux de variation phénotypique se divisent aussi en deux groupes, soit les influences environnementales communes (C) ou, partagées par les membres d'une même famille, et les influences environnementales uniques ou non partagées (E), par les membres d'une même famille. Les facteurs de type C auront donc tendance à créer de la ressemblance entre apparentés, alors que les facteurs de type E sont des événements vécus de façon unique par chaque individu, entraînant de la dissemblance entre les membres d'une même famille. (Plomin *et al.*, 1990).

Dans un devis de jumeaux, nous partons du constat de base selon lequel les jumeaux monozygotes (MZ) ou identiques partagent 100 % des facteurs génétiques et 100 % de l'environnement commun, alors que les jumeaux dizygotes (DZ) ou fraternels partagent en moyenne 50 % de leurs gènes mais aussi 100 % de l'environnement commun. L'existence d'une dissemblance entre les jumeaux MZ vivant ensemble quant à un trait donné serait donc entièrement due à des effets de l'environnement non partagé, alors que les facteurs pouvant créer des dissemblances entre les jumeaux DZ peuvent être à la fois dus à l'environnement non partagé et aux effets génétiques. Pour ces raisons, doubler la différence entre les corrélations obtenues pour ces deux types de jumeaux lors de la mesure d'un trait donné nous donne une estimation sommaire de l'héritabilité (h^2) du trait, soit la proportion de la variation phénotypique attribuable à la variance génétique à l'intérieur d'une population (Plomin *et al.*, 1990). Des méthodes quantitatives plus poussées, faisant intervenir la modélisation par équations structurelles (Neale et Cardon, 1992) ou par l'analyse hiérarchique multiniveaux (Pérusse, 1999; Guo et

Wang, 2002; voir l'article de ce mémoire), permettent aujourd'hui de quantifier avec précision les composantes A, C et E de la variance phénotypique.

Les différentes études de génétique quantitative portant sur le tempérament et sur la personnalité donnent des estimations de l'héritabilité (h^2) variant de 10 % à 44% (Plomin & Daniels, 1987; Emde et al., 1992). Ces mêmes études démontrent que la plus grande partie de la variation est attribuable aux effets des facteurs provenant de l'environnement non partagé (E). On peut cependant noter une certaine divergence entre études (Emde, 1992).

On remarque une tendance à la diminution de l'héritabilité de la petite enfance à l'âge scolaire, laissant de plus en plus de place aux facteurs environnementaux non partagés lors du développement (Goldsmith, 1997; Emde, 1992; Plomin & Daniels, 1987; Plomin & Foch, 1980). Selon Plomin et Daniels (1987), deux des composantes principales des facteurs environnementaux non partagés sont 1. l'aspect subjectif de la perception des expériences et 2. les sources environnementales du développement des différences entre les individus – qui sont responsables pour une grande part des changements se produisant chez l'enfant entre la petite enfance et l'âge scolaire. Ainsi, il est normal de voir apparaître une influence de l'environnement unique de plus en plus importante au cours du développement de l'individu, puisque celui-ci a de plus en plus d'occasions de vivre des expériences qui lui sont propres.

Le même patron explicatif des différences individuelles quant à la dépression a été présenté par Sullivan et collègues (2000) lors d'une recension de cinq études génétiquement informatives portant sur ce trouble affectif (Tsuang, *et al.*, 1980; Gershon *et al.*, 1982; Weissman, 1984, 1993; Maier *et al.*, 1993). Toutes les études ont retenu des modèles AE, ne comportant que l'influence de gènes à effets additifs et de facteurs environnementaux uniques, dans

l'étiologie de la dépression. La valeur moyenne des paramètres a^2 (contribution des gènes à effets additifs) et e^2 (de l'environnement non partagé) était respectivement de 37 % et de 63 %. Quatre des cinq études ont donné des estimations plus élevées que 63 % pour le paramètre de l'environnement unique (atteignant %).

De façon générale, ces études portant sur le tempérament, la personnalité et la dépression permettent de constater à la fois l'existence d'une base génétique et d'une importante influence de l'environnement unique sur les variations inter-individuelles dans le domaine psychologique.

Si l'on retrouve une forte influence de l'environnement unique dans le développement des caractéristiques psychologiques, il en va tout autrement du développement anatomique cérébral. En effet, de plus en plus d'études semblent s'accorder quant à la forte héritabilité de diverses structures cérébrales (Baaré, W.F., 2001; Bartley, A.J., et al., 1997; Biondi, A., 1998; Cannon, T.D., 2002; Oppenheim, J.S., 1989; Pfefferbaum, A., et al., 2000; Sullivan, E.V., et al., 2001; Thompson, P.M., et al., 2001, 2002; Wright, I.C., et al., 2002). Bien qu'il y ait une controverse quant à l'étiologie gènes-environnement du volume des ventricules (Bartley et collègues arrivent à un modèle AE, alors que le groupe de Baaré obtient un modèle CE), plusieurs s'entendent pour dire que le volume total du cerveau ainsi que le volume de matière grise et de matière blanche sont très fortement héritables (Bartley, et al., 1997; Baaré, et al., 2001). Par contre, il semble que les patrons gyraux ainsi que la taille de l'hippocampe soient moins influencés par les gènes (Bartley, et al., 1997; Sullivan, E.V. et al., 2001), reflétant probablement leur forte plasticité, donc leur susceptibilité aux facteurs environnementaux.

Une découverte qui nous intéresse particulièrement est celle de Thompson *et al.* (2001), qui ont démontré une forte influence génétique ($h^2 \approx 0,90-0,95$) au

niveau du CPFM. Ces résultats sont comparables aux traits les plus génétiquement influencés, tels que les empreintes digitales ($h^2 = 0,98$) et la taille ($h^2 = 0,66-0,92$) (Thompson et al., 2001).

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Bien que le volume cérébral soit fortement héritable, plusieurs éléments nous portent à croire que les caractéristiques psychologiques sous-tendues par les réseaux neuronaux ne le sont pas. En effet, la forte «environnementalité» des variations individuelles de tempérament, de certains aspects de la personnalité tels que la réactivité affective, et de la susceptibilité à la dépression portent à croire que l'expérience subjective des émotions est aussi fortement influencée par l'environnement. De par sa nature même, l'expérience émotionnelle semble être prise en charge par des régions cérébrales qui, de façon ontogénétique, se développent tardivement et seraient donc plus sujettes aux influences de l'environnement unique agissant sur la plasticité cérébrale. Il est donc raisonnable de croire qu'il existe des variations inter-individuelles du réseau neuronal engagé dans l'expérience subjective de la tristesse, et que ces variations sont fortement influencées par des facteurs provenant de l'environnement unique à chaque individu.

Afin de tester cette hypothèse générale, nous avons utilisé l'IRMf et appliqué un protocole visant à induire, de façon externe, une expérience subjective de tristesse chez 208 enfants âgés de 100 mois constituant 104^{*} paires de jumeaux (MZ = 47, DZ = 57). En nous basant sur le contexte théorique exposé dans la précédente section, nous faisons l'hypothèse spécifique qu'il existe des variations importantes de l'intensité des activations, en terme de

nombre de voxels activés et en terme de l'intensité du voxel le plus fortement activé (maximum local), dans deux régions préfrontales généralement engagées dans l'expérience subjective de la tristesse, soit le CPFM (AB10), ainsi que le CPFVL (AB47).

À la lumière des différentes études en génétique quantitative portant sur le tempérament, la personnalité et la dépression, nous ne nous attendons pas à trouver une influence génétique importante sur ces variations inter-individuelles, de même que nous ne nous attendons pas à trouver des effets d'agrégation familiale d'ordre environnemental (C). Nous faisons plutôt l'hypothèse que le modèle explicatif de la variation de l'expérience subjective de la tristesse sera principalement composé de facteurs provenant de l'environnement unique (E).

À notre connaissance, aucune étude de neuroimagerie fonctionnelle ne s'est encore penchée sur les sources de variations de l'expérience émotionnelle subjective.

ARTICLE SOUMIS À
NATURE NEUROSCIENCE

Individual variation in neural correlates of sadness in children: A twin fMRI study

Catherine Côté¹, Mario Beauregard^{2,3}, Alain Girard⁴, Claude Kauffmann⁵, Boualem Mensour⁵, Adham Mancini-Marïe⁶, Michel Boivin⁷, Daniel Pérusse^{4,8}

¹ Program in Biomedical Science, University of Montreal, Montreal, Canada

² Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Canada

³ Neuroscience Research Center, University of Montreal, Montreal, Canada

⁴ Neuroscience and Development Research Unit, Ste-Justine's Hospital Research Center, Montreal, Canada.

⁵ Department of Radiology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Notre-Dame Hospital, Montreal, Canada.

⁶ Department of Psychiatry, Fernand-Seguin Research Center, Louis-H. Lafontaine Hospital, University of Montreal, Montreal, Canada.

⁷ School of Psychology, Laval University, Quebec City, Canada.

