HAL
open science

Étude translationnelle de la "rechute" dans l'état de stress post-traumatique : prévention et prédiction du déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée, chez le rongeur et chez l'humain

Ophélie Nachon

To cite this version:

Ophélie Nachon. Étude translationnelle de la "rechute" dans l'état de stress post-traumatique : prévention et prédiction du déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée, chez le rongeur et chez l'humain. Psychologie. Université Nice Sophia Antipolis, 2013. Français. NNT : 2013NICE2028 . tel-00966685

HAL Id: tel-00966685

https://theses.hal.science/tel-00966685

Submitted on 27 Mar 2014

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

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

Université de Nice - Sophia Antipolis - UFR LASH

Ecole Doctorale Lettres, Sciences Humaines et Sociale (ED 86)

THESE

Présentée en vue d'obtenir le grade de

Docteur en Psychologie

De l'Université de Nice Sophia Antipolis

Etude translationnelle de la « rechute » dans l'état de stress post-traumatique : prévention et prédiction du déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée, chez le rongeur et chez l'humain

Soutenue le

28 octobre 2013

par

Ophélie NACHON

Sous la direction de

Sylvane FAURE et **René GARCIA**

Composition du Jury

Pr. Sylvane FAURE, Université de Nice – Sophia Antipolis, Co-directrice

Pr. René GARCIA, Université de Nice – Sophia Antipolis, Co-directeur

Pr. Isabelle MILHABET, Université de Nice – Sophia Antipolis, Examinatrice

Dr. Sylvie MOLENDA, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Examinatrice

Pr. Catherine SEMAL, Université Bordeaux, Rapportrice

Pr. Henrique SEQUEIRA, CNRS, Université de Lille, Rapporteur

Résumé

Après un évènement potentiellement traumatique, si pour la plupart des individus les symptômes associés disparaissent rapidement, pour d'autres ils persistent. On parle alors d'état de stress post-traumatique. L'une des prises en charge les plus efficaces, basée sur le modèle de l'extinction de la peur conditionnée, est l'exposition répétée au souvenir traumatique. Cependant, tout comme pour la peur conditionnée qui peut réapparaître après son extinction, les symptômes psychotraumatiques peuvent également resurgir quelques temps après leur réduction ou leur élimination. L'objectif de cette thèse, à l'interface entre recherche fondamentale et clinique, est d'établir des liens entre le fonctionnement du cortex préfrontal ventromédian et la prédiction et la prévention du retour de la peur éteinte.

Nos études chez le rat ont ainsi montré un rôle protecteur de la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal ventromédian sur le retour de la peur. Nos travaux chez l'humain, avec ou sans symptôme, ont permis d'identifier un certain nombre de prédicteurs physiologiques, cognitifs, cliniques et sociodémographiques de ce retour de la peur.

Nous avons également pu déterminer des différences interindividuelles et ainsi caractériser des profils psychologiques plus qualitatifs. Sur le plan fondamental, nous avons pu mettre en évidence différentes conditions d'implication du cortex préfrontal ventromédian dans le rappel de la mémoire de l'extinction de la peur. Du point de vue clinique, nous proposons une base pour le développement d'outils visant à détecter les individus prédisposés à un déficit de rappel de cette mémoire, autrement dit, à la rechute psychotraumatique.

MOTS-CLEFS : rappel de l'extinction de la peur conditionnée ; rongeur ; humain ; cortex préfrontal ; état de stress post traumatique ; stimulations cérébrales ; enregistrements physiologiques ; fonctions exécutives.

Remerciements

Vous m’excuserez de ne pas vous citer personnellement, mais je ne doute pas une seconde que vous savez à quel point votre soutien sans faille, à tout moment a été précieux !

Merci à tous et pour tout !

Avec des pensées pour le pouf…

Tables des matières

RESUME ..... **III**
REMERCIEMENTS ..... **V**
LISTE DES FIGURES ..... **XIII**
LISTE DES TABLEAUX ..... **XIX**
INTRODUCTION **1**
CHAPITRE 1. VIVRE UN EVENEMENT **7**
1.1 QU'EST-CE QU'UN EVENEMENT ? 7
1.2 D'UN EVENEMENT TRAUMATOGENE A UN EVENEMENT TRAUMATIQUE 8
1.2.1 Les conceptions de l'évènement traumatique *8*
1.2.1.1 Historique 8
1.2.1.2 Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 9
1.2.1.3 Exposition à un évènement traumatogène 11
1.2.2 Prédispositions et vulnérabilités *13*
1.2.2.1 Avant l'évènement 14
1.3 LA PERIODE PERITRAUMATIQUE 21
1.3.1 Le type d'évènement *21*
1.3.2 Les réponses émotionnelles et cognitives *21*
1.3.3 Les systèmes biologiques face à un évènement *24*
1.3.3.1 Avoir peur 26
1.3.3.2 Mobiliser le système d'alarme 28
1.3.3.3 Activer l'axe du stress 29
CHAPITRE 2. ETRE PSYCHOTRAUMATISE **33**
2.1 L'ETAT DE STRESS AIGU 34
2.2 L'ETAT DE STRESS POST TRAUMATIQUE 37
2.2.1 Epidémiologie *37*
2.2.2 Les symptômes cliniques de l'ESPT *39*
2.2.3 Perturbations cognitives dans l'état de stress post traumatique *42*
2.2.3.1 La mémoire chez les patients ESPT 43
2.2.3.2 Etude du fonctionnement mnésique via le paradigme du conditionnement de la peur 56
2.2.3.3 Fonctionnement attentionnel et exécutif des patients ESPT 62
2.2.4 Neurobiologie de l'état de stress post traumatique *70*
2.2.5 Vulnérabilités post-évènement, facteurs de résilience et facteurs de maintien *72*
2.2.6 Les modèles d'installation et de chronicisation *75*
CHAPITRE 3. ETRE PRIS EN CHARGE **84**

3.1 APPROCHE PHARMACOLOGIQUE 85
3.1.1 Les différents types de traitements pharmacologiques 85
3.1.2 Traitement des symptômes résiduels 91
3.2 APPROCHE ELECTROPHYSIOLOGIQUE 92
3.2.1 La plasticité synaptique 92
3.2.2 La stimulation cérébrale profonde 93
3.2.3 La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) 94
3.3 APPROCHES PSYCHOTHERAPEUTIQUES 95
3.3.1 La thérapie d'exposition 96
3.3.2 L'extinction de la peur conditionnée : un nouvel apprentissage 99
3.3.2.1 Rôle des études chez l'animal pour la compréhension des phénomènes mnésiques en jeux dans l'extinction de la peur conditionnée et son rappel 101
3.3.2.2 Cortex préfrontal et extinction de la peur conditionnée 102
3.4 MECANISMES D'ACTION ET EFFICACITE DES APPROCHES THERAPEUTIQUES 105
3.4.1 Modifications engendrées par les stimulations cérébrales 105
3.4.2 Modifications engendrées par les psychothérapies 106
3.4.3 Modifications engendrées par les pharmacothérapies 109
CHAPITRE 4. SE REMETTRE DU PSYCHOTRAUMATISME, ET APRES… 112
4.1 LA RECHUTE PSYCHOTRAUMATIQUE 114
4.1.1 Rechute, récidive ou récurrence ? 114
4.1.2 Les taux de rechute psychotraumatique 116
4.1.2.1 Après une psychothérapie 116
4.1.2.2 Après une pharmacothérapie 120
4.1.3 Les causes de la rechute psychotraumatique 123
4.2 MODELISATIONS DE LA RECHUTE PSYCHOTRAUMATIQUE : LE RETOUR DE LA PEUR 126
4.2.1 Différents types de retour de la peur 126
4.2.2 Les études chez l'animal 129
4.2.3 Les études chez l'humain 131
4.2.3.1 Le recouvrement spontané 132
4.2.3.2 Le renouvellement de la peur 133
4.2.3.3 La réinstallation de la peur 134
CHAPITRE 5. PROBLEMATIQUE 137
CHAPITRE 6. EXPERIMENTATIONS SUR LE RETOUR DE LA PEUR CHEZ LE RAT 142
6.1 OBJECTIFS ET HYPOTHESES 143
6.2 METHODOLOGIE GENERALE 143

6.2.1 Les animaux *143*

6.2.2 Matériel *144*

6.2.3 Procédures *146*

6.2.3.1 Chirurgie 146

6.2.3.2 Stimulation cérébrale 148

6.2.3.3 Histologie 148

6.2.3.4 Mesure du temps d'immobilisation 149

6.3 ETUDE 1 : ROLE DU CORTEX PREFRONTAL VENTROMEDIAN DANS LE RAPPEL DE L'EXTINCTION DE LA PEUR CONDITIONNEE DANS DEUX MODELES DE RETOUR DE LA PEUR (EXPERIENCES 1.1 ET 1.2) 150

6.3.1 Expériences préliminaires : validation des protocoles comportementaux *151*

6.3.1.1 Expérience préliminaire 1 : provocation du retour de la peur par une procédure de sub-conditionnement 151

6.3.1.2 Expérience préliminaire 2 : provocation du retour de la peur par une procédure de stress aigu 158

6.3.2 Expérience1.1 : prévention du retour de la peur avec la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal ventromédian avant un stress lié à un sub-conditionnement .. *164*

6.3.2.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles 164

6.3.2.2 Méthode spécifique à l'expérience 1.1 165

6.3.2.3 Résultats 169

6.3.2.4 Discussion intermédiaire expérience 1.1 177

6.3.3 Expérience 1.2 : Conditionnement et stress aigu *180*

6.3.3.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles 180

6.3.3.2 Matériel et méthode spécifiques à l'expérience 1.2 181

6.3.3.3 Résultats 186

6.3.3.4 Discussion de l'expérience 1.2 191

6.4 ETUDE 2 : INFLUENCE DU CORTEX PREFRONTAL VENTROMEDIAN SUR LES CONDITIONNEMENTS ET RECONDITIONNEMENTS CLASSIQUES ET OPERANTS (EXPERIENCES 2.1, 2.2 ET 2.3) 194

6.4.1 Matériel pour l'étude 2 ..... *195*

6.4.2 Expérience 2.1 : impact de la stimulation à haute fréquence du CPFvm sur un conditionnement opérant et classique *197*

6.4.2.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles 197

6.4.2.2 Méthode spécifique à l'expérience 2.1 197

6.4.2.3 Résultats 202

6.4.2.4 Prise en compte des résultats intermédiaires et nouvelles analyses. 209

6.4.2.5 Discussion de l'expérience 2.1 213

6.4.3 Expériences 2.2 : impact de la SHF du CPFvm sur le reconditionnement *218*

6.4.3.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles 218

6.4.3.2 Méthode spécifique à l'expérience 2.2 219

6.4.3.3 Résultats 224

6.4.3.4 Discussion de l'expérience 2.2 : Impact de la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal ventromédian sur le reconditionnement 234

6.4.4 Expérience 2.3 : impact de la stimulation à haute fréquence du CPFm sur la retraumatisation sans extinction préalable 239

6.4.4.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles 239

6.4.4.2 Méthode spécifique à l'expérience 2.1 240

6.4.4.3 Résultats 243

6.4.4.4 Discussion de l'expérience 2.3 249

CHAPITRE 7. EXPERIMENTATION CHEZ L'HUMAIN : IDENTIFICATION DE MARQUEURS DE LA RECHUTE PSYCHOTRAUMATIQUE 254

7.1 OBJECTIFS ET HYPOTHESES 254

7.2 ETUDE 3 : EXPERIENCE TRAUMATIQUE ET ANXIETE : MODULATEURS DES BIAIS ATTENTIONNELS CHEZ DES SUJETS « CONTROLES » 255

7.2.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles 255

7.2.2 Méthodologie 256

7.2.2.1 Procédure 256

7.2.2.2 Les participants 260

7.2.2.3 Méthodologie et hypothèses statistiques 261

7.2.3 Résultats 264

7.2.3.1 Variables démographiques et cliniques 264

7.2.3.2 Pourcentage d'erreur 267

7.2.3.3 Temps de réponse 270

7.2.4 Discussion de l'étude 3 273

7.3 *ETUDE 4 : LE RISQUE DE RECHUTE DE L'ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE : IDENTIFICATION DE MARQUEURS CLINIQUES, NEUROPSYCHOLOGIQUES ET PSYCHOPHYSIOLOGIQUES* 278

7.3.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles 279

7.3.2 Méthodologie Générale 280

7.3.2.1 Les participants 280

7.3.2.2 Procédure 281

7.3.2.3 Présentation des trois expériences 293

7.3.3 Prérequis pour l'étude 4 293

7.3.3.1 Les variables dépendantes 293

7.3.3.2 Hypothèses statistiques 295

7.3.3.3 Résultats 297

7.3.4 Expérience 4.1 : Extinction et rappel de l'extinction de la peur conditionnée, leurs relations avec des variables sociodémographiques et cliniques 307

7.3.4.1 Les participants 307

7.3.4.2 Les variables dépendantes 307

7.3.4.3 Résultats de l'expérience 4.1 309

7.3.4.4 Discussion de l'étude 4.1 320
7.3.5 Expérience 4.2 : Extinction et rappel de l'extinction de la peur conditionnée, et leurs relations avec les fonctions attentionnelles *326*
7.3.5.1 Les participants 326
7.3.5.2 Les variables dépendantes 327
7.3.5.3 Résultats de l'expérience 4.2 327
7.3.5.4 Discussion de l'étude 4.2 335
7.3.6 Expérience 4.3 : Extinction et rappel de l'extinction de la peur conditionnée, leurs relations avec les fonctions d'inhibition *341*
7.3.6.1 Méthode 341
7.3.6.2 Résultats de l'expérience 4.3 344
7.3.6.3 Discussion de l'étude 4.3 353
7.3.7 Analyse intégrée des résultats préliminaires de l'étude 4 : caractérisation de profils *356*
7.3.7.1 Profils pour l'extinction 357
7.3.7.2 Profils pour le rappel de l'extinction 359
7.3.7.3 Discussion de l'analyse intégrée de l'étude 4 363
CHAPITRE 8. DISCUSSION GENERALE 365
ANNEXES 430
CHAPITRE 9. ANNEXES 430

Liste des figures

Figure 1 : Proposition d'évolution des trajectoires possibles d'un individu après un évènement. Vert : évolution positive ; Rouge : évolution négative ; Soulignés : profils prototypiques selon Bonanno (2008). Les flèches en pointillé représentent les évolutions « spontanées » de la pathologie. 6

Figure 2: Jovanovic & Ressler (2010) : modélisation des interactions génétiques, neurobiologiques et environnementales conduisant à l'ESPT. 24

Figure 3: Les voies de la peur. D'après Purves (2005). 27

Figure 4 : l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien et les rétroactions des glucocorticoïdes. CPF, CRF, CRH et ACTH correspondent respectivement au cortex préfrontal, à l'hormone corticotrope, à la « corticotropin-releasing hormone », et à l'hormone adrénocorticotrope. Les « + » représentent les voies excitatrices et les « - » les voies inhibitrices. 30

Figure 5 : Vue schématique dans le temps de notre conception des trajectoires de l'évènement au psychotraumatisme. Vers le psychotraumatisme en rouge ; vers une évolution positive en vert ; Souligné : profil prototypique selon Bonanno (2008).....33

Figure 6 : Modèle de vulnérabilité selon Morris et Rao (2013). Preexisting risk factors : facteurs de risques préexistants ; genetic : génétiques ; neurobiology ; prior trauma : traumatisme précédent ; personality : personnalité ; trauma exposure : exposition trauamtique ; stress reactivity : réactivité au stress ; HPA : axe hypothallamo-hypophyso-surrénalien ; Modérators : Modérateurs ; developmental timing : temps développemental ; type of trauma : type de trauma ; gender / sex : genre / sexe ; comorbid disorder ; troubles comorbides.....36

Figure 7 : Régions cérébrales altérées d'un point de vue fonctionnel et structural dans l'ESPT adapté de Rao et collaborateurs (Rao et al., 2009). Ces trois structures répondent différemment au système d'alarme et régulent différemment, en le stimulant (+) ou en l'inhibant (-), l'axe du stress HHS. 43

Figure 8 : Régions cérébrales impliquées dans le rappel en mémoire autobiographique (Cabeza & St Jacques, 2007).....52

Figure 9 : Schéma simplifié du conditionnement pavlovien : l'association du stimulus conditionnel (Conditioned Stimulus : CS) et du stimulus inconditionnel (Unconditioned Stimulus : US) entraine la réponse inconditionnelle (Unconditioned Response : UR). Après avoir associé l'US et le CS, la seule présentation du CS entraînera la réponse conditionnée (Conditioned Response : CR), correspondant à l'UR. 58

Figure 10 : Effets du stress sur le cerveau, adapté de Bremner (2006) : dérégulation à long terme du système sympathique et de l'axe du stress et aires cérébrales affectées par un traumatisme. Les flèches représentent les circuits principalement mis en jeux. 70

Figure 11 : Modèle de développement de l'ESPT d'après Jovanovic et Ressler (2010).....82

Figure 12: Trajectoires possibles de l'évènement à la prise en charge. Vers le psychotraumatisme en rouge ; Vers une évolution positive en vert ; Italique : profils prototypiques selon Bonanno (2008).....84

Figure 13 : Les trois phases d'un protocole expérimental permettant l'étude de l'extinction de la peur conditionnée. CS+ : stimulus conditionné ; CS- stimulus neutre ; US : Stimulus inconditionnel. La flèche représente le décours temporel. 100

Figure 14 : Structures homologues chez le rongeur (à gauche) et chez l'humain (à droite) modulant l'extinction de la peur conditionnée. D'après (Milad & Quirk, 2012). Les structures en rouge (cortex prélimbique des rongeurs (PL) et le cortex cingulaire antérieur dorsal chez l'humain (dACC) renforcent l'expression de la peur et s'opposent à l'extinction. Le cortex infralimbique des rongeurs (IL) et le cortex préfrontal ventromédian de l'humain (vmPFC), en vert, inhibent l'expression de la peur et promeuvent l'extinction. 103

Figure 15 : Trajectoires possibles après un évènement. Vers le psychotraumatisme en rouge ; Vers une évolution positive en vert ; Flèches en pointillés : possibles évolutions sans intervention thérapeutique ; Italique : profils prototypiques selon Bonanno (2008) 112

Figure 16 : Figure tirée de Rothbaum, Astin et Marsteller (2005) présentant le score total à la CAPS et à l'IES en prétraitement, post traitement et à six mois de suivi selon le traitement. « PE » : exposition prolongée ; « Wait » : liste d'attente. 119

Figure 17 : Les quatre principaux mécanismes du retour de la peur, d'après Boschen et collaborateurs (2009). CS : stimulus conditionné ; US : Stimulus inconditionnel ; Context : contexte. 127

Figure 18 : Photographie du poste expérimental utilisé pour les études électrophysiologiques (études 1 et 2). Les cages rondes et transparentes correspondent au contexte expérimental A. 145

Figure 19 : Résultats de la pré-expérience 1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les présentations successives du son. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard à la moyenne. FC : Conditionnement de la peur. SCP : Procédure de sub-conditionnement. FE : session d'extinction ; d : début ; f : fin ; Test : test de rétention de l'extinction. FC-NPSC : Groupe avec conditionnement de la peur et pas de procédure de sub-conditionnement ; FC-PSC : Groupe avec conditionnement de la peur et procédure de sub-conditionnement ; NFC-PSC : Groupe sans conditionnement de la peur et procédure de sub-conditionnement D'après Zheng et collaborateurs (2013). 156

Figure 20 : Résultats de la pré-expérience 2. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les présentations successives du son. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard à la moyenne. FC : Conditionnement de la peur. Acute Stress : Stress aigu. FE : session d'extinction ; d : début ; f : fin ; Test : test de rétention de l'extinction. NI-NSA : Groupe sans injection et sans stress aigu ; IS-SA : Groupe avec injection de solution saline et stress aigu ; IF-SA : Groupe avec injection de fluoxétine et sans stress aigu. D'après (Deschaux et al., 2013). 162

Figure 21 : synthèse du protocole expérimental de l'expérience 1.1. CTX : contexte; a : matin ; b : après midi. 166

Figure 22 : Résultats de l'expérience 1.1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. ** : différence significative à p<

.01 sur le temps d'immobilisation moyen pendant la présentation sonore. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. FE1-deb : début de la première session d'extinction ; FE2-fin : fin de la deuxième session d'extinction ; RT : test de rappel de l'extinction. NS-NPSC : Groupe sans stimulation et sans procédure de sub-conditionnement ; NS-PSC : Groupe sans stimulation avec procédure de sub-conditionnement. 171

Figure 23 : Résultats de l'expérience 1.1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions d'extinction. FE1d : Extinction 1 début ; FE2f : Extinction 2 fin. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. NS-NPSC : Groupe sans stimulation et sans procédure de sub-conditionnement ; NS-PSC : Groupe sans stimulation et avec procédure de sub-conditionnement ; STBF-PSC : Groupe avec stimulation à très basse fréquence et procédure de sub-conditionnement ; SHF-PSC : Groupe avec stimulation haute fréquence et procédure de sub-conditionnement. 172

Figure 24 : Résultats de l'expérience 1.1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les présentations du son lors du test de rétention (Ret). Les barres d'erreur représentent l'écart-type. * : différence significative à p < .05. NS-NPSC : Groupe sans stimulation et sans procédure de sub-conditionnement ; NS-PSC : Groupe sans stimulation et avec procédure de sub-conditionnement ; STBF-PSC : Groupe avec stimulation à très basse fréquence ; SHF-PSC : Groupe avec stimulation à haute fréquence et procédure de sub-conditionnement. 174

Figure 25 : synthèse du protocole expérimental de l'expérience 1.2. CTX : contexte; a : matin ; b : après midi. 182

Figure 26 : Résultats de l'expérience 1.2. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. * : différence significative à p < .001. FE1-deb : début de la première session d'extinction ; FE2-fin : fin de la deuxième session d'extinction ; RT : test de rappel de l'extinction. NS-NSA : Groupe sans stimulation et sans stress aigu ; NS-AS : Groupe sans stimulation et avec stress aigu. 187**

Figure 27 : Résultats de l'expérience 1.2. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. FE1d : Extinction 1 début ; FE2f : Extinction 2 fin. NS-NSA : Groupe sans stimulation et sans stress aigu ; NS-SA : Groupe sans stimulation et avec stress aigu ; STBF-SA : Groupe avec stimulation à très basse fréquence et stress aigu ; SHF-SA : Groupe avec stimulation haute fréquence et stress aigu. 188

Figure 28 : Résultats de l'expérience 1.2. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les présentations du son lors du test de rétention (Ret). Les barres d'erreur représentent l'écart-type. * : différence significative à p < .05. NS-NSA : Groupe sans stimulation et sans stress aigu ; NS-SA : Groupe sans stimulation et avec stress aigu ; STBF-SA : Groupe avec stimulation à très basse fréquence et stress aigu ; SHF-SA : Groupe avec stimulation à haute fréquence et stress aigu. 190

Figure 29 : labyrinthe en Y modifié. A : vue du centre du labyrinthe non éclairé avec accès au bras fermé ; B : vue du centre du labyrinthe éclairé avec la trappe d'accès au bras sombre ouverte ; C : vue d'ensemble du matériel comportemental avec la trappe d'accès au bras obscur en train de se refermer. 196

Figure 30: représentation graphique des réponses évoquées dans la voie CPFvm-SL. A) Différence d'amplitude entre le signal avant (noir) et après la SHF (vert) ; B) Similarité de la réponse électrophysiologique entre avant (noir) et après (gris) une non stimulation. 203

Figure 31 : Résultats de l'expérience 2.1. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. * : différence significative à p < .001. PreC1 : session avant conditionnement ; PostC1 : session après conditionnement. FC : Groupe avec conditionnement ; NFC : Groupe sans conditionnement. .. 205**

Figure 32 : Résultats de l'expérience 2.1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. * : différence significative à p < .001. PreC1 : session avant conditionnement ; PostC1 : session après conditionnement. FC : Groupe avec conditionnement ; NFC : Groupe sans conditionnement. 208**

Figure 33 : Résultats de l'expérience 2.1. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les groupes expérimentaux. PreC1 : session avant conditionnement ; PostC1 : session après conditionnement. FC : Groupe avec conditionnement ; NFC : Groupe sans conditionnement ; SHF : groupe avec la stimulation à haute fréquence ; NSHF : groupe sans la stimulation à haute fréquence. 212

Figure 34 : Synthèse du protocole expérimental de l'expérience 2.2 220

Figure 35 : Résultats de l'expérience 2.2. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. * : différence significative à p < .001. PreC1 : Session avant conditionnement 1; PreE1 : Session avant extinction 1 ; PreE2 : Session avant conditionnement 2 ; PostE2 : Session après extinction 2. FAE : Groupe Fort Apprentissage de l'Evitement ; fAE : Groupe faible Apprentissage de l'Evitement. 225**

Figure 36: Résultats de l'expérience 2.2. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. * : différence significative à p < .001. ** : différence significative à p < .01. PreC1 : Session avant conditionnement 1; PreE1 : Session avant extinction 1 ; PreE2 : Session avant conditionnement 2 ; PostE2 : Session après extinction 2 ; PreC2 : Session avant conditionnement 2 ; PreRE1 : Session avant ré-extinction ; PreRE2 : Session avant ré-extinction 2 ; PostRE2 : Session après ré-extinction 2. fAE-NSHF : Groupe faible Apprentissage de l'Evitement sans stimulation à haute fréquence ; fAE-SHF : Groupe faible Apprentissage de l'évitement avec stimulation à haute fréquence ; FAE-NSHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Evitement sans stimulation à haute fréquence ; FAE-SHF : Groupe Fort apprentissage de l'évitement avec stimulation à haute fréquence. 227**

