

Université de Montréal

La relation entre la stratégie de navigation à l'enfance et les risques de dépression, de consommation de substances et de troubles externalisés du comportement à l'adolescence

*Par*

Lydia Trudel

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)

en Sciences biomédicales, option Sciences du vieillissement

Février 2023

© Lydia Trudel, 2023



Université de Montréal

Unité académique : Programmes de cycles supérieurs en sciences biomédicales, Faculté de  
médecine, Université de Montréal

---

*Ce mémoire intitulé*

**La relation entre la stratégie de navigation à l'enfance et les risques de dépression, de  
consommation de substances et de troubles externalisés du comportement à l'adolescence**

*Présenté par*

**Lydia Trudel**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Dr. Alexandre Dumais**  
Président-rapporteur

**Dr. Gregory West**  
Directeur de recherche

**Dre. Natalie Castellanos-Ryan**  
Membre du jury



## Résumé

Lorsqu'ils naviguent dans un nouvel environnement, les individus peuvent mémoriser différents emplacements en utilisant une stratégie dépendante de l'hippocampe (apprentissage de la relation entre différents points de repère) ou une stratégie qui recrute le noyau caudé (utilisation d'une association stimulus-réponse rigide). Le noyau caudé fait partie du système de récompense et soutient l'apprentissage procédural et la formation d'habitudes. Des travaux antérieurs de notre laboratoire ont montré que les jeunes adultes en santé qui utilisent le système de mémoire dépendant du noyau caudé consomment plus de substances addictives et démontrent davantage de comportements de prise de risque. De plus, une faible mémoire dépendante de l'hippocampe est associée à une plus faible intégrité hippocampique, qui est à son tour associée à des troubles psychiatriques tels que la dépression. Il reste cependant à déterminer si la performance de mémoire pendant l'enfance est associée à des niveaux plus élevés de consommation de substances, des symptômes dépressifs et des troubles externalisés plus tard dans la vie. Nous avons découvert qu'une plus faible performance de mémoire dépendante de l'hippocampe à l'âge de 8 ans était associée à davantage de symptômes dépressifs à l'adolescence. De plus, des performances plus faibles d'apprentissage spatial à l'âge de 8 ans étaient associées à une consommation accrue de cigarettes et à des troubles externalisés à l'adolescence. Ces résultats suggèrent que la performance de mémoire à l'enfance, qui reflète l'intégrité des systèmes de mémoire et la sensibilité à la récompense, pourrait avoir une certaine valeur prédictive dans la détermination de futurs comportements inadaptés à l'adolescence.

**Mots-clés :** Adolescence, Troubles externalisés, Hippocampe, Navigation, Problèmes de consommation, Dépression, Mémoire spatiale



## Abstract

When navigating in a novel environment, people can memorize spatial locations using a hippocampus-dependent strategy (learning the relationship between landmarks) or a strategy that recruits the caudate nucleus (using a rigid stimulus-response pattern). The caudate nucleus forms a part of the reward system and supports procedural learning and the formation of habits. Previous work from our lab has shown that healthy young adults who use caudate nucleus-dependent memory to solve a radial arm maze consume higher levels of addictive substances and display more risk-taking behavior. Furthermore, lower hippocampal integrity, which is associated with lower hippocampus-dependent memory, has been linked to psychiatric illnesses such as depression. It, however, remains to be determined if memory performance during childhood is associated with the development of higher levels of substance use and externalizing problems later in life, as well as depressive symptoms. We found that lower hippocampus-dependent memory at age 8 was associated with more depressive symptoms in adolescence. Furthermore, lower rates of spatial learning at age 8 was associated with increased use of cigarettes and externalizing problems in adolescence. These results suggest that memory performance in childhood, reflecting the integrity of memory systems and reward sensitivity, might have some predictive value in determining future maladaptive behaviors in adolescence.

**Keywords** : Adolescence, Externalizing problems, Hippocampus, Navigation, Substance use, Depression, Spatial memory





# Table des matières

Résumé.....	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des figures.....	11
Liste des sigles et abréviations.....	13
Remerciements.....	15
Chapitre 1 – Mise en contexte.....	17
Chapitre 2 – Recension des écrits.....	21
Les stratégies de navigation.....	21
Les stratégies de navigation varient au cours de la vie.....	24
Objectifs et hypothèses de recherche.....	26
Chapitre 3 – Méthodologie.....	29
Participants.....	29
Évaluation des stratégies de navigation et des systèmes de mémoire.....	29
Mesure des troubles externalisés du comportement.....	32
Mesure de la consommation de substances.....	32
Mesure des symptômes dépressifs.....	33
Analyses statistiques.....	33
Chapitre 4 – Résultats.....	35
Mémoire dépendante de l’hippocampe et stratégies de navigation.....	35
Acquisition de la mémoire spatiale.....	35
Performance des systèmes de mémoire.....	37

Association entre les troubles externalisés à 15 ans et les symptômes dépressifs à 17 ans ....	37
Chapitre 5 – Discussion .....	39
Mémoire dépendante de l’hippocampe et stratégies de navigation .....	39
Acquisition de la mémoire spatiale .....	40
Performance des systèmes de mémoire.....	42
Association entre les troubles externalisés à 15 ans et les symptômes dépressifs à 17 ans ....	42
Implication des résultats .....	43
Limitations .....	44
Conclusions.....	44
Références bibliographiques.....	45
Annexes .....	63
Annexe I : Entrevue semi-standardisée du a4/8 VM .....	63
Annexe II : Self-Report Delinquency Scale .....	64
Annexe III : Personal Experience Screening Questionnaire .....	66
Annexe IV : Children’s Depression Inventory.....	70

## Liste des figures

Figure 1. –	Vue à vol d’oiseau du a4/8 VM.....	31
Figure 2. –	La corrélation partielle entre le nombre d’essais pour atteindre le critère au a4/8 VM et les comportements inadaptés à l’âge de 15 ans, en contrôlant pour l’âge et le sexe .....	36
Figure 3. –	La corrélation partielle entre le nombre d’erreurs à l’essai sonde lors du a4/8 VM et les symptômes dépressifs à l’âge de 17 ans.....	37
Figure 4. –	La corrélation partielle entre les troubles externalisés du comportement à 15 ans et les symptômes dépressifs à 15 ans .....	38



## Liste des sigles et abréviations

QNTS : Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec

a4/8 VM : Labyrinthe virtuel 4 sur 8 adapté pour les enfants



## Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, Gregory West, pour toutes les connaissances qu'il m'a apportées, en plus de son soutien. Grâce à lui, j'ai pu développer non seulement mes compétences, mais aussi ma confiance en moi.

Je tiens également à remercier du plus profond de mon cœur ma famille pour leur écoute, leur soutien et leur amour inconditionnels. Merci de croire en moi. Je n'y serais jamais arrivée sans vous.

Je remercie aussi ma meilleure amie Marylou ainsi que ma grande amie Casandra, pour leur amitié fidèle et ô combien précieuse à mes yeux.

Finalement, merci à mes collègues, Miryam et Renaud, pour leur support et leurs encouragements tout au long de cette longue et périlleuse aventure que sont les études aux cycles supérieurs.





## Chapitre 1 – Mise en contexte

Les troubles de consommation de substances représentent l'un des plus importants enjeux de santé publique. Ils ont été longuement étudiés chez l'adulte, et leurs conséquences sur la santé et sur la vie des consommateurs sont bien documentées (Young et al., 2002). Toutefois, ces troubles existent également à l'adolescence, et ils ne sont pas à négliger. En effet, de tels comportements inadaptés durant cette période cruciale du développement, soit entre 10 et 19 ans, peuvent mener à plusieurs problèmes de santé physique et mentale ainsi qu'à des troubles cognitifs et neurodéveloppementaux, sans compter les autres répercussions telles que les conséquences sociales et scolaires (Brown & Tapert, 2004; Thorpe et al., 2020). De plus, ces dépendances suivent souvent le consommateur jusqu'à l'âge adulte (Yu & Williford, 1992).

Selon les statistiques collectées par Santé Canada, après avoir connu une diminution dans les années 80, la consommation de substances chez les adolescent.es est à la hausse depuis le début des années 1990 (Santé Canada, 2001). De plus, l'attitude des adolescent.es envers la consommation est devenue plus tolérante, ce qui semble indiquer que ces derniers ne sont pas conscients des risques encourus. Malheureusement, les comportements d'abus de substances sont souvent reliés à des troubles dépressifs et à des comportements d'impulsivité et de prise de risque (Kandel et al., 1999). En effet, les troubles d'abus de substances partagent des circuits neuronaux avec la dépression et les troubles externalisés du comportement, ce qui explique pourquoi ils sont souvent accompagnés de ces troubles psychiatriques (Brady & Verduin, 2005; Chan et al., 2008; Goldstein et al., 2009; Kaminer et al., 2007; Rockhill et al., 2013).

À titre d'exemple, la dépression est l'un des troubles psychiatriques concomitants les plus courants chez les adolescent.es qui souffrent d'abus de substances (Bukstein et al., 1992; Bukstein & Horner, 2010; Rohde et al., 1996). Chez ces adolescent.es, la proportion de traits d'impulsivité est également plus élevée. L'institut Douglas a récolté des statistiques sur le sujet, au cœur même de son programme spécialisé de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> lignes venant en aide aux adolescent.es en détresse. La concomitance des troubles d'abus de substances et de la dépression est bien illustrée par ces données : 22 % d'un échantillon de 100 jeunes dépressifs et suicidaires remplissaient les critères

d'un trouble d'abus d'alcool ou de cannabis, souvent avec du tabagisme (Renaud et al., 2015). De plus, une étude subséquente portant sur 103 jeunes a révélé une augmentation de la prévalence de consommation de substances chez les adolescent.es du programme, avec 32% des jeunes dépressifs qui rapportent l'utilisation active d'une ou plusieurs substances une fois par mois ou plus, à plusieurs reprises, le cannabis et l'alcool étant parmi les substances les plus fréquemment utilisées (Renaud & Nadeau, 2015). Ces statistiques dressent un portrait troublant de la prévalence de la toxicomanie et de la dépression chez les adolescent.es.

L'immaturation des connexions neuronales des adolescent.es fait en sorte que cette population est plus vulnérable en ce qui concerne les troubles de consommation de substances. En effet, durant cette période, la désinhibition et la prise de risque ne sont pas rares, menant entre autres à l'expérimentation de drogues, qui elle peut mener à des problèmes de consommation (Chambers et al., 2003; Schepis et al., 2008). Il existe plusieurs facteurs qui déterminent quels individus sont plus à risque de développer une consommation abusive. En lien avec ce qui a été mentionné précédemment, il semblerait que les adolescent.es qui présentent des troubles extériorisés du comportement sont davantage portés à s'engager dans des comportements risqués pour leur santé telle que la consommation d'alcool et de drogues (Fergusson et al., 2005; Lynskey & Fergusson, 1995). Plusieurs autres facteurs environnementaux jouent également un rôle important, notamment une exposition prénatale à la drogue et à l'alcool, ou de se lier d'amitié avec des gens consommant de la drogue (Nash et al., 2005; Schepis et al., 2008). Des facteurs neurobiologiques tels qu'un déséquilibre sérotoninergique et/ou dopaminergique ainsi qu'une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien seraient également en jeu (Askenazy et al., 2000; Conner et al., 2005; Nilsson et al., 2005; Schepis et al., 2008). En ce qui concerne la dépression à l'adolescence, il existe une multitude de facteurs de risque incluant les antécédents familiaux, de mauvaises fréquentations, un trouble d'abus de substance et être de sexe féminin, entre autres (Clark et al., 2012). Finalement, pour les troubles extériorisés du comportement, les facteurs environnementaux tels que le support et la surveillance des parents, de mauvaises fréquentations, la rejection par les pairs, la consommation de substances et des difficultés académiques sont les principaux facteurs de risque (Deković, 1999; Janssens et al., 2015; Piko et al., 2005).

Les traitements actuellement offerts aux individus souffrant de ces trois troubles concomitants sont les interventions (e.g., thérapie cognitivo-comportementale; communautés thérapeutiques) et la médication (e.g., les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine tels que la fluoxétine, le citalopram et la sertraline). Alors que la médication fonctionne souvent par essai-erreur (Cacabelos, 2016; Ravndal & Vaglum, 1994), les interventions ont un taux important d'abandon, particulièrement lorsque les deux troubles sont concomitants (Ravndal & Vaglum, 1994; Wolpe et al., 1993). Chez les adolescent.es, les résultats de ces traitements sont mitigés et plus d'études sont nécessaires (Hersh et al., 2014). La prévention des facteurs de risque environnementaux peut également sembler être une autre bonne approche en théorie, mais s'avère difficile en pratique. Par exemple, pour les mauvaises fréquentations, il n'est pas chose facile pour les parents de toujours rester au courant de ce qui se passe dans la vie de leurs adolescent.es. En bref, la concomitance de ces troubles, la variété des facteurs de risque environnementaux ainsi que les diverses causes biologiques complexifient énormément la prise en charge et le traitement, surtout à l'adolescence. Somme toute, les statistiques précédemment énoncées nous indiquent clairement que malgré les efforts des psychologues et des intervenant.es, les traitements actuels ne sont pas optimaux. Ainsi, malgré les connaissances des causes possibles et des facteurs de risque de l'existence de ces troubles à l'adolescence, leur prévalence est encore trop élevée chez les jeunes. Il pourrait donc être pertinent d'examiner d'autres pistes de solutions, en se concentrant sur la neuroscience derrière ces comportements. De nombreuses études fondamentales en neurosciences et en psychologie ont témoigné de l'implication du striatum dans les comportements d'impulsivité et d'abus de substances (Ersche et al., 2011; Groman et al., 2013). De plus, une faible intégrité hippocampique semble être associée à des troubles psychiatriques tels que la dépression et les troubles extériorisés (Bos et al., 2018; Sheline, 2011). De manière intéressante, le noyau caudé, une sous-structure du striatum, sous-tend un système de mémoire impliqué dans la navigation spatiale, qui se trouve en compétition avec un système de mémoire dépendant de l'hippocampe (Bohbot et al., 2007). Ainsi, un individu peut utiliser soit l'un ou l'autre de ses systèmes de mémoire pour naviguer dans l'environnement. Sachant que plus une structure cérébrale est recrutée, plus elle devient active, il est à se demander si l'utilisation du noyau caudé en contexte de navigation spatiale pourrait

favoriser son activité et mettre en péril l'intégrité hippocampique, et donc être associée à des comportements inadaptés plus tard dans la vie.