⁸ Departments of Psychiatry and Anthropology, University of Montreal, Montreal, Canada.

Correspondence: Dr. Daniel Pérusse, Ste-Justine Hospital Research Center, 3175 Côte Sainte-Catherine, Bloc 5, Montreal, Qc, Canada, H3T 1C5, Tel: 514-345-4931 ext. 4040; email:

████████████████████

Functional neuroimaging studies show substantial individual variation in brain activation accompanying the experience of sadness. Here we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) in 104 pairs of 8-year-old twins to assess genetic-environmental contributions to neural activation in two prefrontal cortex (PFC) areas previously shown to be involved in sadness. No genetic effects were found for any area, individual environmental factors entirely accounting for inter-individual variation in brain activation.

The subjective experience of emotion is a conscious process (Lane, 2000) by which the emotional “tone” is given to a particular arousing situation. Heteromodal associative brain areas that integrate signals coming from different sensory modalities mediate this process. The assessment of an emotionally charged situation involves the interpretation of external stimuli (e.g., visual, auditory, somatosensory) as well as of internal sensations (changes in the viscera) caused by the situation. The signals associated with these stimuli and sensations converge in PFC areas (Mesulam, 2000) where significance is attributed to the situation. The subjective experience of emotion follows (Lane, 2000; Damasio, 2000).

Several functional neuroimaging studies using group analysis (Beauregard, 2003; Eugène, 2003; Phan, 2002; Damasio, 2000; Reiman, 1997) have shown that two heteromodal associative brain areas, namely the medial prefrontal cortex (MPFC) (Brodmann area [BA] 10) and the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) (BA 47), are implicated in the subjective experience of sadness. With respect to this issue, a positive correlation has been demonstrated between BOLD signal increases in the VLPFC (BA 47) and the self-rated intensity of the subjective experience of sadness (Beauregard, 2003). As for the MPFC, various lines of evidence indicate that this prefrontal cortical area is involved in the metacognitive representation of one’s own emotional state (Lane, 2000).

Other functional neuroimaging studies have shown, however, that there are major individual differences in activation patterns in the VLPFC and the MPFC when sadness is experienced (Eugène, 2003; Phan, 2002). Phenotypic variation in a population can be caused by genetic differences between individuals or by differential exposure to environmental factors, or a combination of both. Environmental effects can be divided into those that are shared by family members and those that are unique to each individual. Twin designs such as the one used here make it possible to tease apart and quantify the respective contributions of genes, shared environment and non-shared environment to phenotypic variance (Neale, 1992) (see **supplementary methods**).

We used a 1.5 Tesla system to acquire echoplanar images (EPI) of all subjects. Subjects were scanned during a transient state of sadness. The intensity of the BOLD signal changes was measured in two *a priori* defined brain regions of interest (ROIs): MPFC (BA10) (right hemisphere: rMPFC; left hemisphere: IMPFC) and VLPFC (BA47) (right hemisphere: rVLPFC; left hemisphere: lVLPFC) (**Fig.1**). The subjects were comprised of 104 twin pairs (monozygotic pairs (MZ)=47, dizygotic pairs (DZ)=57, $N = 208$) aged 100-months and participating in the Quebec Newborn Twin Study (QNTS – Pérusse, 1995). The transient state of sadness was externally induced by the viewing of previously validated sad film excerpts depicting the death of a father (Gross and Levenson, 1995). Individual statistical parametric maps (SPMs) were generated on a voxel-by-voxel basis by contrasting the BOLD signal changes measured during the viewing of the sad film excerpts with those measured during the viewing of the neutral film excerpts (Sad minus Neutral contrast) (**Supplementary Methods**).

For each of the ROIs and each subject, we reasoned that BOLD signal changes could be conceptualized in term of spatial range of the activation

(i.e., the number of voxels activated) and Z-score associated with the local maximum (i.e., the voxel activated more intensely in a region). To obtain a continuum of phenotypic measures for all subjects, we used a probability threshold uncorrected for multiple comparisons of $p \leq 0.05$ for individual analysis. The use of such an uncorrected threshold was motivated by the fact that we are not in the discovery phase of the neural correlates of sadness, but rather in the evaluation of individual differences in activation pattern within brain areas that have previously been identified as correlated to sadness (Beauregard, 2003; Eugène, 2003; Phan, 2002; Damasio, 2000; Reiman, 1997).

We found significant activations and substantial activation variation in all brain regions examined (**Table1**). To assess the internal consistency of our measures, we computed correlations between Z-score values and the number of voxels activated for each ROI. We found that the greater the spatial range of the activation (number of voxels activated with a probability threshold of $p < 0.05$), the higher the Z-score value associated with the voxel more intensely activated in the area (the local maximum). Correlations were high for all areas: rMPFC (BA10) $r=0.755$, $p < 0.0001$; IMPFC (BA10) $r=0.714$, $p < 0.0001$; rVLPFC (BA47) $r=0.755$, $p < 0.0001$; IVLPFC (BA47) $r= 0.779$, $p < 0.0001$ (at α level=0.01, two-tailed). These results suggest that our measures of neural activation during the external induction of sadness were highly reliable.

Intra-class correlations were then calculated for MZ and DZ twins, respectively (**Table1**). All correlations were found to be non-significant, and thus equal for both types of twins. This suggests a complete lack of familial aggregation, genetic effects and shared environmental influences in sadness-related brain activation in all regions examined. We proceeded to formal quantitative genetic model-fitting to estimate the precise contributions of

additive genetic effects (A), common (C) and unique (E) environmental influences on neural activation (**supplementary methods**). For all regions examined, the best-fitting and most parsimonious model was an E model, indicating that individual variation in sadness-related brain activation was entirely accounted for by environmental factors unique to each individual (**Table 1**).

[Insert Table1 about here]

The few structural MRI twin studies to date have shown that genetic effects on human brain anatomy are regionally variable, with heritability ranging from nil to nearly 100% (Thompson, 2001; Baare, Wright, 2002). To our knowledge, the present study is the first to investigate brain activation using functional neuroimaging in twins. We could not detect any additive genetic effects or family environmental influences on the neural correlates of sadness. Remarkably, we found that environmental effects that are not shared by members of the same family and are unique to each individual accounted entirely for the substantial individual differences observed in sadness-related brain activation. These unique environmental factors comprise all aspects of the physical and social environment experienced differentially by individuals, such as birth complications, illness, physical and psychological trauma, relations with parents, siblings, peers, teachers, etc. Our results are congruent with developmental theories that envision emotional expression and experience as strongly linked to the development of the child's personal social relationships and his understanding of others (Ekman, P. & Davidson, R.J., 1994). Our findings may also be of etiologic relevance for depressive disorders, in which sadness is the prevailing mood (APA, 1994). It appears likely that environmentally induced neural plasticity in the human brain accounts for the development of individual emotional style linked to sadness in the normal, and perhaps abnormal, range.

Supplementary Methods:**Subjects:**

Two hundred and nineteen pairs of twins aged 8 years 4 months from the Quebec Newborn Twin Cohort (Pérusse, 1995) participated in the present study. Since we were interested in naturally occurring variation in a population-based sample, all subjects were included in the study regardless of gender and history of neurological or psychiatric disorder. There were two inclusion criteria: 1) Both twins of a pair had to have successfully completed the fMRI acquisition protocol, and 2) Head movement had to be smaller than three voxels in one of the x, y or z axis when realigning the images. Based on these criteria, 104 twin pairs were included (MZ=47, DZ=57). The study was approved by the ethics review boards of Ste. Justine Hospital and CHUM-Notre-Dame Hospital. Written informed consent was obtained from parents of all subjects as well as written assents from all subjects.

Behavioral protocol:

BOLD signal changes were measured while subjects first viewed five blocks of emotionally neutral interview excerpts (reference task), followed by five blocks of sad film excerpts (activation task) depicting the death of a father. These excerpts had been previously validated (Gross & Levenson, 1995) and used in several studies of sadness induction (Eugène, 2003; Lévesque, 2003a, 2003b, 2004). This block design was used to avoid the contamination of the neutral stimuli by the sad stimuli (Garrett and Maddock, 2001). Each block lasted 39 seconds and was separated by resting periods of 15 seconds during which subjects were instructed to fixate a white cross on a black screen. To assess the subject's subjective response to the stimuli (neutral and sad), children were instructed to identify the emotion (happiness, surprise, anger, sadness, fear, or none) that they felt using a visual analog scale presented immediately after the run.

Images acquisition:

Echoplanar images (EPI) were acquired on a 1.5 Tesla system (Magnetom Vision; Siemens Electric, Erlangen, Germany). Twenty-eight slices (5mm thick) were acquired every 2.65 seconds in an inclined axial plane, aligned with the anterior commissure-posterior commissure axis. These T2*-weighted functional images were acquired using an EPI pulse sequence (time repetition [TR]=0.8 ms, time-echo [TE]=54 ms, flip=90°, field of view [FOV]=215 mm, matrix=64x64, voxel size=3.36 mm x 3.36 mm x 5 mm). Following functional scanning, high-resolution data were acquired via a T1-weighted three-dimensional volume acquisition obtained using a gradient echo pulse sequence (TR=9,7 ms, TE=4 ms, flip=12°, FOV=250 mm, matrix=256 x 256, voxel size=0,94 mm³).