Figure 37 : Résultats de l'expérience 2.2 sur l'ensemble de l'effectif (n=36). L'axe des ordonnées représente le temps d'immobilisation en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les

barres d'erreur représentent les écarts-types. ** : différence significative à p < .01. PreC1 : Session avant conditionnement 1 ; PostC1 : Session après conditionnement 1 ; E1 : Extinction 1 ; E2 : Extinction 2 ; PostC2 : Session post conditionnement 2 ; RE1 : Session de ré-extinction 1 ; Session de ré-extinction 2. 231

Figure 38 : Résultats de l'expérience 2.2. L'axe des ordonnées représente le temps d'immobilisation en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. * : différence significative à p < .05. PreC1 : Session avant conditionnement 1 ; PostC1 : Session après conditionnement 1 ; E1 : Extinction 1 ; E2 : Extinction 2 ; PostC2 : Session post conditionnement 2 ; RE1 : Session de ré-extinction 1 ; Session de ré-extinction 2. fAE-NSHF : Groupe faible Apprentissage de l'Evitement sans stimulation à haute fréquence ; fAE-SHF : Groupe faible Apprentissage de l'Evitement avec stimulation haute fréquence ; FAE-NSHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Evitement sans la stimulation à haute fréquence ; FAE-SHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Evitement avec stimulation à haute fréquence. 233

Figure 39 : synthèse du protocole expérimental de l'expérience 2.3. 241

Figure 40 : Résultats de l'expérience 2.3. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. ** : différence significative à p < .01. PreC1 : Session avant conditionnement 1 ; PreC2 : Session avant conditionnement 2 ; PreE1 : Session avant extinction 1 ; PreE2 ; Session avant extinction 2. FAE : Groupe Fort Apprentissage de l'Extinction ; fAE : Groupe faible Apprentissage de l'Extinction. 243

Figure 41 : Résultats de l'expérience 2.3. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. ** : différence significative à p < .01. PreC1 : Session avant conditionnement 1; PreC2 : Session avant conditionnement 2 ; PreE1 : Session avant extinction 1 ; PreE2 : Session avant extinction 2. fAE-NSHF : Groupe faible Apprentissage de l'Extinction sans stimulation à haute 244

Figure 42 : Résultats de l'expérience 2.3. L'axe des ordonnées représente le temps d'immobilisation en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. * : différence significative à p < .05. PreC1 : Session avant conditionnement 1 ; PostC1 : Session après conditionnement 1 ; PreC2 : Session avant conditionnement 2 ; PostC2 : Session après conditionnement 2 ; E1 : Session d'extinction 1. fAE-NSHF : Groupe faible Apprentissage de l'Extinction sans stimulation à haute fréquence ; fAE-SHF : Groupe faible Apprentissage de l'Extinction avec stimulation à haute fréquence ; FAE-NSHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Extinction sans stimulation à haute fréquence ; FAE-SHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Extinction avec stimulation haute fréquence. 247

Figure 43 : Illustration de la procédure expérimentale de la tâche de RVDL pour deux conditions expérimentales. A) condition de facilitation ; B) Condition de désengagement. La flèche indique la bonne réponse 259

Figure 44 : Les conditions expérimentales de la tâche de RVDL. FA : condition de facilitation ; DES : condition de désengagement ; case claire : condition neutre, non pertinente pour nos hypothèses. 260

Figure 45 : Effet d'interaction de second ordre significatif des facteurs Groupe, Condition et Type de mot sur les pourcentages d'erreurs. La significativité des comparaisons renvoie aux analyses par groupe, mettant en évidence l'effet de la condition. * : p<.05 ; ** : p<.01 ; *** : p<.001. 269

Figure 46 : Temps de réponse à la tâche de RVDL en fonction des facteurs Groupe, Condition et Type de mot. La significativité des comparaisons renvoie aux analyses par groupe de l'effet de condition pour les valences. * : p<.05 ; ** : p<.01 ; *** : p<.001. 272

Figure 47 : ligne temporelle de l'étude 4. 282

Figure 48 : Pourcentage d'immobilisation lors d'une session de conditionnement et d'extinction en réponse au son : mise en évidence de l'existence de 3 profils. D'après les figures 1 et 2 de Galatzer-Levy et collaborateurs (2013). Pourcentage d'immobilisation pour 58 animaux analysés ensembles (A) ou en trois classes (B) en réponse aux présentations du son. Rapid extinction : Extinction rapide ; slow extinction : extinction lente ; failure to extinguish : résistance à l'extinction. (Pourcentage par profil). ..... Erreur ! Signet non défini.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence de l'exposition traumatogène dans la population générale. (CIDI2000 : Composite International Diagnostic Interview : Entretien de diagnostic international). 11

Tableau 2 : Structures cérébrales principales impliquées dans les troubles mnésiques dans l'ESPT. D'après Elzinga & Bremner (2002). ↑ : augmentation ; ↓ : diminution. 48

Tableau 3 : Résumé des principales altérations observées chez les patients ESPT : du système neurobiologique supposé sous-tendre les difficultés cliniques aux classes de médicament principalement utilisées dans l'ESPT. D'après (Friedman, Davidson, & Stein, 2009). Les exemples de molécule ont été choisis arbitrairement. ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine ; IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase. 88

Tableau 4 : Pourcentage de rechute estimé en fonction des données fournies dans les articles. BEP : psychothérapie éclectique brève ; CTT : thérapie cognitive pour traumatisme ; CPT : thérapie du traitement cognitif. 117

Tableau 5 : Synthèse des moyennnes (m) et éccarts-types du pourcentage d'immobilisation lors des trois sessions expérimentales. NS-NPSC : groupe sans stimulation et sans procédure de sub conditionement (PSC) ; STBF – PSC : groupe avec stimulation à très basse fréquence et PSC ; SHF-PSC : groupe avec stimulation haute fréquence et SCP. 175

Tableau 6 : Synthèse des moyennes (m) et écarts-types du pourcentage d'immobilisation pour chaque présentation du son lors du test de rétention de l'extinction (Ret). NS-NPSC : groupe sans stimulation et sans procédure de sub conditionement (PSC) ; STBF – PSC : groupe avec stimulation à très basse fréquence et PSC ; SHF-PSC : groupe avec stimulation haute fréquence et SCP. 176

Tableau 7 : Moyennes et écarts-types (ET) des pourcentages d'immobilisation pour l'expérience 1.2. 190

Tableau 8 : Moyenne et écarts-types des temps de latence des groupes FC (FC-SHF et FC-NSHF) et des groupes NFC (NFC-SHF et NFC-NSHF) en fonction de la session. PréC1 : mesure avant le conditionnement; postC1 : mesure après le conditionnement. 204

Tableau 9 : Mesure de latence initiale de référence, son écart-type (ET) et la valeur seuil : moyenne + 2 fois l'ET (m+2ET). 206

Tableau 10 : Synthèse des données démographiques et cliniques par groupe expérimental. Moyenne (m), écarts-types (ET) et test de comparaison statistique ; dl : degrés de liberté ; eff : effet ; err : erreur. Effet significatif si *p* <.05. 266

Tableau 11 : Pourcentage d'erreur moyen (m) et écart-type (ET) par groupe expérimental en fonction des facteurs conditions (désengagement et facilitation) et type de mot (neutre, aversif et relié au traumatisme). 267

Tableau 12 : Synthèse des temps de réponse moyens (m) et écart-type (ET) par groupe et par condition expérimentale. 270

Tableau 13 : Synthèse des variables dépendantes (VD) utilisées pour la validation des prérequis de l'étude 4. SD : sociodémographique. 294

Tableau 14 : Synthèse des résultats de l'effet du facteur Stimulus Image pour l'acquisition du conditionnement de la peur sur chaque variable dépendante. CC : conductance cutanée ; RC : rythme cardiaque ; BPM : battements par minute ; TR : temps de réaction..... 299

Tableau 15 : Synthèse des résultats de l'effet du facteur Stimulus Image sur chaque variable dépendante lors de la session d'extinction de la peur pour les variables. CC : conductance cutanée ; RC : rythme cardiaque ; BPM : battements par minute ; TR : temps de réaction..... 301

Tableau 16 : Synthèse des résultats de l'effet du facteur Stimulus Image sur chaque variable dépendante lors de la session d'entrainement. CC : conductance cutanée ; RC : rythme cardiaque ; BPM : battements par minute ; TR : temps de réaction. 303

Tableau 17 : Synthèse des données démographiques et cliniques pour chaque groupe expérimental. ET : écart-type. Les résultats significatifs avec comme seuil *p*<.05 des Tests H de Kruskall-Wallis ou Tests de Chi² (χ^2) sont en rouge. 305

Tableau 18 : Synthèse des variables dépendantes (VD) utilisées pour la validation des prérequis de l'étude 4. 308

Tableau 19 : Coéfficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson n (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) pour l'expérience 4.1. Réponse électrodermale (RED), pendant l'extinction de la peur conditionnée (en grisé), et son rappel (en clair) et mesures cliniques, sociodémographiques (SocioD) et cognitives. FEfin : fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. 312

Tableau 20 : Coéfficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson n (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) et des tendances à la corrélation (en bleu) pour l'expérience 4.1. Pourcentage de pari « oui », pendant l'extinction (en grisé) et le rappel (en clair), et mesures cliniques, sociodémographiques (SocioD) et cognitives. FEfin : fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel..... 315

Tableau 21 : Coéfficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) pour l'expérience 4.1. Temps de réponse (TR), lors de l'extinction (en grisé) et du rappel (en clair) ,et mesures cliniques, sociodémographiques (SocioD) et cognitives. FEfin : fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. 317

Tableau 22 : Coéfficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) entre le pourcentage d'erreur à la tâche RVDL et les mesures de l'extinction de la peur conditionnée (cases grisées) et son rappel. FEfin (cases claires) : fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. Des : condition de désengagement ; fac : condition de facilitation. Neutre, aversifs et reliés : valence des mots..... 330

Tableau 23 : Coefficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) entre le temps de réponse à la tâche RVDL et les mesures de l'extinction de la peur conditionnée (cases grisées) et son rappel. FEfin (cases claires) : fin de la session d'extinction ;

RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. Des : condition de désengagement ; fac : condition de facilitation. Neutre, aversifs et reliés : valence des mots..... 334

Tableau 24 : Synthèse des statistiques descriptives pour la tâche d'inhibition. Les temps de réponse (TR) sont exprimés en millisecondes. 345

Tableau 25 : Synthèse des corrélations significatives (rouge) et tendances à la corrélation (bleu) entre l'exactitude (%BR) à la tâche d'inhibition et aux mesures de l'extinction (grisé) et de rappel de l'extinction (claires). fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. C : colère ; P : peur ; J : joie. RED : réponse électrodermale. 346

Tableau 26 : Synthèse des corrélations significatives (rouge) et tendances à la corrélation (bleu) entre les temps de réponse (TR) à la tâche d'inhibition et aux mesures de l'extinction (grisé) et de rappel de l'extinction (claires). fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. C : colère ; P : peur ; J : joie. RED : réponse électrodermale. 350

Tableau 27 : Sens des corrélations significatives (rouge), et des tendances à la corrélation (bleu) lors de l'analyse de synthèse de l'expérience 4. 360

Introduction

On peut dire d'un certain nombre de « processus » et de phénomènes qu'ils sont universels, qu'ils existent de tout temps, et qu'à ce titre, il est fondamental de les étudier. C'est le cas du psychotraumatisme, mais peut-être ne mesure-t-on pas à quel point.

Au commencement du monde, était l'évolution des espèces et son mécanisme majeur qu'est l'adaptation. Quelle que soit l'espèce, il a fallu de tout temps faire face à l'adversité et tenter de survivre dans un environnement hostile. En termes d'environnement hostile, on pourra par exemple penser aux variations climatiques ou encore aux menaces liées aux prédateurs. Ainsi, à son échelle, chaque espèce vivante fait face à des évènements menaçants pour sa survie et doit vivre avec le danger environnant. Les espèces qui vivent en harmonie et ne sont jamais menacées par leur environnement font figure d'exceptions. Face à un stimulus, il est « normal » de réagir. Cela fait donc partie de la vie d'être exposé à des évènements traumatogènes et ce, quelles que soient les espèces.

Il est vrai que l'on pourrait croire que l'humain a réussi à dompter son environnement afin qu'il ne soit plus hostile à sa survie. Cependant, même dans nos sociétés occidentales protégées, il faut faire face à des évènements qui peuvent avoir des conséquences. Quel évènement faut-il vivre pour développer des difficultés psychologiques ? Il semble que ce soit tout à fait relatif : un accident, une agression, une catastrophe naturelle, un décès, être harcelé au travail, etc. Nous revenons sur cette question dans le premier chapitre introductif de cette thèse, dans lequel nous suggérons que tout type d'évènement peut être potentiellement traumatique, ce qui met le psychotraumatisme à la porte de tous.

Sur qui un évènement traumatogène a-t-il des conséquences ? On sait aujourd'hui que le même évènement n'a que rarement exactement les mêmes conséquences sur les différentes personnes qui s'y sont confrontées. Les réactions sont toutes relatives et il est encore impossible aujourd'hui de prédire avec certitude qui va, ou ne va pas, développer des difficultés psychologiques envahissantes pouvant conduire à l'état de stress post traumatique. Nous savons également aujourd'hui qu'il ne suffit pas de vivre un évènement pour développer des symptômes psychotraumatiques. Etre le témoin d'un évènement peut également avoir des conséquences pathologiques. Ces premiers constats viennent appuyer l'idée selon laquelle

chacun serait potentiellement concerné par le risque de psychotraumatisme après avoir vécu un événement traumatogène.

Quelles sont les conséquences d'un évènement traumatogène ? Elles sont multiples et, en cas d'installation d'une pathologie chronique, envahissent souvent les sphères familiales, sociales et professionnelles. Les conséquences pour l'individu vont dépendre de sa capacité psychophysiologique à s'adapter. Le spectre de ces conséquences est très large en termes de diversité, d'intensité et de chronicité. L'entourage, comme toujours, va devoir à son tour s'adapter afin d'accompagner et de soutenir au mieux l'individu en difficulté. En plus des difficultés personnelles des patients, les conséquences sociales de cette pathologie constituent un vrai problème de santé publique, avec un coût socio-économique particulièrement élevé.

Après avoir été confronté à un évènement, il faut s'adapter et traiter le psychotraumatisme. Le meilleur traitement est le « traitement naturel », c'est-à-dire celui qui met en jeu les capacités de résilience de l'individu. Ces dernières permettent que « seulement » un peu moins de deux pourcents de la population française, à savoir plus de cent vingt mille personnes tout de même, soient en état de stress post traumatique chronique. Classiquement, les traitements des troubles psychotraumatiques sont psychothérapeutique et / ou pharmacologique. Grâce à la recherche, de nouvelles approches ont récemment pu être validées ou émerger. C'est le cas par exemple des prises en charge qui visent à modifier le fonctionnement cérébral de façon non invasive et localisée via différentes méthodes de stimulation. Ce type de traitement alternatif limiterait les effets secondaires sur le patient.

Les traitements que proposent les professionnels de la santé mentale sont globalement efficaces. Dans l'idéal, le traitement devra participer à l'adaptation et à l'évolution du patient face à l'évènement et à ses propres réactions. De plus, si les symptômes cliniques et physiologiques sont les mieux connus, l'état de stress post traumatique s'accompagne également de difficultés cognitives. Nous pensons que c'est la diminution de toutes ces difficultés qui peut conduire vers la rémission puis à la guérison. Nous mettons en exergue ici l'importance que nous accordons aux différentes dimensions du fonctionnement de l'individu : physiologique, cognitive et clinique. Historiquement dans la pratique, et principalement à cause de la variété et la complexité des symptômes ou encore de certains cloisonnements disciplinaires, ces types de difficultés sont considérés séparément.

Introduction générale

Quel que soit le traitement envisagé, s'il fonctionne, le grand défi reste sa persistance. Le phénomène de rechute psychotraumatique, se traduisant par le retour partiel ou complet des symptômes, est en effet régulièrement observé par les thérapeutes dont nous avons fait partie. Nous avons choisi d'axer notre réflexion et nos recherches sur ce phénomène qui, à ce jour reste largement insuffisamment étudié.

Nos travaux s'inscrivent dans le cadre résolument pluridisciplinaire que sont les neurosciences expérimentales. Afin d'approcher les mécanismes cérébraux sous-tendant la rechute psychotraumatique, nous avons travaillé sur le modèle expérimental du retour de la peur. Ce dernier a l'avantage de pouvoir être étudié tant chez le rongeur que chez l'humain. Notre travail de thèse a pour objectif de permettre l'étude de la prédiction et de la prévention du retour de la peur en relation avec le fonctionnement du cortex préfrontal.

Autrement dit, peut-on prédire chez l'humain et prévenir chez le rongeur le retour de la peur conditionnée ? Afin de répondre à ces interrogations, nous présentons dans ce document huit chapitres.

D'abord, nous faisons une revue de la littérature dans une partie théorique qui se divise en quatre chapitres, depuis la confrontation à un évènement jusqu'à la rechute psychotraumatique. Ainsi, dans le premier chapitre, nous nous interrogeons sur le type d'évènement que l'on peut rencontrer et le type de réaction que peut avoir l'organisme à ce moment-là. Il en découle que certaines réactions sont adaptées et d'autres non. Dans le second chapitre, nous décrivons les conséquences d'une réactivité non adaptée de l'organisme jusqu'à la chronicisation du trouble. Nous présentons notamment la diversité des difficultés rencontrées par les patients en état de stress post traumatique. La question du traitement est au cœur du troisième chapitre. Enfin, nous présentons les connaissances actuelles sur le phénomène de rechute psychotraumatique et sa modélisation expérimentale qu'est le retour de la peur.

Partant de la revue critique de ces données théoriques et empiriques, nous précisons notre problématique dans le cinquième chapitre : peut-on prédire et prévenir le retour de la peur conditionnée ? Quelle est la place du fonctionnement préfrontal dans ces phénomènes ?

Ces questions sont opérationnalisées dans quatre études exposées dans les chapitres six et sept.

Dans le sixième chapitre, nous étudions, chez le rat, l'implication du cortex préfrontal ventromédian à l'aide de trois protocoles différents. Chacune de ces procédures vise à entraîner le retour comportemental de la peur. Nous modifions, à l'aide de stimulations cérébrales, la plasticité du cortex préfrontal ventromédian afin d'étudier l'impact de sa potentialisation sur la prévention du retour de la peur éteinte.

Le septième chapitre présente nos travaux chez l'humain. Nous nous sommes intéressés à la possibilité de prédiction du déficit de l'extinction. Pour ce faire, nous avons, comme chez le rat, mis en place un protocole de conditionnement de la peur puis d'extinction. Puis, nous avons cherché à mettre au jour des indices cognitifs du fonctionnement préfrontal et à mettre en relation des variables physiologiques, cognitives, cliniques et sociodémographiques avec la prédiction du déficit de rappel de l'extinction.

Enfin dans le chapitre huit, nous articulons les résultats de nos expériences en vue de les intégrer entre eux et de proposer des pistes de réflexions théoriques et appliquées.

Partie théorique

Cette introduction théorique est composée de quatre grandes parties. Elles correspondent aux possibilités d'évolution temporelle d'un individu qui dans un premier temps, rencontre un évènement (cf. 1.1) qui deviendra ou pas un évènement traumatique (cf. 1.2), qui impliquera ou pas un traitement (cf. 1.3). La fin de cette prise en charge sera ou ne sera pas suivis d'une rechute psychotraumatique (1.4). La Figure 1 illustre le découpage de nos chapitres d'introduction à l'aide de traits horizontaux en pointillés. Nous soulignons dès à présent que les connaissances accumulées pour chacune de ces parties sont particulièrement déséquilibrées. Les chercheurs se sont principalement intéressés au développement de la pathologie, aux raisons de sa chronicisation et à son traitement, alors que la question de la rechute n'a que récemment été posée.

Figure 1 : Proposition d'évolution des trajectoires possibles d'un individu après un évènement. Vert : évolution positive ; Rouge : évolution négative ; Soulignés : profils prototypiques selon Bonanno (2008). Les flèches en pointillé représentent les évolutions « spontanées » de la pathologie.

Chapitre 1. Vivre un évènement

1.1 Qu'est-ce qu'un évènement ?

Le Larousse en ligne propose trois définitions pour le mot évènement : « Tout ce qui se produit, arrive ou apparait » ; « Fait, d'une importance particulière » ; « Fait marquant de l'actualité ». Ces trois définitions font ressortir l'importance du jugement que peuvent porter l'humain ou les médias sur quelque chose de nouveau. Un évènement est quelque chose qui peut être observé et rapporté par de nombreuses personnes. La notion d'évènement apparait d'emblée comme difficile à définir et continue d'interroger les chercheurs. Au-delà de son caractère imprévisible et qui sort de l'ordinaire, il semblerait que chacun puisse définir ce qu'est un évènement pour lui. En tant que tel, l'évènement est un objet des sciences humaines et sociales. Ainsi, les historiens, les sociologues, les philosophes, comme les anthropologues se sont posé la question de l'évènement et de sa définition au-delà de son étymologie (du latin *evenire* : advenir). Les notions de nouveauté, de réorganisation, de surprise et de rupture sont le plus souvent évoquées par les anthropologues. Par exemple, Bensa et Fassin (Bensa & Fassin, 2002) vont jusqu'à suggérer que lors d'un évènement, « l'évidence habituelle de la compréhension est suspendue ». Il serait donc question d'un brutal changement de paradigme impliquant une nécessaire adaptation à l'imprévisible. Ces réflexions nous amènent à la frontière où se retrouvent l'anthropologie et la psychologie cognitive et sociale : entre compréhension et représentation, en postulant l'existence de plusieurs types d'évènements. Pour Marc Augé (2011), « la maladie c'est l'évènement par excellence » et tout évènement fait peur. Le Larousse en ligne propose également une définition de l'évènement en psychologie : « Tout ce qui est capable de modifier la réalité interne d'un sujet (fait extérieur, représentation, etc.) ».

Notre travail de recherche se situe à l'interface des sciences de l'Homme et de la société et des neurosciences. Ainsi, nous envisageons que tout évènement entraîne une « modification de la réalité interne d'un sujet » en induisant une réorganisation de ses circuits neuronaux. Nous reviendrons en détails sur les modifications fonctionnelles et structurelles que peuvent entrainer certains types d'évènements dans la section ' Les systèmes biologiques face à un évènement du présent chapitre (cf. page 24) et dans la section 'Neurobiologie de l'ESPT' du second chapitre (cf. page70). Nous allons cibler au cours de notre travail les évènements

pouvant avoir des conséquences psychopathologiques psychotraumatiques. Dans la littérature française sur le psychotraumatisme, un évènement traumatogène est un évènement qui est potentiellement traumatisant, c'est-à-dire, pouvant induire un psychotraumatisme (Prieto & Rouillon, 2005). Nous appellerons aussi tout au long de ce document « évènement traumatogène » tout évènement doté de la possibilité de devenir traumatique. Cette possibilité est modulée par de nombreux facteurs individuels tel que le genre, l'âge, la personnalité, la culture, l'exposition antérieure à un autre évènement traumatogène, etc. Nous reviendrons sur ces définitions et cette possibilité de basculement, de l'évènement traumatogène à l'évènement traumatique, dans la section suivante. Nous verrons également que tout évènement peut être traumatogène pour un individu. De ce fait, il sera plus question de la perception individuelle que de la présence, ou même l'existence, d'une situation.

1.2 D'un évènement traumatogène à un évènement traumatique

Dans cette section, nous allons nous attacher à souligner les différentes conceptions de l'évènement traumatique. Après un bref historique, nous allons préciser la conception de l'évènement traumatique pour le manuel diagnostique des troubles mentaux. Cette dernière a particulièrement évolué avec les différentes éditions du manuel. Nous reviendrons sur les vulnérabilités individuelles qui peuvent en partie expliquer pourquoi un même évènement ne sera pas traumatique pour tout le monde.

1.2.1 Les conceptions de l'évènement traumatique

1.2.1.1 *Historiqu*e

Dans la *Revue Américaine des Sciences Médicales*, Da Costa (1871, cité par Adreasen, 2001) définit une condition qu'il nomme « cœur irritable ». Il décrit un de ses patients gravement brûlé, sans réels problèmes cardiaques mais avec une hypersensibilisation et une hyperactivité du système nerveux. La description de cet état physiologique semble être une des premières prenant en compte l'existence d'une difficulté physiologique induite par l'expérience d'un évènement que l'on nommera de traumatique que plus tard. C'est en effet

après la première guerre mondiale, que beaucoup de personnes sont revenues souffrant de ce qui a été nommé « névrose de guerre » ou « névrose traumatique » (Freud, 1919). La seconde guerre mondiale et les guerres de Corée, ou encore du Vietnam ont vu revenir un nombre important de vétérans avec ce type de trouble. Andreasen a surtout travaillé avec des grands brûlés. Elle a observé que ses patients revivaient fréquemment la catastrophe, sous forme de cauchemars, avaient des réactions de surprise exagérées, et étaient dans un état d' « engourdissement psychique ». Les symptômes étaient présents chez la plupart des hospitalisés, et perduraient quelques fois pendant des années. C'est pour le DSM III (1974) qu'Andreasen suggéra d'utiliser le nom descriptif d' « état de stress post traumatique » (ESPT), mettant ainsi l'accent sur la réaction de stress accompagnant l'évènement traumatique.