L'objectif général de ce mémoire est de déterminer s'il serait possible d'identifier dès l'enfance les jeunes à risque de développer un trouble d'abus de substances, des troubles externalisés du comportement ou une dépression plus tard dans leur vie par le biais de l'utilisation du système de mémoire dépendant du noyau caudé lors de la navigation. En effet, un tel outil permettrait une détection précoce et pourrait permettre d'éventuellement développer de nouvelles interventions préventives.

## Chapitre 2 – Recension des écrits

### Les stratégies de navigation

La navigation spatiale est soutenue par des systèmes de mémoire distincts, qui soutiennent différentes stratégies de navigation (Etchamendy & Bohbot, 2007; O'Keefe & Nadel, 1978; Packard & McGaugh, 1992, 1996). Le système de mémoire dépendant de l'hippocampe implique la création de relations entre les points de repères d'un environnement. Cette stratégie, appelée stratégie spatiale, mène à la formation d'une carte cognitive (Bohbot et al., 2007; Hartley et al., 2003; Lee et al., 1998; Lerch et al., 2011; O'Keefe & Nadel, 1978; Packard & McGaugh, 1992, 1996; Vargha-Khadem et al., 1991). Cette stratégie est considérée flexible, puisque les utilisateurs de la stratégie spatiale, appelés apprenants spatiaux, extrapolent de l'information à partir de leur carte cognitive en effectuant un traitement relationnel entre les repères (Etchamendy et al., 2012). À l'inverse, le système de mémoire dépendant du noyau caudé implique une séquence rigide de mouvements à partir d'un stimulus de départ, permettant un apprentissage stimulus-réponse (Alvarez et al., 1995; McDonald & White, 1993; Packard & McGaugh, 1992, 1996; Wolbers et al., 2004). En d'autres termes, les utilisateurs de cette stratégie, appelée stratégie réponse, utilisent un itinéraire spécifique, ou une séquence, pour se rendre d'un endroit à un autre. Cette stratégie, utilisée par les apprenants réponses, est donc moins flexible que la stratégie spatiale.

De nombreuses différences importantes peuvent être observées entre les apprenants spatiaux et les apprenants réponses en termes de quantité de matière grise et d'activité IRMf, de processus biologiques et de fonctions cognitives. Tout d'abord, il a été démontré que l'utilisation d'une stratégie spatiale est associée à plus de matière grise dans l'hippocampe et à moins de matière grise dans le noyau caudé, par rapport à l'utilisation d'une stratégie réponse (Bohbot et al., 2007; Iaria et al., 2003). De plus, des études d'IRMf ont montré qu'une plus grande activité dans l'hippocampe et une moindre activité dans le noyau caudé sont corrélées à une stratégie spatiale, alors qu'une plus grande activité dans le noyau caudé et une moindre activité dans l'hippocampe sont associées à une stratégie réponse (Etchamendy et al., 2012). Une corrélation négative a également été observée entre la quantité de matière grise dans les deux structures (Bohbot et

al., 2007; Sodums & Bohbot, 2020). Ensuite, les stratégies de navigation sont également associées à des processus biologiques, ce qui entraîne des différences entre les deux types d'apprenants. Par exemple, des différences ont été observées dans les niveaux d'hormones de stress. Plus précisément, la mémoire dépendante du noyau caudé dans la navigation est associée à un niveau de base de cortisol plus faible chez les jeunes adultes ainsi que chez les enfants (Blanchette et al., 2020; Bohbot et al., 2011; West, Kurdi, et al., 2021). De plus, chez les enfants, les stressseurs psychologiques génèrent une augmentation du cortisol significativement plus élevée uniquement chez les apprenants réponses (West, Kurdi, et al., 2021). Enfin, des différences apparaissent également entre les apprenants spatiaux et les apprenants réponses au niveau comportemental. En effet, considérant que le noyau caudé fait partie du système de récompense, il a été démontré que les jeunes adultes utilisant la stratégie réponse consomment plus de cigarettes et d'alcool et sont plus susceptibles de consommer du cannabis (Bohbot et al., 2013) que les apprenants spatiaux. De plus, dans la même population, les apprenants réponses présentent des comportements de prise de risque accrus (Aumont et al., 2019). D'ailleurs, des observations intéressantes ont également été faites chez des individus plus âgés. Les apprenants spatiaux affichent une meilleure cognition globale (Konishi et al., 2017). De plus, le génotype APOE2 ainsi que davantage de matière grise dans l'hippocampe, deux facteurs liés au vieillissement sain, sont associés à l'utilisation d'une stratégie spatiale (Konishi et al., 2016). Finalement, il a été constaté que le polymorphisme BDNF val66met, qui entraîne une diminution de la sécrétion du facteur de croissance BDNF dans le cerveau, est associé à un apprentissage spatial moins flexible (c'est-à-dire à une stratégie réponse) (West, Konishi, et al., 2021).

Somme toute, ces différences sont importantes car les apprenants spatiaux semblent bénéficier d'un effet protecteur lié à l'utilisation d'une stratégie spatiale, alors qu'utiliser une stratégie réponse semble potentiellement avoir des effets néfastes. Par exemple, les apprenants réponses qui engagent leur système de récompense en jouant à des jeux vidéo de type jeux de tirs à la première personne voient une réduction de la quantité de matière grise dans leur hippocampe, alors que les apprenants spatiaux sont protégés contre une telle perte (West et al., 2018). De plus, dans une population de personnes âgées, les porteurs de l'allèle APOE4 (c'est-à-dire les personnes à risque de développer la maladie d'Alzheimer) qui utilisent une stratégie spatiale ont

des niveaux de matière grise comparables aux porteurs de l'allèle non-APOE4 (Konishi et al., 2018), ce qui témoigne de l'effet protecteur de l'utilisation de la mémoire dépendante de l'hippocampe dans le vieillissement.

La littérature est riche en études chez les rongeurs et chez l'humain montrant que la mémoire dépendante de l'hippocampe et la mémoire dépendante du noyau caudé sont deux systèmes indépendants qui agissent de manière compétitive (Packard et al., 1989; Squire, 2004; White & McDonald, 2002; White et al., 2013). Plus précisément, l'utilisation du système de mémoire dépendant du noyau caudé se fait au détriment du système de mémoire dépendant de l'hippocampe, et vice-versa. Cette compétition se reflète dans la navigation, puisqu'une mauvaise performance de mémoire dépendante de l'hippocampe lors d'une tâche de navigation (c'est-à-dire une stratégie réponse) est associée à une plus grande quantité de matière grise dans le noyau caudé, et une meilleure performance de mémoire dépendante de l'hippocampe (c'est-à-dire une stratégie spatiale) est associée à une plus grande quantité de matière grise dans l'hippocampe (Bohbot et al., 2007). D'ailleurs, une corrélation négative a été trouvée entre la quantité de matière grise des deux structures (Bohbot et al., 2007; Packard & Goodman, 2013; Sodums & Bohbot, 2020). Les implications de ces résultats sont importantes. En effet, non seulement l'utilisation du noyau caudé est associée à plus de comportements de prise de risque et de recherche de récompenses, mais l'utilisation d'une stratégie réponse pourrait également mener à une plus grande diminution de la quantité de matière grise dans l'hippocampe, qui a été associée à une panoplie de troubles tels que la dépression, la schizophrénie, le trouble de stress post-traumatique et le déclin cognitif (Bartsch & Wulff, 2015; Felmingham et al., 2009; Golomb et al., 1993; Ledoux et al., 2014; MacMaster & Kusumakar, 2004; Sheline, 2011; Singh et al., 2018).

Une activité anormale du striatum (incluant le noyau caudé) lors de la récompense et une diminution de la quantité de matière grise dans l'hippocampe ont également été associées à des comportements inadaptés tels que les problèmes d'extériorisation du comportement, la consommation de substances et la dépression. Tout d'abord, les troubles externalisés du comportement sont un ensemble de comportements d'agitation, d'impulsivité, d'agressivité ou encore un manque d'obéissance (Roskama et al., 2007). Les adolescents ayant des troubles extériorisés du comportement présentent des activations striatales non seulement lors de

conditions de récompense, mais aussi lors de conditions de non-récompense (Buchel et al., 2017; Gatzke-Kopp et al., 2009). Il est intéressant de noter que ce type de comportement, en particulier l'agressivité déclarée par les parents, est corrélé négativement avec le volume de l'hippocampe droit pendant l'adolescence (Bos et al., 2018). D'autres données appuient ces résultats, puisqu'une relation a été observée entre un mauvais traitement de la récompense et les troubles externalisés ainsi que les comportements de prises de risque (Lansford et al., 2017; Peeters et al., 2017). Ensuite, des anomalies neuronales liées à la récompense ont été associées à la consommation de substances (Geier, 2013), et des réponses striatales ventrales anormales aux récompenses anticipées peuvent même prédire une consommation problématique de drogues chez les adolescents (Buchel et al., 2017). De plus, des études ont montré une réduction du volume de l'hippocampe chez les adolescents souffrant de troubles de consommation d'alcool (De Bellis et al., 2000; Medina et al., 2007; Nagel et al., 2005; Ozsoy et al., 2013; Rutherford et al., 2010). Enfin, il a été constaté que la dépression est associée à des anomalies neuronales liées à la récompense (Keren et al., 2018) et à une diminution de la quantité de matière grise dans l'hippocampe (Peper et al., 2007; Sheline, 2011). Ces résultats soulignent l'importance de préserver l'intégrité de l'hippocampe à un jeune âge, ce qui est possible en engageant le système de mémoire dépendant de l'hippocampe plutôt que celui dépendant du noyau caudé (Bohbot et al., 2007; Iaria et al., 2003).

## **Les stratégies de navigation varient au cours de la vie**

Des recherches ont montré que les stratégies changent au cours de la vie, suggérant que les enfants sont plus enclins à utiliser une stratégie spatiale, et que son utilisation diminue avec l'âge au profit d'une stratégie réponse (Bohbot et al., 2012). De nombreuses études suggèrent que dans de multiples domaines, les enfants sont des apprenants plus flexibles que les adolescents et les adultes (Gopnik et al., 2015; Kuhl, 2004; Lucas et al., 2014; Plebanek & Sloutsky, 2017), possiblement parce qu'ils doivent apprendre une quantité importante d'informations pendant cette période de développement. Ainsi, leur vision du monde doit être plus flexible (Gopnik et al., 2017), ce qui expliquerait pourquoi la grande majorité des enfants sont plus flexibles lors de la navigation, via l'utilisation d'une stratégie spatiale. Cependant, des facteurs environnementaux tels que la formation d'habitudes, le stress et la récompense peuvent entraîner le passage d'une



stratégie spatiale à une stratégie réponse à un plus jeune âge (Iaria et al., 2003; Schwabe et al., 2008; Schwabe et al., 2007). Chaque facteur sera discuté individuellement. Premièrement, le noyau caudé est associé à la mémoire procédurale et à la formation d'habitudes. Cela se reflète dans la navigation, puisque la répétition d'un parcours spécifique conduit à une automatisation du comportement, et par la suite, à l'utilisation d'une stratégie réponse (Iaria et al., 2003). Deuxièmement, le stress a été associé au passage d'une stratégie spatiale à réponse (Schwabe et al., 2008; Schwabe et al., 2007). En effet, il a été démontré que le stress altère la plasticité synaptique et réduit le volume de l'hippocampe (Bartsch & Wulff, 2015; Bremner, 1999; Kim et al., 2015; Magarinos et al., 1997). Même le stress prénatal a été associé à l'utilisation d'une stratégie réponse plus tard dans la vie (Schwabe et al., 2012), possiblement car une exposition importante au stress pendant la gestation a un impact négatif sur le développement de l'hippocampe (Lupien et al., 2009). Enfin, la récompense peut également générer le changement d'une stratégie spatiale à une stratégie de réponse. Le noyau caudé, structure faisant partie du striatum, est connu pour traiter les informations relatives à la récompense (Apicella et al., 1991; Breiter et al., 2001; Delgado et al., 2000). Il joue un rôle majeur dans l'utilisation des indices contextuels pour prendre une décision, en se basant sur l'expérience acquise par l'apprentissage comportemental associé à la récompense (Haruno & Kawato, 2006). En d'autres mots, le noyau caudé est impliqué dans le renforcement d'une action qui pourrait éventuellement conduire à une récompense (Delgado et al., 2000; Delgado et al., 2004; Koehler et al., 2015; Peckins et al., 2022; Tricomi et al., 2004). Il a d'ailleurs été démontré que cette structure augmente l'attention vers les récompenses positives (Baler & Volkow, 2006; Everitt & Robbins, 2005; Robbins & Everitt, 2002; Volkow et al., 2007). Cela dit, étant donné que le système de mémoire du noyau caudé est renforcé par la récompense (Goodman & Packard, 2016), une exposition répétée (via la consommation de drogues, de jeux vidéo, etc.) pourrait conduire à un engagement accru du noyau caudé, accompagné d'une plus grande inclinaison à s'appuyer sur une stratégie réponse pendant la navigation (Aumont et al., 2019).

Finalement, des études chez les rongeurs ont montré qu'une atteinte à l'hippocampe est associée à de faibles performances d'apprentissage spatial (Moser et al., 1993; Pearce et al., 2004). De manière intéressante, certaines des variables à l'étude sont également associées à une mauvaise

mémoire de travail spatiale. Par exemple, la consommation d'alcool à l'adolescence pourrait être une conséquence de faiblesses préexistantes de la mémoire de travail (y compris la mémoire de travail spatiale), l'impulsivité jouant un rôle médiateur (Khurana et al., 2013; Khurana et al., 2017). De plus, une moins bonne mémoire spatiale au début de l'adolescence est également liée à des problèmes de conduite dans l'enfance (Kuang & Flouri, 2021).