Images analysis:

Data were analysed using Statistical Parametric Mapping software (SPM2, Wellcome department of Cognitive Neurology, London, UK). Images for all subjects were realigned to correct for artefacts due to small head movements. To obtain standardized data, the images for all subjects were then spatially normalized into an EPI stereotactic space (Montreal Neurological Institute [MNI] template). The MNI adult template was used to derive Talairach and Tournoux (1988) coordinates defining the ROIs. Burgund and colleagues (2002) have shown that there are no significant differences in the use of an adult or child template in fMRI studies of children. Images were then convolved in space with a three-dimensional isotropic Gaussian kernel (6 mm FWHM) to improve the signal-to-noise ratio.

Statistical analysis:

For all subjects, individual statistical parametric maps were generated on a voxel-by-voxel basis (height threshold: $p \leq 0.05$ uncorrected) by contrasting

the brain activity associated with the viewing of the sad film excerpts and that associated with the viewing of the emotionally neutral excerpts (i.e., Sad minus Neutral). Voxel values for this contrast yielded a statistical parametric map of the t statistic (SPM t), subsequently transformed to the unit normal distribution (SPM Z). We then used the number of voxels and the Z -score associated with the local maxima to obtain our eight phenotypes.

Quantitative genetic modeling:

According to quantitative genetic theory, phenotypic variation can result from genetic and/or environmental variation occurring naturally within populations. Additive genetic effects (A) cause genetically related individuals to resemble each other. Common (C) environmental factors shared between members of a family also contribute to familial aggregation, whereas environmental factors uniquely experienced by individuals (E) cause differences within families. In a twin design, A factors thus contribute only to the between-pair phenotypic variance in MZ twins, while they generate between-pair and within-pair variance equally in DZ twins. C factors contribute to between-pair variance only, while E factors generate between-individual (within-pair) variance only.

Because twins are clustered within pairs, forming a natural two-level hierarchy, we used random effect multilevel modeling (Guo, G. and Wang, J., 2002, Pérusse, 1999). A multilevel model has two parts: a fixed component, which represents the average relation for all individuals regardless of grouping, and a random component, which accounts for the variation at each level. We first built a model that completely specified the means, between-pair and within-pair variances separately for MZ and DZ twins. Thus, the predicted means, variances and covariances of this model are equal to their observed values in both twin groups. This can be written as a random effect model with six parameters:

$$P_{ij} = \mu_{MZ}MZ_i + \mu_{DZ}DZ_i + \lambda_{MZ(B)}\eta_i^{MZ(B)}MZ_i + \lambda_{DZ(B)}\eta_i^{DZ(B)}DZ_i + \lambda_{MZ(W)}\eta_{ij}^{MZ(W)}MZ_i + \lambda_{DZ(W)}\eta_{ij}^{DZ(W)}DZ_i$$

where P_{ij} is the phenotype of individual j (level 1) in the i^{th} pair (level 2), and MZ_i and DZ_i are observed indicator variables denoting zygosity. Thus, μ_{MZ} is a fixed parameter that represents the mean phenotypic value across MZ twins while μ_{DZ} models the mean across DZ twins. The random (latent) variables $\eta_i^{MZ(B)}$ and $\eta_i^{DZ(B)}$ vary only between twin pairs with unit variance and represent the between-pair variation for MZ and DZ twins, respectively. In the same way, the random (latent) variables $\eta_{ij}^{MZ(W)}$ and $\eta_{ij}^{DZ(W)}$ vary between individuals with unit variance, and represent the within-pair variation for MZ and DZ twins, respectively. Finally, the parameters, $\lambda_{MZ(B)}$, $\lambda_{DZ(B)}$, $\lambda_{MZ(W)}$ and $\lambda_{DZ(W)}$ are factor loadings for $\eta_i^{MZ(B)}$, $\eta_i^{DZ(B)}$, $\eta_{ij}^{MZ(W)}$ and $\eta_{ij}^{DZ(W)}$, respectively. Random effect models are commonly used in genetics, and allow for a full likelihood estimation of all parameters.

In a twin design, the random part of the model can be specified to reflect additive genetic (A), common environmental (C) and individual environmental (E) components of phenotypic variance. The specification for the ACE model can be written as:

$$P_{ij} = \mu + aA_i^{MZ(B)}MZ_i + aA_i^{DZ(B)}DZ_i + aA_{ij}^{DZ(W)}DZ_i + cC_i + eE_{ij}$$

where P_{ij} is the measured phenotype of the j^{th} individual in the i^{th} twin pair, μ is a constant representing the mean phenotypic value for both MZ and DZ twins. The random variables C_i and E_{ij} are pair-level and individual-level effects of common and individual environmental influences, respectively, for all twins. Both have unit variance. The observed variables MZ_i and DZ_i are indicator variables denoting zygosity of the i^{th} pair, and are thus indices of genetic similarity. Therefore, the random variables $A_i^{MZ(B)}$ and $A_i^{DZ(B)}$

represent the effects of genetic similarity on the phenotype and $A_{ij}^{DZ(W)}$ represents the effects of genetic dissimilarity on the phenotype in DZ twins. Since MZ twins are identical genetically, there are only common genetic effects in these twins. However, there are two genetic components contributing equally to phenotypic variance in DZ twins, one common and one unique, corresponding to the shared and unshared genetic effects, respectively. Thus, we have the following constraint on the genetic variances:

$$Var(A_i^{MZ(B)}) = 1$$

and

$$Var(A_i^{DZ(B)}) = Var(A_{ij}^{DZ(W)}) = \frac{1}{2}.$$

The resulting ACE model estimates four parameters (phenotypic mean, additive genetic variance, common environmental variance and unique environmental variance), and thus has two degrees of freedom. Specifications are similarly formulated for all nested sub-models. For example, the E model (no genetic and no shared environmental effects) is specified from the ACE model by removing all genetic components at both levels and the environmental component at the between-pair level, thus leaving two parameters (phenotypic mean and unique environmental variance) to estimate and four degrees of freedom.

References

APA. (1994) *APA, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV* Washington, DC., American Psychiatric Press.

Baaré, W.F., *et al.* (2001). Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58 (1), pp.33-40.

Beauregard, M., Lévesque, J., Paquette, V. (2003). Neural basis of conscious and voluntary self-regulation of emotion. In Beauregard, M. (Ed.). *Consciousness, emotional self-regulation and the brain*, 163-194. Philadelphia: John Benjamins publishing.

Burgund, E.D., *et al.* (2002). The feasibility of a common stereotactic space for children and adults in fMRI studies of development. *NeuroImage* 17 : 184-200.

Damasio, A.R., Grabowski, T.J., *et al.* (2000a). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3 (10) :1049-1056.

Ekman, P., Davidson, R.J. (Ed). (1994) *The Nature of Emotion: Fundamental questions*, New York, Oxford University Press.

Eugène, F., *et al.* (2003). The impact of individual differences on the neural circuitry underlying sadness. *NeuroImage*, 19: 354-364.

Garrette, A.S. & Maddock, R.J. (2001). Time course of the subjective emotional response to aversive pictures: relevance to fMRI studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, **108**: 39-48.

Gross J.J. & Levenson, R.W. (1995). Emotion elicitation using films. *Cognition and Emotion*, **9**: 87-108.

Guo G, Wang J. (2002). The mixed or the multilevel model for behaviour genetic analysis. *Behav Genet.* **32(1)**:37-49.

Lane, R.D. (2000). Neural correlates of conscious emotional experience. In Lane, R.D, Nadel, L. (Ed). *Cognitive Neuroscience of Emotion*, 345-370. New York, Oxford University Press.

Lévesque, J., *et al.*, (2004). Neural basis of emotional self-regulation in childhood. *Neuroscience*, **129** : 361-369.

Mesulam, M.M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology*, Seconde Édition. New York, Oxford University Press.

Neale, M.C. (1992). *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers.

Pérusse, D. (1999) Normal and abnormal early motor-cognitive development: A function of exposure to shared environmental risks. *Society for Research in Child Development*. Albuquerque, USA.

Pérusse D. (1995). The Quebec Longitudinal Twin Study of Infant Temperament, *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, New Orleans, USA.

Phan, L. K., *et al.* (2002). Functional neuroanatomy of emotion : A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, **16**: 331-348.

Reiman, E.M., *et al.* (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *The American Journal of Psychiatry*, **154 (7)**: 918-925.

Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*, New York, Thieme Medical.

Thompson, P.M., *et al.* (2001). Genetic influence on brain structure. *Nature Neuroscience*, 4 (12), pp.1253-1258.