1.2.1.2 Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

L'évolution des conceptions de l'évènement traumatique a conduit à une grande variabilité des données épidémiologiques sur l'exposition à un évènement lors des trente dernières années. En effet, les études se basant sur la définition de l'évènement traumatique que propose le manuel diagnostique des troubles mentaux (DSM III, APA, 1980) ne considèrent que les évènements inhabituels, sortant de l'ordinaire, hors du commun, rares, exceptionnels. L'échelle Diagnostic Interview Schedule1 (DIS, Robins, Helzer, Croughan, & Ratcliff, 1981), particulièrement utilisée, ne propose que 3 types d'évènements traumatiques, ne prenant pas en compte des évènements traumatogènes comme le viol et conduisant ainsi à une sous-estimation de la prévalence d'exposition. Cette sous-estimation a participé à une méconnaissance de la pathologie notamment chez les professionnels de la santé mentale, qui ont mis du temps à concevoir que les militaires, les grands brulés, puis les victimes de viols pouvaient avoir les mêmes types de symptômes et donc la même pathologie. Il en va de même pour la conception des études se basant sur la version révisée du DSM-III (APA, 1987), qui demande si l'un des 11 évènements d'une liste a été rencontré. La conception de l'évènement

[1] Echelle d'entretien diagnostique

évoluera alors dans le DSM IV (APA, 1994) en insistant sur la subjectivité de la personne, la perception individuelle de menace afin d'en évaluer sa valeur traumatique. Ainsi, le praticien pourra définir que le patient aura été exposé à un évènement traumatique si les critères A1 et A2 du DSM IV ont été validés.

> *Critère A :*
>
> *« Le sujet a été exposé à un évènement traumatique dans lequel les deux éléments suivants étaient présents :*
>
> *A1 - Le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un évènement ou à des évènements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de graves blessures ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée ;*
>
> *A2 - La réaction du sujet à l'évènement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur. »*

Cette conceptualisation du critère A permettant d'inclure les évènements plus fréquents (comme la maladie), et impliquant la réponse subjective, anxieuse, de l'individu ne fait pas l'unanimité, certains chercheurs proposant même sa suppression pour la nouvelle version du DSM (Boals & Schuettler, 2009 ; Brewin, Lanius, Novac, Schnyder, & Galea, 2009 ; Karam et al., 2010). En effet, les cliniciens peuvent constater la présence de tous les symptômes d'un ESPT sans que le patient n'évoque les caractéristiques du critère A2. La définition de l'évènement dans la CIM-10 (2008) de l'Organisation Mondiale de la Santé met pour sa part l'accent sur le caractère stressant et exceptionnel : « un évènement stressant (de courte ou de longue durée), exceptionnellement menaçant ou catastrophique ». Dès 1996, Alexander (1996) suggère de ne pas considérer seulement les catastrophes majeures comme traumatiques mais également les traumas de la vie quotidienne, comme les accidents de voiture ou les agressions. Cette conception causale de l'ESPT, mettant l'accent sur une relation stimulus-réponse (l'évènement correspondant au critère A1 entraine une réaction immédiate correspondant au critère A2) qui sera vivement critiquée par Rubin et collaborateurs (Rubin, Berntsen, & Bohni, 2008) qui mettent l'accent sur les facteurs de prédisposition mnésique des individus. Nous reviendrons sur leurs propositions et modélisations de l'ESPT dans le chapitre suivant (page 75).

1.2.1.3 Exposition *à un évènement traumatogène*

Les études épidémiologiques portant sur l'état de stress post traumatique permettent de constater qu'entre 39.1% et 89.6% des individus vont devoir faire face à un évènement traumatogène au cours de leur vie (cf. Tableau 1). Ces différences de pourcentages d'exposition sont principalement imputables aux outils de mesure donc aux différentes évolutions de la définition de l'évènement traumatogène au fil des éditions du DSM.

Tableau 1 : Prévalence de l'exposition traumatogène dans la population générale. (CIDI2000 : Composite International Diagnostic Interview : Entretien de diagnostic international).

Etudes	Critère d'évaluation	Pourcentage d'exposition à au moins un évènement (vie entière)
Breslau, Davis, Andreski, & Peterson, 1991	DSM III-R ; liste de 11 catégories d'évènements	39.1 %
Zlotnick et al., 2006	DSM III-R ; liste de 11 catégories d'évènements	39.7 %
Kessler, Sonnega, Nelson, & Bromet, 1995a	DSM III-R ; liste de 11 catégories d'évènements	55.8%
Alonso et al., 2004	DSM IV ; CIDI 2000	63.6%
Norris, 1992	DSM III-R liste de 11 catégories d'évènements	69 %
Norris, Murphy, Baker, & Perilla, 2003	DSM IV ; liste de 10 évènements	75.3%
Naomi Breslau et al., 1998	DSM IV ; liste de 19 évènements	89.6 %

Si pour certaines études les chercheurs demandent aux participants de répondre à un questionnaire en pensant à l'évènement le plus stressant de leur vie (Solomon & Davidson, 1997), d'autres demandent aux participants de choisir parmi une liste de 10 à 30 évènements potentiellement traumatiques le pire qu'ils aient expérimenté (voir pour revue Norris & Hamblen, 2004), en plus de l'entretien clinique structuré pour le DSM en usage au moment de l'étude. L'étude rapportant un des plus grands pourcentages d'exposition à un évènement traumatique (89,6%) est celle de Breslau et collaborateurs (1998). Ces chercheurs ont en effet retenu comme évènement traumatique, en plus des critères du DSM IV, l'évènement rapporté

le plus fréquemment par les personnes interrogées (60% des 2181 personnes interrogées) : 'la mort soudaine d'un proche'. Cette dernière a été rapportée comme ayant été vécue par 60% des 2181 personnes interrogées. Ils précisent également que 38% des individus au sein de la population générale auront à faire face à une agression au cours de leur vie (Breslau et al., 1998). Typiquement, les évènements rapportés sont une situation de deuil, une catastrophe naturelle, un accident de la voie publique, une agression, du harcèlement ou encore des situations de guerre (Nutt & Ballenger, 2002). Les situations les plus communes étant dans l'étude de Breslau et al. (1991) un accident grave (9.4%), une agression physique (8.3%) ou voir quelqu'un gravement blessé (7.1%).

Si la majorité des études sur ce sujet ont été réalisées aux États-Unis, l'Europe a récemment mis en place une étude épidémiologique sur les maladies mentales : ESEMeD[1]. Cette étude effectuée en Belgique, en Allemagne, en Italie, aux Pays-Bas, en Espagne et en France montre que 67% des hommes et 60.5% des femmes vont être exposés au cours de leur vie à un évènement traumatogène (Alonso et al., 2004). Les données pour la France suggèrent que 23.5% des français entre 18 et 65 ans ont fait face à au moins un évènement traumatogène au cours de leur vie. Plus récemment encore, l'étude « Santé mentale en population générale », réalisée entre 1999 et 2003 auprès d'un échantillon de plus de 36 000 personnes en France métropolitaine fournit une estimation légèrement plus élevée de 30.2% (Vaiva et al., 2008). Une récente étude souligne le manque d'études épidémiologiques dans les pays en voie de développement, ce qui serait un frein à la compréhension de la prévalence des évènements traumatiques dans le cadre d'une approche transculturelle (Sotgiu, 2010). Ces études permettraient également d'expliciter l'aspect psycho-socio-culturel de la pathologie.

La définition de l'évènement traumatique est considérée comme le cœur de l'étiologie de la possible pathologie. Une étude souligne cependant qu'avec ou sans le fait de dénommer ou de classer les évènements, les données épidémiologiques sont les mêmes. De ce fait, il est possible de demander directement aux sujets de sélectionner le pire évènement qu'ils aient vécu (Naifeh & Elhai, 2010). C'est pourquoi lors de nos expérimentations chez l'humain,

[1] Pour "European Study of the Epidemiology of Mental Disorders", c'est à dire l'étude européenne de l'épidémiologie des troubles mentaux.

nous demanderons à tous nos participants de compléter un questionnaire proposant non seulement une liste d'évènements traumatogènes mais également une case « autre évènement traumatique» avec la possibilité pour les participants de le décrire.

Classiquement, les évènements traumatogènes peuvent se diviser en 3 grandes catégories : causés par la main de l'Homme (évènements délibérés, malveillants), les accidents causés par l'Homme (accidents, désastres technologiques, erreur technique) et les faits ou désastres naturels (catastrophe naturelle, attaque d'animaux, mort soudaine d'un proche). Les données épidémiologiques sur l'ESPT suggèrent que, même si la majorité les individus exposés ne va pas développer de trouble pathologique, certains évènements y conduiront plus régulièrement (Cf. 1.2.). Au-delà des caractéristiques de l'évènement, il semble que la possibilité qu'un évènement devienne traumatique dépendra surtout de l'expérience subjective que l'individu fait de cet évènement. Ainsi, il semble exister des facteurs de vulnérabilité et des facteurs de protection individuels.

1.2.2 Prédispositions et vulnérabilités

Un évènement traumatogène décrit quelque chose d'extrêmement stressant pour une personne en particulier. L'expérience traumatique réfère à la réaction subjective de la personne. Ainsi, pour les personnes « prédisposées », un évènement quelconque pourra induire une expérience traumatique et inversement, le plus sévère des évènements n'impliquera pas nécessairement la pathologie. Selon Herman (1997), un évènement traumatique l'est non pas parce qu'il apparait rarement, mais parce qu'il submerge les capacités d'adaptation ordinaire de l'individu. L'évènement au lieu d'être relégué dans le passé serait toujours présent et influencerait toujours le comportement des patients. La question de savoir pourquoi tout le monde ne réagit pas de la même manière à un même évènement a ouvert un champ de recherche particulièrement fructueux dans lequel les chercheurs ont émis l'hypothèse de l'existence de facteurs biologiques, psychologiques, sociologiques de vulnérabilité et/ou de protection. C'est ce que l'on appelle aussi la capacité

de résilience, c'est-à-dire la capacité à résister ou à se remettre très rapidement d'un évènement traumatique (voir Glantz & Johnson, 2002). Dans ce travail, nous proposons d'aborder ces questions sous l'angle temporel : quels sont ces facteurs avant l'évènement et lors de la période péritraumatique ?

1.2.2.1 Avant l'évènement

L'étude de la vulnérabilité permet la mise en place de la prévention primaire, c'est-à-dire de réduire les risques d'apparition de la pathologie. Ces études permettent donc de connaitre les facteurs de risques conduisant à la prédiction de la réaction de l'individu et par conséquent la possibilité pour un évènement de devenir traumatique. Ces facteurs de risque ou de protection sont des facteurs dits « pré-traumatiques », ils peuvent être cliniques, sociodémographiques, cognitifs ou biologiques...

1.2.2.1.1 Les antécédents

D'un point de vue clinique, les chercheurs ont mis en avant les antécédents de l'individu. Ainsi, il a été souligné, dès 1991, l'impact de l'histoire psychologique familial comme facteur de risque de développement de l'ESPT (Breslau, Davis, Andreski, & Peterson, 1991). Une méta-analyse sur les facteurs de risque de l'ESPT a été menée en 2000 par Brewin, Andrews et Valentine. Ils ont étudié cinq prédicteurs : l'âge, le genre, le statut socio-économique, le niveau d'éducation et l'ethnie. Leur analyse a démontré l'existence d'un rôle significatif pour chacun de ces prédicteurs. Alors que les femmes sont le moins souvent exposée à des évènements traumatogènes (Alonso et al., 2004; Darves-Bornoz et al., 2008), le genre féminin apparaît comme un des facteurs de risque les plus robustes. Les études s'accordent à dire que la prévalence de l'ESPT est deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Breslau et al., 1998; Kessler, Sonnega, Bromet, et al., 1995; Klein & Alexander, 2009 pour revue). Plus récemment en France, une étude a également mis l'accent sur le risque que représente le fait d'avoir de faibles revenus mensuels pour le développement de l'ESPT (Leray et al., 2011). Selon une seconde méta-analyse plus récente, les problèmes émotionnels,

d'anxiété, de personnalité (par exemple des scores extrêmes lors de l'attribution de causes, face à une évènement, à des facteurs internes ou externes à soi, i.e. internalité et externalité[1]) semblent également, exacerber ou réduire les symptômes de l'ESPT (Ozer, Best, Lipsey, & Weiss, 2003). Ils sont interprétés comme facteurs de risque de développement de la pathologie. Ces résultats sont renforcés par de récentes découvertes effectuées par des chercheurs en neurobiologie et en génétique (cf. section « Les modèles d'installation et de chronicisation », page 75).

1.2.2.1.2 L'histoire de vie

Ozer et collaborateurs (2003) ont également mis l'accent sur le rôle joué par le vécu d'une expérience traumatique antérieure (voir également, Irish et al., 2008) et donc la possibilité d'un effet cumulatif qui conduirait à augmenter l'impact d'un nouvel évènement même si ce dernier est de plus faible intensité que le précédent. Ces auteurs soulignent que quel que soit l'ancienneté de l'expérience traumatique antérieure (enfance ou âge adulte), cette dernière entraînerait une sensibilisation de l'individu par rapport à une occurrence ultérieure et serait donc à l'origine d'une vulnérabilité. Cependant, d'autres chercheurs affirment l'opposé : une exposition répétée à différents évènements stressants devrait avoir un effet d'inoculation graduelle du stress. Il s'agit d'une d'habituation progressive, autrement dit d'une vaccination, de l'individu à la répétition d'un évènement. Dès 1941, Vernon (cité par Brunet, 1996) indique que « les londoniens s'étaient habitués au bombardement de leur ville ». Le débat est encore ouvert et nécessite de nouveaux travaux afin d'obtenir plus de précisions sur le niveau ou le nombre d'expositions antérieures, ou encore le temps écoulé entre les différents évènements (Brunet, 1996). En effet, les études soutenant l'hypothèse de l'inoculation ou celle de la vulnérabilité, ont toujours des caractéristiques spécifiques, ce qui en rend les conclusions difficilement généralisables. Parmi les pistes de recherche visant à comprendre

[1] L'internalité et l'externalité renvoient ici au lieu de contrôle (Locus Of Control : LOC) : variable générale de personnalité qui « concerne le degré de relation causale que les individus établissent entre leurs conduites et/ou leurs caractéristiques personnelles (traits, aptitudes, attitudes) et les renforcements positifs ou négatifs qu'ils reçoivent, c'est-à-dire ce qui leur arrive ou doit leur arriver dans la vie." [Dubois 2009, pp.10] Pour clarifier les notions d'attributions causales et de LOC, se référer au premier chapitre de l'ouvrage de Dubois (2009).

l'impact d'un évènement de vie antérieur dans la réaction à un nouvel évènement, les études génétiques conduisent à de nouvelles conceptualisations neurobiologiques (Skelton, Ressler, Norrholm, Jovanovic, & Bradley-Davino, 2012), essayant de définir d'autres facteurs de vulnérabilité à l'ESPT (Jovanovic & Ressler, 2010; Skelton et al., 2012). Par exemple, Yehuda et collaborateurs (Yehuda, Bell, Bierer, & Schmeidler, 2008; Yehuda & LeDoux, 2007) proposent l'existence d'une transmission intergénérationnelle du risque de développement de l'ESPT en émettant l'hypothèse de certaines modifications épigénétiques. Ces dernières se traduiraient par un faible niveau de cortisol et donc des changements dans le fonctionnement de l'axe hypothallamo-hypophyso-surrenalien (ou axe du stress, cf. section « Activer l'axe du stress », page 29) en réponse à un évènement stressant (Yehuda et al., 2010). Cependant, on sait également que le taux de cortisol circulant suit un rythme circadien et surtout qu'il est fortement dépendant du contexte plus ou moins stressant dans lequel évolue l'individu. Les enfants et petits-enfants de personnes ayant vécu les génocides de la seconde guerre mondiale ont certainement grandi dans un environnement particulier que l'on imagine volontiers comme ayant pu modifier leur fonctionnement neurobiologique. Les modifications génétiques induites par un vécu traumatique pendant l'enfance font également l'objet de recherches en mettant l'accent sur le phénomène de retraumatisation (King & Liberzon, 2012). Ainsi, un vécu traumatique antérieur pourrait également avoir des conséquences neurobiologiques conduisant à un risque supplémentaire de développer un ESPT à l'âge adulte.

Mineka et Oehlberg (2008) soulignent dans leur synthèse l'importance des caractères contrôlable ou incontrôlable et prévisible ou imprévisible des évènements antérieurs. Nous soulignons ici l'intérêt que peut avoir la recherche animale à ce sujet. En effet, contrôler les caractéristiques des évènements passés est beaucoup plus aisé chez l'animal. Les études ont permis de démontrer qu'un évènement stressant contrôlable protègerait face à un nouvel évènement stressant (Başoğlu et al., 1997) alors qu'un évènement stressant sur lequel l'animal n'a aucune prise serait un facteur de vulnérabilité, sensibilisant l'individu (Rau, Decola, & Fanselow, 2005).

La réponse à la question de la sensibilisation ou de l'habituation face à des évènements stressants chez l'humain dépendrait donc des caractéristiques de ces évènements et notamment des processus cognitifs qu'ils auront induits.

1.2.2.1.3 Les fonctions cognitives

Toujours au niveau neurobiologique, les études chez les jumeaux ont permis de mettre en évidence qu'un volume réduit de l'hippocampe cérébral, connu pour être impliquée dans les processus de mémorisation, serait un facteur de risque pour le développement de l'ESPT (Gilbertson et al., 2002). En effet, des études en neuroimagerie ont été effectuées au retour de la guerre du Vietnam chez des soldats ayant un jumeau monozygote qui n'était pas allé au combat. Ces études montrent que les vétérans ayant développé un ESPT avaient un hippocampe plus petit que les autres vétérans n'ayant pas développé un ESPT. Cependant, ces chercheurs ont aussi montré que les jumeaux de ces soldats ESPT qui n'étaient pas allés au combat, avaient eux aussi des volumes hippocampiques réduis, montrant ainsi que cette disposition anatomique constituait un facteur de vulnérabilité vis-à-vis du développement de l'ESPT et non une conséquence de la pathologie (Gilbertson et al., 2002). De façon complémentaire, les études en neuropsychologie ont permis de mettre en évidence que des difficultés mnésiques antérieures à l'évènement seraient également un facteur de risque de l'ESPT (Gilbertson et al., 2006, 2007; Vasterling & Brailey, 2005).

La notion de quotient intellectuel est souvent entendue par la population générale comme le reflet de l'intelligence. Or nous conviendrons dès à présent que la notion de quotient intellectuel est d'un intérêt limité. Nous préférons prendre en compte le fonctionnement cognitif. Dans nos travaux chez l'humain, nous nous sommes focalisé sur l'attention, le raisonnement ou encore le traitement visuospatial. Alors que relativement peu de travaux ont portés sur le lien entre quotient intellectuel (QI) et ESPT, il semblerait que ce diagnostic soit associé à un faible QI (Buckley, Blanchard, & Neill, 2000; Vasterling et al., 2002). Le faible QI, observé chez les vétérans comme chez une population civile ESPT, serait dû aux faibles scores pour la mémoire verbale (Gil, Calev, Greenberg, Kugelmass, & Lerer, 1990; Vasterling, Brailey, Constans, & Sutker, 1998). De plus, il existerait une corrélation négative

entre la sévérité des symptômes et les capacités intellectuelles (Macklin et al., 1998; McNally & Shin, 1995; Vasterling et al., 2002, 1998). Utilisant la même méthodologie que lors de leurs études anatomiques mettant en exergue le faible volume hippocampique comme facteur de risque de l'ESPT (cf. plus haut, l'étude avec les vétérans ESPT ou non et leurs jumeaux jamais exposés au combat), Gilbertson et collaborateurs ont également permis de mettre en évidence qu'un faible QI serait un facteur de prédisposition au développement de la pathologie (Gilbertson et al., 2006). Cette étude suggère également que, si les jumeaux exposés à un évènement traumatogène ont des scores similaires à ceux de leurs jumeaux non exposés, alors vivre un évènement n'influencerait pas les capacités intellectuelles. Pour Brewin, Andrews et Valentine (2000), un faible QI serait un des facteurs de risque du développement de la pathologie, les faibles capacités en mémoire de travail ne permettant pas d'inhiber les pensées intrusives relatives à l'évènement traumatique (Brewin & Smart, 2005). Sans entrainement, les capacités en mémoire de travail ne peuvent pas évoluer chez les adultes. Ainsi, ce qui est ici proposé comme facteur de risque laisse entrevoir la place que pourrait prendre la neuropsychologie dans la détection précoce ou la prévention de l'ESPT. Par ailleurs, les fonctions d'inhibition sont connues pour mettre en jeu le cortex frontal, qui est régulièrement montré comme hypoactif chez les patients ESPT (Etkin & Wager, 2007; Koenigs & Grafman, 2009; Rauch, Shin, & Phelps, 2006). Nous reviendrons sur les modifications cognitives chez les personnes ESPT lors du chapitre « Etre psychotraumatisé » (cf. page 42).

Dans leur ouvrage « Vulnerability to Psychopathology »[1], Ingram et Price ont appliqué la conception « diathèse-stress » à la psychopathologie (2010), cherchant à identifier les vulnérabilités qui mèneront au développement de difficultés psychologiques. Les vulnérabilités psychologiques y sont décrites comme stables (sans intervention d'un professionnel), endogènes, latentes (pas facilement observables) et susceptibles d'interagir, de se révéler, avec le stress. La conceptualisation de McKeever et Huff (2003), adaptée à

[1] « Les vulnérabilités aux psychopathologies ».

l'ESPT, suggère que ce soit la personne et les variables situationnelles qui caractérisent les différents facteurs de vulnérabilité et de protection de l'individu. Nous pouvons ainsi souligner que ces auteurs proposent que ce soit l'évènement, via le stress qu'il induit, qui soit l'activateur, le déclencheur de l'ESPT et que ce sont les différences de vulnérabilités individuelles qui contribueraient ou pas à son développement. Dans la continuité de ces travaux, Elwood et collaborateurs ont proposé l'existence de quatre facteurs de vulnérabilité cognitifs : un style d'attribution négatif, des ruminations, une sensibilité à l'anxiété et un style cognitif envisageant la menace latente en permanence (« looming cognitive style » ;(Elwood, Hahn, Olatunji & Williams, 2009).

Plus récemment, une équipe française a validé un inventaire des facteurs de résilience auprès d'adolescents (Békaert, Masclet, & Caron, 2012).Cet inventaire se base sur l'existence de facteurs de protection : familiaux, extra-familiaux et individuels. Les facteurs de protection individuels considérés dans cette étude, bien que réalisée dans un cadre restreint (pour les adolescents), ne sont pas sans rappeler les facteurs de vulnérabilité que nous venons de décrire. Bien que ces facteurs de protection ne soient pas la réciproque des facteurs de vulnérabilité, ils renvoient tout de même au sentiment d'autoefficacité et d'estime de soi, aux compétences sociales, à l'optimisme face à l'adversité, à l'autonomie et à l'adaptabilité au changement (Békaert et al., 2012).

D'un point de vu socio-cognitif, ce sont les schémas préexistants en mémoire qui seraient un facteur de vulnérabilité. En effet, selon la théorisation des « croyances fondamentales bouleversées » de Janoff-Bulman (1992), basée sur le rôle des croyances fondamentales face au monde, la pathologie est envisagée comme un problème d'ajustement après le traumatisme où il s'agit d'avoir une cohérence entre les croyances antérieures (en un monde juste par exemple) et l'évènement. La personne a le sentiment que l'évènement est irréel étant donné qu'elle pensait que son soi était suffisamment compétent pour agir, que le monde alentour était prévisible, ou que le monde devait combler ses besoins. Ainsi, plus le conflit entre les schémas cognitifs antérieurs de l'individu et le réel serait important, plus les difficultés

adaptatives seraient importantes. Les croyances fondamentales avant l'évènement seraient donc envisagées comme facteur de risque avant l'apparition de l'évènement traumatogène. Nous reviendrons sur ce modèle et ses limites dans le chapitre 3.

Dans d'autres études récentes, les chercheurs ont travaillé sur l'existence d'indices de la vulnérabilité à l'ESPT de façon prospective en travaillant avec des populations considérées à risque comme les policiers et les pompiers. Ainsi, la réactivité de jeunes policiers en formation à différents sons entraînant une réaction de sursaut et sous différents degrés de menace de chocs électriques a été mesurée sur la base de différents indices physiologiques (réponse électrodermale, rythme cardiaque, électromyogramme au niveau de la paupière) et psychologiques (réponse subjective de peur) par Pole et collaborateurs (2009). Au bout d'un an de service, les chercheurs ont mesuré la sévérité des symptômes d'ESPT. Ils ont pu mettre en évidence les rôles prédictifs de (1) la réaction subjective de peur de l'individu sous une faible menace, (2) de l'amplitude de la réponse électrodermale sous une forte menace et (3) de l'habituation de la réponse électrodermale. Ces mesures sont interprétées par les auteurs comme renvoyant à trois facteurs de vulnérabilité. Ainsi, l'hypersensibilité à un contexte menaçant, une réactivité importante du système nerveux sympathique lors d'une forte menace et le manque d'adaptation de ce même système à la répétition de stimuli aversifs, semblent pouvoir prédire la sévérité des symptômes de l'ESPT. Guthrie et Bryant (2006) ont, dans une étude similaire, étudié des pompiers en début de formation et deux ans après. Dans un premier temps, ils ont fait une rapide évaluation psychologique de façon à connaitre leur niveau d'anxiété et s'assurer que les participants n'avaient pas d'antécédents traumatiques, ni de dépression. Les participants ont ensuite été soumis à une procédure de conditionnement aversif et d'extinction. Ces auteurs ont pu mettre en évidence le lien existant entre des difficultés d'extinction de la peur conditionnée avant un traumatisme et la sévérité de l'ESPT après un évènement. Ces données s'inscrivent dans un courant de recherche visant à étudier les mécanismes de conditionnement de la peur, d'extinction et de rappel de cette extinction afin de mieux comprendre et mieux conceptualiser la neurobiologie de l'ESPT. Nous décrirons dans une prochaine section les détails de cette approche qui est une de celle avec laquelle nous travaillons dans nos études chez l'humain.

1.3 La période péritraumatique

La période péritraumatique est, comme son nom l'indique, toute la période « autour » de l'évènement. On parle également de période immédiate et post immédiate pendant laquelle la prévention secondaire peut avoir lieu en se focalisant sur le dépistage précoce de réactions traduisant une éventualité d'évolution défavorable vers l'ESPT. Les réactions émotionnelles et cognitives pendant l'évènement et pendant les 48 heures qui le suivent semblent être particulièrement importantes et pourraient prédire la sévérité des symptômes de l'ESPT à venir. Avant de décrire ces facteurs péritraumatiques, nous allons nous attacher à souligner les caractéristiques de l'évènement traumatogène. Sa nature et son intensité, nous allons le voir, semblent également pouvoir moduler l'apparition de la pathologie.