En prenant toutes ces informations en considération, une utilisation accrue du système de mémoire dépendant du noyau caudé – et donc une utilisation moindre du système de mémoire dépendant de l'hippocampe – à un âge précoce (soit avant l'âge de 10 ans) pourrait peut-être constituer un indicateur de l'apparition de comportements inadaptés plus tard dans la vie. En effet, puisqu'il a été montré que les apprenants réponses ont plus d'activité et de matière grise dans le noyau caudé, il est plausible que ces derniers démontrent davantage de comportements de prise de risques et de recherche de récompenses (Aumont et al., 2019; Bohbot et al., 2007; Dahmani & Bohbot, 2015; Iaria et al., 2003). Il reste à déterminer si l'utilisation du système de mémoire dépendant du noyau caudé à un jeune âge est associé à ces comportements à l'adolescence.

## **Objectifs et hypothèses de recherche**

La présente étude avait pour but d'examiner la relation entre une faible performance de la mémoire dépendante de l'hippocampe à l'enfance et la consommation de substances, les troubles externalisés du comportement et la dépression à l'adolescence. Pour vérifier nos hypothèses, nous avons utilisé le labyrinthe virtuel 4 sur 8 adapté pour les enfants (a4/8 VM), une tâche qui évalue la performance de la mémoire dépendante de l'hippocampe et la stratégie de navigation des individus, lorsque les participants étaient âgés de 8 ans. À l'adolescence, trois questionnaires ont été utilisés pour évaluer la consommation de substances, les troubles externalisés et les symptômes dépressifs. Les deux premiers questionnaires, le Personal Experience Screening Questionnaire et le Self-Report Delinquency Scale, ont été administrés à 15 ans et à 17 ans. Le questionnaire mesurant les symptômes dépressifs, soit une version abrégée du Children's Depression Inventory, a été administré à 17 ans seulement. Tous les items des questionnaires utilisés se retrouvent en annexe. Considérant que chez les adultes, les stratégies

de navigation sont des prédictors du ratio de matière grise et d'activité dans l'hippocampe et le noyau caudé, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation du système de mémoire dépendant du noyau caudé à 8 ans serait associée à des comportements de recherche de récompenses tels que la consommation de substances et les problèmes d'extériorisation à 15 et 17 ans, ainsi qu'à des symptômes dépressifs à 17 ans. Nous avons également émis l'hypothèse qu'une acquisition plus lente de la mémoire spatiale serait associée à ces troubles.



## Chapitre 3 – Méthodologie

### Participants

L'étude des jumeaux nouveau-nés du Québec (QNTS) est une étude longitudinale prospective de jumeaux monozygotes nés entre 1995 et 1998 à Montréal, Québec, Canada (Boivin et al., 2013). Le but de la QNTS est de documenter les différences individuelles du développement aux niveaux cognitif, socio-émotionnel et comportemental, d'où l'intérêt d'utiliser cet échantillon pour notre étude. Il a été proposé à tous les participant.es de la QNTS de participer à une session expérimentale durant laquelle la tâche de navigation serait administrée. Un sous-ensemble de 277 participant.es de la QNTS (136 garçons, 141 filles ; âge moyen :  $8.42 \pm 0.108$  ans ; étendue = 8.20 à 8.80 ans) a accepté de participer à cette étude. Aucun autre critère de sélection ou d'exclusion autre que ceux de la QNTS n'a été établi. Il n'était pas requis que les deux jumeaux de chaque dyade participent à l'étude, bien que ce soit le cas pour la majorité de nos participants. Le consentement écrit des parents des participant.es a été obtenu conformément aux normes établies par le comité d'éthique du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine. Le comité d'éthique de la recherche du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine a approuvé l'étude, y compris toutes les procédures de recrutement et de test.

Dans une étude de nature longitudinale, l'attrition est inévitable. Comme nous avons utilisé majoritairement les données de la QNTS et avons été impliqué dans la collecte des données seulement pour la portion concernant la navigation à l'enfance, il est difficile de déterminer pour quelles raisons certains participant.es ont décidé d'abandonner l'étude. Sur les 299 participant.es testé.es à l'enfance, 72 n'avaient pas de données à l'adolescence pour les divers questionnaires. Toutefois, notre variable indépendante principale ne semble pas être la source de l'attrition.

### Évaluation des stratégies de navigation et des systèmes de mémoire

Le labyrinthe virtuel 4 sur 8 adapté pour les enfants (a4/8 VM) est une tâche qui a été programmée par des chercheurs avec UT2003 (Unreal ; Epic Games, Raleigh, NC, Figure 1). Elle est utilisée pour déterminer quelle stratégie de navigation spontanée les participant.es utilisent

pour naviguer dans un environnement, ainsi que pour évaluer la performance de la mémoire dépendante de l'hippocampe (Bohbot et al., 2007; Bohbot et al., 2012; Dahmani & Bohbot, 2015; Konishi et al., 2017; West et al., 2015; West et al., 2018). Cette tâche se déroule dans un environnement virtuel composé d'une plateforme centrale avec huit bras radiaux. Plusieurs repères environnementaux entourent la plateforme (une roche, un arbre, une vallée et une montagne). Au bout de chaque bras se trouve une fosse, rendant impossible pour les participant.es de voir ce qui se trouve au bout de l'allée depuis le centre de la plateforme. La tâche est composée de plusieurs essais expérimentaux, et chaque essai comprend deux parties. Dans la première partie de chaque essai, quatre chemins sont bloqués, et quatre sont disponibles. Les participant.es doivent visiter chaque chemin disponible, une fois, pour trouver les objets situés au fond des fosses. Dans la partie 2 de chaque essai, tous les bras sont maintenant disponibles, et les participant.es doivent se rappeler des chemins qu'ils ont visités pendant la partie 1, pour les éviter et collecter les objets au bout des allées qui étaient bloquées dans la partie 1. Les participant.es doivent effectuer un minimum de trois essais et terminer au moins un de ces essais sans erreur pour atteindre le critère, après quoi ils commenceront l'essai sonde. Les participant.es doivent atteindre le critère en 8 essais pour pouvoir accéder à l'essai sonde, faute de quoi ils sont exclus de l'étude. Comme le nombre d'essais pour atteindre le critère représente le nombre d'essais qu'il faut aux participant.es pour terminer parfaitement un essai, cette variable est utilisée pour évaluer l'acquisition de la mémoire spatiale. Ensuite, lors de l'essai sonde, la partie 1 est la même que pour l'essai expérimental. Toutefois, pendant la partie 2 de l'essai sonde, un mur empêche les participant.es de voir les repères environnementaux. Ainsi, les individus qui s'appuient sur des points de repères pour mémoriser l'emplacement des objets (c'est-à-dire ceux qui utilisent la mémoire dépendante de l'hippocampe) verront leurs performances altérées, tandis que les personnes qui utilisent une séquence rigide à partir d'une position de départ maintiendront leurs performances (Bohbot et al., 2007; Sodums & Bohbot, 2020; West et al., 2018). Ainsi, le nombre d'erreurs commises lors de l'essai sonde nous renseigne sur l'utilisation du système de mémoire dépendant de l'hippocampe – un nombre d'erreurs plus élevé est associé à la stratégie spatiale, et un nombre plus faible d'erreurs est associé à la stratégie réponse. Une fois la tâche terminée, une entrevue semi-standardisée est administrée, durant laquelle nous

demandons aux participant.es de nous expliquer comment ils ont localisé les objets durant la partie 1 et la partie 2 des divers essais. Sur la base de ce rapport verbal, il est possible de déterminer la stratégie de navigation spontanée que l'individu a utilisée au début de la tâche. Si l'individu déclare utiliser la relation entre les points de repères (e.g., « J'ai utilisé l'arbre, la roche et la montagne pour me rappeler quelles allées visiter »), il est classé comme un apprenant de type spatial. S'il déclare utiliser une séquence ou une stratégie de comptage (e.g., « Je savais qu'il y avait huit bras et que les objets se trouvaient dans les allées 1, 4, 7 et 8 »), il est classé comme un apprenant de type réponse. Un.e participant.e ne peut pas être classé dans les deux catégories – s'il y a un doute quant à la stratégie utilisé, le rapport verbal est non concluant. Pour ce type de participant.es, seulement les variables continues seront utilisées.

En résumé, outre la classification selon le type d'apprenant, les variables d'intérêt sont le nombre d'essais pour atteindre le critère et le nombre d'erreurs effectuées durant l'essai sonde. Ces variables sont respectivement des indicateurs de l'acquisition de la mémoire spatiale (i.e., apprentissage spatial) et de l'utilisation des systèmes de mémoire.

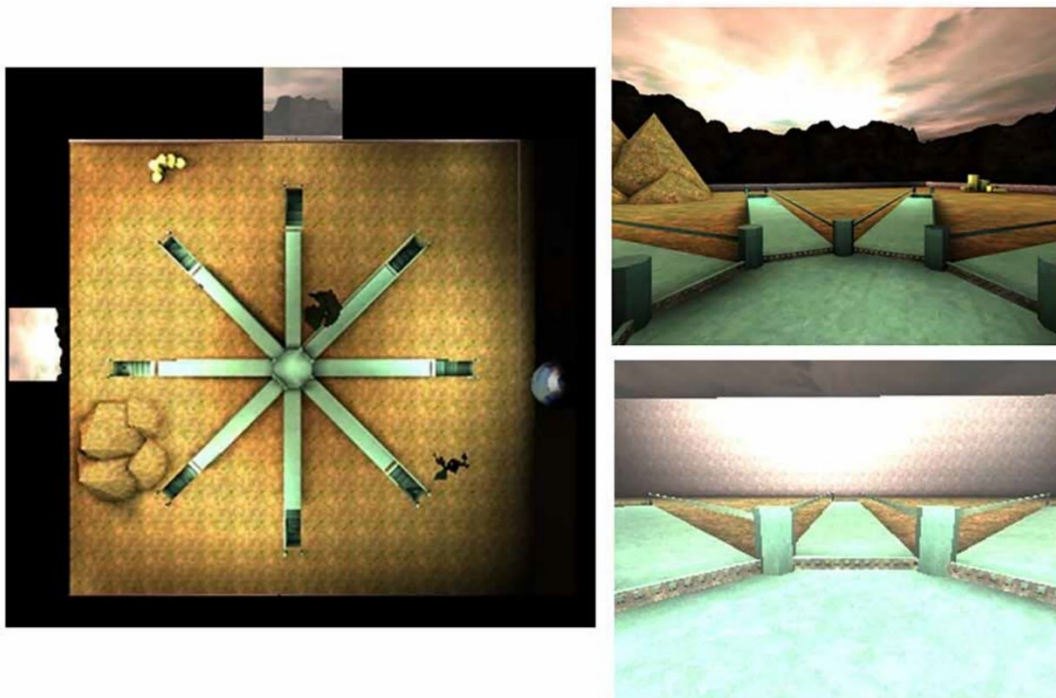


Figure 1. – Vue à vol d'oiseau du a4/8 VM, où l'on peut apercevoir les différents repères (gauche).  
Le participant débute au centre de la plateforme (droite).

## **Mesure des troubles externalisés du comportement**

Le Self-Report Delinquency Scale (Leblanc & Fréchette, 1989) a été utilisé pour évaluer les troubles externalisés du comportement aux âges de 15 et 17 ans. 15 items décrivant des troubles externalisés du comportement ont été utilisés (e.g., « As-tu déjà menacé quelqu'un d'autre pour obtenir ce que tu voulais? »; « As-tu déjà brisé par exprès des choses qui ne t'appartenaient pas? ») Les participant.es devaient évaluer l'occurrence de chaque item durant les 12 derniers mois, sur une échelle allant de 0 (jamais) à 3 (très souvent). Le score de chacun des items a été moyenné pour obtenir un score final reflétant les troubles externalisés du comportement. Un score plus élevé représente davantage de troubles externalisés. La cohérence interne était acceptable pour les deux temps de mesure (à 15 ans,  $\alpha = .73$ ; à 17 ans;  $\alpha = .79$ ).

## **Mesure de la consommation de substances**

Le Personal Experience Screening Questionnaire (Henly & Winters, 1989; Winters et al., 1990) a été utilisé pour évaluer la fréquence de la consommation de substances aux âges de 15 et 17 ans. Plus précisément, huit items décrivant la consommation d'alcool, de cigarettes, de cannabis et d'autres drogues ont été utilisés. Pour la consommation de cigarettes, les participant.es devaient évaluer la fréquence de consommation durant les 30 derniers jours, avec une échelle allant de 1 (jamais) à 3 (quotidiennement), ainsi que le nombre de cigarettes consommées dans les 30 derniers jours. Pour l'alcool, les participant.es devaient évaluer la fréquence de leur consommation durant les 12 derniers mois, avec une échelle allant de 0 (jamais) à 6 (quotidiennement). Ils devaient également mentionner combien de fois, dans les 12 derniers mois, ils avaient bu au moins 5 consommations dans une même instance. Pour les drogues, les participant.es devaient indiquer s'ils avaient déjà consommé de la drogue dans leur vie (oui ou non) et évaluer la fréquence de leur consommation pour chacune des différentes drogues (cannabis, cocaïne, solvant, hallucinogènes, etc.) durant les 12 derniers mois, avec une échelle allant de 0 (jamais) à 6 (quotidiennement). Aucun score n'a été calculé pour ce questionnaire – les items ont été utilisés séparément.