Wright, I.C., Sham, P., Murray, R.M., Weinberger, D.R., Bullmore, E.T. (2002). Genetic contributions to regional human brain variability estimated in a twin study by path analysis of parcellated grey matter maps. *NeuroImage*, 17, pp.256-271.

Table title

Table 1. Genetic modeling of intensity of sadness-related activation in PFC areas.

Table captions

Table 1. Random effect multilevel modeling of twin data allows for a full likelihood estimation and testing strategy. The full model estimates six parameters: mean, within-pair variance, and between-pair variance for both MZ and DZ twin groups separately. Etiologic sub-models (ACE, AE, CE, E) account for the data using fewer parameters. For example, the ACE model explains the data using only four parameters: one global mean for all subjects (i.e., the phenotypic mean is not expected to differ according to zygosity), additive genetic effects (A), environmental effects common to twins of a pair (C), and environmental effects unique to individuals (E). The best-fitting model is the one with the best-goodness-of-fit and greatest parsimony compared to the full model, based on the chi-square statistics and the Akaike Information Criterion (**Supplementary Information**). The estimates for each model yield the percentages of explained variance for each parameter. For all measures, the only parameter contributing to the phenotypic variance was E.

SR = Spatial range, in term of number of voxels activated in each area.

ZS = Z-score associated with the local maximum for each area.

CI= 95% confidence interval

Figure titles

Figure 1. *A priori* brain regions of interest.

Figure captions

Figure 1. Figure 1. Anatomical sections showing coronal (**a**), sagittal (**b**) and axial (**c**) views of the VLPFC (BA 47) (in orange, on the right) and the MPFC (BA 10) (in green, on the left). Talairach coordinates are $x=36/-36$, $y=20$, $z=-11$ for the VLPFC and $x=5/-5$, $y=61$, $z=10$ for the MPFC.

Table 1. Genetic modeling of intensity of sadness-related activation in PFC areas

| Brain areas | Mean (n=208) | SD (n=208) | Intra-class correlations (n MZ =94, n DZ =114) | A, C, and E % of variance from best fitting model (E in all cases) | |
|--------------------|-----------------|---------------|---|---|-----------------|
| rMPFC BA10 | SR | 41.96 | 43.498 | MZ = -0.19 (CI=-0.46; 0.14) DZ = -0.16 (CI=-0.41; 0.13) | A=0, C=0, E=100 |
| | ZS | 2.858 | 2.858 | MZ = -0.04 (CI=-0.24; 0.15) DZ = -0.26 (CI=0.12; -0.37) | A=0, C=0, E=100 |
| IMPFC BA10 | SR | 32.65 | 40.454 | MZ = -0.03 (CI=-0.32; 0.26) DZ = -0.19 (CI=-0.45; 0.05) | A=0, C=0, E=100 |
| | ZS | 2.654 | 2.654 | MZ = 0.10 (CI=-0.18; 0.39) DZ = -0.11 (CI=-0.37; 0.15) | A=0, C=0, E=100 |
| rVLPFC BA47 | SR | 32.08 | 36.634 | MZ = 0.03 (CI=-0.26; 0.31) DZ = -0.13 (CI=-0.39; 0.13) | A=0, C=0, E=100 |
| | ZS | 2.692 | 0.982 | MZ = 0.008 (CI=-0.28; 0.29) DZ = -0.12 (CI=-0.38; 0.14) | A=0, C=0, E=100 |
| IVLPFC BA47 | SR | 29.18 | 35.355 | MZ = -0.15 (CI=-0.43; 0.13) DZ = -0.05 (CI=-0.31; 0.21) | A=0, C=0, E=100 |
| | ZS | 2.611 | 0.968 | MZ = -0.11 (CI=-0.4; 0.18) DZ = 0.04 (CI=-0.23; 0.3) | A=0, C=0, E=100 |

Random effect multilevel modeling of twin data allows for a full likelihood estimation and testing strategy. The full model estimates six parameters: mean, within-pair variance, and between-pair variance for both MZ and DZ twin groups separately. Etiologic sub-models (ACE, AE, CE, E) account for the data using fewer parameters. For example, the ACE model explains the data using only four parameters: one global mean for all subjects (i.e., the phenotypic mean is not expected to differ according to zygosity), additive genetic effects (A), environmental effects common to twins of a pair (C), and environmental effects unique to individuals (E). The best-fitting model is the one with the best-goodness-of-fit and greatest parsimony compared to the full model, based on the chi-square statistics and the Akaike Information Criterion (**Supplementary Information**). The estimates for each model yield the percentages of explained variance for each parameter. For all measures, the only parameter contributing to the phenotypic variance was E.

Figure 1. *A priori* brain regions of interest

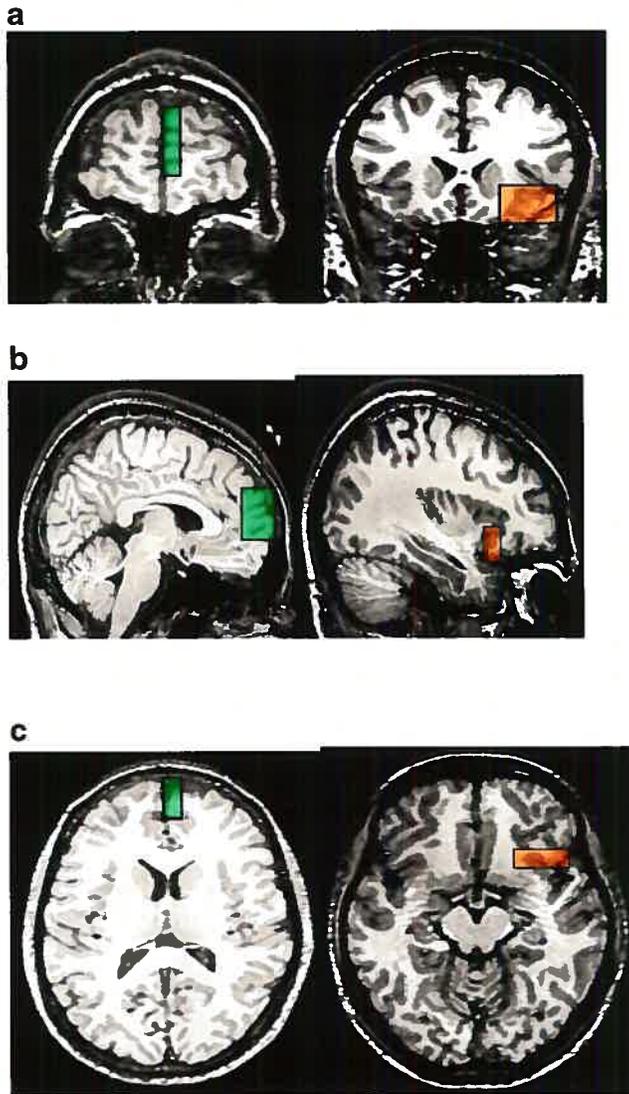


Figure 1. Anatomical sections showing coronal (a), sagittal (b) and axial (c) views of the VLPFC (BA 47) (in orange, on the right) and the MPFC (BA 10) (in green, on the left). Talairach coordinates are $x=36/-36$, $y=20$, $z=-11$ for the VLPFC and $x=5/-5$, $y=61$, $z=10$ for the MPFC.

DISCUSSION

Le concept d'émotion a fait couler beaucoup d'encre. Des spécialistes de plusieurs disciplines s'y sont intéressés depuis des siècles, des philosophes aux neurologues en passant par les psychologues et les anthropologues. Les processus émotionnels ont inspiré bon nombre de théories du développement. L'avènement de la neuroimagerie nous a aussi permis de raffiner ces théories et d'identifier des substrats neurobiologiques sous-tendant les divers processus émotionnels.

La découverte d'un haut niveau de variabilité inter-individuelle dans les différentes études portant sur les substrats neurobiologiques des émotions nous a menés à nous demander quelles étaient les sources de cette variabilité.

Pour répondre à cette question, nous avons mené une étude IRMf avec 104 paires de jumeaux afin d'obtenir une mesure de la variabilité inter-individuelle dans le CPFVL [AB47] et le CPFM [AB10]) activés lors d'un état de tristesse transitoire induit de façon externe. À l'aide d'analyses hiérarchiques multiniveaux, nous avons obtenu des modèles explicatifs de la variabilité inter-individuelle dans l'intensité des activations pour chaque région n'impliquant que l'environnement unique (E).

1. Interprétation des résultats obtenus à l'aide des analyses hiérarchiques multiniveaux.

1.1. Discussion des résultats :

Comme le démontrent les corrélations intra-classes exposées au tableau 1 (p.44), nous n'avons trouvé aucune covariance entre les jumeaux. Nos résultats ne révèlent ni d'effet génétique ni d'effet d'agrégation familiale résultant d'influences environnementales partagées par les membres d'une même paire de jumeaux. Les paramètres A et C sont estimés à 0 pour tous les modèles testés et ce, pour toutes les mesures des deux régions cérébrales. Seul le paramètre E compte dans le pourcentage de variance

expliquée pour chacun des phénotypes mesurés. Ce sont donc les facteurs de l'environnement unique qui sont responsables de la variation inter-individuelle dans l'intensité de l'activation cérébrale accompagnant l'expérience subjective de la tristesse.