1.3.1 Le type d'évènement

Les taux de prévalence de l'ESPT sont assez différents selon l'évènement vécu par l'individu. Ainsi, un acte volontaire, interpersonnel, causé par la main de l'Homme entrainera plus souvent un ESPT qu'une catastrophe naturelle ou un accident de voiture ne peut le faire (Breslau, Chilcoat, Kessler, & Davis, 1999; Breslau et al., 1998). Jehel et collaborateurs ont également mis en évidence plus récemment que le type d'évènement (agression physique ou sexuelle individuelle vs. braquage) prédit fortement la sévérité des symptômes à 6 mois (Jehel, Paterniti, Brunet, Louville, & Guelfi, 2006).

1.3.2 Les réponses émotionnelles et cognitives

Nous avons vu dans un précédent paragraphe que la méta-analyse réalisée par Ozer, Best, Lipsey et Weiss (2003) a mis en évidence de nombreux prédicteurs de l'ESPT avant l'arrivée de l'évènement. Ces chercheurs ont également permis de mettre en évidence le rôle d'autres prédicteurs de l'ESPT au moment péritraumatique : la perception de menace sur sa propre vie lors du traumatisme (sévérité de l'évènement), le soutien social apporté après l'évènement, la

réponse émotionnelle péritraumatique et la dissociation péritraumatique (déréalisation, dépersonnalisation, expérience « hors du corps », altération de la perception du temps, de l'image du corps).

La gravité de la dissociation péritraumatique serait le facteur de risque le plus important. Sa valeur prédictive a également été mise en évidence dans une population française (Jehel et al., 2006). Le constat du phénomène de dissociation péritraumatique ne se faisant qu'*a posteriori,* il échappe aux stratégies de prévention primaire que peuvent mettre en place les professionnels mais informe sur les mécanismes. D'autres études soulignent que bien qu'étant un prédicteur fortement associé à l'ESPT, la dissociation péritraumatique n'est ni nécessaire, ni suffisante pour développer un ESPT (Bryant, 2009).

Lors de leur étude sur les victimes d'agressions individuelles et de hold up, Jehel et collaborateurs ont répliqué, auprès d'une population française, les études ayant mis en évidence le rôle de l'intensité de la détresse émotionnelle péritraumatique dans la prédiction des symptômes psychotraumatiques après 6 mois (Freedman et al., 2002; Jehel et al., 2006). Cette détresse péritraumatique renvoie au critère A2 du DSM IV (cf. page 11). Les réactions émotionnelles négatives comme la honte, la peur, la culpabilité, la colère ou le dégout sont également envisagées comme facteurs de vulnérabilité de l'ESPT (Ozer et al., 2003).

Pour autant, pendant l'évènement, d'autres processus psychologiques semblent être importants. Par exemple, il peut apparaître chez certains individus un sentiment de défaite mentale, traduisant une perception d'impuissance et entrainant un abandon dans la lutte pour la survie. Ressentir de la défaite mentale a également été proposé par les chercheurs comme facteur prédictif de l'ESPT (Kleim, Ehlers, & Glucksman, 2007). Une étude française récente a également mis en avant le sentiment de menace vitale, chez des accidentés de la voie publique, comme prédicteur du développement de l'ESPT (Berna, Vaiva, Ducrocq, Duhem, & Nandrino, 2012).

Dans son modèle cognitivo-comportemental de la retraumatisation, Zayfert (2012) met l'accent sur l'existence de 6 facteurs péritraumatiques qui modulent la réponse de l'individu

lors d'un nouvel évènement traumatogène vers la pathologie : le contexte du traumatisme, la fragmentation de la mémoire, la dissociation péritraumatique, la défaite mentale et le sentiment de culpabilité.

Sur le plan physiologique, les études anatomiques en neuroimagerie ont permis d'observer que les patients ESPT ont un volume hippocampique réduit (Bremner, Licinio, & Darnell, 1997). Les chercheurs travaillant au niveau fonctionnel ont pu mettre en évidence dès 1998 l'existence d'un lien entre la difficulté à retrouver des souvenirs autobiographiques spécifiques du traumatisme (« overgeneral autobiographical memory ») et la prédiction de l'ESPT (Harvey, Bryant, & Dang, 1998).

D'autres équipes se sont intéressées au rôle des réactions du système nerveux sympathique pendant la période péritraumatique dans la prédiction du développement de l'ESPT (Harvey et al., 1998; Krystal & Neumeister, 2009). Par exemple, un rythme cardiaque élevé des personnes à l'arrivée d'un service d'urgence (moment péritraumatique) est corrélé avec le fait de développer un ESPT quatre mois plus tard (Shalev et al., 1998). Se basant sur les travaux de Guthrie et collaborateurs, qui ont proposé comme facteur de risque de développement le fait d'avoir une réaction de peur exagérée ou une incapacité à contrôler les réponses de peur, Jovanovic et Ressler (2010)proposent un modèle neurogénétique de l'ESPT (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Ces auteurs mettent l'accent sur l'incapacité à inhiber la peur lors de l'évènement comme facteur prédisposant au développement de l'ESPT. Ici, ce serait la réponse biologique qui serait un facteur de risque.

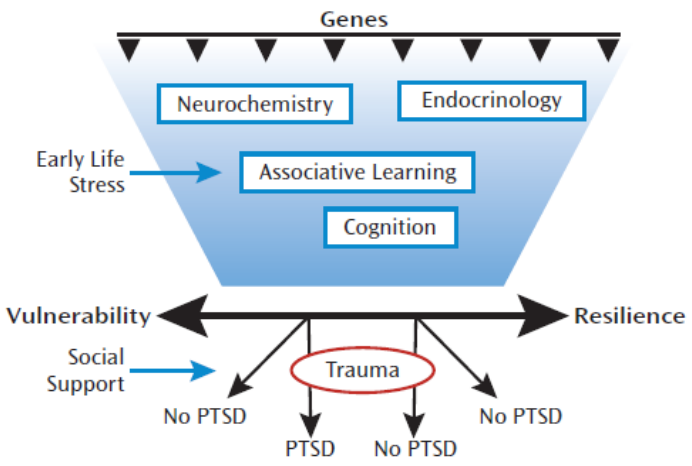


Figure 2: Jovanovic & Ressler (2010) : modélisation des interactions génétiques, neurobiologiques et environnementales conduisant à l'ESPT.

Jovanovic et Ressler suggèrent donc que les gènes impliqués dans la mise en place des systèmes endocriniens impliqués dans la réponse de stress et de peur lors de l'évènement, dans les systèmes nerveux impliqués dans l'apprentissage associatif et dans l'inhibition de la réponse de peur pendant l'évènement, soient des facteurs étiologiques de l'ESPT.

Les données sur le niveau plasmatique de GABA (acide γ-aminobutyrique[1]) chez des accidentés de la voie publique semblent également indiquer que la concentration d'un neurotransmetteur puisse être liée à l'évolution de la pathologie après un an (Vaiva et al., 2006). Plus précisément, un niveau élevé de GABA semblerait protégé de l'installation chronique de l'ESPT.

1.3.3 Les systèmes biologiques face à un évènement

L'homéostasie est un concept stipulant que tout organisme vise à maintenir constantes les composantes de son milieu interne. Walter Cannon (1929, cité par Bensabat et Selye, 1980) propose une vision dynamique de l'homéostasie et de ses perturbateurs internes et externes.

[1] Le GABA est un neurotransmetteur le plus souvent inhibiteur chez l'adulte.

Chapitre 1 : Vivre un évènement

Chez l'Homme, le maintien de l'homéostasie se fait par l'intermédiaire des systèmes nerveux, endocriniens et immunitaires. Les perturbations de ces systèmes, ou stress, peuvent ainsi être psychologiques, physiologiques ou infectieuses. L'organisme doit alors retrouver un équilibre, s'adapter, afin de supporter les contraintes de l'environnement. Les évènements induisant une réponse de stress chez la majorité des individus sont souvent imprévisibles, incontrôlables, nouveaux ou menaçants.

Selye (1936, cité par Bensabat et Selye, 1980) définit la notion de stress comme « une réponse non spécifique de l'organisme à toute demande qui lui est faite. » (p.25). Il propose que l'organisme tente de compenser une agression environnementale, un « stresseur », selon trois stades successifs : une réaction d'alarme, mobilisant l'organisme ; une phase de résistance pendant laquelle les ressources sont mobilisées pour s'adapter ; et enfin, si les agents stressants persistent, apparaît alors un stade d'épuisement où toutes les ressources de l'organisme ont été consommées

C'est la réaction de l'individu face à un évènement, qui confère ou non une valeur traumatique à celui-ci. Nous venons de voir que parmi les facteurs de risque de ce basculement, le fonctionnement neurobiologique de l'individu avant l'évènement, ou pendant la période péritraumatique a fait l'objet de nombreuses études qui ont été source de nombreux modèles étiologiques de la pathologie. Ce sont plus spécifiquement les réactions du système nerveux autonome et de l'axe hypothallamo-hypophyso-surrénalien (HHS), traduisant les réponses de peur et de stress, qui semblent particulièrement impliquées. Nous allons dans cette partie tenter de fournir une explication suffisante à notre niveau du fonctionnement de ces deux grands systèmes. Le premier est communément nommé « système d'alarme », le second « axe du stress ». Comprendre leur fonctionnement global nous permettra de mieux envisager la réaction de l'individu face à un évènement stressant et de saisir comment il peut passer d'une réaction adaptée à une réaction excessive ou pathologique.

1.3.3.1 Avoir peur

Qu'un évènement soit traumatogène ou considéré comme traumatique par l'individu l'ayant vécu, il va avoir suscité la peur. Il est possible de s'interroger sur ce qu'est le sentiment de peur, sur la temporalité de la peur : Est-ce que je crie parce que j'ai peur, ou bien suis-je apeuré parce que j'ai crié ? Deux grandes théories se sont historiquement affrontées pour expliquer les relations existant entre les émotions ressenties et leurs expressions. Selon la théorie de Canon-Bard (1927), les stimuli à connotation émotionnelle subissent un traitement cognitif de haut niveau qui se traduit par la suite en manifestations somatiques (Je vois un danger. J'ai peur, alors je crie). Selon la théorie de James-Lange (1887) et de façon quelque peu contre-intuitive, on considère au contraire que les stimuli à connotation émotionnelle subissent un traitement élémentaire non-conscient qui engendre des réactions somatiques rapides, lesquelles provoquent en retour le ressenti conscient de l'émotion concernée (Je vois un danger. Je crie, alors j'ai peur). En fait, cette dernière version n'est peut-être pas aussi contre-intuitive que cela si l'on pense aux réactions instinctives et incroyablement rapides que l'on peut produire face à un danger, sans que celles-ci ne soient accompagnées d'aucune peur ; le ressenti de peur ne survenant qu'avec un certain décalage dans le temps, voire même après-coup. La conception moderne considère aujourd'hui que ces deux voies de traitement de l'information à connotation émotionnelle sont utilisées

Nous allons ici rapidement décrire les structures de l'organisme mises en jeu lorsqu'un évènement vient rompre l'homéostasie et donc déclencher une cascade de réactions.

C'est au travers de la réaction conditionnée de peur, chez le rat, que Ledoux (1995) approfondit le rôle de l'amygdale, qui est désormais considérée comme le centre de la peur. Ledoux considère deux routes pour l'information : l'une courte, rapide et inconsciente (sous corticale) et l'autre plus longue, plus lente et consciente (corticale).

La voie courte (thalamo-amygdalienne) permet l'activation de l'amygdale, qui par l'intermédiaire de son noyau central va activer les réflexes de survie appropriés avant la perception consciente du stimulus. Imaginons ainsi qu'un individu se promène dans la jungle et aperçoive au sol une forme qui ressemblerait à un serpent, c'est la route courte qui va directement déclencher la réponse émotionnelle. L'amygdale est également interconnectée

avec l'hypothalamus qui peut également déclencher le système sympathique (cf. section suivante).

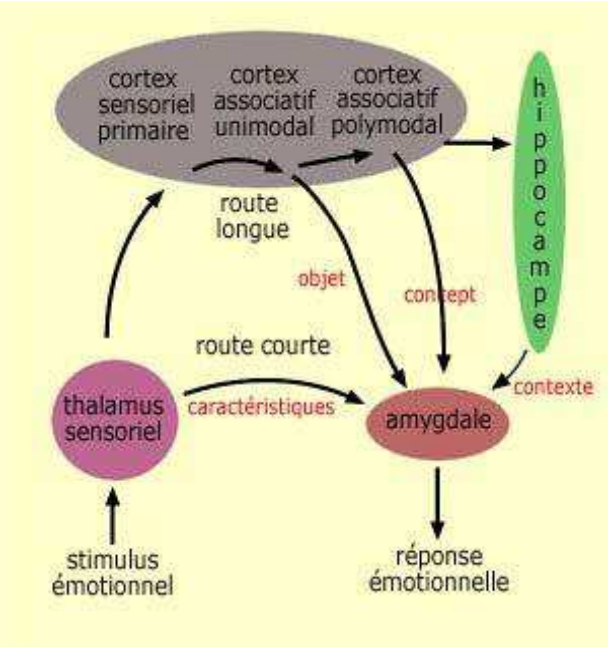


Figure 3: Les voies de la peur. D'après Purves (2005).

L'amygdale reçoit ensuite des informations du cortex associatif multimodal (via la voie thalamo-cortico-amygdalienne) sur l'évaluation plus complète du stimulus. Une comparaison avec le contenu de la mémoire explicite a lieu, grâce aux interconnexions entre l'amygdale et l'hippocampe. La voie longue permet, en plus de la planification du comportement adapté et de l'évaluation de la situation, un contrôle de la voie rapide : le cortex préfrontal pouvant inhiber les noyaux de l'amygdale. C'est ainsi qu'en quelques millisecondes, l'individu aura reconnu que le potentiel serpent n'est qu'un bout de bois. Le cortex frontal va alors stopper la réaction en inhibant l'amygdale. On parle alors de retour inhibiteur du cortex préfrontal sur l'amygdale (« down-regulation »). Ce mécanisme a lieu tant chez l'humain que chez l'animal (Quirk & Beer, 2006).

Lors d'une situation réellement dangereuse pour l'individu, l'amygdale va continuer à s'activer, sollicitant le système nerveux autonome, qui mettra l'organisme dans un état d'éveil accru.

1.3.3.2 Mobiliser le système d'alarme

Le système nerveux autonome (SNA) contrôle et de ce fait autorégule les fonctions involontaires qu'exercent notamment les fibres musculaires cardiaques, lisses et toutes les glandes. C'est le système nerveux sympathique qui mobilise les ressources de notre organisme afin de faire face à une situation compromettant l'intégrité de l'organisme, son homéostasie. Ainsi, nous ne « pensons » pas à accélérer notre rythme cardiaque ou à augmenter notre sudation lors d'un effort physique. Le système nerveux parasympathique permet de son coté, non pas de dépenser les ressources de l'organisme mais de les restaurer. Ainsi, dans une situation nouvelle, le système sympathique va être mobilisé. Si cette situation dure, ce système sera sollicité de façon excessive, consommant ainsi toutes les ressources de l'organisme. Dans le cadre de notre travail, c'est principalement la façon dont l'organisme va réagir face à un évènement qui nous intéresse. C'est donc le fonctionnement du système sympathique, régulant par exemple la fréquence du rythme cardiaque, qui va permettre de « se battre ou fuir », que nous allons exposer.

Qu'il s'agisse de se battre ou de fuir, les muscles, comme le cerveau, vont devoir être sollicités. Ils auront donc besoin de sang afin d'en tirer un maximum d'énergie au détriment des viscères. Ainsi, avec l'augmentation de l'activité du système sympathique, on observe une constriction des vaisseaux sanguins de la peau et de l'intestin, une dilatation des bronches, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la force des contractions. Le rythme cardiaque, que nous mesurons dans nos expériences chez l'humain, est de ce fait, le reflet du fonctionnement de l'axe sympathique face à un stimulus.

Afin de participer au refroidissement de l'organisme, les glandes sudoripares (sécrétant la sueur) sont également activées lors d'une activité sympathique. C'est ainsi que l'on transpire et que l'on se retrouve avec les mains moites dans une situation perturbant l'homéostasie, déclenchant ainsi une réaction du système sympathique. Partant de là, les chercheurs ont enregistré l'activité électrodermale (conductance cutanée) comme indice du fonctionnement sympathique et marqueur d'un état plus ou moins important de stress. Les glandes sudoripares ne sont pas les seules à être stimulées. Les glandes surrénales le sont également et libèrent

ainsi de l'adrénaline et principalement de la noradrénaline dans la circulation, participant ainsi au fonctionnement de l'axe du stress.

1.3.3.3 Activer l'axe du stress

Le stress est lié à un évènement mais également à son rappel en mémoire. Les mécanismes du stress et la cascade hormonale qu'ils déclenchent pour assurer l'effort adaptatif sont décrits ci-dessous.

Un stress majeur ou chronique va provoquer une forte activité amygdalienne (Constant et Andreoli, 2003). Le système sympathique se met en marche très rapidement. Les noyaux amygdaliens vont activer les neurones adrénergiques et noradrénergiques du tronc cérébral (Bensabat et Selye, 1980). Il y a une augmentation du taux de noradrénaline et d'adrénaline. L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) libérée par l'hypophyse va également stimuler les médullosurrénales qui vont elles aussi libérer de l'adrénaline et de la noradrénaline, entretenant ainsi l'état d'alarme sympathique (système de l'éveil physiologique) et l'activité amygdalienne.

L'amygdale va également activer l'axe HHS, générant un taux élevé de glucocorticoïdes sanguins (dont le cortisol, chez l'Homme). En effet, l'hypothalamus, sous l'impulsion amygdalienne, va sécréter une hormone corticotrope (CRH). L'hypophyse va à son tour synthétiser l'ACTH qui est alors libérée dans la circulation générale et qui va stimuler les glandes corticosurrénales, qui vont synthétiser à leur tour les glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes ont une action de rétrocontrôle au niveau du système nerveux central. Ils induisent un rétrocontrôle inhibiteur de la sécrétion de CRH au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et un rétrocontrôle inhibiteur de la sécrétion d'ACTH dans l'antéhypophyse. L'hippocampe et le cortex préfrontal possèdent des récepteurs aux glucocorticoïdes. Ils régulent la production de glucocorticoïdes en ayant une action inhibitrice respectivement sur l'hypothalamus et l'amygdale (cf. Figure 4).

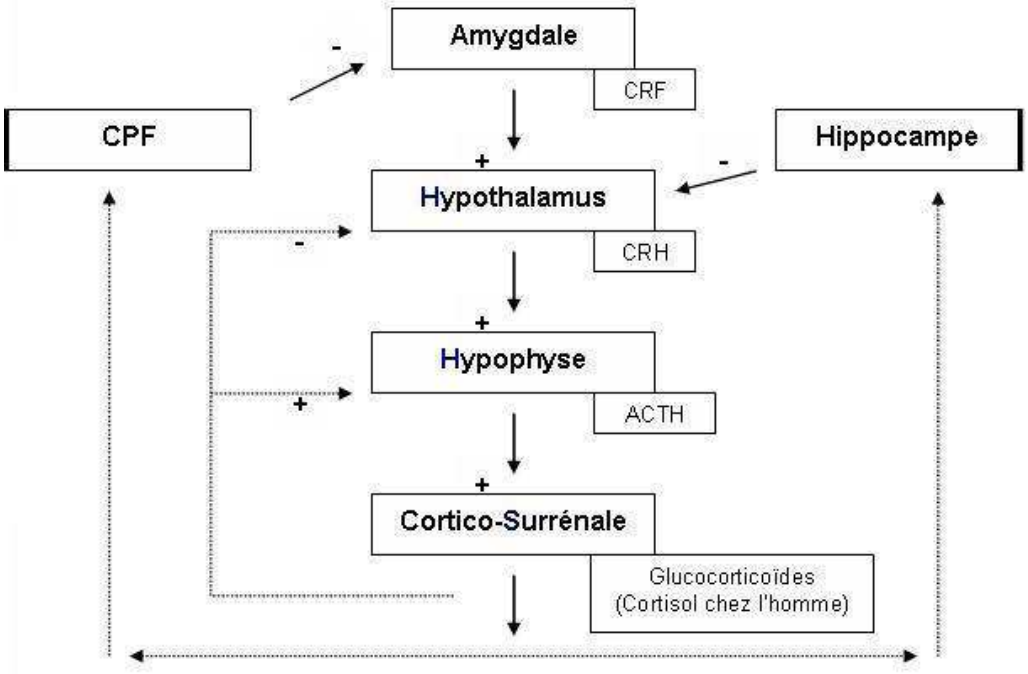


Figure 4 : l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien et les rétroactions des glucocorticoïdes. CPF, CRF, CRH et ACTH correspondent respectivement au cortex préfrontal, à l'hormone corticotrope, à la « corticotropin-releasing hormone », et à l'hormone adrénocorticotrope. Les « + » représentent les voies excitatrices et les « - » les voies inhibitrices.

L'axe HHS réagit plus lentement que le système d'alarme sympathique. Le cortisol est donc libéré plus tardivement. Son action hyperglycémiante favorise la synthèse de sucre dans le foie. Les cellules, notamment du système nerveux central, vont pourvoir reconstituer les réserves énergétiques qui ont été brûlées par le système adrénergique.

Ainsi, à court terme, cette réaction est adaptative et permet par exemple d'augmenter la vigilance. Mais si le danger continue à être présent alors la libération de glucocorticoïdes peut se poursuivre jusqu'à avoir des effets néfastes au-delà de la difficulté à s'adapter. C'est ainsi qu'un excès de glucocorticoïdes peut induire par exemple un disfonctionnement des récepteurs sérotoninergiques de l'hippocampe et est envisagé comme entrainant son atrophie (Sapolsky, 2000).

Le stress prolongé est donc associé à une activation de plusieurs systèmes neuroendocriniens, incluant le système nerveux sympathique et l'axe hypothalamo-

hypophyso-surrénalien (axe HHS), ce qui peut également engendrer des conséquences immunitaires (Jacque et Thurin, 2002) et cognitives (Maheu et Lupien, 2003 ; Pardon, Perez-Diaz & Joubert, 2000). Nous verrons d'ailleurs les conséquences cognitives d'un stress prolongé, comme un évènement traumatique, dans la section « être psychotraumatisé ». De plus, un faible taux de cortisol circulant après un évènement serait également un prédicteur de l'ESPT (Yehuda, McFarlane, & Shalev, 1998)

SYNTHESE

Nous venons de voir dans ce premier chapitre que faire face à un évènement traumatogène, quelle que soit sa définition arrivera à la majorité d'entre nous. La compréhension est alors suspendue et les représentations doivent évoluer, le tout ayant pour support la plasticité synaptique. Ainsi, au cours d'une vie, chacun devra faire face à ce qu'il reconnaitra comme un évènement en fonction de sa propre réalité. Nous proposons que tout évènement soit potentiellement traumatogène et donc potentiellement traumatique. Le professionnel va, en fonction non seulement des représentations mais également des réactions de la personne, évaluer l'importance émotionnelle de l'évènement et ainsi le classer ou pas comme évènement traumatique pour l'individu. C'est donc bien le vécu subjectif du sujet qui va rendre compte du caractère traumatique de l'évènement.

La plupart des études sur les facteurs de vulnérabilité tendent historiquement à cibler leur domaine de compétence. Ainsi, jusque récemment, les modèles cliniques mettaient uniquement l'accent sur les difficultés psychologiques (personnalité, psychopathologie, etc.) antérieures à l'exposition à l'évènement traumatogène ; les modèles cognitifs, sur la réactivité cognitive et émotionnelle pendant l'évènement. Les modèles neurobiologiques, chez l'animal comme chez l'humain, insistaient pour leur part sur les structures cérébrales impliquées dans la pathologie et le fonctionnement neuroendocrinien. L'apparition de modèles théoriques intégrant tous ces aspects, pour étudier les facteurs de vulnérabilité est récente. Nous reviendrons en détail sur ces approches dans le second chapitre. Le modèle diathèse-stress par exemple propose une interaction entre des facteurs individuels initiaux et l'évènement (McKeever & Huff, 2003). Il permet d'expliquer pourquoi toutes les personnes présentes lors

d'un évènement ne développeront pas nécessairement de difficultés adaptatives. Le retour à une vie normale ou non après un évènement traumatogène est souvent fonction de l'absence ou de la présence de différents facteurs qui modulent les réactions post-traumatiques. Lors de la rencontre avec un évènement stressant, l'organisme déclenche une réponse physiologique adaptative. Cependant, il arrive que cette réaction soit pathologique et inadaptative et que des symptômes apparaissent. Cette vision dichotomique de l'adaptation est cependant remise en question. Par exemple, lors de l'étude sur la prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine Vaiva et collaborateurs (Vaiva et al., 2008) ont interrogé des participants en s'appuyant sur le MINI[1] (Lecrubier et al., 1997). Ils ont ainsi comparé quatre niveaux de troubles psychotraumatiques : les sujets exposés au cours de la vie entière (30%), les sujets confrontés à un trauma (10%), les sujets présentant un psychotraumatisme (5.3%) et les sujets ESPT complet (0.7%). Si ces auteurs conviennent de « la nécessité de maintenir cette importante distinction des différentes formes de troubles post-traumatiques » (page 583, Vaiva et al., 2008), de nouvelles conceptions de l'ESPT émergent également en proposant non pas un seuil de basculement, ou une conception binaire (adaptation pathologique ou pas), mais l'existence d'un continuum (Bonanno & Mancini, 2012). Bonanno décrit dans deux articles identiques (Bonanno, 2004, 2008) quatre trajectoires après l'exposition à un évènement : résiliente, à début différé, en récupération et chronique. Dans la partie suivante de ce travail, nous allons nous attacher à décrire les modifications sociales, cliniques et neurobiologiques chez les individus non-résilients.