## Mesure des symptômes dépressifs

Une version abrégée du Children's Depression Inventory (Kovacs, 1992; Smucker et al., 1986) a été utilisée pour évaluer les symptômes dépressifs à l'âge de 17 ans. Ce questionnaire contient 13 items portant sur les symptômes dépressifs ressentis dans les deux dernières semaines (e.g., « Depuis les deux dernières semaines, suis-je triste? »), avec une échelle allant de 1 (e.g., « Je suis triste de temps en temps ») à 3 (e.g., « Je suis triste tout le temps »). Huit items ont été inversés, et le score des items a été moyenné afin d'obtenir un score final reflétant des symptômes dépressifs, où un score plus élevé représente davantage de symptômes dépressifs. La cohérence interne était acceptable ( $\alpha = .78$ ).

## Analyses statistiques

Tout d'abord, des tests T à groupes indépendants ont été utilisés pour tester nos hypothèses à priori, c'est-à-dire pour déterminer s'il existe une différence significative entre les deux types d'apprenants, soient spatiaux et réponses, pour les différents scores obtenus aux questionnaires (troubles externalisés, consommation des différentes substances, symptômes dépressifs). Ensuite, des tests T à groupes indépendants ont été utilisés pour déterminer s'il existe bel et bien une différence significative entre les types d'apprenants pour les mesures continues de la tâche de navigation. Cela a été effectué à des fins de validation des mesures dans notre échantillon. Plus précisément, nous voulions vérifier que dans notre échantillon, les participant.es utilisant la stratégie spatiale faisaient plus d'erreurs à l'essai sonde que les participants utilisant la stratégie réponse, de manière congruente à ce qu'on retrouve dans la littérature (Iaria et al., 2003). Ensuite, en ce qui concerne les échelles, leur cohérence interne a été vérifiée en calculant l'alpha de Cronbach. Par la suite, nous avons utilisé des corrélations partielles afin de vérifier l'existence d'une relation entre les mesures continues de la tâche de navigation et les différents scores obtenus aux questionnaires (troubles externalisés, consommation des différentes substances, symptômes dépressifs), en contrôlant pour l'âge et le sexe. Finalement, puisque nous avons effectué un bon nombre de tests statistiques, une correction de Bonferroni a été appliquée afin de contrôler pour les comparaisons multiples.

Comme nos hypothèses ont été formulées à priori, nous avons utilisé des tests unilatéraux. Un seuil de 0.05 a été utilisé pour vérifier la significativité de nos résultats.

Toutes les analyses ont été effectuées sur le logiciel d'analyses statistiques IBM SPSS Statistics 26.

## Chapitre 4 – Résultats

### Mémoire dépendante de l'hippocampe et stratégies de navigation

En se basant sur le rapport verbal, 38 participant.es ont été classés comme étant des apprenants réponses, et 200 participant.es ont été classés comme étant des apprenants spatiaux. La stratégie des 39 autres participant.es n'a pas pu être évaluée par le rapport verbal, qui s'est avéré non concluant. Des tests T à groupes indépendants n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes d'apprenants tels qu'identifiés par le rapport verbal en ce qui concerne le score aux différents questionnaires. En d'autres mots, les apprenants spatiaux n'ont pas obtenu des scores significativement différents des apprenant réponses pour les mesures des troubles externalisés, de la consommation des différentes substances et des symptômes dépressifs.

Des tests T à groupes indépendants ont montré une différence significative entre les apprenants spatiaux et réponses concernant les erreurs à l'essai sonde ( $t = -2.052, p = 0.02$ ). En effet, les apprenants spatiaux ont fait significativement plus d'erreurs à l'essai sonde ( $M = 0.90, ET = 0.65$ ) que apprenants réponses ( $M = 0.66, ET = 0.59$ ). Ces résultats indiquent que cette mesure continue est un bon indicateur du type de mémoire utilisé pour résoudre la tâche.

Nous n'avons pas détecté de différence dans le nombre d'essais pour atteindre le critère entre les utilisateurs des deux différentes stratégies ( $t = 0.198, p = 0.84$ ). En moyenne, les apprenants spatiaux ont pris autant d'essais pour atteindre le critère ( $M = 7.32, ET = 2.11$ ) que les apprenants réponses ( $M = 7.40, ET = 1.93$ ). Même si cette mesure n'est pas directement associée aux stratégies de navigation, elle reste un bon indicateur de l'acquisition de la mémoire spatiale (i.e., apprentissage spatial).

### Acquisition de la mémoire spatiale

Des corrélations partielles contrôlant pour le sexe et l'âge ont été effectuées entre le nombre d'essais pour atteindre le critère et les scores aux différents questionnaires. Nous avons découvert une corrélation partielle positive entre le nombre d'essais pour atteindre le critère à l'âge de 8 ans et la consommation de cigarettes à 15 ans ( $r = 0.231, p = 0.02$ , Figure 2a). Nous

avons également trouvé une corrélation partielle positive entre le nombre d'essais pour atteindre le critère et la présence de troubles externalisés du comportement ( $r = 0.199, p = 0.04$ , Figure 2b) à 15 ans, encore une fois en contrôlant pour le sexe et l'âge.

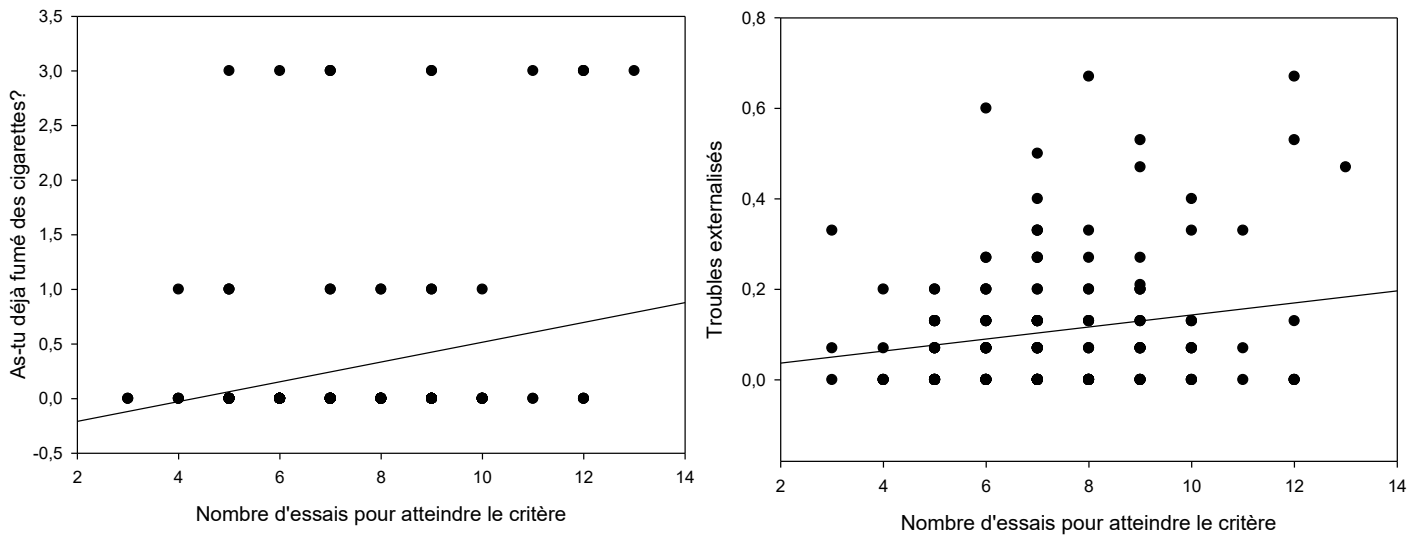


Figure 2. – La corrélation partielle entre le nombre d'essais pour atteindre le critère au a4/8 VM et les comportements inadaptés à l'âge de 15 ans, en contrôlant pour l'âge et le sexe. (a) Corrélation positive entre la récurrence de la consommation de cigarettes et le nombre d'essais pour atteindre le critère. Sur l'axe vertical, 0 = Non, je n'ai jamais fumé; 1 = Oui, quelques fois; 2 = oui, presque à tous les jours et 3 = oui, à tous les jours ( $r = 0.231, p < 0,05$ ). (b) Corrélation positive entre les troubles externalisés du comportement et le nombre d'essais pour atteindre le critère ( $r = 0.199, p < 0.05$ ).

Nous n'avons pas trouvé de corrélation partielle significative entre le nombre d'essais pour atteindre le critère et la consommation d'alcool et de drogues, ni entre le nombre d'essais pour atteindre le critère et les symptômes dépressifs.

## Performance des systèmes de mémoire

Des corrélations partielles contrôlant pour le sexe et l'âge ont été effectuées entre le nombre d'erreurs à l'essai sonde et les scores aux différents questionnaires. Nous avons trouvé une corrélation partielle négative entre le nombre d'erreurs à l'essai sonde à l'âge de 8 ans et les symptômes dépressifs à 17 ans ( $r = -0.263$ ,  $p = 0.004$ , figure 4).

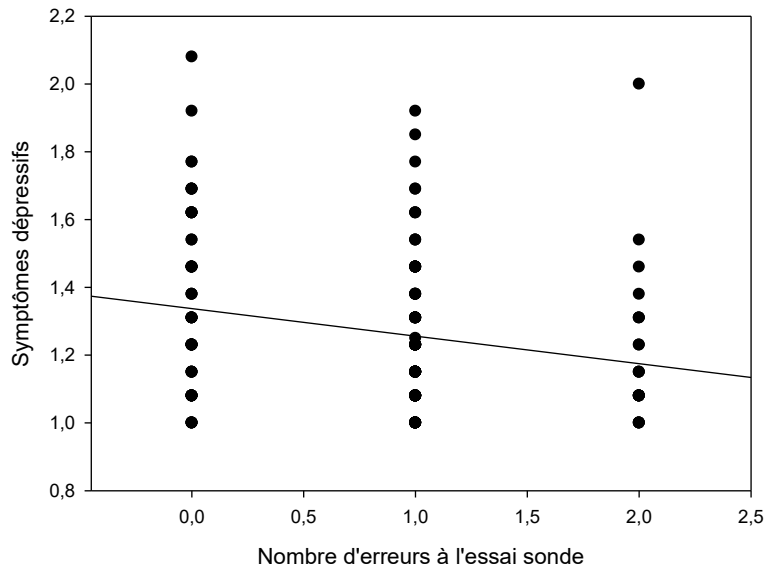


Figure 3. – La corrélation partielle entre le nombre d'erreurs à l'essai sonde lors du a4/8 VM et les symptômes dépressifs à l'âge de 17 ans ( $r = -0.263$ ,  $p < 0.01$ ), en contrôlant pour l'âge et le sexe.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation partielle significative entre le nombre d'erreurs à l'essai sonde et la consommation d'alcool, de cigarettes et de drogues, ni entre le nombre d'erreurs à l'essai sonde et les troubles externalisés.

## Association entre les troubles externalisés à 15 ans et les symptômes dépressifs à 17 ans

Une corrélation partielle contrôlant pour le sexe et l'âge a été effectuée entre les troubles externalisés du comportement à 15 ans et les symptômes dépressifs à 17 ans. Nous avons trouvé

une corrélation positive entre la présence de troubles externalisés du comportement à l'âge de 15 ans et les symptômes dépressifs à 17 ans ( $r = 0.229$ ,  $p = 0.002$ ).

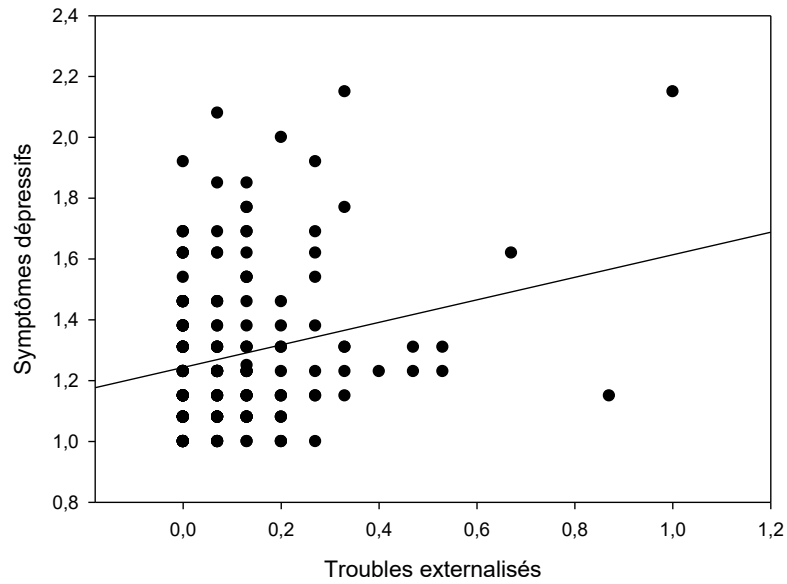


Figure 4. – La corrélation partielle entre les troubles externalisés du comportement à 15 ans et les symptômes dépressifs à 15 ans ( $r = 0.229$ ,  $p = < 0.01$ ), en contrôlant pour l'âge et le sexe.

## **Chapitre 5 – Discussion**

Cette recherche avait pour but de vérifier si une moindre performance de la mémoire hippocampique à l'enfance, telle que mesurée par le a4/8 VM, est associée à des comportements inadaptés à l'adolescence. Plus précisément, nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation du système de mémoire dépendant du noyau caudé à l'enfance ainsi qu'une acquisition plus lente de la mémoire spatiale serait associée à des comportements de recherche de récompenses et d'impulsivité tels que la consommation de substances et les troubles extériorisés, ainsi qu'à des symptômes dépressifs à l'adolescence. Les résultats que nous avons trouvés concordent en partie avec nos hypothèses. En effet, notre hypothèse a été confirmée en ce qui concerne le lien entre la performance de mémoire dépendante de l'hippocampe à l'enfance et les symptômes dépressifs à l'adolescence. Nous avons également observé qu'une acquisition plus lente de la mémoire spatiale à l'enfance est associée à des troubles externalisés et à la consommation de cigarettes à l'adolescence. Toutefois, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre les variables de navigation et la consommation d'alcool et de drogues.