Le paramètre E est composé de la variance résiduelle, qui peut être engendrée par les événements vécus de façon unique par les individus, ainsi que par l'erreur de mesure. Compte tenu de cette dernière composante, il est légitime de se demander si l'obtention d'un tel modèle ne reflète pas en fait l'utilisation d'un protocole inapproprié pour ce genre de phénotype neuro-comportemental. Cependant, nous avons trouvé de fortes corrélations entre nos variables d'étendue des zones cérébrales activées et d'intensité maximale dans chacune de ces zones – ce qui témoigne de la fiabilité de nos résultats : l'erreur de mesure, assimilable à du « bruit » aléatoire dans les données, ne peut engendrer des relations systématiques, importantes et significatives. De plus, nos résultats portent sur des aires cérébrales déjà identifiées dans plusieurs études comme étant activées suite à l'induction externe de tristesse. Enfin, toutes les estimations des paramètres génétiques (A) et de l'environnement partagé (C) pour chacun des modèles dans chacune des zones sont systématiquement nulles. Nous pouvons donc affirmer avec confiance que le modèle E obtenu ne résulte pas de l'utilisation d'un protocole inapproprié, et que nos résultats sont valides.

1.2. Que contient l'environnement unique?

Traditionnellement, l'environnement unique ou non partagé comporte des événements particuliers dans la vie d'un individu, d'ordre familial tels son rang de naissance, le traitement différentiel entre les membres de la famille, et des événements d'ordre social tels les groupes sociaux auxquels l'individu s'identifie et les agents de socialisation particuliers qu'il côtoie (pairs, amis,

éducateurs, enseignants, etc.). Brefs, les différentes personnes ou groupes avec lesquels l'individu interagit au cours de son développement. L'environnement non partagé comporte aussi des événements à occurrence unique tels les accidents, les maladies et les traumatismes d'ordre physique ou psychologique.

Un aspect important de l'environnement unique est la perception subjective des expériences. Comme nous le verrons ci-après, l'expérience personnelle des influences environnementales permet de développer son propre monde subjectif, qui est vraisemblablement intégré dans les réseaux neuronaux du cerveau. Ce monde subjectif, façonné par l'expérience individuelle, peut entraîner des événements de l'environnement dont la *source* est commune, mais dont *l'effet*, suite à l'interprétation différente qu'en font les individus, peut devenir une influence de l'environnement unique (E) (Pérusse, 1997; 2002).

À ce sujet, Eric Turkheimer et Mary Waldron (2000) font la distinction entre l'environnement objectif et l'environnement réel. Les influences environnementales communes objectives sont celles traditionnellement vues comme créant de la ressemblance entre les enfants d'une même famille, telles le statut socio-économique, le statut conjugal des parents et les stratégies parentales. Tandis que les influences environnementales non partagées objectives sont celles qui créent une différence entre les enfants d'une même famille, telles les relations avec les pairs, l'ordre de naissance, les relations sociales à l'extérieur de la maison, les accidents et les maladies. Pour ce qui est des influences réelles, elles représentent la façon dont l'individu interprète et expérimente, avec son propre bagage, les facteurs environnementaux communs. Il est à noter que même les facteurs communs objectifs peuvent créer une dissemblance entre les enfants d'une même famille. De ce point de vu, ce sont les effets sur les individus des facteurs environnementaux qui sont pris en considération. Nous verrons, dans la

prochaine section, comment ce phénomène peut se concrétiser au cours du développement émotionnel.

2. Explication de l'obtention d'un modèle E d'un point de vu ontogénétique.

L'obtention d'un modèle explicatif de l'expérience émotionnelle par les facteurs environnementaux uniques à l'individu semble à première vue contre-intuitive. Effectivement, il apparaît logique de croire à une forte influence génétique sur ces processus, étant donné la nature adaptative des émotions. Ces dernières sont conçues comme des processus guidés et développés par l'évolution afin de permettre à l'organisme de s'adapter rapidement aux conditions environnementales et, par ce fait, augmenter ses chances de survie et de reproduction (Pankseep, J., 1998). De plus, puisque l'ensemble des processus émotionnels est universel, leur développement est inscrit dans nos gènes. Toutefois, à la lumière de nos résultats, les *variations* inter-individuelles dans les processus cérébraux responsables du traitement des émotions ne semblent pas être inscrites dans nos gènes. Ces résultats correspondent à la perspective exposée par Pérusse et Gendreau (2005) voulant que le processus évolutionniste sous-tendu par la sélection naturelle ait tendance à *éliminer* la variation génétique, ne retenant que les variantes génétiques optimales menant à des mécanismes adaptatifs universels, génétiquement « fixés » au sein de l'espèce, dont les variations seront occasionnées par des circonstances environnementales particulières aux individus. L'évolution aurait ainsi tendance à engendrer des « programmes » universels et génétiquement fixes, dont l'*output* serait cependant culturellement et individuellement variable (Chapais et Pérusse, 1988).

2.1. Développement émotionnel

Nos résultats sont en accord avec la perspective de développement émotionnel proposée par Judy Dunn (1994). En effet, selon cette dernière, le développement de l'expression et de l'expérience émotionnelle chez l'enfant est fortement lié au développement de ses relations sociales et de sa compréhension des autres, une composante majeure de l'environnement unique.

Par ailleurs, Izard (1994) conceptualise, dans sa théorie d'émotions différentielles (TED), chaque émotion particulière en tant que sous-système à l'intérieur du système émotionnel. Selon cette théorie, chaque émotion contient trois composantes fonctionnelles: 1. neuro-évaluative, 2. expressive et 3. expérientielle. Izard postule que cette dernière composante est génétiquement programmée et ne change pas avec le développement. Pour lui, les changements s'effectuent plutôt au niveau des liens entre les émotions et la cognition. Izard définit l'expérience émotionnelle comme étant un état motivationnel généré par l'activité neurochimique que déclenche la composante « neuro-évaluative » de l'émotion. Selon lui les connexions neurales nécessaires à l'apparition de l'expérience émotionnelle sont programmées génétiquement pour apparaître au cours de l'ontogénèse. De plus, le développement cognitif de l'individu amène l'apparition de liens entre ses expériences vécues et ses processus cognitifs. Ce processus crée des associations particulières entre une émotion et un événement. Les représentations mentales des contextes associés à différents types d'émotions sont modifiées et élaborées à travers l'apprentissage continu et les expériences vécues. Ces apprentissages et expériences engendrent un réseau cohérent de structures « affectivo-cognitives » pouvant être conçues comme des traits interpersonnels. Izard fait l'hypothèse que les traits de personnalité émergent de la même façon, à travers le développement de

liens entre émotions spécifiques et séquences particulières de cognitions et d'actions (Izard, et al., 1993).

Panksepp (1994) semble endosser ce point de vue. Il précise que le développement émotionnel consiste en la formation de liens entre les valeurs affectives internes et les nouvelles expériences de vie. Cependant, bien qu'il existe des processus épigénétiques reliés à chaque expérience émotionnelle d'un individu menant à des traits émotionnels uniques, il croit aussi en un déploiement neurobiologique spontané des systèmes émotionnels et comportementaux durant l'enfance et l'adolescence. Par contre, certains de ces processus sont fortement influencés par l'expérience. Selon Panksepp, les neurosciences modernes sont en train de prouver que le cerveau n'est pas aussi immuable que nous sommes traditionnellement portés à le croire. Il donne comme exemple les champs récepteurs des sites pré- et post-synaptiques qui peuvent prendre de l'expansion ou se réduire à différentes étapes du développement et qui peuvent démontrer des changements permanents en réponse aux événements de la vie. Ainsi, selon lui, les neurones dans les systèmes neuronaux peuvent s'ajuster aux défis environnementaux rencontrés.

2.2. Interaction gènes-environnement :

Un nombre croissant d'études portent à croire en l'existence d'interactions gènes-environnement dans le développement des réseaux neuronaux du cerveau. L'équipe de Michael Meaney (Francis, D.D., *et al.*, 1999a et 1999b) a ainsi montré que l'expression génétique elle-même est fortement influencée par les facteurs environnementaux. En étudiant les processus de transmission inter-générationnelle des comportements maternels chez les rats, Meaney et son équipe ont découvert que l'expression d'un comportement aussi instinctif que le toilettage des petits par la mère est

influencé par l'expérience environnementale. Il n'existe aucun doute quant à la valeur adaptative et à la transmission génétique de ces comportements. Par contre, il semblerait que dans les gènes responsables des récepteurs d'oxytocine (hormone régulatrice des comportements maternels), un effet « on/off » pourrait avoir lieu permettant d'adapter le comportement maternel aux exigences de l'environnement. Ainsi, lors de la période critique du développement d'un système biologique (Camras, 1994), l'expression génétique pourrait être fortement influencée par les facteurs environnementaux via les gènes à effet « on/off ». Ces gènes peuvent être déclenchés (*on*) ou inhibés (*off*) par des facteurs environnementaux lors de la période critique du développement d'un caractère donné. Ce processus engendrerait la plasticité de l'organisme face aux différentes circonstances de l'environnement (Ridley, 2003), et constituerait le mécanisme moléculaire sous-tendant l'hypothèse de programmes comportementaux universels à production variable de Chapais et Pérusse (1988). En définitive, l'environnement aurait un effet déterminant sur l'expression génétique.