[1] Pour « Mini International Neuropsychiatric Interview ». Cet entretien permet de détecter d'éventuels troubles psychiatriques. Il est plus précisément décrit dans la section méthode de notre étude chez l'humain (cf. Page XXX)

Chapitre 2. Etre psychotraumatisé

Après avoir exposé dans un premier chapitre, les différentes réactions d'un individu face à un évènement, nous exposons ici les difficultés rencontrées par les individus non-résilients, suite à la rencontre avec un évènement traumatogène qui est donc devenu traumatique. Selon le DSM IV, il existe trois possibilités, basées sur la temporalité des symptômes (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

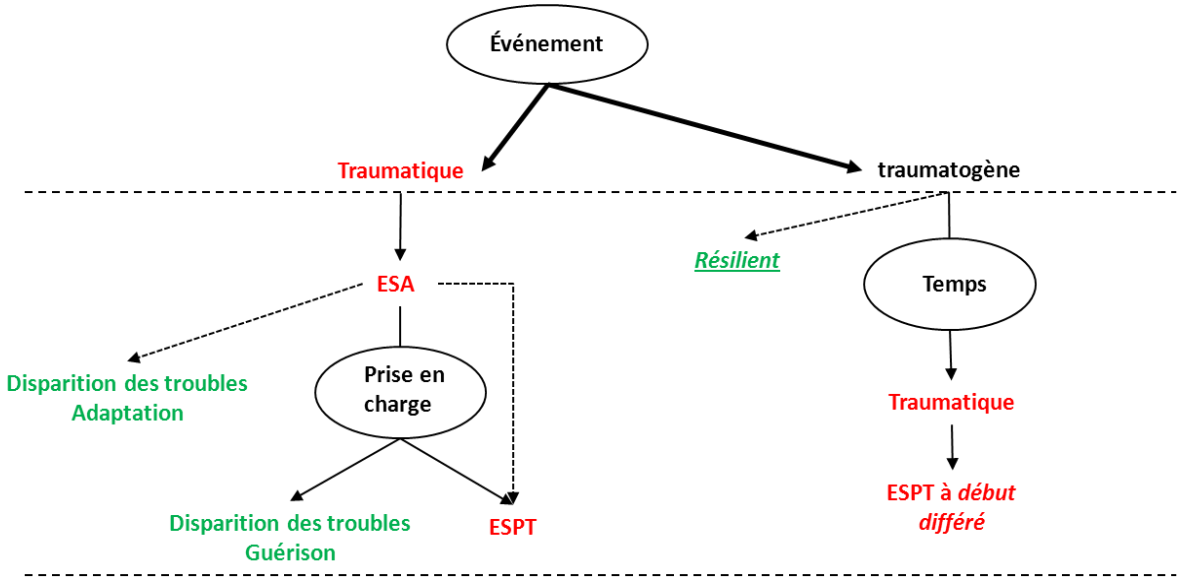


Figure 5 : Vue schématique dans le temps de notre conception des trajectoires de l'évènement au psychotraumatisme. Vers le psychotraumatisme en rouge ; vers une évolution positive en vert ; Souligné : profil prototypique selon Bonanno (2008).

Ainsi, nous commencerons par décrire l'état de stress aigu (ESA) puis l'Etat de Stress Post Traumatique (ESPT) auquel nous associerons l'ESPT à début différé. Notons que si nous mettons dans cette section l'accent sur l'évolution négative des difficultés des individus, il existe également parmi les trajectoires possibles la disparition « naturelle » des symptômes, sans prise en charge thérapeutique particulière. La majorité des individus vont ainsi s'adapter à ce qu'ils ont vécu et retrouver un fonctionnement non pathologique dans le mois suivant l'évènement. Il serait certainement intéressant de travailler avec ces individus. Ils pourraient par exemple renseigner les chercheurs sur la façon dont ils se sont adaptés. Ont-ils développé

des stratégies particulières qui ont les ont empêché de basculer dans la pathologie ? Cet intérêt pour cette catégorie de personne ayant vécu un évènement traumatique, développé des difficultés pendant un certain temps et qui ont finit par s'adapter semble cependant particulièrement difficile à recruter pour des études. Nous savons qu'à l'heure actuelle, rares sont les laboratoires de recherche en France pouvant « attirer » des participants volontaires via une rémunération. La question de la rémunération des participants pour les études sera abordée plus particulièrement lors de la discussion générale de ce travail.

2.1 L'état de stress aigu

Selon de DSM IV (1994), pour développer un ESA, il faut que le sujet ait été exposé à un évènement traumatique (critère A). C'est la dissociation qui en serait le critère de diagnostic central (critère B) : « Durant l'évènement ou après avoir vécu l'évènement perturbant, l'individu a présenté trois (ou plus) des symptômes dissociatifs suivants : un sentiment subjectif de torpeur, de détachement ou une absence de réactivité émotionnelle, une réduction de la conscience de son environnement (par exemple « être dans le brouillard »), une impression de déréalisation, de dépersonnalisation, une amnésie dissociative (par exemple l'incapacité à se rappeler un aspect important du traumatisme) ». Le critère C correspond aux symptômes de reviviscences, le D aux comportements d'évitement et le E à l'hyperactivation neurovégétative. Ces perturbations doivent entrainer une détresse cliniquement significative (critère F), durer au moins deux jours et au plus quatre semaines et survenir dans les quatre semaines suivant l'évènement traumatique (critère G). Enfin, ces perturbations ne doivent pas être dues aux effets physiologiques d'une substance, ni à un trouble de la personnalité (critère H).

L'état de stress aigu est considéré par certains chercheurs comme un diagnostic précoce de l'ESPT (Kédia, 2009). En effet, si ces symptômes se pérennisent, le diagnostic évoluera vers celui d'ESPT (Canini & Trousselard, 2010).

En effet, si la dissociation est centrale dans l'ESA, elle prédit également l'ESPT (Shalev, Peri, Canetti, & Schreiber, 1996). Dans une récente publication, Schauer et Elbert (2010)

postulent l'existence d'une séquence graduelle de 6 réponses face à une menace : « Freeze – Flight – Fight – Fright – Flag – Faint[1] ». Ils expliquent ces réponses comportementales d'un point de vu neurocognitif avec une alarme sympathique qui atteint son maximum au stade 4 et proposent ensuite que ce soit une activation parasympathique qui entraine un « shut-down », avec un contrecoup pendant lequel les réponses dissociatives prédominent. Le risque de dissociation progresserait au fur et à mesure des stades. Les auteurs proposent également que la séquence de réaction face à un évènement traumatique soit fonction des dispositions personnelles de l'individu (leur capacité à faire face physiquement), et les caractéristiques perçues de la menace et/ou de l'auteur de cette menace. En ce sens, ils rejoignent la conception diathèse-stress de McKeever et Huff (2003) mais vont plus loin en proposant une explication pour l'apparition de la dissociation.

Dans ce modèle, la dissociation est expliquée sous l'aspect physiologique. Cependant, d'autres chercheurs envisagent la dissociation comme un phénomène lié à l'évitement affectif et cognitif et postulent qu'une conscience affaiblie des émotions et des pensées soit une réaction de survie (Foa & Rothbaum, 2012). Cette dernière approche de la dissociation, comme celle de Shauer et Elbert (2010), met en avant l'aspect réactionnel de l'organisme, d'un point de vue physiologique, dans une situation de stress intense.

Bien que ne décrivant pas l'ESA, le modèle de vulnérabilité de Morris et Rao (2013) suggère également que ce soit la réactivité physiologique de l'axe du stress (HHS), en interaction avec les stratégies cognitives (ici de régulation), qui conduit à la chronicisation des symptômes. Ici aussi, il existerait des facteurs de risque avant la confrontation à l'évènement. Cependant, les facteurs que nous avons appelés dans la première section « facteurs de vulnérabilité péritraumatique », sont ici considérés comme des modérateurs de l'apparition de la pathologie (cf. Figure 6).

[1] Nous proposons comme traductions à ces termes, les termes « Immobilité attentive – fuite – lutte – effroi – fléchissement – abandon ».

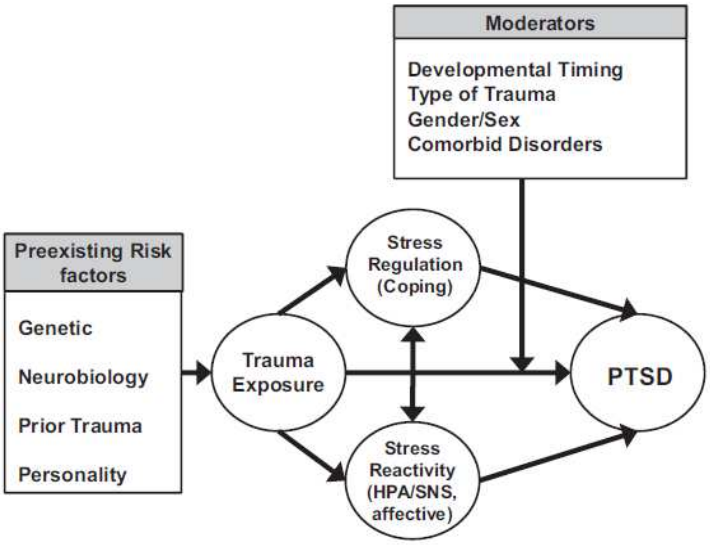


Figure 6 : Modèle de vulnérabilité selon Morris et Rao (2013). Preexisting risk factors : facteurs de risques préexistants ; genetic : génétiques ; neurobiology ; prior trauma : traumatisme précédent ; personality : personnalité ; trauma exposure : exposition trauamtique ; stress reactivity : réactivité au stress ; HPA : axe hypothallamo-hypophyso-surrénalien ; Modérators : Modérateurs ; developmental timing : temps développemental ; type of trauma : type de trauma ; gender / sex : genre / sexe ; comorbid disorder ; troubles comorbides.

Par ailleurs, il existe actuellement des débats sur la pertinence et la nécessité de la conceptualisation de l'ESA. Horowitz, dans son ouvrage « Stress response syndrome » (2011), propose d'ailleurs que ce soit « syndrome de réponse au stress », ayant pour pierre angulaire l'ESPT, qui soit uniquement employé. D'ailleurs, la plupart des modélisations théoriques de l'ESPT ne précisent pas « l'étape de l'ESA », ce qui semble suggérer l'existence d'un continuum entre l'ESA et l'ESPT, pendant lequel l'individu pourrait encore ne pas tomber dans la pathologie chronique (cf. section « Les modèles d'installation et de chronicisation », page 75). En effet, lors de cette période, les symptômes peuvent encore s'estomper « naturellement », sans accompagnement psychologique et l'organisme s'autoréguler (cf. Figure 5). Ce sera moins le cas si les symptômes durent plus d'un mois, le patient sera alors considéré comme en état de stress post traumatique. Pour autant, une prise en charge psychothérapeutique peut aider l'individu à faire ce travail et lui permettre de évoluer vers la disparition des troubles, la guérison. Les différentes prises en charge, que nous décrirons dans le chapitre 3 (page 84), ne sont toutefois pas toujours efficaces, l'individu

pouvant alors développer de grandes difficultés, que nous allons décrire dans la section suivante.

2.2 L'état de stress post traumatique

Ce sont les études épidémiologiques qui ont principalement permis de révéler les facteurs de risque (pré-, péri-, post-évènement) de développement et de maintien de l'ESPT. Ces études sont régulièrement éclairées par l'avancée des savoirs neurobiologiques et présentées selon différentes approches théoriques plus ou moins intégrées. Dans cette partie, nous allons exposer dans un premier temps les données épidémiologiques. Dans un second temps, nous nous attacherons à décrire les perturbations cliniques, physiologiques, neurobiologiques et cognitives liées à la pathologie. Au sein de chacune de ces sections, nous ferons référence à différents travaux théoriques ayant, soit permis des progrès dans la compréhension des difficultés observées, soit ayant tenté de les modéliser.

2.2.1 Epidémiologie

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, on note une grande variabilité dans les taux de prévalence d'exposition à un évènement traumatogène, il en est de même pour la prévalence de la pathologie.

La prévalence de l'ESPT serait entre 8 et 11% aux Etats-Unis et en Europe (Jehel, Lopez, Herve & Shalev, 2006). Ces valeurs dépendent de nombreux facteurs dont principalement la définition de l'évènement (cf. section précédente) et la population étudiée. En effet, il est désormais trivial de constater qu'il existe des individus qui seront plus enclins à rencontrer un ou des évènements traumatogènes : les militaires, les peuples déplacés, réfugiés ou encore opprimés.

Alors que la définition de l'évènement pouvant être traumatique ne fait pas l'unanimité, certains auteurs ont montré qu'il était possible de développer un ESPT après ce qu'ils

appellent un évènement traumatique sub-clinique tel qu'un divorce (Helzer, Robin & McEvoy, 1987), des problèmes d'argent (Scott & Stradling, 1994) ou encore la perte d'un troupeau lié à une maladie (Olff, Koeter, Van Haaften, Kersten & Gersons, 2005). Cependant, les évènements les plus dévastateurs au niveau psychologique sont ceux de type « interpersonnels » (Brillon, 2007). Par exemple, 65% des victimes de viol développent un ESPT un mois après l'agression et la moitié continue à en souffrir trois mois plus tard (Foa & Riggs, 1995), alors qu'après l'explosion de l'usine AZF à Toulouse, « seulement » 45.5% des personnes hospitalisés présentent un taux élevé de symptômes psychotraumatiques cinq à dix semaines après l'accident industriel. Rappelons que les études des 30 dernières années ont régulièrement montré l'existence d'une différence liée au genre : les femmes ont pratiquement deux fois plus de risque de développer un ESPT après avoir vécu un évènement traumatogène (Breslau et al., 1991, 1997, 1998 ; Resnick et al., 1993).Cette différence peut également être liée au type de traumatismes que les femmes subissent, notamment ceux imputables à la main de l'Homme : par exemple en France, une femme est victime de viol toutes les 8 minutes.

La plupart des recherches menées en psychologie le sont sur le profil WEIRD pour « Western, Educated, Industrialized, Rich and Democratic » (Occidentaux, éduqués, industrialisés, riches et démocratiques ; Henrich, Heine, & Norenzayan, 2010). C'est évidemment également le cas des études épidémiologiques sur l'ESPT. La majorité de ces recherches ne permettent donc pas une généralisation du fonctionnement psychologique en raison d'un massif biais d'échantillonnage. Cependant, la prévalence de l'ESPT a plus récemment été étudiée dans un certain nombre d'autres populations. Au Mexique, la prévalence serait de 19% (Norris et al., 2003), en Ethiopie elle serait de 15.8% (de Jong et al., 2001)). Dans ces pays, le développement de l'ESPT est souvent lié aux conséquences de conflits armés, ce qui ne permet pas forcément une comparaison directe avec les données recueillies dans les pays occidentaux où les évènements potentiellement traumatisants sont plus diversifiés. Deux études récentes démontrent également une différence liée au genre dans plusieurs pays, suite à un conflit armé, mais contrairement aux données recueillies aux Etats-Unis, les hommes présentent un risque identique voire plus grand que les femmes de développer un ESPT. Ainsi, les palestiniens hommes ont une prévalence qui a été estimée à 21.5%, alors qu'elle a été évaluée à 13.2% chez les femmes (Punamäki, Komproe, Qouta,

Elmasri, & de Jong, 2005). En Ethiopie, 15.2% des femmes et 16.6% des hommes présentent un ESPT (de Jong et al., 2001).

Dans toutes ces études, l'ESPT est considéré comme présent ou absent, selon des critères précis. Pourtant Broman-Fulks et collaborateurs ont proposé que l'ESPT soit envisagé plutôt comme un continuum de réponse post-traumatique au stress (Broman-Fulks et al., 2006). En effet, ils ont mis en évidence l'aspect dimensionnel de l'ESPT et les difficultés à trouver une limite claire entre le normal et le pathologique (Broman-Fulks et al., 2006). Cette possibilité de continuum est également envisagée comme question clef pour les futures recherches dans le manuel pour l'ESPT de Friedman & Keane (2007), ainsi que dans l'ouvrage de Paulson et Krippner, spécifiquement dédié à l'ESPT lié aux combats militaires (Paulson & Krippner, 2007). Fran Norris a été la première à souligner que si les critères d'inclusion dans la catégorie ESPT lors d'une étude épidémiologique, à l'époque basés sur le DSM III-R, permettaient de prendre en considération les individus avec deux et pas trois critères d'évitement (cf. section suivante) par exemple, le taux de prévalence aurait été bien plus important (Norris, 1992). C'est ainsi que de nombreuses études expérimentales ont depuis eu recours à des groupes définis sur la base des symptômes sub-cliniques (Cukor, Wyka, Jayasinghe, & Difede, 2010), une sévérité des symptômes élevée ou moins importante (Pineles, Shipherd, Mostoufi, Abramovitz, & Yovel, 2009) ou encore présentant un ESPT partiel (Pole et al., 2009). Récemment, Lanius et collaborateurs ont proposé l'existence d'un sous-type d'ESPT mettant l'accent sur la dissociation et l'émoussement émotionnel (Lanius et al., 2010). Dans leur article les auteurs apportent des preuves cliniques et neurobiologiques qui permettent de distinguer le fonctionnement de ces patients et celui de patients ESPT, diagnostiqués via les critères cliniques « plus classiques » énoncés dans la section suivante, focalisant plus sur l'hyperactivation physiologique et les reviviscences.

2.2.2 Les symptômes cliniques de l'ESPT

Selon le DSM IV (APA, 1994), à la suite de l'exposition à un évènement défini par le critère A1 et à une réaction définie par le critère A2 (cf. chapitre 1, page 9), les professionnels

diagnostiquent l'ESPT s'il y a persistance de trois grands groupes de symptômes : les reviviscences, l'évitement et l'hyperactivation neurovégétative.

Critère B *: L'évènement traumatique est constamment revécu, de l'une (ou de plusieurs) des façons suivantes :*

B1- Souvenirs répétitifs et envahissants de l'évènement provoquant un sentiment de détresse et comprenant des images, des pensées ou des perceptions ;

B2- Rêves répétitifs de l'évènement provoquant un sentiment de détresse ;

B3- Impression ou agissements soudains « comme si » l'évènement traumatique allait se reproduire, incluant le sentiment de revivre l'évènement, des illusions, des hallucinations, des épisodes dissociatifs - flashback -, y compris ceux qui surviennent au réveil ou au cours d'une intoxication ;

B4- Sentiment intense de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'évènement traumatique en cause ;

B5- Réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect de l'évènement traumatique en cause.

Critère C *: Evitement persistant des stimuli associés au traumatisme et émoussement de la réactivité générale (ne préexistant pas au traumatisme), comme en témoigne la présence d'au moins trois des manifestations suivantes :*

C1- Effort pour éviter les pensées, les sentiments ou les conversations associées au traumatisme ;

C2- Efforts pour éviter les activités, les endroits ou les gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme ;

C3- Incapacité de se rappeler d'un aspect important du traumatisme ;

C4- Réduction nette de l'intérêt pour les activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités ;

C5- Sentiment de détachement d'autrui ou bien de devenir étranger par rapport aux autres ;

C6- Restriction des affects ;

C7- Sentiment d'avenir « bouché ».

Critère D *: Présence de symptômes persistants traduisant une activation neurovégétative (ne préexistant pas au traumatisme) comme en témoignent au moins deux des manifestations suivantes :*

D1- Difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ;

D2- Irritabilité ou accès de colère ;

D3- Difficultés de concentration ;

D4- Hypervigilance ;

D5- Réaction de sursaut exagérée.

Toujours selon de DSM IV, si les perturbations, décrite ci-dessus, durent plus d'un mois (E) et qui entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants, l'ESPT est pathologique.

Il nous semble cependant que ce qui caractérise l'ESPT ce n'est pas tant la nature de ces symptômes ou leur nombre exact que leur fréquence, leur persistance et les altérations du fonctionnement qu'ils entrainent. Notons également qu'après avoir vécu un évènement traumatique, il est également possible de ne pas présenter tout le tableau clinique tel que défini dans le DSM. Bryant et Harvey (1997) ont distingué les participants à leur étude en fonction de leurs symptômes. Les participants ne correspondant qu'à deux critères sur trois, se sont vu attribuer le groupe ESPT sub-clinique. On parle également d'ESPT partiel, subsyndromal (voir par exemple Berna et al., 2012) ou encore de façon plus descriptive de personne avec des symptômes de l'ESPT(PTSS1 ; voir par exemple Paxson, Fussell, Rhodes, & Waters, 2012). Plus récemment, deux types d'ESPT ont été identifiés (Schauer & Elbert, 2010). Un premier où les symptômes dissociatifs et l'émoussement affectif dominent. Dans le second type, c'est l'hyperactivité neurovégétative et les reviviscences. Toutes ces sous-catégories viennent alimenter l'idée de continuum entre les réactions normales et pathologiques.

Le stress post traumatique peut également s'accompagner d'autres symptômes. Sont recensés de nombreux cas de co-morbidité avec des états dépressif, alcoolique, ou encore avec des troubles du sommeil et de l'anxiété (Kessler, Sonnega, Bromet et al., 1995). Une co-morbidité avec un état dépressif, un abus d'alcool ou encore une addiction a été confirmée par une étude épidémiologique en France (Leray et al., 2011).

Le DSM stipule également que l'ESPT peut être à début différé quand les symptômes décris ci-dessus débutent 6 mois après l'évènement. C'est souvent le cas lors des traumatismes de guerre, qui ont une durée longue. Les individus continueraient à fonctionner sur leur système d'alarme en favorisant leur survie. Ce n'est qu'une fois en « sécurité » que

[1] Pour « Post Traumatic Stress Symptoms ».

les symptômes apparaissent. Dans les sections suivantes, nous ne différencierons pas l'ESPT de l'ESPT différé, les symptômes étant identiques. Cette distinction est d'ailleurs éliminée dans le DSM V (APA, 2013).

2.2.3 Perturbations cognitives dans l'état de stress post traumatique

Comme souvent en neuropsychologie, c'est la pratique et l'observation clinique qui ont poussé les chercheurs à reconsidérer ou adapter des modèles du fonctionnement cognitif. Dans cette partie, nous ne présenterons pas de façon approfondie toutes les difficultés cognitives ou neuropsychologiques observées chez les patients ESPT, mais nous allons cibler celles qui vont faire l'objet de travaux dans le présent document, ainsi que celles dont l'étude a conduit à des modèles neurocognitifs de développement de l'ESPT. La description détaillée des principaux modèles sera faite dans la section sur Les modèles d'installation et de chronicisation (page 75). Dans leur chapitre, Garfinkel et Liberzon (2009) proposent un schéma (page 39) résumant les structures cérébrales impliquées dans l'ESPT. Ils y incluent le cortex préfrontal (CPF) médian, le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale et l'hippocampe. Ces structures sont, chez les patients ESPT, caractérisées par des dysfonctionnements lors de tâches cognitives spécifiques. Par exemple, le CPF médian serait moins activé lors d'une tâche de reconnaissance de visage émotionnels par les images représentant un visage ayant peur qu'un visage heureux.

La même année, d'autres chercheurs (Rao, Suvrathan, Miller, McEwen, & Chattarji, 2009) ont également recensé les structures cérébrales impliquées dans l'ESPT. Ils ne mentionnent pas le cortex cingulaire antérieur. Ils ne précisent pas non plus les tâches cognitives permettant d'observer les corrélations entre les performances à ces évaluations cognitives spécifiques et l'état d'activation fonctionnel des structures cérébrales qui y sont associé. Cependant, ils résument les fonctions cognitives sous-tendues par l'amygdale, l'hippocampe et le CPF et l'impact que ces structures cérébrales ont sur l'axe du stress (cf. Figure 7). Ce schéma est simplifié et nous verrons que le CPF est également impliqué dans les processus de rappel mnésique dans la section suivante.

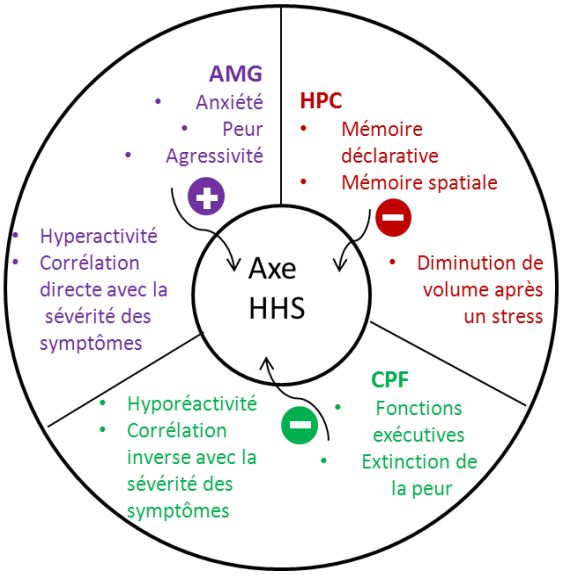


Figure 7 : Régions cérébrales altérées d'un point de vue fonctionnel et structural dans l'ESPT adapté de Rao et collaborateurs (Rao et al., 2009). Ces trois structures répondent différemment au système d'alarme et régulent différemment, en le stimulant (+) ou en l'inhibant (-), l'axe du stress HHS.

Dans les sections suivantes, nous insisterons sur les difficultés mnésiques (encodage, consolidation et rappel) et exécutives (biais attentionnels) régulièrement observées chez les patients ESPT ainsi que sur leur bases cérébrales. Nous signalons d'emblée, que les études prospectives et/ou longitudinales sont rares. Qui plus est, chaque fonction que l'on observe comme étant altérée chez les patients ESPT peut être également envisagée comme cause du développement de la pathologie. Par exemple, on peut envisager que ce soit parce que monsieur X avait des difficultés mnésiques qu'il est en ESPT aujourd'hui. Ce débat ne trouvera pas sa réponse dans ce document, mais il nous semble en partie important de le conserver à l'esprit.