### **Mémoire dépendante de l'hippocampe et stratégies de navigation**

Selon nos hypothèses, nous nous attendions à ce que les apprenants spatiaux et réponses aient en moyenne des scores significativement différents, et ce, pour les trois questionnaires. Plus précisément, nous avons émis l'hypothèse que les apprenants réponses démontreraient plus de symptômes dépressifs, plus de troubles externalisés et plus d'abus de substances que les apprenants spatiaux. Toutefois, les tests T effectués se sont avérés non-significatifs. Une hypothèse pouvant expliquer ces résultats pourrait être qu'à un jeune âge, les mesures continues sont des indicateurs plus fiables que les résultats au rapport verbal. En effet, il peut s'avérer difficile pour des enfants d'expliquer clairement comment ils ont localisé les objets durant la tâche de navigation. Toutefois, cette explication est de nature spéculative et plus d'études en navigation chez les enfants sont nécessaires.

## Acquisition de la mémoire spatiale

Premièrement, nous avons trouvé une relation positive entre le nombre d'essais pour atteindre le critère à l'âge de 8 ans et la consommation de cigarettes à l'âge de 15 ans. En d'autres mots, les enfants qui avaient de moins bonnes performances d'apprentissage spatial fumaient davantage de cigarettes à l'adolescence. Très peu de recherches ont été menées chez l'humain concernant la relation entre le tabagisme ou la consommation de nicotine et l'apprentissage spatial en particulier. La littérature se concentre principalement sur les effets de la nicotine sur l'acquisition de la mémoire spatiale, notamment chez les rats (Arendash et al., 1995; Bernal et al., 1999; Scerri et al., 2006), mais rien ne porte sur la relation inverse. Plus précisément, diverses études ont montré que la nicotine peut améliorer, diminuer ou n'avoir aucun effet sur les performances d'apprentissage spatial des rats (Carrasco et al., 2006; Kenney & Gould, 2008; Scerri et al., 2006), mais aucune étude ne semble prendre en compte la possibilité qu'une mauvaise performance d'apprentissage spatial puisse être un prédicteur du tabagisme. En outre, bien que l'on sache qu'il existe une relation entre l'intégrité du cerveau et le tabagisme (Gallinat et al., 2006; Kuhn et al., 2012; Yu et al., 2011), les études réalisées chez l'humain n'ont pas encore permis d'établir si la faible quantité de matière grise dans le cerveau d'un fumeur est un effet de l'usage chronique du tabac ou le résultat des facteurs prédisposants qui l'ont conduit à fumer (Domino, 2008). Dans un autre ordre d'idée, des études chez le rat ont montré que l'hippocampe est impliqué dans l'apprentissage spatial, et qu'une atteinte à cette structure diminue l'acquisition de la mémoire spatiale (Moser et al., 1993; Pearce et al., 2004). Connaissant la relation compétitive existant entre le noyau caudé et l'hippocampe (Bohbot et al., 2007; Packard & McGaugh, 1996), il est plausible d'affirmer que les individus utilisant une stratégie réponse engageant peut-être davantage leur noyau caudé au détriment de leur hippocampe, engendrant une diminution de la quantité de matière grise et d'activité dans l'hippocampe. Cela expliquerait à la fois les faibles performances d'acquisition de la mémoire spatiale à l'enfance et la consommation considérable de cigarettes plus tard dans la vie (Bohbot et al., 2013). Toutefois, comme dans notre échantillon, les apprenants spatiaux et réponses n'étaient pas significativement différents en termes de performance d'apprentissage spatial, nous ne pouvons pas tirer davantage de conclusions quant à la relation observée dans cette étude.



Ensuite, nous avons trouvé une relation positive entre le nombre d'essais pour atteindre le critère à l'âge de 8 ans et les problèmes externalisés à l'âge de 15 ans. En d'autres mots, les enfants qui avaient de moins bonnes performances d'apprentissage spatial démontraient plus de troubles externalisés à l'adolescence. Il existe très peu d'études sur la relation entre l'apprentissage spatial et les troubles externalisés. Toutefois, l'acquisition plus lente de la mémoire spatiale et les troubles externalisés sont tous deux associés à une réduction de la matière grise de l'hippocampe (Bos et al., 2018; Moser et al., 1993). Nos résultats pourraient donc potentiellement s'expliquer par une sous-stimulation du système de mémoire hippocampique chez les individus de notre échantillon démontrant de faibles performances d'apprentissage spatial. De manière intéressante, un circuit cérébral connecte l'hippocampe à deux structures importantes dans les comportements d'agression : l'amygdale, structure ayant pour fonction la régulation des émotions (Kim et al., 2011), et le cortex préfrontal, responsable de l'inhibition (i.e., le contrôle des impulsions et du comportement, la prévision des conséquences de nos actions, etc.) (Ridderinkhof et al., 2004). Ce circuit est grandement impliqué dans l'autorégulation (Stein et al., 2007). Plus précisément, lors d'une pulsion agressive, le cortex préfrontal envoie un signal à l'amygdale, qui traite les impulsions agressives, qui renvoie à son tour un signal au cortex préfrontal, qui prendra la décision d'effectuer une action agressive ou de l'inhiber (Coccaro et al., 2011). L'hippocampe, quant à lui, envoie un signal inhibiteur à l'amygdale, l'aidant à réguler les émotions agressives. Ainsi, moins d'activité et/ou de matière grise dans l'hippocampe peut diminuer l'amplitude de ce signal inhibiteur, causant une suractivation de l'amygdale. Le cortex préfrontal n'étant plus capable d'inhiber l'amygdale suractivée, l'autorégulation n'est plus possible, menant à des comportements externalisés (Stein et al., 2007). Toutefois, des études supplémentaires en neuroimagerie seraient nécessaires pour évaluer les résultats de notre étude sous cet angle.

Globalement, ces résultats suggèrent qu'une mauvaise performance d'apprentissage spatial pourrait potentiellement être un prédicteur de troubles externalisés du comportement et de tabagisme plus tard dans la vie.

## **Performance des systèmes de mémoire**

Nous avons trouvé une corrélation négative entre le nombre d'erreurs à l'essai sonde du a4/8 VM à l'âge de 8 ans et les symptômes dépressifs à l'âge de 17 ans. En d'autres termes, moins d'erreurs à l'essai sonde (c'est-à-dire une performance de mémoire dépendante de l'hippocampe plus faible) pendant l'enfance est associé à plus de symptômes dépressifs à l'adolescence. Tel que mentionné précédemment, les symptômes dépressifs sont corrélés avec un hippocampe plus petit (Amico et al., 2011; MacMaster & Kusumakar, 2004; McKinnon et al., 2009; Sheline, 2011; Taylor et al., 2014). Une explication serait que les enfants ayant tendance à utiliser une stratégie réponse en faveur d'une stratégie spatiale en grandissant pourraient potentiellement subir une réduction de la quantité de matière grise dans leur hippocampe au fil des années, en raison de la stimulation plus faible de ce système de mémoire (Bohbot et al., 2007). Ainsi, il est plausible que les enfants ayant de plus faibles performances de mémoire dépendante de l'hippocampe, et qui recrutent donc davantage leur noyau caudé, soient plus vulnérables à la dépression plus tard dans la vie.

## **Association entre les troubles externalisés à 15 ans et les symptômes dépressifs à 17 ans**

Dans notre échantillon, les symptômes dépressifs n'ont pas été recueillis à l'âge de 15 ans. Ainsi, nous avons voulu effectuer une analyse exploratoire afin d'étudier la trajectoire des troubles externalisés observés à l'âge de 15 ans. Nous avons trouvé une corrélation positive entre la présence de troubles externalisés à l'âge de 15 ans et les symptômes dépressifs à l'âge de 17 ans, suggérant potentiellement une conversion des problèmes comportementaux en symptômes dépressifs deux ans plus tard. Bien que quelques études aient trouvé qu'un plus grand nombre d'actes délinquants et/ou plus de troubles externalisés prédisait des humeurs dépressives et de l'anxiété chez les adolescents (Beyers & Loeber, 2003; Zoccolillo, 1992), la majorité des études sur le sujet rapporte que ce serait plutôt les symptômes dépressifs qui constitueraient un prédicteur de la délinquance et du comportement antisocial (Beyers & Loeber, 2003; Ritakallio et al., 2008; Vieno et al., 2008). Nos résultats vont donc dans le sens contraire à ce qu'on retrouve majoritairement dans la littérature. Toutefois, comme ces troubles viennent souvent ensemble

(Rockhill et al., 2013; Zoccolillo, 1992) et dû à la nature corrélacionnelle de l'analyse, il est possible que nos résultats illustrent seulement la comorbidité entre les deux troubles, et non une conversion au fil du temps.

## **Implication des résultats**

L'objectif général de ce mémoire était de déterminer s'il serait possible d'identifier dès l'enfance les jeunes à risque de développer un trouble d'abus de substances, des troubles externalisés du comportement ou une dépression plus tard dans leur vie par le biais de l'utilisation du système de mémoire dépendant du noyau caudé lors de la navigation. Bien que nos résultats soient intéressants, des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir un lien de causalité entre les variables en question. Si des études causales arrivent à des résultats allant dans la même direction que ceux trouvés dans ce mémoire, le 4/8VM pourrait être utilisé dès l'enfance pour identifier la stratégie de navigation utilisée par les enfants ainsi que collecter les données concernant l'acquisition de la mémoire spatiale. Les enfants utilisant une stratégie réponse et/ou démontrant une acquisition lente de la mémoire spatiale pourraient dès lors être identifiés comme étant à risque de développer les troubles précédemment énoncés. Un tel outil de détection précoce pourrait aller de pair avec de nouvelles interventions préventives visant la stimulation de la mémoire dépendante de l'hippocampe. Par exemple, une étude clinique utilisant un programme d'entraînement de la mémoire spatiale adaptée pour les enfants (Konishi et al., 2011) pourrait être pertinente. En effet, ce type d'intervention pousse le participant à utiliser une stratégie spatiale et à éviter l'utilisation d'une stratégie réponse, engendrant donc la stimulation de l'hippocampe par le biais de la navigation spatiale (Sodums, 2017). Il pourrait également être intéressant de tenter d'établir pourquoi certains enfants utilisent une stratégie réponse, considérant que la majorité d'entre eux utilisent une stratégie spatiale (Bohbot et al., 2012) grâce à la nature flexible de leur vision du monde (Gopnik et al., 2015; Gopnik et al., 2017). Ainsi, en sachant qu'un enfant utilise une stratégie réponse, il est possible qu'il existe certains stressés et facteurs de risque dans son environnement. Ces derniers pourraient être identifiés, et des mesures pourraient être prises afin de prévenir le développement de comportements inadaptés à l'adolescence.

## **Limitations**

Bien que notre étude respecte la préséance temporelle par sa nature longitudinale, nos analyses sont uniquement corrélationnelles. De plus, lors de nos analyses statistiques, nous avons contrôlé uniquement pour le sexe et l'âge. Des variables telles que le statut socio-économique, la performance de mémoire de travail non-spatiale ou d'autres processus corrélés avec la consommation de substances, les symptômes dépressifs et les troubles externalisés pourraient partager de la variance avec nos variables de navigation et ainsi expliquer partiellement nos observations. Il nous est donc impossible d'établir la causalité, et de futures études sont nécessaires pour confirmer nos observations. De plus, il y a des limitations liées à notre échantillon et à sa représentativité. En effet, toutes les familles qui ont participé à cette étude sont des familles avec des jumeaux, provenant du Québec et ayant accepté de participer à une étude d'une telle envergure. Il faut donc rester prudent avec la généralisation de nos résultats. Dans le futur, une étude à plus grande échelle avec un échantillon plus diversifié serait pertinente.

## **Conclusions**

En conclusion, nous avons observé des relations entre une performance inférieure de la mémoire dépendante de l'hippocampe ainsi qu'une performance inférieure d'apprentissage spatial telles que mesurées par le a4/8 VM à l'enfance et des troubles d'externalisation, de consommation de cigarette et de dépression à l'adolescence. Nos résultats tendent à indiquer que des performances inférieures de la mémoire dépendante de l'hippocampe et d'acquisition de la mémoire spatiale, mesurées par une tâche de navigation virtuelle, pourraient être utiles pour prédire la recherche de récompenses et les comportements inadaptés à l'adolescence. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement la nature de la relation entre les variables d'intérêt dans cette étude.