Bien que le volume cérébral soit fortement héritable (Thompson, *et al*, 2002, 2001), les patrons gyraux le sont beaucoup moins (Bartley et Weinberger, 1997), et c'est justement ce qui se développe lors de la spécialisation des réseaux dendritiques dans le cerveau. Il n'y a qu'un plan général des connexions cérébrales encodé dans les gènes. Après la naissance, un grand nombre de connexions neuronales restent à se développer et celles-ci sont fortement influencées par l'expérience de l'individu. Outre l'action de l'environnement sur les gènes à effet "on/off", il a été établi que de nouveaux neurones corticaux peuvent apparaître suite à un enrichissement des expériences et que, de la même manière, certains neurones peuvent disparaître suite à un manque de stimulation (Specter, 2002). De plus, l'apprentissage permet la formation, tout au long de la vie, de connexions synaptiques uniques et spécifiques (Aosaki, T., *et al.*, 1994; Schultz, W. *et al.*,

2003). Il serait donc impossible d'arriver à la formation de réseaux neuronaux parfaitement identiques chez deux individus partageant le même bagage génétique.

Ainsi, le développement des réseaux neuronaux sous-tendant les processus émotionnels est vraisemblablement le résultat d'une interaction gènes-environnement. Il est concevable que la maturation de certains systèmes neuronaux puisse établir des conditions essentielles pour le déploiement de certaines formes d'émotivité. Ce phénomène semble se produire en fonction des différents éléments retrouvés dans l'environnement lors d'une période critique de développement, entraînant la formation de réseaux neuronaux spécifiques pour chaque association d'un contexte avec une émotion particulière. Ces associations contexte-émotion sont responsables de l'aspect unique de l'expérience émotionnelle subjective de chaque individu.

Cette vision développementale permet d'expliquer pourquoi les enfants provenant d'une même famille se ressemblent si peu. Effectivement, nous comprenons maintenant comment les facteurs environnementaux, qui semblent objectivement partagés par les membres d'une même famille, peuvent en fait être vécus différemment et donc contribuer à la composante non partagée des influences environnementales.

3. Causes possibles de la variation de l'expérience subjective de l'émotion.

Clore (1994) propose que la variation inter- et intra-individuelle de l'intensité de l'expérience subjective des émotions est l'un des aspects les plus saillants de l'expérience émotionnelle. Selon lui, l'intensité de l'expérience émotionnelle subjective varie selon le contexte, les buts de l'individu, les attentes ainsi que l'attitude de l'individu face au contexte. Pour sa part, Lazarus (1994) propose que l'intensité des réactions émotionnelles varie entre les individus en fonction de leur classement hiérarchique de buts individuels, ainsi qu'à leurs croyances généralisées à propos de leur concept de soi et des autres, et de leurs croyances situationnelles.

3.1. Variabilité inter-individuelle :

Hamann et Canli (2004) proposent l'existence de trois causes possibles aux différences inter-individuelles de traitement des processus émotionnels : l'humeur naturelle, la personnalité et le génotype des individus. Nous avons vu précédemment que Davidson a découvert l'existence d'une asymétrie frontale neuroélectrique – mesurée à l'aide de l'ÉEG – dans le fonctionnement des lobes frontaux, qui refléterait la valence prédominante des états émotionnels de base des individus (Davidson, 1992). Cette valence pouvait à la fois prédire certains aspects de la personnalité, du tempérament et de la réactivité émotionnelle. Dans la même foulée, Sugiura (2000) a établi des relations entre certains traits de personnalité et les patrons d'activations de certaines structures cérébrales. Ces différences de personnalité et de tempérament seraient donc directement encodées par l'activité cérébrale. De la même manière, certains individus pourraient être génétiquement prédisposés à réagir avec plus d'intensité en présence de stimuli émotionnels, ayant hérités de gènes produisant plus de récepteurs liés

à certains neurotransmetteurs engagés dans le traitement émotionnel comme, par exemple, l'oxytocine ou la sérotonine.

3.2. Variabilité intra-individuelle :

Il existe aussi une variabilité intra-individuelle de réactivité affective ainsi que d'activation neurale, tel que démontré par certaines études de neuroimagerie fonctionnelle. Watson et Clark (1994) proposent l'existence de différents facteurs exogènes et endogènes pouvant affecter, de façon temporaire ou permanente, la variation intra-individuelle d'intensité d'une réaction émotionnelle. En effet, l'humeur d'un individu peut être influencée par plusieurs facteurs de l'environnement physique dans lequel s'inscrit le stimulus émotionnel, tels la température, le niveau de bruit, les odeurs ambiantes, etc. De plus, l'importance que l'individu donnera à un même événement – dépendamment des autres personnes ou facteurs de l'environnement qu'il comporte – peuvent entraîner une variation dans l'intensité d'une réaction émotionnelle.

En plus des facteurs exogènes, il existe des variables internes à l'individu qui causent des variations d'intensité d'une réaction émotionnelle. Le stress ressenti par l'individu, la fatigue, les effets des cycles hormonaux menstruels et circadiens sont autant de facteurs qui influenceront les motivations personnelles de l'individu et par le fait même entraîneront des modifications dans l'intensité de la réaction émotionnelle. Outre les variables pouvant avoir un effet direct sur l'affectivité du sujet, il semble qu'il existe plus d'un réseau neuronal associé à une tâche particulière. En effet, McGonigle et collègues (2000) ont mesuré à 30 reprises, à l'aide de la TEP, les patrons d'activation associés à des tâches motrices, visuelles et cognitives. Ils ont observé une variabilité intra-individuelle dans les réseaux neuronaux sous-tendant ces tâches.

De la même manière, il existe probablement aussi des variations intra-individuelles dans l'utilisation des réseaux neuronaux sous-tendant l'expérience émotionnelle subjective.

4. Considérations méthodologiques.

La variabilité intra-individuelle pourrait bien être à la source de nos activations différentielles. Cela ne signifierait pas nécessairement que les jumeaux monozygotes n'ont pas les mêmes réseaux neuronaux, mais plutôt qu'une stratégie différente aurait pu être utilisée au moment de l'expérience étant donné que la réactivité face à un stimulus émotionnel dépend de plusieurs facteurs, dont l'état du sujet au moment de l'expérience. Par contre, à la lumière des informations portant sur le développement émotionnel, nous comprenons qu'il est peu probable que deux individus possèdent exactement les mêmes réseaux neuronaux puisque ceux-ci se développent grâce aux différentes expériences vécues. Ainsi, il est peu probable que deux individus vivent exactement la même expérience émotionnelle sur le plan subjectif. Il se peut cependant que la reprise de la même expérience avec les mêmes sujets donne des niveaux d'activation différents pour chaque sujet, due à la variabilité intra-individuelle. Rien ne laisse croire par contre que nous obtiendrions un modèle explicatif différent de la variation. Encore une fois, il n'y aurait probablement aucune corrélation de l'intensité de l'expérience émotionnelle vécue entre les jumeaux monozygotes.

Eugène *et al* (2003) ont fait l'hypothèse que l'utilisation d'un espace stéréotaxique standardisé, tel que celui proposé par Talairach et Tournoux (1988) afin de déterminer la position des activations lors d'analyses individuelles, puisse entraîner des biais engendrés par les différences

neuroanatomiques structurelles. Nous avons dû utiliser un tel espace standardisé afin d'obtenir des données comparables d'un individu à l'autre. Par contre, plusieurs équipes de chercheurs ont démontré de fortes héritabilités des structures cérébrales, entre autre du cortex préfrontal (Thompson *et al.* 2001). Les jumeaux monozygotes ont donc probablement des structures préfrontales assez similaires, et on peut supposer que les régions d'intérêts se situaient effectivement au même endroit pour ces jumeaux. Comme nous n'avons pas obtenu de corrélation significativement plus élevée chez les jumeaux MZ que DZ, il n'y a aucune raison de croire que les activations aient été mal situées. Une corrélation significative chez les jumeaux MZ et une corrélation nulle chez les DZ auraient pu faire croire à un effet génétique. Toutefois, un tel résultat aurait pu découler d'un effet d'agrégation familiale qui n'aurait pas été visible chez les jumeaux DZ résultant d'un manque de précision lors de l'utilisation de l'espace stéréotaxique permettant de délimiter les régions d'intérêt chez les jumeaux DZ.