2.2.3.1 La mémoire chez les patients ESPT

Comme nous l'avons vu, les patients ESPT présentent des reviviscences qui peuvent être nocturnes ou diurnes. Ces « flashbacks » induisent chez le patient une sensation de revivre l'évènement comme s'il se reproduisait. Parallèlement à ce rappel involontaire et non contrôlé, les patients présentent également des difficultés à se souvenir de certains moments

précis de l'évènement. L'ESPT est donc une pathologie qui est caractérisée par un profil contradictoire de rappel de l'information en ce que les patients se rappellent « trop bien » certaines informations et ne récupèrent plus d'autres parties de l'évènement.

Les protocoles utilisés pour étudier ces apparents déficits de la mémoire, tout comme les conceptions et les modèles de la mémoire, sont très divers. Dans cette section, nous allons revenir sur les difficultés mnésiques rencontrées par les patients ESPT et leurs corrélats neuronaux en insistant sur la place du cortex préfrontal dans le rappel de l'information.

2.2.3.1.1 De l'apprentissage au rappel de l'information

C'est l'avènement de la neuroimagerie fonctionnelle qui a permis aux chercheurs de distinguer les différentes phases de la mémoire communément admises que sont l'encodage, la consolidation et le rappel d'un évènement. En effet, d'un point de vue comportemental, le seul moyen qui permet d'accéder à ces différents processus est le rappel. Cependant, même si la neuroimagerie permet un accès à ces différents processus, les protocoles proposent aux participants de se rappeler d'images ou de mots et rarement d'évènements complexes. Lorsqu'il est question d'étudier le processus de rappel de l'information, il est impératif de s'assurer de l'encodage et de la consolidation de l'information. Selon Dudai (2002), pour que la récupération d'une information soit réussie, il faut que trois processus soient mis en jeu : l'accès à la mémoire, la sélection de l'information pertinente et la réactivation ou reconstruction des représentations internes. Tulving (1985) avait proposé de faire une distinction entre les souvenirs qui sont rappelés via un sentiment de familiarité, sans composante épisodique précise (« know[1]») de ceux qui mettent en jeu la conscience autonoétique (« remember[2] »). Afin tester ces conceptions des participants suite à une phase d'apprentissage, effectuent une tâche de reconnaissance. Il est question de demander aux sujet la façon dont ils se rappellent des informations. Les réponses R (pour « remember »),

[1] Savoir

[2] Se remémorer, se souvenir

traduisant un accès conscient à la représentation mentale de l'épisode vécu sont associées à la mémoire épisodique ; les réponses K (pour « know »), traduisant une familiarité et non pas un accès conscient aux informations lors de l'encodage, à la mémoire sémantique. Ochsner (2000) a adapté ce paradigme en demandant au sujet de se rappeler des scènes émotionnelles (positives et négatives) et neutres. Il a montré une augmentation des réponses de type R pour les stimuli émotionnels par rapport aux stimuli neutres. Il en est de même lors de la présentation de mots dont la valence émotionnelle a été manipulée (Kensinger & Corkin, 2003). Là encore, les auteurs ont pu démontrer que l'éveil émotionnel induit par les stimuli négatifs était plus souvent associé à un rappel de type épisodique alors que les éléments neutres étaient plus associés à un sentiment de familiarité. En intégrant ces niveaux de conscience liés à la remémoration des souvenirs, Tapia et collaborateurs ont mis en évidence l'existence d'un pattern inversé de réponses R/K chez les patients ESPT (Tapia, Clarys, El-Hage, & Isingrini, 2007), et ceci a été interprété comme une difficulté à accéder à la remémoration consciente des souvenirs pour les informations sans connotation traumatique. Ainsi, le processus de récupération serait altéré dans l'ESPT.

Une information qui a été encodée de façon plus intense, ou consolidée de façon plus « stable », sera certainement rappelée d'une manière différente que les évènements dont la trace mnésique est plus « faible » (Rugg & Johnson, 2008). Il est possible que les informations à valence émotionnelle négative lors d'un évènement traumatique soient encodées de façon très stable. Les différences observées lors du rappel pourraient être dues aux rôles de la valence émotionnelle de l'évènement, de l'état d'alerte vécu ou encore du lien que la personne a établi avec ses buts et son estime de soi lors de son expérience émotionnelle. Pour Talarico et collaborateurs, c'est l'intensité émotionnelle et non la valence émotionnelle qui prédirait les propriétés les spécificités du rappel autobiographique (Talarico, LaBar, & Rubin, 2004). Les affects peuvent donc influencer le processus de rappel en fonction de la valence d'un item ou d'un évènement à rappeler mais également en fonction de l'état émotionnel de la personne lors du rappel (Bower & Forga, 2000).

L'effet de congruence entre l'état de la personne au moment de l'encodage et du rappel peut être interprété dans le cadre des classiques protocoles d'amorçage. C'est l'état dans lequel se trouve la personne qui va lui permettre de récupérer l'information recherchée. Cet amorçage semble mieux fonctionner pour les tâches de rappel libre que pour les tâches de reconnaissance (Eich, 1995). Lorsque la situation est ambiguë, l'affect influence d'autant plus les fonctions cognitives. Ces études montrent le rôle que peut avoir l'information contextuelle, comme la situation, sur le phénomène de rappel. Ainsi on imagine volontiers qu'un patient en ESPT, entre dans un cercle vicieux où un indice de l'environnement lui rappelle l'évènement et son état lors de l'évènement. Ce dernier étant d'autant mieux rappelé et l'accès à ce souvenir renforcé que l'individu est toujours dans ce même état cognitif. Parmi ces états cognitifs pouvant servir d'amorce pour les phénomènes de reviviscences, la honte, la colère, la culpabilité, et le désespoir, semblent être de très bons candidats. Il a d'ailleurs été montré que ces distorsions cognitives sont corrélées à la sévérité des symptômes des patients (Daniels et al., 2011).

2.2.3.1.2 Difficultés mnésiques et fonctionnement neurobiologique

C'est la plasticité synaptique qui est aujourd'hui considérée comme le support principal de l'apprentissage. Nous avons vu que l 'ESPT peut être caractérisé non seulement un rappel défaillant mais également par une occurrence accrue du processus de rappel de l'évènement, entrainant des reviviscences. De nombreuses études ont cherché à connaître les substrats neuronaux de ces difficultés et l'implication des systèmes liés au stress sur le fonctionnement mnésique.

Ainsi, le système adaptatif qu'est l'axe HHS peut entraîner certaines difficultés cognitives, notamment sur la mémoire humaine (Maheu & Lupien, 2003; Markowitsch et al., 1998). En effet, l'étude d'Elzinga et Roelofs (2005) montre que des déficits cognitifs, plus particulièrement dans le cas de la mémoire de travail, sont attribuables à l'action simultanée du cortisol et de la noradrénaline mobilisée par l'activation du système sympathique. C'est le cas en particulier chez les sujets présentant une forte réactivité de l'axe HHS, et notamment chez des patients développant un ESPT (cf. section «

Neurobiologie de l' », page 70). Cependant, comme nous le verrons, les études sur le taux de cortisol circulant sont controversées et l'on peut se demander si ce ne sont pas les difficultés de mémoire qui ont conduit les individus à l'ESPT et non l'ESPT qui a entrainé les difficultés mnésiques.

Le rôle de l'hippocampe (HPC) dans le rappel des souvenirs n'a cessé d'être mis en évidence depuis les travaux de Brenda Milner (Penfield & Milner, 1958 ; Scoville & Milner, 1957, cités par Winocur, Moscovitch, & Bontempi, 2010) jusqu'à nos jours. Les chercheurs ont notamment mis en évidence le lien existant entre l'HPC et la mémoire autobiographique (pour revue, Piolino, Desgranges, & Eustache, 2009). L'hippocampe serait donc une des structures cérébrales dont le dysfonctionnement participerait aux déficits mnésiques observés chez les patients ESPT.

L'amygdale est une structure cérébrale active lors de l'encodage de situations émotionnelles et pendant la consolidation de ces « traces » (Gorman, 2004; Phelps, 2004). La performance de rappel est classiquement attribuée aux interactions entre l'amygdale, l'HPC et le cortex préfrontal (CPF ; Cahill & McGaugh, 1996). Le processus de rappel épisodique, considéré comme une reconstruction de l'évènement via l'interaction entre un indice de rappel et la trace mnésique initiale (Rugg & Wilding, 2000) impliquerait pour sa part le CPF (Cabeza & Nyberg, 2000; Isaac, Cushway, & Jones, 2006).

Une synthèse des déficits mnésiques chez les patients ESPT et de leurs corrélats neuronaux est exposée dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Structures cérébrales principales impliquées dans les troubles mnésiques dans l'ESPT. D'après Elzinga & Bremner (2002). ↑ : augmentation ; ↓ : diminution.

Structure cérébrale	**Fonction mnésique**	**Déficit mnésique chez les patients ESPT**
Hippocampe (HPC)	Mémoire déclarative Intégration dans le temps et l'espace	Mémoire déclarative ↓ Fragmentation des souvenirs Amnésie reliée au traumatisme
Amygdale (AMG)	Conditionnement de la peur Mémoire émotionnelle	Conditionnement ↑ Sensibilisation ↑ Amélioration pour les souvenirs traumatiques
Cortex préfrontal (CPF)	Inhibition des stimuli non pertinents et de leurs réponses Mémoire de travail Inhibition de l'activation de l'AMG Attention soutenue	Défaut d'inhibition des cognitions non pertinentes Mémoire de travail ↓ Inhibition des émotions ↓ Intrusions ↑ Déficits attentionnels / concentration

En complément de la synthèse proposée par Elzinga & Bremner (2002), nous soulignons que le CPF est également impliqué dans la mémoire épisodique (pour revue, voir Nolde, Johnson, & Raye, 1998) et la mémoire déclarative (Marklund et al., 2003). Une récente étude a permis de souligner l'implication du CPF dans le rappel de souvenirs autobiographiques (Daselaar et al., 2008) mettant également en évidence une spécialisation hémisphérique. L''accès initial au souvenir mettrait en jeu le CPF droit et une composante plus tardive, maintenant le souvenir épisodique, le CPF gauche. Le CPF jouerait donc un rôle fondamental dans les processus mnésiques qui apparaissent comme déficitaires chez les patients ESPT. Cette structure est moins profonde que l'HPC. Modifier son fonctionnement semble plus réalisable. Cette structure et son fonctionnement pourrait être des indicateurs de l'état cognitif et donc pathologique des patients ESPT.

Afin de mieux comprendre et mieux traiter l'ESPT, il parait nécessaire de comprendre le fonctionnement mnésique et l'influence des émotions sur ses différents processus et plus

particulièrement sur le rappel. Les sections suivantes explicitent les différentes tâches utilisées pour évaluer les capacités de rappel pour des stimuli non émotionnels, émotionnels et traumatiques.

2.2.3.1.3 Rappel de l'information non émotionnelle

Les chercheurs ont pu mettre à profit les outils de la neuropsychologie afin de préciser les difficultés mnésiques rencontrées par les patients ESPT. Il existe de nombreuses tâches permettant d'évaluer les différents types de mémoires. Les plus fréquemment utilisées sont le California Verbal Learning test[1] (CVLT) et le Rey Auditory Learning Task[2] (RALT). Dans les deux cas, il est demandé aux participants de retenir des listes de mots. Des indices d'apprentissage, de rappel immédiat et différé ainsi que des rappels indicés sont évalués. Nous reviendrons sur le CVLT dans la section méthode (page XXX).

La mémoire épisodique verbale, déclarative, explicite, a été largement étudiée chez les patients ESPT : les travaux soulignent régulièrement l'existence de déficits (Bremner, Vermetten, Vythilingam, et al., 2004; Vasterling & Brewin, 2005a; Yehuda, Golier, Halligan, Meaney, & Bierer, 2004). Les études chez les vétérans ont permis de mettre en évidence les difficultés de rappel à court terme (Vasterling et al., 1998) comme à long terme des patients ESPT par rapport à des participants contrôles (Yehuda et al., 1995). Ces difficultés en mémoire déclarative verbale ont également été mises en évidence par d'autres équipes de recherche chez les vétérans (Bremner et al., 1993; Gilbertson, Gurvits, Lasko, Orr, & Pitman, 2001), mais également chez les victimes d'abus pendant l'enfance (Bremner, Vermetten, Afzal, & Vythilingam, 2004) ou chez les personnes victimes de violences politiques (Johnsen & Asbjornsen, 2009). Pour autant, toutes les études évaluant la mémoire déclarative n'ont pas réussi à mettre en évidence ce déficit (Neylan et al., 2004; Stein, Kennedy, & Twamley,

[1] tâche verbale d'apprentissage de Californie.

[2] Tâche d'apprentissage auditif de Rey

2002). Cependant une méta-analyse réalisée sur les études antérieures à 2006 laisse à penser qu'il existerait bien une association entre l'ESPT et les troubles de la mémoire déclarative, la mémoire verbale étant plus fréquemment altérée que la mémoire visuelle (Brewin, Kleiner, & Vasterling, 2007). Les résultats de cette étude suggèrent également que les difficultés mnésiques soient plus liées à des difficultés d'apprentissage qu'à des difficultés de rétention de l'information et que lorsque des difficultés sont observées lors d'un rappel différé, elles seraient certainement dues à des difficultés lors du rappel immédiat. Pourtant, une méta-analyse en langue française, effectuée la même année, souligne qu'aucune étude n'a mis en évidence une atteinte spécifique du rappel immédiat, suggérant ainsi que les performances mnésiques observées soient dues à un déficit dans la rétention ou la récupération des informations (Tapia et al., 2007) et non à des difficultés exécutives comme un déficit attentionnel au moment de l'encodage. Une méta-analyse plus récente montre également le lien existant entre difficultés en mémoire verbale (rappel libre immédiat) et ESPT (Johnsen & Asbjørnsen, 2007). Ces auteurs précisent que les altérations du fonctionnement mnésique sont plus prononcées chez les vétérans que dans les populations civiles, et proposent que le type de trauma vécu module les difficultés cognitives. L'année suivante, les mêmes auteurs (Johnsen & Asbjørnsen, 2008) mettent l'accent sur le rôle des stratégies d'encodage et soulignent que le nombre supérieur d'intrusions au California Verbal Learning Test (Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 1987) chez les patients ESPT serait la conséquence d'une altération des fonctions exécutives.

Ainsi, pour les stimuli d'ordre non émotionnel, des difficultés de rappel n'ont pas été mises en évidence. Cependant, parmi les symptômes des patients ESPT, on peut souvent observer des difficultés à se souvenir de la totalité de l'évènement, Il nous parait intéressant d'explorer les capacités de rappel pour les souvenirs autobiographiques émotionnels chez ces patients.

2.2.3.1.4 Rappel des informations émotionnelles et mémoire traumatique

Dès 1995, les auteurs travaillant sur l'accompagnement thérapeutique des patients ESPT ont noté une désorganisation de leur mémoire. Cette désorganisation semble évoluer eu fur et à mesure de la thérapie d'exposition (Foa, Molnar, & Cashman, 1995). Le fonctionnement mnésique semble donc être lié à l'évolution de l'état du patient. Halligan, Michael, Clark & Elhers (2003), eux, se sont intéressés au rôle de la désorganisation de la mémoire de patients ESPT. Ils ont demandé aux participants de décrire leurs souvenirs traumatiques de manière chronologique. L'équipe a mis en évidence un déficit de rappel lors du récit chez les patients ESPT. Depuis la description du cas Phineas Gage et de ses difficultés dans la modulation des émotions, les chercheurs n'ont cessé d'envisager l'implication du Cortex Préfrontal médian (CPFm) dans ces différents processus cognitifs. Plus récemment, deux revues des études en neuro-imagerie ont synthétisé les régions associées à la récupération épisodique (Cabeza & Nyberg, 2000) et à la mémoire autobiographique (Cabeza & St Jacques, 2007), et confirmé l'implication du cortex préfrontal (Cf. Figure 8 : Régions cérébrales impliquées dans le rappel en mémoire autobiographique (Cabeza & St Jacques, 2007).). Cette structure est éminemment complexe et se subdivise classiquement dans le domaine qui nous intéresse en trois parties : une médiane, une latérale et une ventro-médiane. Chacune de ces sous-structures aurait des implications fonctionnelles différentes et multiples. Cabeza et St Jaques proposent que suite à un indice de rappel, le réseau du rappel des souvenirs autobiographiques implique la partie médiane. Cette dernière semble en effet s'activer dès qu'il est question du soi. Toujours selon ces auteurs, la partie latérale serait impliquée dans la recherche du souvenir et son orchestration alors que la partie ventro-médiane permettrait ce qu'ils nomment « Feeling Of Rightness[1] ».

[1] Sentiment d'exactitude

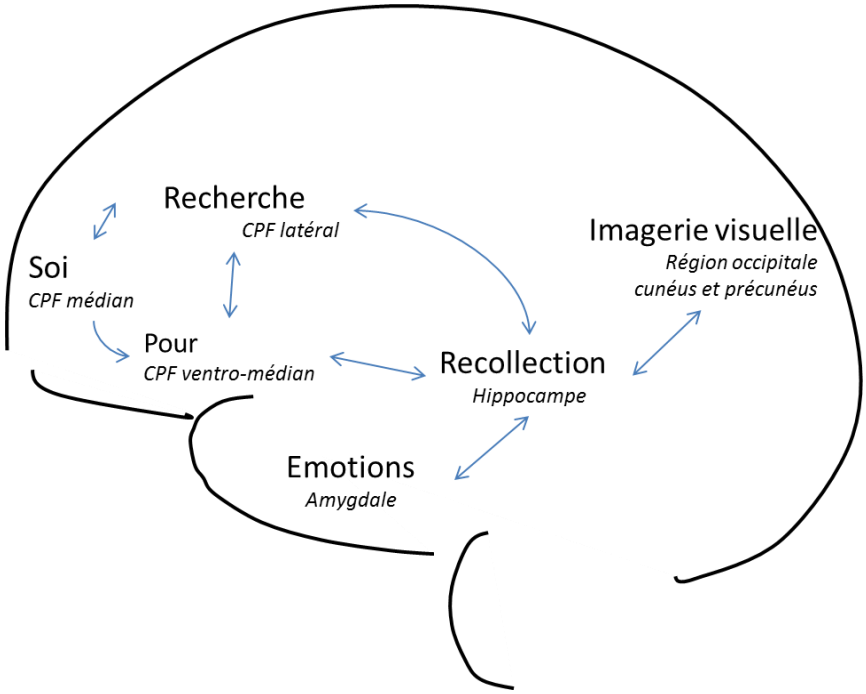


Figure 8 : Régions cérébrales impliquées dans le rappel en mémoire autobiographique (Cabeza & St Jacques, 2007).

Nous allons ici rapidement aborder le rôle des émotions dans la récupération des souvenirs autobiographiques. Nous nous concentrerons ensuite nous dans la section suivante sur un paradigme qui a été particulièrement utilisé pour tenter de comprendre le fonctionnement mnésique en lien avec l'ESPT : le conditionnement de la peur et son extinction.

Il semblerait que les souvenirs émotionnels soient plus facilement rappelés que les souvenirs non émotionnels (Christianson & Safer, 1995 pour revue). Il est possible d'illustrer ce phénomène avec une question du type : « Où étiez-vous quand vous avez appris que des avions s'étaient écrasés sur les tours jumelles de New York ? Avec Qui ? Qu'étiez-vous en train de faire ? ». Brown & Kulik (1977 cités par Greenberg & Rubin, 2003) aient noté ce phénomène en posant ce type de question au sujet de l'assassinat de Kennedy. Ils ont ainsi parlé de « flash bulb memory » pour désigner cette bulle d'informations conservées et pouvant être revécues (voir l'ouvrage de Luminet & Curci, 2009 pour une synthèse wide 30 ans de recherches sur ce concept) . Les évènements à contenu émotionnel peuvent être publics, appris via les médias, mais également vécus personnellement, individuellement (Rubin & Kozin, 1984). Selon Holland & Kessinger, c'est l'éveil émotionnel et l'implication

personnelle dans l'évènement qui induiraient le maintien de ces souvenirs précis (2010). Le psychotraumatisme et plus particulièrement L'ESPT, avec ses reviviscences, est un autre exemple d'un rappel prégnant d'un évènement émotionnel. Ainsi, ce serait l'expérience personnelle de l'évènement qui modulerait la réaction d'éveil lors du rappel de l'évènement (Sharot, Martorella, Delgado, & Phelps, 2007). Si l'expérience personnelle joue un rôle dans le processus de rappel, la valence émotionnelle de l'expérience associée à l'évènement semble également avoir un rôle important. Ainsi, chez les sujets sains, la plupart des évènements positifs sont mieux rappelés que les évènements négatifs (voir pour revue Levine & Bluck, 2004). Une autre variable viendrait moduler ce rappel, l'estime de soi. Une personne déprimée a une estime de soi négative et ainsi se rappelle mieux les évènements négatifs que positifs (Dalgleish & Watts, 1990). Par exemple, il est courant qu'un individu qui a été agressé pense que tout est de sa faute, qu'il est faible de réagir de la sorte après son agression et qu'il n'est donc pas intelligent. Ces croyances entretiendraient une cohérence dans la perception de soi et favorisent alors un meilleur rappel de l'évènement pendant lequel cet individu s'était considéré comme faible. Ces croyances peuvent ainsi entrainer des reviviscences.

La mémoire autobiographique est le plus souvent évaluée de façon « verbale ». On demande aux sujets de se rappeler un évènement. Classiquement, l'expérimentateur amorce le sujet à l'aide d'un mot pouvant ou pas être de nature émotionnelle. Dès lors, le sujet doit par exemple soit se rappeler un évènement correspondant aux critères donnés par l'expérimentateur (Berntsen & Rubin, 2002) soit relater un évènement pour différentes périodes de vie (Levine & Safer, 2002). De façon intéressante, Cabeza et collaborateurs (Cabeza et al., 2004) ont proposé à des étudiants de prendre des photos de leur campus et ensuite de discriminer quelles photos avaient été prises par eux parmi toutes les photos du campus. Dans ce cas, c'est le versant visuel et spatial lors de l'encodage des détails épisodiques qui doit être rappelé. Ils ont donc placé les étudiants un appareil IRMf (imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle) et ont comparé l'activité cérébrale pendant la présentation des « souvenirs autobiographiques contrôlés » et celle pendant la présentation des photos prises par d'autres étudiants. Dans les deux cas, le réseau impliqué dans la

mémoire épisodique, comprenant les aires frontales et médio-temporales, était activé. Cependant, lors des souvenirs autobiographiques réels, l'activité du cortex préfrontal médian, impliqué dans les processus d'autoréférence, d'introspection était plus importante que lors de l'activation de la mémoire épisodique. Cette méthode permet aux expérimentateurs d'avoir accès à la véracité des souvenirs autobiographiques ainsi qu'aux différents processus de rappel, de reconstruction, d'évaluation émotionnelle ainsi qu'à la référence à soi. Ce protocole, particulièrement rigoureux et qui permet de distinguer clairement les étapes d'accès et de reconstruction du souvenir, nous permet d'insister sur le rôle du cortex préfrontal lors du processus d'évaluation du rappel. Markovitsch (1995) avait déjà mis en avant le rôle de la jonction fronto-temporale droite dans le processus de récupération des souvenirs épisodiques autobiographiques et plus généralement lors de l'accès aux informations personnelles marquées par un contenu émotionnel.

Lorsque les participants se rappellent une scène, leur point de vue peut être acteur (point de vue originel, en première personne) ou spectateur (point de vue d'un observateur de la scène ou en troisième personne). Nigro et Neisser (1983) ont montré que le point de vue lors du rappel était lié à l'évènement encodé. Les études manipulant le point de vue des participants ont permis de mettre en évidence le lien qui existerait entre le point de vue acteur, les souvenirs récents (Nigro & Newer, 1983) et une sensation de reviviscence pour les souvenirs émotionnels (D'Argembeau, Comblain, & Van der Linden, 2003). Lors de leurs « flashback », relatés de forte intensité émotionnelle, les patients ESPT se retrouvent de nouveaux acteurs de la scène. L'accès à ces flashbacks, aux souvenirs en photo-flash (« flashbulb »), semble être particulier et différent de celui des souvenirs autobiographiques entrainant une activation émotionnelle moins intense et se traduisant par l'activation d'un réseau cérébral différent. Selon Lanius (Lanius et al., 2010), les réactions à l'évènement entraîneraient deux sous-types d'ESPT. Un premier où l'hypervigilance et les reviviscences prédomineraient, et un second où les phénomènes dissociatifs prédomineraient avec un émoussement émotionnel. Les flashbacks sont des souvenirs dominés par des détails sensoriels et un sentiment de dissociation. Cette dissociation est ressentie après le flashback, mais n'est pas celle ressentie lors de l'évènement. Lors d'un flashback, les souvenirs sont revécus au présent et donc entrainent une réaction émotionnelle intense. Les flashbacks sont spécifiques à l'ESPT et surtout ne sont pas délibérés. Ces observations cliniques sont

cohérentes avec les études sur le rappel égocentré ou allocentré. En effet, les individus dissociés pendant l'évènement ont tendance à être émoussé et donc à ne pas présenter de réaction émotionnelle majeure lors de rappel de l'évènement. Le rappel semblera alors moins émotionnel que chez les patients ESPT présentant des reviviscences importantes, chez qui l'évènement est rappelé sur un mode « à la première personne ».

Nous verrons dans le prochain chapitre que parmi les différentes prises en charge de l'ESPT la réalité virtuelle a fait son apparition depuis une dizaine d'années. La question de savoir si le patient a une représentation en première ou en troisième personne semble avoir des implications importantes pour sa prise en charge.