## Références bibliographiques

- Alvarez, P., Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1995). Damage limited to the hippocampal region produces long-lasting memory impairment in monkeys. *J Neurosci*, *15*(5 Pt 2), 3796-3807. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751947>
- Amico, F., Meisenzahl, E., Koutsouleris, N., Reiser, M., Moller, H. J., & Frodl, T. (2011). Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, *36*(1), 15-22. <https://doi.org/10.1503/jpn.090186>
- Apicella, P., Ljungberg, T., Scarnati, E., & Schultz, W. (1991). Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Exp Brain Res*, *85*(3), 491-500. <https://doi.org/10.1007/BF00231732>
- Arendash, G. W., Sanberg, P. R., & Sengstock, G. J. (1995). Nicotine enhances the learning and memory of aged rats. *Pharmacol Biochem Behav*, *52*(3), 517-523. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)00119-h](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)00119-h)
- Askenazy, F., Caci, H., Myquel, M., Darcourt, G., & Lecrubier, Y. (2000). Relationship between impulsivity and platelet serotonin content in adolescents. *Psychiatry Res*, *94*(1), 19-28. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00124-4](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00124-4)
- Aumont, E., Blanchette, C. A., Bohbot, V. D., & West, G. L. (2019). Caudate nucleus-dependent navigation strategies are associated with increased risk-taking and set-shifting behavior. *Learn Mem*, *26*(4), 101-108. <https://doi.org/10.1101/lm.048306.118>
- Baler, R. D., & Volkow, N. D. (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med*, *12*(12), 559-566. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2006.10.005>
- Bartsch, T., & Wulff, P. (2015). The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*, *309*, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.084>
- Bernal, M. C., Vicens, P., Carrasco, M. C., & Redolat, R. (1999). Effects of nicotine on spatial learning in C57BL mice. *Behav Pharmacol*, *10*(3), 333-336. <https://doi.org/10.1097/00008877-199905000-00010>

- Beyers, J. M., & Loeber, R. (2003). Untangling developmental relations between depressed mood and delinquency in male adolescents. *J Abnorm Child Psychol*, 31(3), 247-266. <https://doi.org/10.1023/a:1023225428957>
- Blanchette, C. A., Kurdi, V., Fouquet, C., Schachar, R., Boivin, M., Hastings, P., Robaey, P., West, G. L., & Bohbot, V. D. (2020). Opposing effects of cortisol on learning and memory in children using spatial versus response-dependent navigation strategies. *Neurobiol Learn Mem*, 169, 107172. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107172>
- Bohbot, V. D., Del Balso, D., Conrad, K., Konishi, K., & Leyton, M. (2013). Caudate nucleus-dependent navigational strategies are associated with increased use of addictive drugs. *Hippocampus*, 23(11), 973-984. <https://doi.org/10.1002/hipo.22187>
- Bohbot, V. D., Gupta, M., Banner, H., & Dahmani, L. (2011). Caudate nucleus-dependent response strategies in a virtual navigation task are associated with lower basal cortisol and impaired episodic memory. *Neurobiol Learn Mem*, 96(2), 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.04.007>
- Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndyraft, B., Iaria, G., & Zijdenbos, A. P. (2007). Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *J Neurosci*, 27(38), 10078-10083. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1763-07.2007>
- Bohbot, V. D., McKenzie, S., Konishi, K., Fouquet, C., Kurdi, V., Schachar, R., Boivin, M., & Robaey, P. (2012). Virtual navigation strategies from childhood to senescence: evidence for changes across the life span. *Front Aging Neurosci*, 4, 28. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00028>
- Boivin, M., Brendgen, M., Dionne, G., Dubois, L., Perusse, D., Robaey, P., Tremblay, R. E., & Vitaro, F. (2013). The Quebec Newborn Twin Study into adolescence: 15 years later. *Twin Res Hum Genet*, 16(1), 64-69. <https://doi.org/10.1017/thg.2012.129>
- Bos, M. G. N., Wierenga, L. M., Blankenstein, N. E., Schreuders, E., Tamnes, C. K., & Crone, E. A. (2018). Longitudinal structural brain development and externalizing behavior in adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*, 59(10), 1061-1072. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12972>

- Brady, K. T., & Verduin, M. L. (2005). Pharmacotherapy of comorbid mood, anxiety, and substance use disorders. *Subst Use Misuse*, 40(13-14), 2021-2041, 2043-2028. <https://doi.org/10.1080/10826080500294924>
- Breiter, H. C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A., & Shizgal, P. (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron*, 30(2), 619-639. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00303-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00303-8)
- Bremner, J. D. (1999). Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry*, 45(7), 797-805. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00009-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00009-8)
- Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2004). Health Consequences of Adolescent Alcohol Involvement. In R. J. Bonnie & M. E. O'Connell (Eds.), *Reducing Underage Drinking: A Collective Responsibility*. National Academies Press (US). <https://doi.org/10.17226/10729>
- Buchel, C., Peters, J., Banaschewski, T., Bokde, A. L., Bromberg, U., Conrod, P. J., Flor, H., Papadopoulous, D., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Walter, H., Ittermann, B., Mann, K., Martinot, J. L., Paillere-Martinot, M. L., Nees, F., Paus, T., Pausova, Z., . . . consortium, I. (2017). Blunted ventral striatal responses to anticipated rewards foreshadow problematic drug use in novelty-seeking adolescents. *Nat Commun*, 8, 14140. <https://doi.org/10.1038/ncomms14140>
- Bukstein, O. G., Glancy, L. J., & Kaminer, Y. (1992). Patterns of affective comorbidity in a clinical population of dually diagnosed adolescent substance abusers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31(6), 1041-1045. <https://doi.org/10.1097/00004583-199211000-00007>
- Bukstein, O. G., & Horner, M. S. (2010). Management of the adolescent with substance use disorders and comorbid psychopathology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 19(3), 609-623. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2010.03.011>
- Cacabelos, R. (2016). Trial-and-Error Versus Personalized Treatment in Depression: The Power of Pharmacogenomics. *Journal of Psychiatry Depression & Anxiety*, 2.
- Canada, S. (2001). *Prévention des problèmes attribuables à la consommation d'alcool et d'autres drogues chez les jeunes - Un compendium des meilleures pratiques*. Retrieved from <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/preoccupations-liees-sante/rapports->

[publications/alcool-prevention-drogues/prevention-problemes-attribuables-consommation-alcool-autres-drogues-chez-jeunes-meilleures-pratiques.html](http://publications/alcool-prevention-drogues/prevention-problemes-attribuables-consommation-alcool-autres-drogues-chez-jeunes-meilleures-pratiques.html)

- Carrasco, C., Vicens, P., & Redolat, R. (2006). Neuroprotective effects of behavioural training and nicotine on age-related deficits in spatial learning. *Behav Pharmacol*, 17(5-6), 441-452. <https://doi.org/10.1097/00008877-200609000-00010>
- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry*, 160(6), 1041-1052. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1041>
- Chan, Y. F., Dennis, M. L., & Funk, R. R. (2008). Prevalence and comorbidity of major internalizing and externalizing problems among adolescents and adults presenting to substance abuse treatment. *J Subst Abuse Treat*, 34(1), 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.isat.2006.12.031>
- Clark, M. S., Jansen, K. L., & Cloy, J. A. (2012). Treatment of childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician*, 86(5), 442-448. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22963063>
- Coccaro, E. F., Sripada, C. S., Yanowitch, R. N., & Phan, K. L. (2011). Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biol Psychiatry*, 69(12), 1153-1159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.032>
- Conner, B. T., Noble, E. P., Berman, S. M., Ozkaragoz, T., Ritchie, T., Antolin, T., & Sheen, C. (2005). DRD2 genotypes and substance use in adolescent children of alcoholics. *Drug Alcohol Depend*, 79(3), 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.03.005>
- Dahmani, L., & Bohbot, V. D. (2015). Dissociable contributions of the prefrontal cortex to hippocampus- and caudate nucleus-dependent virtual navigation strategies. *Neurobiol Learn Mem*, 117, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.07.002>
- De Bellis, M. D., Clark, D. B., Beers, S. R., Soloff, P. H., Boring, A. M., Hall, J., Kersh, A., & Keshavan, M. S. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry*, 157(5), 737-744. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.737>
- Deković, M. (1999). Risk and Protective Factors in the Development of Problem Behavior During Adolescence. *Journal of Youth and Adolescence*, 28, 667-685. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1021635516758>



- Delgado, M. R., Nystrom, L. E., Fissell, C., Noll, D. C., & Fiez, J. A. (2000). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol*, *84*(6), 3072-3077. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.6.3072>
- Delgado, M. R., Stenger, V. A., & Fiez, J. A. (2004). Motivation-dependent responses in the human caudate nucleus. *Cereb Cortex*, *14*(9), 1022-1030. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh062>
- Domino, E. F. (2008). Tobacco smoking and MRI/MRS brain abnormalities compared to nonsmokers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *32*(8), 1778-1781. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.09.004>
- Ersche, K. D., Barnes, A., Jones, P. S., Morein-Zamir, S., Robbins, T. W., & Bullmore, E. T. (2011). Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence. *Brain*, *134*(Pt 7), 2013-2024. <https://doi.org/10.1093/brain/awr138>
- Etchamendy, N., & Bohbot, V. D. (2007). Spontaneous navigational strategies and performance in the virtual town. *Hippocampus*, *17*(8), 595-599. <https://doi.org/10.1002/hipo.20303>
- Etchamendy, N., Konishi, K., Pike, G. B., Marighetto, A., & Bohbot, V. D. (2012). Evidence for a virtual human analog of a rodent relational memory task: a study of aging and fMRI in young adults. *Hippocampus*, *22*(4), 869-880. <https://doi.org/10.1002/hipo.20948>
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, *8*(11), 1481-1489. <https://doi.org/10.1038/nn1579>
- Felmingham, K., Williams, L. M., Whitford, T. J., Falconer, E., Kemp, A. H., Peduto, A., & Bryant, R. A. (2009). Duration of posttraumatic stress disorder predicts hippocampal grey matter loss. *Neuroreport*, *20*(16), 1402-1406. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283300fbc>
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Ridder, E. M. (2005). Show me the child at seven: the consequences of conduct problems in childhood for psychosocial functioning in adulthood. *J Child Psychol Psychiatry*, *46*(8), 837-849. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00387.x>
- Gallinat, J., Meisenzahl, E., Jacobsen, L. K., Kalus, P., Bierbrauer, J., Kienast, T., Witthaus, H., Leopold, K., Seifert, F., Schubert, F., & Staedtgen, M. (2006). Smoking and structural brain

- deficits: a volumetric MR investigation. *Eur J Neurosci*, 24(6), 1744-1750. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05050.x>
- Gatzke-Kopp, L. M., Beauchaine, T. P., Shannon, K. E., Chipman, J., Fleming, A. P., Crowell, S. E., Liang, O., Johnson, L. C., & Aylward, E. (2009). Neurological correlates of reward responding in adolescents with and without externalizing behavior disorders. *J Abnorm Psychol*, 118(1), 203-213. <https://doi.org/10.1037/a0014378>
- Geier, C. F. (2013). Adolescent cognitive control and reward processing: implications for risk taking and substance use. *Horm Behav*, 64(2), 333-342. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.02.008>
- Goldstein, B. I., Shamseddeen, W., Spirito, A., Emslie, G., Clarke, G., Wagner, K. D., Asarnow, J. R., Vitiello, B., Ryan, N., Birmaher, B., Mayes, T., Onorato, M., Zelazny, J., & Brent, D. A. (2009). Substance use and the treatment of resistant depression in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48(12), 1182-1192. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181bef6e8>
- Golomb, J., de Leon, M. J., Kluger, A., George, A. E., Tarshish, C., & Ferris, S. H. (1993). Hippocampal atrophy in normal aging. An association with recent memory impairment. *Arch Neurol*, 50(9), 967-973. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540090066012>
- Goodman, J., & Packard, M. G. (2016). Memory Systems and the Addicted Brain. *Front Psychiatry*, 7, 24. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00024>
- Gopnik, A., Lucas, C. G., & Griffiths, T. L. (2015). When younger learners can be better (or at least more open-minded) than older ones. *Current Directions in Psychological Science*, 24(2), 87-92. <https://doi.org/10.1177/0963721414556653>
- Gopnik, A., O'Grady, S., Lucas, C. G., Griffiths, T. L., Wente, A., Bridgers, S., Aboody, R., Fung, H., & Dahl, R. E. (2017). Changes in cognitive flexibility and hypothesis search across human life history from childhood to adolescence to adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(30), 7892-7899. <https://doi.org/10.1073/pnas.1700811114>
- Groman, S. M., Morales, A. M., Lee, B., London, E. D., & Jentsch, J. D. (2013). Methamphetamine-induced increases in putamen gray matter associate with inhibitory control. *Psychopharmacology (Berl)*, 229(3), 527-538. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3159-9>

- Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 37(5), 877-888. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00095-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00095-3)
- Haruno, M., & Kawato, M. (2006). Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *J Neurophysiol*, 95(2), 948-959. <https://doi.org/10.1152/jn.00382.2005>
- Henly, G. A., & Winters, K. C. (1989). Development of psychosocial scales for the assessment of adolescents involved with alcohol and drugs. *Int J Addict*, 24(10), 973-1001. <https://doi.org/10.3109/10826088909047324>
- Hersh, J., Curry, J. F., & Kaminer, Y. (2014). What is the impact of comorbid depression on adolescent substance abuse treatment? *Subst Abus*, 35(4), 364-375. <https://doi.org/10.1080/08897077.2014.956164>
- Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B., & Bohbot, V. D. (2003). Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *J Neurosci*, 23(13), 5945-5952. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843299>
- Janssens, A., Van Den Noortgate, W., Goossens, L., Verschueren, K., Colpin, H., De Laet, S., Claes, S., & Van Leeuwen, K. (2015). Externalizing Problem Behavior in Adolescence: Dopaminergic Genes in Interaction with Peer Acceptance and Rejection. *J Youth Adolesc*, 44(7), 1441-1456. <https://doi.org/10.1007/s10964-015-0304-2>
- Kaminer, Y., Connor, D. F., & Curry, J. F. (2007). Comorbid adolescent substance use and major depressive disorders: a review. *Psychiatry (Edgmont)*, 4(12), 32-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20436762>
- Kandel, D. B., Johnson, J. G., Bird, H. R., Weissman, M. M., Goodman, S. H., Lahey, B. B., Regier, D. A., & Schwab-Stone, M. E. (1999). Psychiatric comorbidity among adolescents with substance use disorders: findings from the MECA Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(6), 693-699. <https://doi.org/10.1097/00004583-199906000-00016>

- Kenney, J. W., & Gould, T. J. (2008). Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol*, *38*(1), 101-121. <https://doi.org/10.1007/s12035-008-8037-9>
- Keren, H., O'Callaghan, G., Vidal-Ribas, P., Buzzell, G. A., Brotman, M. A., Leibenluft, E., Pan, P. M., Meffert, L., Kaiser, A., Wolke, S., Pine, D. S., & Stringaris, A. (2018). Reward Processing in Depression: A Conceptual and Meta-Analytic Review Across fMRI and EEG Studies. *Am J Psychiatry*, *175*(11), 1111-1120. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101124>
- Khurana, A., Romer, D., Betancourt, L. M., Brodsky, N. L., Giannetta, J. M., & Hurt, H. (2013). Working memory ability predicts trajectories of early alcohol use in adolescents: the mediational role of impulsivity. *Addiction*, *108*(3), 506-515. <https://doi.org/10.1111/add.12001>
- Khurana, A., Romer, D., Betancourt, L. M., & Hurt, H. (2017). Working memory ability and early drug use progression as predictors of adolescent substance use disorders. *Addiction*, *112*(7), 1220-1228. <https://doi.org/10.1111/add.13792>
- Kim, E. J., Pellman, B., & Kim, J. J. (2015). Stress effects on the hippocampus: a critical review. *Learn Mem*, *22*(9), 411-416. <https://doi.org/10.1101/lm.037291.114>
- Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Solomon, K. M., Marchante, A. N., & Whalen, P. J. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res*, *223*(2), 403-410. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.025>
- Koehler, S., Hasselmann, E., Wustenberg, T., Heinz, A., & Romanczuk-Seiferth, N. (2015). Higher volume of ventral striatum and right prefrontal cortex in pathological gambling. *Brain Struct Funct*, *220*(1), 469-477. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0668-6>
- Konishi, K., Bhat, V., Banner, H., Poirier, J., Joobar, R., & Bohbot, V. D. (2016). APOE2 Is Associated with Spatial Navigational Strategies and Increased Gray Matter in the Hippocampus. *Front Hum Neurosci*, *10*, 349. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00349>
- Konishi, K., Joobar, R., Poirier, J., MacDonald, K., Chakravarty, M., Patel, R., Breitner, J., & Bohbot, V. D. (2018). Healthy versus Entorhinal Cortical Atrophy Identification in Asymptomatic