Par ailleurs, l'utilisation d'un seuil alpha non-corrigé de $p \leq 0,05$ pour des fins d'analyses individuelles peut avoir entraîné la présence de faux positifs dans nos activations. Par contre, il est important de noter que tous nos sujets ont été exposés au même seuil. Nous pouvons donc croire que la proportion de faux positifs serait comparable peu importe la zygote. Il est cependant à souligner que les méthodes employées pour les analyses de groupe sont également souvent trop sévères au plan individuel. L'utilisation d'un seuil non corrigé est donc nécessaire afin d'identifier des activations réelles chez tous les sujets, et d'éviter ainsi l'obtention de faux négatifs.

Finalement, nos sujets étaient des enfants. Ces derniers éprouvent plus de difficulté à rester concentrés longtemps par rapport à une tâche. Il est

possible que les activations de certains sujets aient été contaminées par d'autres types d'activité cérébrale non reliés à la tâche.

Conclusion :

L'étude présentée dans ce mémoire démontre l'importance des facteurs environnementaux uniques à chaque individu lors du développement des réseaux neuronaux sous-tendant l'expérience subjective de la tristesse. Nos résultats sont en accord avec les travaux de plusieurs spécialistes du développement, selon lesquels l'environnement social est un facteur déterminant dans le développement affectif de l'enfant. Ces résultats appuient aussi une certaine vision en génétique du comportement humain visant à rétablir l'équilibre entre l'inné et l'acquis. Dans cette perspective, l'environnement non partagé par les membres d'une même famille est un facteur important du développement des différences inter-individuelles.

Ce mémoire vient donc ajouter un certain poids sur le plateau de l'acquis dans la balance Nature-Culture. Par contre, il ne faut pas oublier que la capacité à ressentir et exprimer des émotions est belle et bien inscrite dans nos gènes, produit de l'évolution, et se retrouve donc universellement chez l'être humain. Ce n'est que le degré d'expression de cette caractéristique qui présente une variation continue. Les différents événements de la vie auxquels l'individu fait face façonneraient son développement émotionnel et le situeraient en un certain point de ce continuum.

SOURCES DOCUMENTAIRES

- Akaike, H. (1987). Factor analysis and AIC. *Psychometrika*, 52 (3), pp.317-332.
- Aosaki, T., *et al.*, (1994) : Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 14 (6), pp.3969-3984.
- Augustine, J.R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Review*, 22, pp.229-244.
- Baaré, W.F., *et al.* (2001). Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58 (1), pp.33-40.
- Bartley, A.J., Jones, D.W., Weinberger, D.R. (1997). Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain*, 120 (2), pp. 257-269.
- Beauregard, M. *et al.*, (1998). The functional neuroanatomy of major depression : an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*, 9, pp.3253-3258.
- Beauregard, M., Lévesque, J., Paquette, V. (2003). Neural basis of conscious and voluntary self-regulation of emotion. Dans Beauregard, M. (Ed.). *Consciousness, emotional self-regulation and the brain*, pp.163-194. Philadelphie: John Benjamins publishing.
- Biondi, A., *et al.* (1998). Are the brains of monozygotic twins similar? A three-dimensional MR study. *American Journal of Neuroradiology*, 19 (7), pp. 1361-1367.

Brendgen, M., Dionne, G., Girard, A., Boivin, M., Vitaro, F., & Pérusse, D. (2005). Genetic and environmental effects on social aggression versus physical aggression: A study of 6-year-old twins. *Child Development*, 76, pp. 930-946.

Brody, A.L., Barsom, M.W., Bota, R.G., Saxena, S. (2001). Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 6, pp.102-112.

Burgund, E.D., *et al.*(2002). The feasibility of a common stereotactic space for children and adults in fMRI studies of development. *NeuroImage* 17, pp.184-200.

Camras, L. A., (1994). Two aspects of emotionnal development : Expression and elicitation. Dans Ekman, P., Davidson, R.J. (Ed). *The Nature of Emotion: Fundamental questions*, pp.347-351, New York, Oxford University Press.

Cannon, T.D., *et al.* (2002). Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 99 (5), pp.3228-3233.

Chapais, B. and Pérusse, D. (1988). Anthropologie et sociobiologie: les fondements d'une possible intégration, *Anthropologie et Sociétés*, 12, pp. 175-191.

Cloninger, C.R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatric developments*, 4 (3), pp.167-226.

Cloninger, C. R., Rice, J., & Reich, T. (1979). Multifactorial inheritance with cultural transmission and assortative mating. II. A general model of combined polygenic and cultural inheritance. *American Journal of Human Genetics*, 31,176-198.

Clore, G.L. (1994). Why emotions vary in intensity. Dans Ekman, P., Davidson, R.J. (Ed). *The Nature of Emotion: Fundamental questions*, pp386-393, New York, Oxford University Press.

Damasio, Antonio R. (2003). *Looking for Spinoza: Joy, Sorrow, and the Feeling Brain*, New York, Harcourt.

Damasio, A.R., Grabowski, T.J., *et al*, (2000a). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3 (10), pp.1049-1056.

Damasio, A.R. (2000b). A second chance for emotion. Dans Lane, R.D, Nadel, L. (Ed). *Cognitive Neuroscience of Emotion*, pp.12-23. New York, Oxford University Press.

Davidson, R.J. (1992). Emotion and affective style: Hemispheric substrates. *Psychological Sciences*, 3 (1), pp.39-43.

Davidson, R.J. (2000). The functional neuroanatomy of Affective Style. Dans Lane, R.D, Nadel, L. (Ed). *Cognitive Neuroscience of Emotion*, pp.371-388. New York, Oxford University Press.

Dunn, Judy. (1994). Experience and understanding of emotions, relationships, and membership in a particular culture. Dans Ekman, P., Davidson, R.J. (Ed). *The Nature of Emotion: Fundamental questions*, pp.352-355, New York, Oxford University Press.

Emde, R.N, *et al.*, (1992). Temperament, emotion, and cognition at fourteen months: The MacArthur longitudinal twin study. *Child Development*, 63, pp.1437-1455.

Eugène, F., *et al.* (2003). The impact of individual differences on the neural circuitry underlying sadness. *NeuroImage*, 19, pp.354-364.

Fletcher, P.C., *et al.* (1995). Other minds in the brain : a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*, 57, pp. 109-128.

Fox, N.A. et Davidson, R.J. (1986). Taste-elicited changes in facial signs of emotion and the asymmetry of brain electrical activity in human newborns. *Neuropsychologia*, 24, pp. 417-422.

Fox, N.A. et Davidson, R.J. (1988). Patterns of brain electrical activity during facial signs of emotion in ten-month old infants. *Developmental Psychology*, 24, pp.230-236.

Francis, D.D., *et al.* (1999a). Nongenomic transmission across generation of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286 (5442), pp.1155-1158.

Francis, D.D., *et al.* (1999b). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generation. *Annals of the New York Academy of sciences*, 896, pp.66-84.

Fredrikson, M. Wik, G., Fisher, H., Anderson, J. (1995). Affective and attentive neural networks in human: a PET study of Pavlovian conditioning. *Neuroreport*, 7, pp.97-101.

Garrette, A.S. & Maddock, R.J. (2001). Time course of the subjective emotional response to aversive pictures: relevance to fMRI studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 108, pp.39-48.

George, M.S., Ketter T.A., Parekh, P.I., Horwitz, B., Herscovitch, P., Post, R.M. (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *American Journal of Psychiatry*, 152, pp.341-351.

Gershon, E.S., *et al.*, (1982). A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Archives of General Psychiatry*, 39 (10), pp.1157-1167.

Goldsmith, H.H., Buss, K.A., Lemery, K.S. (1997). Toddler and childhood temperament : Expanded content, stronger genetic evidence, new evidence for the importance of environment. *Developmental Psychology*, 33 (6), pp. 891-905.

Gross J.J. & Levenson, R.W. (1995). Emotion elicitation using films. *Cognition and Emotion*, 9, pp.87-108.

Guo G, Wang J. (2002). The mixed or the multilevel model for behaviour genetic analysis. *Behav Genet.* 32(1):37-49.

Hamann, S., Canli, T. (2004). Individual differences in emotion processing. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, pp.233-238.

Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Fera, F., Weinberger, D.R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry*, 56 (6), pp.494-501.

Heilman, K.M. (2000). Emotional experience: A neurological model. Dans Lane, R.D, Nadel, L. (Ed). *Cognitive Neuroscience of Emotion*, pp.328-344. New York, Oxford University Press.

Henrique, J.B. et Davidson, R.J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, pp.22-31.

Izard, C.E. (1994). Intersystem connexions. Dans Ekman, P., Davidson, R.J. (Ed). *The Nature of Emotion: Fundamental questions*, pp.356-361, New York, Oxford University Press.

Izard, C.E., *et al.*, (1993). Stability of emotion experiences and their relations to traits of personality. *Journal of personality & social psychology*, 65(15), pp.847-860.

Johnson, D.L., *et al.*, (1999). Cerebral blood flow and personality : A positron emission tomography study. *American Journal of Psychiatry*, 156, pp.252-257.