Selon Conway et Pleydell-Pearce (2000) les souvenirs autobiographiques seraient « organisés » de façon hiérarchique en fonction de leur niveau de spécificité. Le modèle élaboré par ces auteurs propose l'existence de trois niveaux. Les souvenirs correspondant à des moments de vie, des thèmes (pendant la période du lycée par exemple), seraient en haut de la hiérarchie. Viendraient ensuite les souvenirs autobiographiques dit généraux qui se sont répétés (e.g. toutes les fêtes de fin d'année) ou avec une durée relativement longue (e.g. une période de vacances) puis des souvenirs plus spécifiques. Ces souvenirs spécifiques sont composés de perceptions sensorielles (localisation géographique d'un objet par exemple). Les auteurs proposent que lors d'une recherche d'information autobiographique liée à un indice, nous commençons par chercher les informations au niveau intermédiaire supposé par le modèle puis au niveau plus spécifique. Le modèle suppose également que les souvenirs autobiographiques ne soient pas stockés de façon figée, mais que leur rappel induise une reconstruction qui se fera en fonction des buts et des motivations de chacun. Lors de l'Autobiographical Memory Test (AMT : test de mémoire autobiographique), les participants doivent générer des souvenirs épisodiques autobiographiques spécifiques en réponse à un indice : mot émotionnel ou non. Ces mots indices peuvent être artificiellement créés par les expérimentateurs ou extraits d'un récit autobiographique demandé initialement au participant.

Les études utilisant l'AMT montrent un déficit de spécificité de rappel autobiographique chez les patients ESPT (Harvey et al., 1998; McNally & Shin, 1995; McNally, 2006; Moradi

et al., 2008). Concevoir le rappel comme une reconstruction du souvenir conduit naturellement à interroger sa fidélité, notion qui ne concerne pas le clinicien, mais qui intéresse beaucoup les services juridiques (Bottalico & Bruni, 2012). Travailler sur le rappel autobiographique de l'évènement traumatique entraine souvent trop de variabilité. Les chercheurs ne peuvent en effet pas évaluer la fidélité et l'intensité émotionnelle de l'évènement, les paramètres comme le type d'évènement, le temps d'exposition à ce dernier, la co-mobidité et les facteurs prétraumatiques sont parmi d'autres, les principales variables confondues. C'est ainsi qu'une autre tâche a particulièrement été utilisée en laboratoire avec les patients ESPT : le conditionnement de la peur. Ce paradigme que nous allons décrire dans la section suivante présente l'avantage de permettre de manipuler toutes les étapes mnésiques de l'apprentissage aux indices de rappel ainsi que la particularité d'impliquer des circuits mnésiques en partie comparables à ceux impliqués chez les animaux de laboratoire comme les primates non humains et les rongeurs.

2.2.3.2 Etude du fonctionnement mnésique via le paradigme du conditionnement de la peur

La peur est une émotion considérée par les évolutionnistes comme un mécanisme protégeant du danger. Nous entendrons dans tout notre document le terme émotion comme renvoyant à une réaction cognitive et somatique, à l'environnement, ou à des antécédents cognitifs (Scherer, 2000). Certains stimuli vont, de manière innée, entrainer la peur tant chez l'Homme (par exemple un bruit fort et inattendu) que chez diverses autres espèces animales (l'odeur d'un chat pour des rats par exemple). La peur peut aussi être acquise de manière rapide et durable, permettant à l'espèce de se préserver des dangers de son environnement. Ainsi, les chercheurs ont essayé de comprendre les mécanismes de la mémoire de la peur (acquisition, consolidation et extinction) en utilisant le paradigme du conditionnement classique de la peur. Ce paradigme est d'autant plus intéressant que les circuits sous-tendant l'extinction de la peur conditionnée sont les mêmes que ceux permettant une régulation des émotions. Nous terminerons cette section sur le fonctionnement mnésique avec les études sur le rappel de cette extinction chez l'humain, ESPT ou pas.

2.2.3.2.1 Le conditionnement de la peur : un apprentissage associatif

Nous avons vu dans le chapitre précédent qu'il existait un débat sur le rôle que pouvait avoir l'exposition répétée à un évènement : habituation ou sensibilisation ? (cf.0). Dans les protocoles expérimentaux, qu'il s'agisse de protocoles chez l'humain ou chez l'animal, ces deux apprentissages sont nécessairement pris en compte. Par exemple, il existe toujours une phase d'habituation aux conditions expérimentales afin de s'assurer que ce les réactions du participant soient bien attribuables à la variable manipulée et non à un effet de la nouveauté d'une situation par exemple.

Le conditionnement de la peur est un conditionnement pavlovien, autrement dit l'apprentissage d'une association entre un stimulus neutre et un évènement désagréable, comme un choc électrique. C'est un comportement adaptatif, à visée prédictive, basé sur l'expérience apprise. Il permet donc d'induire un état émotionnel (ici la peur), en d'autres termes de donner un sens aux évènements et de déclencher des réponses physiologiques adaptées à la menace. Depuis plusieurs années, l'étude du conditionnement aversif chez l'animal et chez l'humain a permis de mieux connaître les structures liées au stress chronique et à l'ESPT et de mieux appréhender les modifications fonctionnelles, structurelles, physiologiques et endocrinologiques qui y sont associées (Milad, Quirk, et al., 2007; Milad, Rauch, Pitman, & Quirk, 2006; Quirk, Garcia, & González-Lima, 2006; Yehuda & LeDoux, 2007). L'ESPT est d'ailleurs considéré par certains auteurs comme une pathologie de l'apprentissage et de la mémoire (Elzinga & Bremner, 2002). Le conditionnement de la peur a été proposé comme modèle étiologique de l'ESPT (Mowrer, 1974, cité par Brillon, Marchand, & Stephenson, 1996; Foa, Steketee, & Rothbaum, 1989; Keane & Barlow, 2002). Nous reviendrons sur ce modèle dans la partie « Les modèles d'installation et de chronicisation » (page 75). Notons simplement que pour ces auteurs, l'évènement traumatique entrainerait un conditionnement de la peur, qu'il faudra éteindre pour que le patient aille mieux.

Le conditionnement est donc utilisé en laboratoire pour modéliser le mécanisme d'acquisition de l'ESPT. Le plus souvent un stimulus initialement neutre (« Conditioned Stimulus » : CS), comme un son ou une image, est associé à un stimulus inconditionnel (« Unconditioned Stimulus » : US) comme un choc électrique en les présentant ensemble à plusieurs reprises. Après un certain nombre de présentations, la réaction initialement entrainée

par l'US va l'être également par la présentation du CS seul (cf. Figure 9). La force de l'association entre le CS et l'US dépend du nombre de présentations mais également de facteurs propres au cerveau encodant l'information. L'hypothèse selon laquelle cet apprentissage est sous-tendu par la plasticité synaptique a été clairement validée (Ledoux, 2000; Maren, 2005).

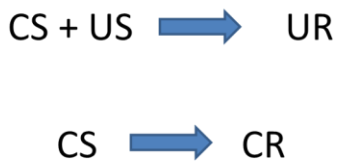


Figure 9 : Schéma simplifié du conditionnement pavlovien : l'association du stimulus conditionnel (Conditioned Stimulus : CS) et du stimulus inconditionnel (Unconditioned Stimulus : US) entraine la réponse inconditionnelle (Unconditioned Response : UR). Après avoir associé l'US et le CS, la seule présentation du CS entraînera la réponse conditionnée (Conditioned Response : CR), correspondant à l'UR.

Des expériences chez le rongeur ont montré que l'amygdale (Ledoux, 2000) et l'hippocampe (Wiltgen, Sanders, Anagnostaras, Sage, & Fanselow, 2006) sous-tendent cet apprentissage. Plus précisément, le mécanisme de potentialisation à long terme dans l'hippocampe serait responsable du conditionnement contextuel de la peur (Frankland & Bontempi, 2005; Kudo, Qiao, Kanba, & Arita, 2004; Stote & Fanselow, 2004). Les études en neuroimagerie chez les patients ESPT ont plus récemment montré une hyperactivation de l'amygdale et une diminution de l'activité préfrontale lors de l'acquisition du conditionnement de la peur (Bremner et al., 2005; Milad et al., 2009).

2.2.3.2.2 L'extinction de la peur conditionnée : un nouvel apprentissage

L'extinction de la peur conditionnée peut s'effectuer en laboratoire pour modéliser les mécanismes thérapeutiques de l'ESPT par la thérapie d'exposition (Taylor, 2003, cité par Milad et al., 2006; Rothbaum & Davis, 2003). Nous y reviendrons dans la section « Approches psychothérapeutiques » (page 95) du chapitre trois « Etre pris en charge ».

Brièvement, il s'agit de présenter et représenter le stimulus conditionnel sans l'associer à l'US, et ce jusqu'à ce que le CS n'entraînent plus la réponse conditionnée.

2.2.3.2.3 Les données comportementales et neurophysiologiques sur le rappel de l'extinction de la peur conditionnée chez l'Homme

Les paradigmes initialement utilisés chez l'animal non humain ont été adaptés afin d'étudier les mécanismes de conditionnement et d'extinction chez l'humain. La réponse de sursaut (« fear potentiated startle ») et le rythme cardiaque sont les réponses physiologiques classiquement utilisées afin de mesurer l'effet du conditionnement chez le rongeur comme chez l'humain. Notons que le rongeur est le modèle de référence pour l'étude du conditionnement de la peur, nous y reviendrons dans le chapitre « Méthodologie générale » (page 143). La conductance cutanée (ou réponse électrodermale, RED) est également un bon indicateur du fonctionnement central, particulièrement utilisé chez l'humain.

Le retour de la peur observé après un protocole de réinstallation de la peur est transitoire (LaBar & Phelps, 2005). Dans la deuxième expérience présentée par LaBar et Phelps, les participants sont conditionnés via un son désagréable. Les CS sont des carrés verts ou rouges présentés sur un écran d'ordinateur. Celui qui est suivis de l'US est alors nommé CS+, celui qui ne l'est pas sera nommé CS-. Lors de la passation, il n'est pas fait référence à la moindre règle et aucune réponse n'est demandée au participant. Les phases de conditionnement et d'extinction se suivent sans interruption. Les participants doivent ensuite sortir de la pièce pendant cinq minutes puis sont de nouveau soumis à l'US, sans présentation des CS. Il est de nouveau demandé aux participants de sortir cinq minutes, puis de revenir dans la pièce afin de procéder à la dernière phase de présentation des CS, sans présentation de l'US. Cette dernière phase est appelée par les auteurs dans leur protocole « ré-extinction », certainement parce qu'il y a une réaction de la conductance cutanée à la présentation du CS+ et que la récupération de cette peur (spécifique au CS+ et pas au CS-) n'est que passagère. Nous nous permettons d'émettre quelques réserves sur cette dénomination. Nous proposons que cette

phase corresponde en fait à une phase de rappel de l'extinction d'un premier conditionnement, qui a lieu après un évènement stressant. Ici cet évènement stressant est de même nature que lors du conditionnement. Ce stress aurait joué le rôle d'indice de rappel et entrainé le retour de la réponse conditionnée. En imaginant la transposition de cette expérience au vécu des personnes ESPT, ce serait comme si les conséquences d'un traumatisme A réapparaissaient à la suite d'un évènement stressant, observation classique dans la clinique (Steketee, 1993 ; Wade et al., 1993, cités par Norrholm et al., 2006).

Les tâches en IRMf qui permettent d'étudier le fonctionnement des structures cérébrales en lien avec l'ESPT se divisent en deux grandes catégories. Dans les premières, les chercheurs provoquent les symptômes et observes les corrélations avec les structures cérébrales. Dans les secondes, les chercheurs utilisent des tâches expérimentales connues pour impliquer les mêmes structures que celles activées par les symptômes, ce qui permet d'étudier leur fonctionnement de façon « détournée ». Les patients ESPT présentent une hypoactivation du CPF médian lors de tâches de provocation des symptômes (Bremner et al., 1999; Seedat et al., 2004). Pour Milad, Pitman, Ellis, Gold, Shin, Lasko, Zeidan, et al. (2009), cette hypoactivation du CPF serait responsable de l'altération du rappel de l'extinction de la peur chez les patients ESPT. Cette méthodologie permettant une activation « cognitive » des structures impliquées dans les symptômes de l'ESPT. Par ailleurs, il a été démontré chez l'animal qu'un stress répété pendant 21 jours entrainait la réorganisation des dendrites dans le cortex préfrontal médian et une diminution des capacités de flexibilité cognitive (Liston et al., 2006). En effet, les animaux stressés ont des performances réduites lors d'une tâche de conditionnement opérant pendant laquelle les animaux doivent être attentifs aux changements d'indices perceptifs ainsi qu'aux changements de règles associant ces indices à une récompense. Les performances des animaux corrèlent à la diminution des épines dendritiques observée dans le CPF médian (Liston et al., 2006).

SYTHESE

Les patients ESPT souffrent de déficits mnésiques. Les études chez les jumeaux semblent indiquer qu'il s'agit plus d'une prédisposition que de difficultés conséquentes à l'ESPT (pour revue voir Kremen, Koenen, Afari, & Lyons, 2012). Pour autant, les difficultés mnésiques relatives à l'évènement à forte valence émotionnelle sont particulièrement courantes chez les patients ESPT. Parmi les différents modèles de l'ESPT que nous présenterons à la fin de ce chapitre, un en particulier propose que l'ESPT se maintient en raison d'un déficit de rappel de l'extinction de la peur. Milad et collaborateurs (Milad et al., 2008) ont, via un protocole de conditionnement, d'extinction et de rétention de l'extinction avec des jumeaux, montré que les difficultés de rappel de l'extinction étaient spécifiques à la pathologie. Ainsi, un déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée serait l'indicateur d'un fonctionnement pathologique lié à l'ESPT. La même équipe a également montré que ce serait l'hypoactivation du CPF qui serait responsable de ce déficit (Milad et al., 2009).

2.2.3.3 Fonctionnement attentionnel et exécutif des patients ESPT

Comme nous l'avons souligné dans la section caractérisant les symptômes cliniques de l'ESPT, l'hyperactivité physiologique fait partie intégrante des symptômes. Une des conséquences de cette hyperactivité est l'existence de troubles de la concentration (critère D3 du DSM IV), souvent rapportés par les patients. Les efforts réalisés par les patients pour éviter les pensées leur rappelant le traumatisme seraient également coûteux pour le fonctionnement exécutif.

Le cortex préfrontal (CPF) est associé au fonctionnement exécutif (voir Gazzaley & D'Esposito, 2007). Les études neuropsychologiques ont montré de façon récurrente que son fonctionnement est altéré chez les patients ESPT (voir pour revues, Aupperle, Melrose, Stein, & Paulus, 2012; Polak, Witteveen, Reitsma, & Olff, 2012). Aupperle et collaborateurs (2012) se sont basés sur l'étude de Gilbertson (2006) avec des jumeaux pour également souligner que les difficultés cognitives observées chez les patients sont le résultat d'une combinaison entre des difficultés prétraumatiques, c'est-à-dire des facteurs de risque (cf. section « Prédispositions et vulnérabilités », page 13), et l'impact du traumatisme lui-même.

On considère classiquement que l'attention est multidimensionnelle (Posner & Petersen, 1990; Mirsky, Anthony, Duncan, Ahearn, & Kellam, 1991; van Zomeren & Brouwer, 1994; Coull, 1998; Sturm & Zimmermann, 2000, cités par Goldhammer, Moosbrugger, & Schweizer, 2007) Selon Mirsky et collaborateurs, il existe quatre composants attentionnels (1991). Un premier composant reflèterait la capacité à diriger son attention vers les éléments pertinents de l'environnement (*Focus-Execute*). Un second serait l'attention soutenue, c'est-à-dire la capacité à maintenir son attention de façon optimale (*Sustain*). Le troisième serait la capacité de déplacer son attention d'un élément pertinent à l'autre (*Shift*). Enfin, il serait question de la capacité de rappel et de la manipulation de l'information (*Encode*). Dans une population de militaires, Vasterling et collaborateurs (2002, 1998) ont démontré que tous les composants attentionnels n'étaient pas affectés par l'ESPT. Seules les tâches mettant en jeu l'attention soutenue, telle qu'une tâche de répétition de chiffres et la manipulation de l'information, comme lors d'une tâche de calcul mental, permettraient de distinguer les

participants ESPT des autres. Conformément à ces résultats, les tâches évaluant les autres composants attentionnels comme la tâche d'attention visuelle sélective (Posner, Friedrich, Walker, & Rafal, 1984) pour le composant 'Shift' ne permettent pas de mettre en évidence de déficit chez les patients ESPT (Jenkins, Langlais, Delis, & Cohen, 2000). De la même façon, les études ayant utilisé la tâche classique de Stroop n'ont pas mis en évidence de déficit pour le composant 'Focus-Execute' (LaGarde, Doyon, & Brunet, 2010; Litz et al., 1996 ; Sullivan et al., 1993Vasterling et al., 2002).

Les résultats des études évaluant la mémoire de travail des participants ESPT, considérée comme partie du quatrième composant du modèle de Mirsky (1991), font toujours controverse. Bien que la majorité des études comportementales aillent dans le sens d'un déficit de mémoire de travail chez les patients ESPT (Gil et al., 1990; Gilbertson et al., 2001; Jenkins et al., 2000; Vasterling et al., 1998), d'autres études n'ont pas mis en évidence ce déficit (Neylan et al., 2004; Pederson et al., 2004). Les données en neuroimagerie semblent aller dans le sens d'une altération du fonctionnement neuronal (Cf. Infra) lors de tâches de mémoire de travail. Il a été récemment suggéré que les déficits exécutifs, principalement mis en évidence dans des tâches de flexibilité mentale et de mise à jour (voir Tapia et al., 2007) seraient liés à l'altération des capacités attentionnelles (Twamley et al., 2009).

Les méthodes d'évaluation de l'attention soutenue ne font pas l'objet d'une standardisation. En effet, les paramètres, les tâches utilisées comme les différences d'échantillonnage ou encore des types de trauma peuvent expliquer les difficultés qu'ont pu avoir certains auteurs à répliquer leurs propres résultats (Vasterling et al., 2002, 1998), ainsi que l'hétérogénéité des résultats de la littérature. Ainsi, si certaines études ont objectivé des difficultés exécutives et attentionnelles (Koso & Hansen, 2006; LaGarde et al., 2010), ce n'est pas le cas dans d'autres (Golier et al., 1997; Sullivan et al., 2003 cité par Vasterling & Brewin, 2005). Dans une autre étude, Koso et Hansen (2006) ont comparé les fonctions exécutives des vétérans du Kosovo en ESPT avec des vétérans sans ESPT. Ces derniers étaient toujours plus performants que les patients, soulignant une fois de plus la variabilité des résultats.

Parmi les tâches régulièrement utilisées pour évaluer les fonctions exécutives, le Trail Making Test (TMT, Reitan & Wolfson, 1985) est une épreuve rapide et facile d'administration. La version A permet l'évaluation de la rapidité d'exécution et d'exploration visuelle, la version B permet d'évaluer la flexibilité cognitive. Des difficultés au TMT ont été mises en évidence auprès des vétérans du Kosovo (Koso & Hansen, 2006), mais également auprès de personnes recrutées aux urgences lors de la phase aigüe de l'ESPT (un mois après l'évènement ; LaGarde et al., 2010), ainsi qu'auprès d'un échantillon de femmes ESPT suite à des violences conjugales (Stein et al., 2002). Aucune étude prospective, avec des populations « à risque », n'a à notre connaissance souligné l'existence de difficultés au TMT comme facteur de risque de l'ESPT. Pourtant, dès la phase aigüe et pendant la phase chronique, les patients ont des performances significativement plus faibles que la normale. Ce test semble donc être un bon indicateur du fonctionnement exécutif et pourrait permettre d'évaluer si le fonctionnement cognitif est toujours altéré après la rémission des symptômes cliniques de l'ESPT. Cependant, en comparant trois groupes d'étudiants, Leskin et White (2007) n'ont pas mis en évidence de difficulté significativement plus importante au TMT chez les étudiants ESPT comparativement aux deux autres groupes. Ces deux groupes sont également des étudiants soit exposés à au moins 5 évènements traumatogènes – mais ne présentant pas tous les symptômes de l'ESPT (groupe trauma élevé – sans ESPT) soit ayant vécu aucun ou seulement un évènement traumatogène et n'ayant pas de symptômes de l'ESPT. Soulignons que le nombre de participants était restreint et que le niveau d'éducation était relativement élevé. Cette étude ne permet donc pas une représentativité idéale. Une seconde étude n'a pas révélé de différence au TMT entre des participants ESPT et des contrôles (sans expérience traumatique antérieure ; Koenen et al., 2001). Nous soulignerons cependant que les auteurs n'indiquent pas la sévérité des symptômes. Ils n'ont pas pu étudier les difficultés spécifiques de l'ESPT compte tenu le grand nombre de patients avec des troubles co-morbides.

Le test de Stroop[1] a également été particulièrement utilisé par les chercheurs sur l'ESPT. En effet, il participe à l'évaluation des fonctions exécutives, en permettant de calculer un

1 Il s'agit pour le participant de donner le nom de la couleur de l'encre avec laquelle un mot (nom d'une couleur) est écrit. La variable indépendante manipulée est la congruence entre la couleur de l'encre et le nom du mot. La lecture est un processus automatique qu'il va falloir inhiber, afin de répondre correctement à la consigne énoncée

indice d'interférence qui mesure la sensibilité de l'individu au phénomène d'interférence. Chez les personnes ayant subi des violence conjugales, qu'elles soient en ESPT ou non, difficultés sont significativement supérieurs comparativement à des participantes sans vécu traumatique (Stein et al., 2002). Un chapitre d'ouvrage sur les implications du cortex préfrontal dans la tâche de Stroop décrit une expérience menée par Barnett, Fairhall, Badzakova-Trajkov, Morton, & Kirk (2006). Barnett et collaborateurs ont demandé à des étudiants en master et doctorat de passer une version informatisée du test de Stroop en couplant des enregistrements en IRMf et en potentiels évoqués. Ils ont ainsi pu mettre en évidence l'implication du cortex préfrontal (CPF) pendant tous les processus de traitement lors de la tâche de Stroop. Le fonctionnement du CPF semble donc caractériser les difficultés des patients ESPT. Dans une revue de synthèse récente, Sylvester et collaborateurs (2012) ont souligné l'implication systématique du CPF dans les réseaux sous-tendant les fonctions attentionnelles. Plus particulièrement, ils soulignent que son fonctionnement serait altéré non seulement lors de tâches attentionnelles mais également au repos (default-mode network) chez les personnes présentant une symptomatologie anxieuse, dont l'ESPT fait partie.

Au-delà de ces deux exemples de tâches classiquement utilisées par les neuropsychologues pour leurs évaluations cliniques, de nombreuses autres tâches spécifiques permettent d'évaluer le traitement de l'information. Nous allons voir dans la prochaine section comment les informations émotionnelles sont traitées par les patients ESPT.

2.2.3.3.1 Le traitement des informations liées au traumatisme

Des biais attentionnels ont été mis en évidence chez les patients ESPT (Banich et al., 2009; Buckley et al., 2000). Une récente revue met l'accent sur le traitement attentionnel de l'information émotionnelle et souligne l'hétérogénéité des résultats et surtout celle des méthodes d'évaluation (Yiend, 2010).

---

précédemment dans la condition incongruente. Le temps de réponse ainsi que le pourcentage d'erreurs est alors mesuré.

Les structures cérébrales impliquées dans la peur et le traitement de l'information émotionnelle, comme le CPF et l'amygdale, sont également connues pour être impliquées lors de tâches attentionnelles (Cisler & Koster, 2010). Les biais attentionnels ont été particulièrement étudiés via deux paradigmes classiques que sont le Stroop émotionnel et la Dot-probe task.

Le paradigme de Stroop a été adapté afin d'étudier les différences de type de traitement de l'information selon la valence émotionnelle des mots (neutre et émotionnelle : positive vs négative). C'est la version *émotionnelle du Stroop ou Stroop émotionnel* : des mots spécifiques ont remplacé les noms de couleur pour créer l'interférence. Les chercheurs sur l'anxiété ont donc modulé la tâche de Stroop émotionnelle en caractérisant les mots menaçants en fonction de leurs champs lexicaux et particulièrement leur degré de menace ou encore le lien sémantique avec un évènement traumatique comme un accident de la voie publique par exemple (Beck, Freeman, Shipherd, Hamblen, & Lackner, 2001). Ainsi Wiliams, Mathews & MacLeod (1996) ont publié une revue soulignant les difficultés rencontrées par les patients ESPT à partager leurs ressources cognitives entre la tâche de dénomination de couleur et l'attention qu'ils portent aux mots reliés au traumatisme (socialement ou physiquement menaçants). Ainsi, le temps de réponse est plus lent chez les participants ESPT comparativement à des personnes ayant vécu un traumatisme mais n'ayant pas développé d'ESPT. L'hypothèse selon laquelle le délai de lecture à voix haute des mots émotionnels serait dû à une diversion attentionnelle ou à une allocation préférentielle vers les stimuli menaçants est posée : les patients ESPT présenteraient donc un biais de désengagement de l'attention (Phaf & Kan, 2007). D'autres études ont, au sein de la même expérience, manipulé les valences des mots : positifs, neutres, négatifs et dans ce cas reliés au traumatisme ou pas. Le biais de désengagement serait spécifique aux informations reliées au traumatisme (Cassiday, McNally, & Zeitlin, 1992; McNally, Amir, & Lipke, 1996; McNally, Kaspi, Riemann, Zeitlin, & Kim, 1990). Cassiday et collaborateurs (1992) proposent que ce soit la représentation cognitive en relation avec l'évènement traumatique qui soit activée par le mot relié au traumatisme, ce dernier agissant comme une amorce induisant le rappel de l'évènement. Il a récemment été proposé que le biais de désengagement soit un prédicteur de

la sévérité de l'ESPT (Aupperle et al., 2012). Aupperle et collaborateurs (2012) proposent en effet dans leur synthèse que ce soit un dysfonctionnement exécutif qui entraîne l'ESPT et que la sévérité de ces difficultés soit corrélée avec l'intensité des symptômes à venir. D'autres chercheurs ont donc, non seulement montré que tous les patients ESPT ont des biais attentionnels pour l'information reliée à leur traumatisme, mais également que ces biais pouvaient se généraliser en fonction de la sévérité des symptômes (Fleurkens, Rinck, & van Minnen, 2011). Ainsi, plus les patients ont un ESPT sévère, plus les biais attentionnels existent également lors du traitement d'informations négatives (Fleurkens et al., 2011). Cette dernière étude a été réalisée auprès de personnes victimes d'agression sexuelle. Il serait important de savoir si ces observations sont généralisables à tous les types de traumatisme. De plus, il serait également important de contrôler le niveau d'anxiété des participants, connu également pour moduler les biais attentionnels (Eglo & Hock, 2001).