- APOE4 Carriers at Risk for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 61(4), 1493-1507.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-170540>
- Konishi, K., Kurdi, V., Dahmani, L., Sham, R., Andersen, N. E., Bherer, L., & Bohbot, V. D. (2011). A Spatial Memory Intervention Program Increases Grey Matter in the Hippocampus and Neocortex. *Gerontologist*, 51, 488-489.
- Konishi, K., McKenzie, S., Etchamendy, N., Roy, S., & Bohbot, V. D. (2017). Hippocampus-dependent spatial learning is associated with higher global cognition among healthy older adults. *Neuropsychologia*, 106, 310-321.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.025>
- Kovacs, M. (1992). *Children's Depression Inventory (CDI) manual*. NorthTonawanda, NY: Multi Health Systems.
- Kuang, Y., & Flouri, E. (2021). Spatial working memory in young adolescents with different childhood trajectories of internalizing, conduct and hyperactivity/inattention problems. *Br J Educ Psychol*, 91(3), 827-849. <https://doi.org/10.1111/bjep.12395>
- Kuhl, P. K. (2004). Early language acquisition: cracking the speech code. *Nat Rev Neurosci*, 5(11), 831-843. <https://doi.org/10.1038/nrn1533>
- Kuhn, S., Romanowski, A., Schilling, C., Mobascher, A., Warbrick, T., Winterer, G., & Gallinat, J. (2012). Brain grey matter deficits in smokers: focus on the cerebellum. *Brain Struct Funct*, 217(2), 517-522. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0346-5>
- Lansford, J. E., Godwin, J., Bornstein, M. H., Chang, L., Deater-Deckard, K., Di Giunta, L., Dodge, K. A., Malone, P. S., Oburu, P., Pastorelli, C., Skinner, A. T., Sorbring, E., Steinberg, L., Tapanya, S., Alampay, L. P., Uribe Tirado, L. M., Al-Hassan, S. M., & Bacchini, D. (2017). Reward sensitivity, impulse control, and social cognition as mediators of the link between childhood family adversity and externalizing behavior in eight countries. *Dev Psychopathol*, 29(5), 1675-1688. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001328>
- Leblanc, M., & Fréchette, M. (1989). *Male Criminal Activity from Childhood Through Youth: Multilevel and Developmental Perspectives*. New York, NY: Springer-Verlag.  
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4612-3570-5>

- Ledoux, A. A., Boyer, P., Phillips, J. L., Labelle, A., Smith, A., & Bohbot, V. D. (2014). Structural hippocampal anomalies in a schizophrenia population correlate with navigation performance on a wayfinding task. *Front Behav Neurosci*, 8, 88. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00088>
- Lee, D. W., Miyasato, L. E., & Clayton, N. S. (1998). Neurobiological bases of spatial learning in the natural environment: neurogenesis and growth in the avian and mammalian hippocampus. *Neuroreport*, 9(7), R15-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9631408>
- Lerch, J. P., Yiu, A. P., Martinez-Canabal, A., Pekar, T., Bohbot, V. D., Frankland, P. W., Henkelman, R. M., Josselyn, S. A., & Sled, J. G. (2011). Maze training in mice induces MRI-detectable brain shape changes specific to the type of learning. *Neuroimage*, 54(3), 2086-2095. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.086>
- Lucas, C. G., Bridgers, S., Griffiths, T. L., & Gopnik, A. (2014). When children are better (or at least more open-minded) learners than adults: developmental differences in learning the forms of causal relationships. *Cognition*, 131(2), 284-299. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2013.12.010>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 10(6), 434-445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Lynskey, M. T., & Fergusson, D. M. (1995). Childhood conduct problems, attention deficit behaviors, and adolescent alcohol, tobacco, and illicit drug use. *J Abnorm Child Psychol*, 23(3), 281-302. <https://doi.org/10.1007/BF01447558>
- MacMaster, F. P., & Kusumakar, V. (2004). Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med*, 2, 2. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-2>
- Magarinos, A. M., Verdugo, J. M., & McEwen, B. S. (1997). Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(25), 14002-14008. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.25.14002>

- McDonald, R. J., & White, N. M. (1993). A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav Neurosci*, *107*(1), 3-22. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.107.1.3>
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, *34*(1), 41-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125212>
- Medina, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicol Teratol*, *29*(1), 141-152. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.10.010>
- Moser, E., Moser, M. B., & Andersen, P. (1993). Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *J Neurosci*, *13*(9), 3916-3925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366351>
- Nagel, B. J., Schweinsburg, A. D., Phan, V., & Tapert, S. F. (2005). Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res*, *139*(3), 181-190. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2005.05.008>
- Nash, S. G., McQueen, A., & Bray, J. H. (2005). Pathways to adolescent alcohol use: family environment, peer influence, and parental expectations. *J Adolesc Health*, *37*(1), 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2004.06.004>
- Nilsson, K. W., Sjoberg, R. L., Damberg, M., Alm, P. O., Ohrvik, J., Leppert, J., Lindstrom, L., & Oreland, L. (2005). Role of the serotonin transporter gene and family function in adolescent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res*, *29*(4), 564-570. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000159112.98941.b0>
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Clarendon Press/Oxford University Press, New York/Oxford
- Ozsoy, S., Durak, A. C., & Esel, E. (2013). Hippocampal volumes and cognitive functions in adult alcoholic patients with adolescent-onset. *Alcohol*, *47*(1), 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2012.09.002>

- Packard, M. G., & Goodman, J. (2013). Factors that influence the relative use of multiple memory systems. *Hippocampus*, 23(11), 1044-1052. <https://doi.org/10.1002/hipo.22178>
- Packard, M. G., Hirsh, R., & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *J Neurosci*, 9(5), 1465-1472. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2723738>
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behav Neurosci*, 106(3), 439-446. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.3.439>
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learn Mem*, 65(1), 65-72. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.0007>
- Pearce, J. M., Good, M. A., Jones, P. M., & McGregor, A. (2004). Transfer of spatial behavior between different environments: implications for theories of spatial learning and for the role of the hippocampus in spatial learning. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 30(2), 135-147. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.30.2.135>
- Peckins, M. K., Westerman, H. B., Burt, S. A., Murray, L., Alves, M., Miller, A. L., Gearhardt, A. N., Klump, K. L., Lumeng, J. C., & Hyde, L. W. (2022). A brief child-friendly reward task reliably activates the ventral striatum in two samples of socioeconomically diverse youth. *PLoS One*, 17(2), e0263368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263368>
- Peeters, M., Oldehinkel, T., & Vollebergh, W. (2017). Behavioral Control and Reward Sensitivity in Adolescents' Risk Taking Behavior: A Longitudinal TRAILS Study. *Front Psychol*, 8, 231. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00231>
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2007). Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Hum Brain Mapp*, 28(6), 464-473. <https://doi.org/10.1002/hbm.20398>
- Piko, B. F., Fitzpatrick, K. M., & Wright, D. R. (2005). A risk and protective factors framework for understanding youth's externalizing problem behavior in two different cultural settings. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 14(2), 95-103. <https://doi.org/10.1007/s00787-005-0437-z>



- Plebanek, D. J., & Sloutsky, V. M. (2017). Costs of Selective Attention: When Children Notice What Adults Miss. *Psychol Sci*, 28(6), 723-732. <https://doi.org/10.1177/0956797617693005>
- Ravndal, E., & Vaglum, P. (1994). Self-reported depression as a predictor of dropout in a hierarchical therapeutic community. *J Subst Abuse Treat*, 11(5), 471-479. [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(94\)90101-5](https://doi.org/10.1016/0740-5472(94)90101-5)
- Renaud, J., & Nadeau, C. E. (2015). *Dark places in uncertain times: a qualitative, descriptive study of an outpatient clinic population*.
- Renaud, J., Zanga, J.-C., Mikedis, T., & Blondin-Lavoie, D. (2015). Dépression et toxicomanie à l'adolescence : intervenir ensemble pour prévenir le suicide. *Drogues, santé et société*, 14(1).
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn*, 56(2), 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.016>
- Ritakallio, M., Koivisto, A. M., von der Pahlen, B., Pelkonen, M., Marttunen, M., & Kaltiala-Heino, R. (2008). Continuity, comorbidity and longitudinal associations between depression and antisocial behaviour in middle adolescence: a 2-year prospective follow-up study. *J Adolesc*, 31(3), 355-370. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2007.06.006>
- Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2002). Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Mem*, 78(3), 625-636. <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4103>
- Rockhill, C. M., Katon, W., Richards, J., McCauley, E., McCarty, C. A., Myaing, M. T., Zhou, C., & Richardson, L. P. (2013). What clinical differences distinguish depressed teens with and without comorbid externalizing problems? *Gen Hosp Psychiatry*, 35(4), 444-447. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.04.002>
- Rohde, P., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (1996). Psychiatric comorbidity with problematic alcohol use in high school students. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(1), 101-109. <https://doi.org/10.1097/00004583-199601000-00018>

- Roskama, I., Kinoob, P., & Nassogne, M.-C. (2007). L'enfant avec troubles externalisés du comportement : approche épigénétique et développementale. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 55, 204-213.
- Rutherford, H. J., Mayes, L. C., & Potenza, M. N. (2010). Neurobiology of adolescent substance use disorders: implications for prevention and treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 19(3), 479-492. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2010.03.003>
- Scerri, C., Stewart, C. A., Breen, K. C., & Balfour, D. J. (2006). The effects of chronic nicotine on spatial learning and bromodeoxyuridine incorporation into the dentate gyrus of the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 184(3-4), 540-546. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0086-4>
- Schepis, T. S., Adinoff, B., & Rao, U. (2008). Neurobiological processes in adolescent addictive disorders. *Am J Addict*, 17(1), 6-23. <https://doi.org/10.1080/10550490701756146>
- Schwabe, L., Bohbot, V. D., & Wolf, O. T. (2012). Prenatal stress changes learning strategies in adulthood. *Hippocampus*, 22(11), 2136-2143. <https://doi.org/10.1002/hipo.22034>
- Schwabe, L., Dalm, S., Schachinger, H., & Oitzl, M. S. (2008). Chronic stress modulates the use of spatial and stimulus-response learning strategies in mice and man. *Neurobiol Learn Mem*, 90(3), 495-503. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.07.015>
- Schwabe, L., Oitzl, M. S., Philippson, C., Richter, S., Bohringer, A., Wippich, W., & Schachinger, H. (2007). Stress modulates the use of spatial versus stimulus-response learning strategies in humans. *Learn Mem*, 14(1), 109-116. <https://doi.org/10.1101/lm.435807>
- Sheline, Y. I. (2011). Depression and the hippocampus: cause or effect? *Biol Psychiatry*, 70(4), 308-309. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.006>
- Singh, S., Khushu, S., Kumar, P., Goyal, S., Bhatia, T., & Deshpande, S. N. (2018). Evidence for regional hippocampal damage in patients with schizophrenia. *Neuroradiology*, 60(2), 199-205. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1954-4>
- Smucker, M. R., Craighead, W. E., Craighead, L. W., & Green, B. J. (1986). Normative and reliability data for the Children's Depression Inventory. *J Abnorm Child Psychol*, 14(1), 25-39. <https://doi.org/10.1007/BF00917219>

- Sodums, D. (2017). *Virtual spatial memory improvement program: impact on cognitive function and grey matter* [McGill University].
- Sodums, D. J., & Bohbot, V. D. (2020). Negative correlation between grey matter in the hippocampus and caudate nucleus in healthy aging. *Hippocampus*, *30*(8), 892-908. <https://doi.org/10.1002/hipo.23210>
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, *82*(3), 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- Stein, J. L., Wiedholz, L. M., Bassett, D. S., Weinberger, D. R., Zink, C. F., Mattay, V. S., & Meyer-Lindenberg, A. (2007). A validated network of effective amygdala connectivity. *Neuroimage*, *36*(3), 736-745. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.022>
- Taylor, W. D., McQuoid, D. R., Payne, M. E., Zannas, A. S., MacFall, J. R., & Steffens, D. C. (2014). Hippocampus atrophy and the longitudinal course of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, *22*(12), 1504-1512. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.11.004>
- Thorpe, H. H. A., Hamidullah, S., Jenkins, B. W., & Khokhar, J. Y. (2020). Adolescent neurodevelopment and substance use: Receptor expression and behavioral consequences. *Pharmacol Ther*, *206*, 107431. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107431>
- Tricomi, E. M., Delgado, M. R., & Fiez, J. A. (2004). Modulation of caudate activity by action contingency. *Neuron*, *41*(2), 281-292. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00848-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00848-1)
- Vargha-Khadem, F., Isaacs, E. B., Papaleludi, H., Polkey, C. E., & Wilson, J. (1991). Development of language in six hemispherectomized patients. *Brain*, *114* ( Pt 1B), 473-495. <https://doi.org/10.1093/brain/114.1.473>
- Vieno, A., Kiesner, J., Pastore, M., & Santinello, M. (2008). Antisocial behavior and depressive symptoms: longitudinal and concurrent relations. *Adolescence*, *43*(171), 649-660. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086676>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Swanson, J. M., & Telang, F. (2007). Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol*, *64*(11), 1575-1579. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1575>