Kosslyn, S.M., *et al.* (2002). Bridging psychology and biology: The analysis of individuals in groups. *American Psychologist*, 57 (5), pp.341-351.

Lane, R.D. (2000). Neural correlates of conscious emotional experience. Dans Lane, R.D, Nadel, L. (Ed). *Cognitive Neuroscience of Emotion*, pp.345-370. New York, Oxford University Press.

Lane, R.D., McRae, Kateri. (2003). Neural substrates of conscious emotional experience: A cognitive-neuroscientific perspective. Dans Beauregard, M. (Ed.). *Consciousness, emotional self-regulation and the brain* (p.87-122). Philadelphie: John Benjamins publishing.

Lane, R.D., Reiman, E.M., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., Davidson, R.J. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *American Journal of Psychiatry*, 154, pp.926-933.

Lane, R.D., Reiman, E.M., Axelrod, B., Yun, L.-S., Holmes, A., & Schwartz, G.E. (1998). Neural correlates of levels of emotional awareness: evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10 (4), pp.525-535.

Lane, R.D., Schwartz, G.E. (1987). Levels of emotional awareness: a cognitive-developmental theory and implication to psychopathology. *American Journal of Psychiatry*, 144, pp.133-143.

Lazarus, R. (1994). Individual differences in emotion. Dans Ekman, P., Davidson, R.J. (Ed). *The Nature of Emotion: Fundamental questions*, pp.332-336, New York, Oxford University Press.

Lévesque, J., *et al.*, (2003a). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biological Psychiatry*, 15, pp.502-510.

Lévesque, J., *et al.*, (2003b). Neural correlates of sad feelings in healthy girls. *Neuroscience*, 121, pp.545-551.

Lévesque, J., *et al.*, (2004). Neural basis of emotional self-regulation in childhood. *Neuroscience*, 129, pp.361-369.

Maier, W., *et al.*, (1993). Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia : results of a controlled family study. *Archives of General Psychiatry*, 50 (11), pp.871-883.

Mayberg, H.S., *et al.* (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood : converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156 (5), pp.675-682.

McGonigle, D.J., *et al.* (2000). Variability in fMRI: an examination of intersession differences. *NeuroImage*, 11, pp. 708-734.

Mesulam, M.M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology*, Seconde Édition. New York, Oxford University Press.

Mesulam, M.M. (1985). Patterns in behavioral neuroanatomy: association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. Dans Mesulam, M.M. (Ed.). *Principles of behavioral neurology*, pp.1-70. Philadelphie: F.A. Davis Company.

Mesulam, M.M., Mufson, E.J. (1982). Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical outputs and comments on function. *Journal of computational Neurology*, 212 (1), pp.38-52.

Neale, M.C. (1994). *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers.

Oppenheim, J.S., Skerry, J.E., Tramo, M.J., Gazzaniga, M.S. (1989). Magnetic resonance imaging morphology of the corpus callosum in monozygotic twins. *Annals of Neurology*, 26, pp.100-104.

Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animals emotions*. New York, Oxford University Press.

Panksepp, J. (1994). Emotional development yields lots of "stuff"... Especially mind "stuff" that emerges from brain "stuff". Dans Ekman, P., Davidson, R.J. (Ed). *The Nature of Emotion: Fundamental questions*, pp.367-368. New York, Oxford University Press.

Pardo, J.V., Pardo, P.J., Raichle, M.E. (1993). Neural correlates of self-induced dysphoria. *American Journal of Psychiatry*, 150, pp.713-719.

Pérusse, D. (1999) Normal and abnormal early motor-cognitive development: A function of exposure to shared environmental risks. *Society for Research in Child Development*. Albuquerque, USA.

Pérusse D. (1995). The Quebec Longitudinal Twin Study of Infant Temperament, *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, New Orleans, USA.

Pérusse, D. (2002). Des jumeaux et des gènes : l'avenir de la psychiatrie génétique. *Prisme*, 38 : 88-93.

Pérusse, D. et Boulerice, B. (1997). *Rethinking the role of common environment in the intergenerational transmission of behavior*. Paper presented at the Behavior Genetics Association, Toronto, ON, Canada.

Pérusse, D., & Gendreau, P. L. (2005) Genetics and the development of aggression. In R. E. Tremblay, W. H. Hartup & J. R. Archer (Eds.), *Developmental origins of aggression*. Guilford Publications, New York, pp. 223-241.

Pfefferbaum, A., Sullivan E.V., Swan, G.E., Carnelli, D., (2000). Brain structure in men remains highly heritable in the seventh and eighth decades of life. *Neurobiology of Aging*, 21, pp.63-74.

Phan, L. K., *et al.* (2002). Functional neuroanatomy of emotion : A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, 16, pp.331-348.

Plomin, R., Daniels, D. (1987). Why are children from the same family so different from one another? *Behavioral and brain sciences*, 10, pp.1-16.

Plomin, R., DeFries, J.C., McLearn, G.E. (1990). *Behavioral genetics: A primer*, Second edition. New York, W.H. Freeman and company.

Plomin, R. et Foch, T.T. (1980). A twin study of objectively assessed personality in childhood. *Journal of personality and Social Psychology*, 39, pp.680-688.

Plutchik, R. (1994). *The psychology and biology of emotion*. New York, Harper Collins College Publishers.

Price, J.L. (1999). Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Annals of New York Academy of Sciences*, 877, pp.383-396.

Rauch, S.L., Savage, C.R., Alpert, N.M., Fischman, A.J., Jenike, M.A. (1997). The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biological Psychiatry*, 42, pp.446-452.

Reiman, E.M., *et al.* (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *The American Journal of Psychiatry*, 154 (7), pp.918-925.

Reiman, E.M., *et al.* (2000). Positron emission tomography in the study of emotion, anxiety and anxiety disorders. Dans Lane, R.D, Nadel, L. (Ed). *Cognitive Neuroscience of Emotion*, pp.345-370. New York, Oxford University Press.

Ridley, M. (2003). *Nature via nurture: Genes, experience, and what makes us Human*. New York, HarperCollins Publishers.

Schaffer, C.E., Davidson, R.J., Saron, C. (1983). Frontal and parietal EEG asymmetries in depressed and non-depressed subjects. *Biological Psychiatry*, 18, pp.753-762.

Schultz, W., Tremblay, L., Hollerman, J.R., (2003): Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *Trends in neurosciences*, 26, pp.321-328.

Specter, M. (2002). Rethinking the brain. Dans Ripley, M. (Ed). *Best american science writing*, New York, HarperCollins Publishers.

Sugiura, M. *et al.*, (2000). Correlation between human personality and neural activity in cerebral cortex. *NeuroImage*, 11, pp. 541-546.

Sullivan, E.V., Pfefferbaum, A., Swan, G.E., Carnelli, D. (2001). Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus*, 11 (6), pp.754-762.

Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression : Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157 (10), pp.1552-1562.

Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*, New York, Thieme Medical.

Thompson, P.M., Cannon, T.D., Toga, A.W. (2002). Mapping genetic influences on human brain structure. *Annals of Medicine*, 34, pp.523-536.

Thompson, P.M., *et al.* (2001). Genetic influence on brain structure. *Nature Neuroscience*, 4 (12), pp.1253-1258.

Tölle, T.R., *et al.*, (1999). Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain : a positron emission tomography correlation analysis. *Annals of Neurology*, 45, pp.40-47.

Tomarken, A.J., Davidson, R.J., Wheeler, R.W., Doss, R. (1992a). Relations between individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. *Journal of personality and social psychology*, 62(4), pp.676-687.

Tomarken, A.J., Davidson, R.J., Wheeler, R.W., Kinney, L. (1992b). Psychometric properties of resting anterior EEG asymmetry: Temporal stability and internal consistency. *Psychophysiology*, 29 (5). Pp.576-592.

Tsuang, M.T., Winokur, G., Crowe, R.R. (1980). Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions. *British Journal of Psychiatry*, 137, pp.497-504.

Turkheimer, E. & Waldron, M. (2000). Nonshared environment: a theoretical, methodological, and quantitative review. *Psychological Bulletin*, 126 (1), pp.78-108.

Watson, D. & Clark, L.A. (1994). The vicissitudes of mood : a schematic model. Dans Ekman, P., Davidson, R.J. (Ed). *The Nature of Emotion: Fundamental questions*, pp. 400-405, New York, Oxford University Press.

Weissman, M.M., *et al.*, (1984). Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders: The Yale University-NIMH collaborative study. *Archives of Genetical Psychiatry*, 41, pp.13-21.

Weissman, M.M., *et al.*, (1993). The relationship between panic disorder and major depression: a new family study. *Archives of Genetical Psychiatry*, 50, pp.767-780.

Wright, I.C., Sham, P., Murray, R.M., Weinberger, D.R., Bullmore, E.T. (2002). Genetic contributions to regional human brain variability estimated in a twin study by path analysis of parcellated grey matter maps. *NeuroImage*, 17, pp.256-271.