- West, G. L., Drisdelle, B. L., Konishi, K., Jackson, J., Jolicoeur, P., & Bohbot, V. D. (2015). Habitual action video game playing is associated with caudate nucleus-dependent navigational strategies. *Proc Biol Sci*, *282*(1808), 20142952. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.2952>
- West, G. L., Konishi, K., Diarra, M., Benady-Chorney, J., Drisdelle, B. L., Dahmani, L., Sodums, D. J., Lepore, F., Jolicoeur, P., & Bohbot, V. D. (2018). Impact of video games on plasticity of the hippocampus. *Mol Psychiatry*, *23*(7), 1566-1574. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.155>
- West, G. L., Konishi, K., MacDonald, K., Ni, A., Joobar, R., & Bohbot, V. D. (2021). The BDNF val66met polymorphism is associated with decreased use of landmarks and decreased fMRI activity in the hippocampus during virtual navigation. *Eur J Neurosci*, *54*(7), 6406-6421. <https://doi.org/10.1111/ejn.15431>
- West, G. L., Kurdi, V., Fouquet, C., Schachar, R., Boivin, M., Hastings, P., Robaey, P., & Bohbot, V. D. (2021). Differential stress response to psychological and physical stressors in children using spatial versus response-dependent navigation strategies. *Compr Psychoneuroendocrinol*, *6*, 100043. <https://doi.org/10.1016/j.cpniec.2021.100043>
- White, N. M., & McDonald, R. J. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem*, *77*(2), 125-184. <https://doi.org/10.1006/nlme.2001.4008>
- White, N. M., Packard, M. G., & McDonald, R. J. (2013). Dissociation of memory systems: The story unfolds. *Behav Neurosci*, *127*(6), 813-834. <https://doi.org/10.1037/a0034859>
- Winters, K. C., Stinchfield, R. D., Henly, G. A., & Schwartz, R. H. (1990). Validity of adolescent self-report of alcohol and other drug involvement. *Int J Addict*, *25*(11A), 1379-1395. <https://doi.org/10.3109/10826089009068469>
- Wolbers, F., Buijtenhuijs, P., Haanen, C., & Vermes, I. (2004). Apoptotic cell death kinetics in vitro depend on the cell types and the inducers used. *Apoptosis*, *9*(3), 385-392. <https://doi.org/10.1023/b:appt.0000025816.16399.7a>
- Wolpe, P. R., Gorton, G., Serota, R., & Sanford, B. (1993). Predicting compliance of dual diagnosis inpatients with aftercare treatment. *Hosp Community Psychiatry*, *44*(1), 45-49. <https://doi.org/10.1176/ps.44.1.45>
- Young, S. E., Corley, R. P., Stallings, M. C., Rhee, S. H., Crowley, T. J., & Hewitt, J. K. (2002). Substance use, abuse and dependence in adolescence: prevalence, symptom profiles and

correlates. *Drug Alcohol Depend*, 68(3), 309-322. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(02\)00225-9](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(02)00225-9)

Yu, J., & Williford, W. R. (1992). The age of alcohol onset and alcohol, cigarette, and marijuana use patterns: an analysis of drug use progression of young adults in New York State. *Int J Addict*, 27(11), 1313-1323. <https://doi.org/10.3109/10826089209047353>

Yu, R., Zhao, L., & Lu, L. (2011). Regional grey and white matter changes in heavy male smokers. *PLoS One*, 6(11), e27440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027440>

Zoccolillo, M. (1992). Co-occurrence of conduct disorder and its adult outcomes with depressive and anxiety disorders: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31(3), 547-556. <https://doi.org/10.1097/00004583-199205000-00024>



# Annexes

## Annexe I : Entrevue semi-standardisée du a4/8 VM

### RAPPORT VERBAL

Cette étape est TRÈS importante. Vous devez prendre en note MOT POUR MOT ce que le participant vous dit, et ne pas interpréter ce qu'il dit et l'écrire. Votre propre interprétation peut être incluse PAR LA SUITE, et cela pourrait également être fait par une autre personne pour évaluer la fiabilité interjuges.

**1.** « *Comment avez-vous fait pour apprendre quelles allées emprunter et lesquelles éviter? »* »

Laissez le participant répondre jusqu'à ce qu'il ait fini. Si le participant mentionne un ou des repères, allez plus loin : « *Lesquels? »* Si le participant ne mentionne qu'un seul repère: « *Est-ce le seul que vous avez utilisé? »* »

« *Pouvez-vous me dire, étape par étape, qu'est-ce qui se passait dans votre tête alors que vous faisiez la tâche? Est-ce que vous pouvez me donner un exemple concret? »* »

Si aucun repère n'est mentionné : « *Pouvez-vous être plus spécifique par rapport à la façon dont vous avez [numéroté] les allées? Où est-ce que votre [séquence] commençait? »* »

« *Pouvez-vous me dire, étape par étape, qu'est-ce qui se passait dans votre tête alors que vous faisiez la tâche? Est-ce que vous pouvez me donner un exemple concret? »* »

**2.** « *Avez-vous utilisé cette tactique durant tous les essais, du début à la fin? »* »

Si le participant affirme qu'il a changé de méthode: « *Comment l'avez-vous changée? À quel moment? »* »

## Annexe II : Self-Report Delinquency Scale

### Comportements en général

#### Question 1

Au cours de cette année scolaire...	Jamais 0	Une ou deux fois 1	Plusieurs fois 2	Très souvent 3
1) As-tu utilisé des notes cachées ou d'autres moyens défendus pour <u>tricher pendant un examen</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2) As-tu brisé, <u>par exprès</u> , des parties de l'école (vitres, murs, etc.)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3) As-tu manqué l'école <u>sans raison</u> valable et sans le dire à tes parents?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

#### Question 2

Au cours des 12 derniers mois...	Jamais 0	Une ou deux fois 1	Plusieurs fois 2	Très souvent 3
1) As-tu brisé ou détruit, <u>par exprès</u> , des choses qui ne t'appartenaient pas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2) Es-tu entré(e) <u>sans payer</u> dans un endroit payant?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3) As-tu déjà volé quelque chose <u>dans un magasin</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4) As-tu menacé de battre quelqu'un <u>pour le forcer à faire quelque chose</u> qu'il ne voulait pas faire?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5) As-tu participé à des <u>batailles entre groupes</u> de jeunes?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6) As-tu pris et gardé des objets de 10 \$ ou plus qui ne t'appartenaient pas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7) As-tu mis le feu, <u>pour mal faire</u> , dans un magasin ou dans d'autres endroits?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Au cours des 12 derniers mois...	Jamais	Une ou deux fois	Plusieurs fois	Très souvent
	0	1	2	3
8) T'es-tu sauvé(e) de la maison <u>pendant plus de 24 heures</u> (plus d'une journée)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9) T'es-tu battu(e) à <u>coups de poing</u> avec une autre personne?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10) As-tu <u>défoncé une porte ou une fenêtre</u> et es-tu entré(e) quelque part <u>pour y prendre quelque chose</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11) As-tu menacé ou malmené les autres pour avoir ce que tu voulais?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12) As-tu menti à tes parents ou à ton professeur(e) pour obtenir ce que tu voulais?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Annexe III : Personal Experience Screening Questionnaire

### Consommation de cigarettes

#### Question 3

AU COURS DES 30 DERNIERS JOURS, as-tu fumé la cigarette, même si c'est juste quelques *puffs*?

- Non, je n'ai pas fumé au cours des 30 derniers jours .....  0
- Oui, quelques fois .....  1
- Oui, presque à tous les jours .....  2
- Oui, à tous les jours .....  3

Si tu n'as pas fumé au cours des 30 derniers jours, passe directement à la question 5.







#### Question 4

AU COURS DES 30 DERNIERS JOURS, les jours où tu as fumé, combien de cigarettes as-tu fumées en moyenne ?

- Moins de 1 cigarette par jour (quelques *puffs*) .....  1
- De 1 à 2 cigarettes par jour .....  2
- De 3 à 5 cigarettes par jour .....  3
- De 6 à 11 cigarettes par jour .....  4
- De 11 à 20 cigarettes par jour .....  5
- Plus de 20 cigarettes par jour .....  6

### Consommation d'alcool

Pour les questions 5 et 6, UNE CONSOMMATION D'ALCOOL, C'EST...

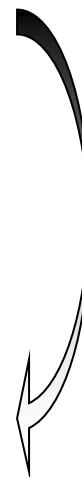
	=		=		=	
1 coupe de vin (120-160 ml ou 4-5 onces)		1 petite bière (341 ml ou 10 onces)		1 verre ou 1 « shooter » (30-40 ml ou 1-1½ onces)		
Ne compte pas la bière 0,5% comme une consommation d'alcool.						

### Question 5

**AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS, à quelle fréquence as-tu consommé (bu) de l'alcool ?**

- Je n'ai pas consommé d'alcool au cours des 12 derniers mois .....  0
- Juste une fois, pour essayer .....  1
- Moins d'une fois par mois (à l'occasion) .....  2
- Environ 1 fois par mois .....  3
- La fin de semaine OU 1 ou 2 fois par semaine .....  4
- Trois (3) fois et plus par semaine MAIS pas tous les jours .....  5
- Tous les jours .....  6

**Si tu n'as pas consommé d'alcool au cours des 12 derniers mois, passe directement à la Question 7.**



### Question 6

**AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS, combien de fois as-tu bu 5 CONSOMMATIONS OU PLUS d'alcool dans UNE MÊME OCCASION?**

- Aucune .....  0
- 1 fois .....  1
- 2 fois .....  2
- 3 fois .....  3
- 4 fois .....  4
- 5 fois ou plus .....  5

## Consommation de drogues

### Question 7

Au cours de ta vie, as-tu déjà consommé de la drogue ?

NON } *Va directement à la page suivante.*  
 0

OUI } *Continue à la question suivante.*  
 1

### Question 8

Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence as-tu consommé chacune des drogues suivantes :	Je n'ai pas consommé	Juste 1 fois (pour essayer)	Moins d'une fois par mois (à l'occasion)	Environ 1 fois par mois	La fin de semaine <u>OU</u> 1 ou 2 fois par semaine	3 fois et plus par semaine (mais pas tous les jours)	Tous les jours
	0	1	2	3	4	5	6
1) Cannabis (mari, pot, hachisch)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2) Cocaïne (coke, snow, crack, free base, poudre)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3) Colle ou solvant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4) Hallucinogènes (LSD, PCP, MESS, champignons, acide, mescaline, ecstasy, buvard, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5) Héroïne (smack)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6) Amphétamines (speed, upper)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

---

Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence as-tu consommé chacune des drogues suivantes :	Je n'ai pas consommé	Juste 1 fois (pour essayer)	Moins d'une fois par mois (à l'occasion)	Environ 1 fois par mois	La fin de semaine OU 1 ou 2 fois par semaine	3 fois et plus par semaine (mais pas tous les jours)	Tous les jours
	0	1	2	3	4	5	6

---

7) Autres drogues ou médicaments pris sans prescription pour avoir un effet (valium, librium, dalmene, halcion, ativan, ritalin, etc.)

0   
 1   
 2   
 3   
 4   
 5   
 6

8) Si tu as consommé autre chose que les drogues nommées ci-dessus, de quelle(s) drogue(s) ou de quel(s) médicament(s) s'agit-il?

Ta réponse : .....

## Annexe IV : Children's Depression Inventory

*Depuis les 2 DERNIÈRES SEMAINES...*

### Question 1

Je suis triste de temps en temps .....  1

Je suis triste très souvent .....  2

Je suis triste tout le temps .....  3

### Question 2

Rien ne marchera jamais bien pour moi .....  1

Je ne suis pas sûre que tout marchera bien pour moi .....  2

Tout marchera bien pour moi .....  3

### Question 3

Je réussis presque tout ce que je fais .....  1

Je rate beaucoup de choses .....  2

Je rate tout .....  3

**Depuis les 2 DERNIÈRES SEMAINES...**

**Question 4**

- Je me déteste .....  1
- Je ne m'aime pas .....  2
- Je m'aime bien .....  3

**Question 5**

- J'ai envie de pleurer à tous les jours .....  1
- J'ai souvent envie de pleurer .....  2
- J'ai rarement envie de pleurer .....  3

**Question 6**

- Il y a tout le temps quelque chose qui m'inquiète .....  1
- Il y a souvent quelque chose qui m'inquiète .....  2
- Il y a de temps en temps quelque chose qui m'inquiète .....  3

**Question 7**

- Je me trouve bien physiquement .....  1
- Il y a des choses que je n'aime pas dans mon physique .....  2
- Je me trouve laid(e) .....  3

**Question 8**

- Je ne me sens pas seul(e) .....  1
- Je me sens souvent seul(e) .....  2
- Je me sens toujours seul(e) .....  3

**Depuis les 2 DERNIÈRES SEMAINES...**

**Question 9**

- J'ai beaucoup d'ami(e)s .....  1  
J'ai quelques ami(e)s mais je voudrais en avoir plus .....  2  
Je n'ai aucun(e) ami(e) .....  3

**Question 10**

- Personne ne m'aime vraiment .....  1  
Je me demande si quelqu'un m'aime .....  2  
Je suis sûre que quelqu'un m'aime .....  3

**Question 11**

- Je suis tout le temps désagréable .....  1  
Je suis souvent désagréable .....  2  
Je suis désagréable de temps en temps .....  3

**Question 12**

- Tout ce qui ne va pas est de ma faute .....  1  
Bien souvent, ce qui ne va pas est de ma faute .....  2  
Ce qui ne va pas n'est généralement pas de ma faute .....  3

**Question 13**

- Je n'arrive pas à me décider entre plusieurs choses .....  1  
J'ai du mal à me décider entre plusieurs choses .....  2  
Je me décide facilement entre plusieurs choses .....  3