Une autre tâche permet également d'étudier les biais attentionnels en lien avec la valence émotionnelle de mots présentés : la « Detection of target[1] » ou DOT-probe (MacLeod, Mathews & Tata, 1986). Les participants fixent l'écran d'un l'ordinateur où une paire de mots va s'afficher très rapidement, l'un vers le haut de l'écran et l'autre vers le bas. Puis, un point va apparaître à la place d'un des deux mots qui viennent de « flasher ». Les participants devront alors le plus rapidement possible indiquer, à l'aide du clavier de l'ordinateur, si le point se trouve à l'emplacement qu'occupait le mot d'en haut ou celui d'en bas. Les paires de mots sont composées d'un mot neutre et d'un mot émotionnel à valence négative. Dans la condition congruente, le point apparaît à l'emplacement du mot à valence émotionnelle tandis qu'il apparaitra à l'emplacement du mot neutre dans la condition incongruente. Ainsi, si le participant est plus rapide pour répondre dans la condition congruente qu'incongruente, c'est que la valence émotionnelle du mot aura « attiré » son attention, on parle de biais de vigilance. Si le participant met plus de temps pour répondre dans la condition incongruente pour les mots négatifs que pour les mots neutres, c'est que son attention est restée

[1] Détection de cible

anormalement « fixée » sur le mot émotionnellement négatif, ce qui selon les auteurs définit un biais de désengagement de l'attention. Cette tâche a donc été développée pour mettre en évidence les biais de traitement de l'information négative comparativement à l'information neutre. Les données recueillies via cette tâche suggèrent également l'existence d'un biais attentionnel spécifique aux stimuli reliés au traumatisme chez les patients ESPT (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg, & van IJzendoorn, 2007; Bryant & Harvey, 1997; El Khoury-Malhame et al., 2011; Fani et al., 2012). De façon intéressante, une étude a suggéré que les mesures cognitives, et particulièrement l'évaluation des biais attentionnels via la Dot-probe constitue un indice de prédiction du risque de maintien de l'ESPT (Wald et al., 2011).

Plus récemment, une autre tâche de *recherche visuelle puis de décision lexicale* (RVDL) a été mise au point (Pineles, Shipherd, Welch, & Yovel 2007). Elle permet à l'expérimentateur de distinguer les différents biais attentionnels que sont les biais de vigilance et de désengagement de l'attention. Ces deux biais sont de nature différente : dans le premier cas, il s'agit de menace détectée très rapidement dans l'environnement, tandis que le deuxième cas renvoie à une difficulté à s'en détacher. Ce paradigme permet de parfaitement distinguer ces différents biais et de manipuler la valence sémantique des mots en fonction des conditions expérimentales. Quatre stimuli sont répartis aux coins de l'écran d'ordinateur, parmi lesquels trois sont identiques et le dernier est un intrus. Il faut retrouver visuellement l'intrus et décider s'il s'agit d'un mot ou d'un non mot (pour une description précise du protocole, voir section méthode, page XXX). Lorsque les stimuli sont des mots, la valence peut être neutre, négative ou reliée au traumatisme. Les résultats des études en langue anglaise confirment l'existence de biais de désengagement de l'attention spécifique à l'information reliée au traumatisme chez les patients ESPT sévères (Pineles, Shipherd, Mostoufi, Abramovitz, & Yovel, 2009).

SYNTHESE

Il est encore difficile de trouver un consensus sur l'existence et les caractéristiques précises des difficultés attentionnelles des patients ESPT. Les tâches utilisées sont diverses, pas toujours standardisées, et mettent en jeu différents composants attentionnels. De plus les paramètres comme le temps écoulé depuis l'évènement, le traitement en cours, ou encore le type de traumatisme, participent certainement à la diversité des résultats. Pour autant, on peut souligner que les participants anxieux ont plus de difficultés à désengager leur attention de la menace que les individus non anxieux (Massar, Mol, Kenemans, & Baas, 2011) et que les biais attentionnels envers les stimuli menaçants sont plus prononcés chez les individus très anxieux que chez les individus moins anxieux (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg, & Van IJzendoorn, 2007). L'anxiété n'est malheureusement pas toujours mesurée dans les études s'intéressant au traitement attentionnel de l'information émotionnelle et son niveau pourrait peut-être expliquer la variabilité des résultats, tant dans la population générale que pathologique. De plus, il semblerait que ces biais attentionnels ne soient pas uniquement le fait de la pathologie. En effet, des participants présentant des symptômes de l'ESPT ont également été caractérisés par un biais de désengagement de l'attention envers les informations menaçantes (Pineles, Shipherd, Mostoufi, Abramovitz, & Yovel, 2009; Pineles, Shipherd, Welch, & Yovel, 2007). Ceci rappelle l'idée de continuum proposé pour les symptômes cliniques de la pathologie (Bonanno & Mancini, 2012; Broman-Fulks et al., 2006).

Naghavi et Nyber (2005) ont récemment souligné les convergences des patterns d'activations cérébrales lors des tâches attentionnelles, de mémoire de travail et de rappel épisodique, suggérant la nécessité d'un modèle cognitif intégré de l'ESPT. Différentes théories du traitement de l'information ont tenté d'expliquer les difficultés cognitives rencontrées par les patients ESPT (Brewin, Dalgleish & Joseph, 1996 ; Foa, Steketee, Rothbaum, 1989) : avant de les présenter dans la dernière section de ce chapitre, nous allons revenir sur les corrélats anatomiques des symptômes cliniques et cognitifs précédemment exposés.

2.2.4 Neurobiologie de l'état de stress post traumatique

Les symptômes cliniques et cognitifs observés dans l'ESPT sont l'expression du fonctionnement neurobiologique de l'individu. Ainsi, les difficultés que nous observons au long cours chez les patients sont liées à des modifications plus ou moins importantes au niveau cérébral. Nous proposons ici une rapide synthèse des corrélats neuronaux de l'ESPT, seulement évoqués au cours des précédentes sections.

Bremner (2006) schématise les connaissances sur la réponse de stress (cf. Figure 10) qui, nous le rappelons ici, peut être adaptative ou pathologique. Dans le cas de l'ESPT, elle est pathologique.

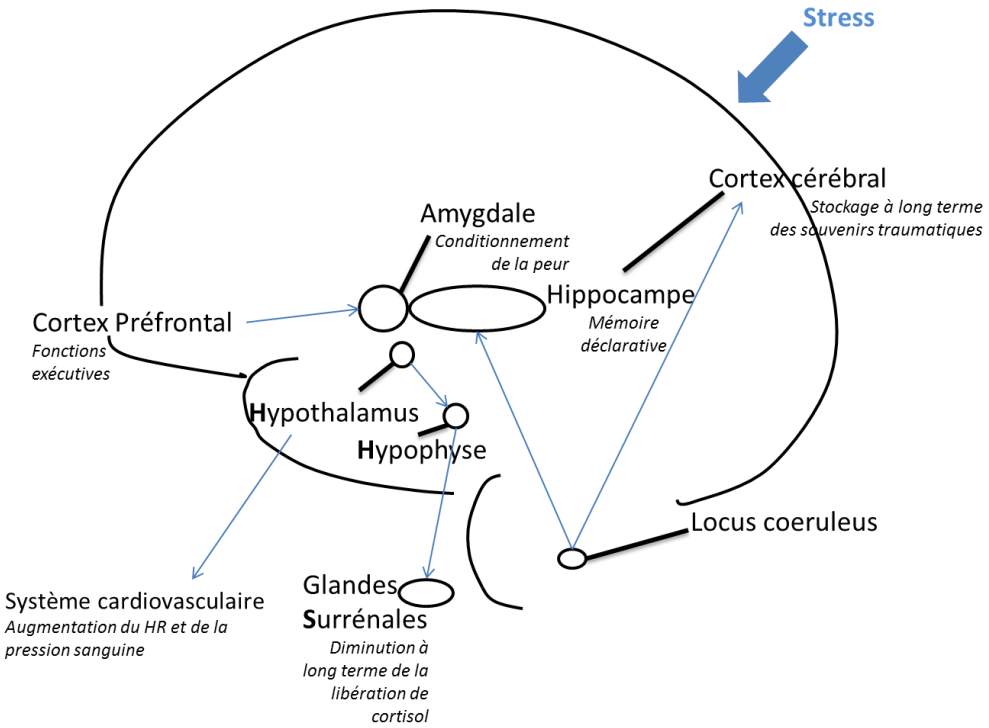


Figure 10 : Effets du stress sur le cerveau, adapté de Bremner (2006) : dérégulation à long terme du système sympathique et de l'axe du stress et aires cérébrales affectées par un traumatisme. Les flèches représentent les circuits principalement mis en jeux.

La figure ci-dessus ne représente évidemment pas toutes les interactions entre les différentes structures, ni toutes les structures cérébrales ou encore toutes les molécules impliquées dans l'ESPT. L'amygdale est pour sa part régulièrement montrée comme

hyperréactive chez les patients ESPT (Protopopescu et al., 2005; Rauch, Whalen, & Shin, 2000; Shin et al., 2004), alors que l'HPC, à l'inverse, serait hyporéactif (Bremner, Vermetten, Vythilingam, et al., 2004; Shin et al., 2004), comme le CPF (Bremner et al., 1999; Shin et al., 2004). Soulignons le rôle inhibiteur du cortex préfrontal sur l'amygdale, permettant ainsi d'inhiber les réponses d'expression de la peur, et ce, chez l'animal comme chez l'humain. Il peut donc réguler les réponses physiologiques et comportementales (Gratton & Sullivan, 2005).

D'autres auteurs s'accordent à donner une place centrale au CPF, mais pas uniquement à cause de son retour inhibiteur sur l'amygdale. En effet, son hypofonctionnement a été mis en évidence tant lors de situations provocant les symptômes que lors de tâches cognitives. C'est ainsi que Liberzon et Sripada (2008) ont proposé que le cortex préfrontal joue un rôle dans la contextualisation des stimuli. Cette dérégulation entrainée par le traumatisme serait au cœur de l'étiologie des symptômes de l'ESPT, comme une mauvaise évaluation d'une situation qui deviendrait menaçante (Liberzon & Sripada, 2008). Plus récemment encore, Koening et collaborateurs proposent que ce soit son implication dans les processus d'autoréférence qui lui donne une place fondamentale dans la pathologie (Koenigs & Grafman, 2009).

Les études génétiques, particulièrement celles permettant de mettre en évidence les interactions gènes x environnement, sont de plus en plus pratiquées, mais sont en dehors du cadre de notre travail. Soulignons cependant l'importance que semblent avoir les gènes impliqués dans la biosynthèse des glucocorticoïdes et du GABA (voir pour revue Broekman, Olff, & Boer, 2007).

SYNTHESE

Les régions cérébrales impliquées dans la réponse de peur sont principalement le Cortex préfrontal, l'amygdale, l'hippocampe et le locus coeruleus (Vasterling & Brewin, 2005a). Les systèmes neuro-hormonaux mis en jeux sont l'axe HHS, les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques. C'est le CPF qui agit comme un chef d'orchestre sur le système nerveux autonome et la réponse neuroendocrinienne au stress. Il permet également de limiter les comportements impulsifs et serait le support cérébral des fonctions exécutives comme la prise de décision, le « shift » attentionnel et également le sens du contrôle (« sense of control ») qui apparaît comme essentiel dans le phénomène de résilience (Southwick, Ozbay, Charney, & McEwen, 2008).

2.2.5 Vulnérabilités post-évènement, facteurs de résilience et facteurs de maintien

Nous avons mis en évidence l'existence de nombreux facteurs de risques de basculement dans la pathologie suite à la rencontre d'un évènement traumatogène (cf. 1.2.2, page 13). Nous avons vu que ces facteurs peuvent être pré- et péri-traumatiques. Cependant, il existe également des facteurs de risque de développer une réaction pathologique qui entrent en jeu après l'évènement. Principalement, il s'agit du soutien social (Brewin et al., 2000 ; Haden, Scarpa, Jones, & Ollendick, 2007 ; Ozer et al., 2003 ; Solomon, Mikulincer, & Avitzur, 1988) et des situations de vie stressantes survenant après l'évènement (Brewin, Andrews, & Valentine, 2000). Il existe également des facteurs de maintien qui tendent à maintenir l'individu dans ses difficultés. Selon Brillon (2007), l'état de la symptomatologie à trois mois est un excellent indicateur de l'état de la symptomatologie à très long terme si la personne n'est pas traitée. En effet, les personnes ayant vécu un évènement traumatique qui présentent peu ou pas de facteurs de risque vont mettre en place des stratégies adaptatives qui vont leur permettre de voir les symptômes diminuer avec le temps durant les trois mois suivant l'évènement. Pour les autres, les ressources adaptatives peuvent ne pas permettre de compenser leurs facteurs de vulnérabilités, les facteurs péritraumatiques et de maintien. Ainsi,

si les symptômes perdurent après trois mois, les individus vont entrer dans une chronicisation de l'ESPT, limitant les possibilités d'amélioration « naturelle ». Si les symptômes ne sont pas traités, ils peuvent durer pendant de nombreuses années (Shalev, Bonne & Spencer, 1996).

Le terme de résilience est apparu dans les années 1970 dans le contexte de la psychopathologie infantile. Litz (Litz, 2005) recommande suite à l'article de Bonnano (2004) proposant 4 trajectoires d'adaptation face à un évènement traumatique (cf. Figure 1), dont la résilience, que les chercheurs dans ce domaine se penchent sur les prédicteurs de la résilience fonctionnelle des individus en privilégiant les études longitudinales. Cette approche de la résilience se focalise sur la personne : ses capacités et son « fonctionnement » dans ses sphères personnelles et professionnelles. Boe et collaborateurs ont estimé que parmi les survivants d'un désastre ayant eu lieu 27 ans auparavant, 58.3% avaient une trajectoire résiliente (Boe, Holgersen, & Holen, 2010). Les participants ont été classés dans la catégorie résiliente lorsqu'ils ne présentaient pas d'antécédent d'ESPT au temps 4 de l'étude longitudinale (27 ans après). Aujourd'hui, le terme de résilience prend de plus en plus de place chez l'adulte et est un champ de recherche multidisciplinaire qui suscite un grand intérêt. Les mots clefs « resilience » et « PTSD » saisis ensemble dans le moteur de recherche Pubmed en mai 2013 renvoient à 557 articles référencés, dont 384 dans les cinq dernières années. Dans le dernier chapitre de l'ouvrage « Biobehavioral resilience to stress », Lukey et Tepe (Lukey & Tepe, 2008) considèrent la résilience comme permettant la prédiction, la prévention et le traitement des pathologies liées au stress et soulignent le challenge à venir : la définir ! Pour ce faire, les auteurs proposent d'explorer le concept sur les bases neurobiologiques, psychophysiologiques et génétiques. Ces bases biologiques sont observables lors de la réaction physique face au stress permettant ainsi une méthodologie expérimentale. A ce jour, les chercheurs ont mis au point des échelles pour mesurer la résilience qui s'est avérée pertinente pour évaluer le bien être à long terme des vétérans (DRRI ; King, King, & Vogt, 2006). Pour autant, les mesures de résilience sont rares. Les résultats issus d'auto-questionnaires, d'échelles qualitatives, psychosociales, cliniques et cognitives sont de plus en plus complétés par la recherche de biomarqueurs permettant une approche globale de l'individu et permettant certainement de définir des pistes de prévention.

Il en résulterait pour des populations exposées comme les militaires, les policiers, les pompiers ou encore les infirmières, la possibilité d'identifier les individus résilients et les individus « à risque ». Dans leur revue de synthèse, Hoge et collaborateurs subdivisent les facteurs de résilience en facteurs psychologiques et biologiques. Ils recensent quatre échelles de résilience dont la CD-RISC de Connor et Davidson (2003), également utilisée récemment en France par l'équipe de Montpellier (Scali et al., 2012). Scali et collaborateurs ont mis en évidence la nécessité de récolter des informations plus objectives. L'évaluation des individus et de leur résilience par autoquestionnaire est en effet influencée par l'anxiété au moment de l'évaluation ainsi que l'exposition traumatique (Scali et al., 2012). Il semble dès lors nécessaire de poursuivre les travaux dans ce domaine. Les difficultés pour définir ce concept peuvent être dues au fait que ce sujet intéresse nombre de disciplines scientifiques dont le travail multidisciplinaire n'est pas toujours ni facile à mettre en place, ni valorisé par les institutions, se traduisant parfois par l'existence de difficultés de communication qui semblent avoir tendance à s'estomper.

Il existe des facteurs de maintien particulièrement bien connus des cliniciens : les bénéfices secondaires. En effet, après avoir vécu un évènement traumatique certains patients trouvent des bénéfices à ne pas sortir de la pathologie. Par exemple, imaginons qu'une jeune mère de famille ne souhaite plus sortir de chez elle après une agression. Son mari, prendrait alors en charge tout ce qui relève de l'extérieur. Elle pourrait se plaire à faire sa liste de course, la cuisine, l'aide au devoir de son enfant sans avoir jamais à sortir de chez elle. Ses amis pourraient continuer à venir chez elle. Malgré certains autres symptômes envahissant, cette situation pourrait lui convenir. Elle aurait alors de grandes difficultés à ne pas maintenir ses difficultés.

Dans le modèle diathèse-stress de l'ESPT ce sont les différences interindividuelles et ainsi que les vulnérabilités physiologiques et cognitives qui contribuent au développement de la pathologie mais sont également envisagées comme facteur de maintien (McKeever & Huff, 2003).

Les deux grandes méta-analyses, à notre connaissance, sur les facteurs de risque et de maintien de l'ESPT mettent en avant le rôle du traitement cognitif de l'évènement traumatique (Brewin et al., 2000; Ozer et al., 2003). Elhers et Clark (2000) ont proposé un modèle cognitif de l'ESPT qui place la perspective et la réaction de l'individu à l'évènement au cœur de l'étiologie de la pathologie. Par exemple, les reviviscences trouveraient leur origine non seulement dans l'altération du fonctionnement mnésique mais également dans l'évaluation négative qui est faite de l'évènement et de ses séquelles. Selon ces auteurs, un sentiment de menace présent entretiendrait l'ESPT. L'évitement serait également une très mauvaise stratégie qui empêcherait l'évolution des représentations de l'évènement et de la nature de la trace mnésique, c'est-à-dire qui ne permet pas l'évolution de la nature du souvenir de l'évènement traumatique. Cette modélisation cognitive est la première tentative visant à expliquer la persistance de l'ESPT et à donner un support théorique aux thérapies cognitives (cf. chapitre suivant, page 95). Une étude chez les personnes victimes d'accident de la route de la même équipe a montré que ces variables psychologiques de maintien prédisent la persistance du diagnostic d'ESPT à 3 ans (Mayou, Ehlers, & Bryant, 2002).

Par ailleurs, on peut envisager le rôle important que peut jouer le stress comme facteur de maintien. Ce stress peut être lié à l'environnement ou au mode de vie du sujet. Il peut également être lié à des constantes physiologiques anormales qui l'auto-entretiennent. Il peut enfin jouer simplement le rôle d'amorce mnésique, maintenant l'individu dans ses sensations désagréables et rappelant constamment l'évènement comme étant « toujours pas » intégré par l'individu. Les personnes en ESPT, comme tous les patients psychiatriques, ont des difficultés familiale, professionnelle ou encore financière, qui ajoutent du stress au stress. Toutes ces difficultés maintiennent les patients dans leurs difficultés.

2.2.6 Les modèles d'installation et de chronicisation

Chapitre 2 : Etre psychotraumatisé

Sur Science direct.com, il y a 1231 articles référencés fin juin 2013 avec les mots clefs « neuropsychology[1] » et « PTSD[2] ». Pour autant, il reste difficile de savoir si les difficultés neuropsychologiques observées chez les patients ESPT sont un facteur de risque de développement de la pathologie ou une conséquence ou bien les deux. Afin d'essayer de faire avancer ce débat, les chercheurs ont pu mettre en place différentes stratégies. En étudiant par exemple les populations considérées "à risque", ce qui permet de recueillir des données avant l'exposition à l'évènement traumatique et d'observer si des difficultés cognitives spécifiques surviennent après l'évènement (Crowell, Kieffer, Siders, & Vanderploeg, 2002; Macklin et al., 1998; Reynaud, 2012; Shin et al., 2009). D'autres chercheurs ont étudié des populations de jumeaux (Gilbertson et al., 2007 ; May, Chen, Gilbertson, Shenton, & Pitman, 2004). L'équipe de Gilbertson a pu ainsi comparer les performances des jumeaux de la paire ayant vécu un psychotraumatisme avec ceux qui n'en ont pas vécu, permettant ainsi d'isoler le rôle de la génétique et de l'environnement sur les performances cognitives. Ce type d'étude reste difficile à mettre en place. Les éléments que nous allons présenter dans ce chapitre ne nous permettront pas de conclure, mais nous inciteront à contrôler aux mieux les différents facteurs lors de nos études chez l'humain. Du point de vue plus théorique, il nous parait également difficile de définir un cadre global permettant d'inscrire les différentes altérations cognitives observées. En effet, si les études sur les fonctions cognitives des patients sont nombreuses, elles sont rarement, à notre sens, inscrites dans le champ de la neuropsychologie. Historiquement et jusqu'à récemment, les ancrages théoriques étaient uniquement liés à la psychiatrie. Les modélisations de l'ESPT sont nombreuses et donc principalement issues de la clinique. Pourtant, les théories sur l'ESPT et les perturbations mnésiques qui y sont associées proviennent initialement de la psychologie comportementale (Brewin, Dalgleish, & Joseph, 1996 ; Foa, Steketee, & Rothbaum, 1989 ; McNally, 1998) ou de la neurobiologie (Elzinga & Bremner, 2002; Pitman, 1989; R. Sapolsky, 1996). Au début des années 2000, Elzinga & Bremner (2002) ont proposé un modèle qu'ils ont nommé modèle « psycho-neurobiologique » des perturbations mnésiques dans l'ESPT dans lequel ils articulent les données endocrinologiques, cérébrales et mnésiques. Pourtant, Tapia et collaborateurs suggèrent en

[1] Neuropsychologie

[2] Post Traumatic Stress Disorder = Etat de Stress Post Traumatique

2007 que « le lien entre [ces] anomalies hippocampiques et frontales et les déficits mnésiques et exécutifs n'est pas suffisamment avéré pour pouvoir élaborer un modèle neurocognitif clair du PTSD » (Tapia et al., 2007, p. 516). Même si d'autres modèles ont par la suite été développés afin d'intégrer les difficultés des patients en combinant les aspects de traitement de l'information, mnésiques, neurobiologique, et clinique, il est à ce jour très difficile d'avoir un consensus. De ce fait, mais également en raison de leur grand nombre, nous détaillerons dans cette section un échantillon des modèles théoriques d'installation et de chronicisation de l'ESPT ayant tenté d'expliquer tout ou partie des observations cliniques et les résultats relatifs au fonctionnement cognitif décrits au long de ce chapitre. Ces modélisations nous semblent soit être les plus importantes d'un point de vue historique soit les plus complètes. Nous pourrons ainsi souligner leurs points communs et leurs complémentarités mais également leurs manques. Brewin & Holmes (2003) ont synthétisé les différents modèles psychologiques de l'ESPT. Ils proposent une dichotomie entre les théories considérées comme anciennes et récentes pour finir par proposer leur propre théorie de la double représentation. Depuis, de nombreuses autres théories ont vu le jour. Nous nous focaliserons ici sur trois grands modèles ou courants. Le premier, celui de Mardi Horowitz, pose les bases historiques de la réponse au stress ; le second est celui de la double représentation de Brewin et Holmes (2003), mettant en avant le rôle de la mémoire dans la pathologie ; le troisième est le modèle de Mowrer (1960) et ses évolutions, qui nous permettent de faire un lien direct entre les conceptions théoriques chez l'Homme et les modélisations animales, afin d'intégrer les connaissances cliniques, cognitives et physiologiques.

Même si elle fait partie des premières tentatives d'explications à avoir été développées, la théorie de la réponse au stress (Horowitz, 1976, 1986) continue d'évoluer (Horowitz, 2011). Le principe majeur de cette proposition est que les patients ESPT n'arrivent pas à s'ajuster après le traumatisme, du fait de l'excès d'informations perçues lors de l'évènement traumatique et de l'envahissement émotionnel qui y est lié. La pression psychosociale plongeant le patient dans la pathologie peut être très variée (divorce, maladie, difficultés financières, deuils compliqués etc.). Dans le DSM V, ces troubles de l'adaptation seront certainement regroupés sous l'intitulé « stress response syndrome », dont les

symptômes cliniques sont une forte anxiété, une dépression, des sentiments de honte et une grande difficulté à contrôler ses états émotionnels de colère et de rage. Ainsi, après une phase de protestation chargée émotionnellement, viendra la seconde phase composée de deux mécanismes de défense qui induisent une grande tension psychologique. Le premier est l'évitement des souvenirs. Il induit alors un processus de suppression de l'information. Le second mécanisme est l'intrusion. Ce processus essaie de mettre du sens sur les représentations. Les patients auraient ainsi du mal à traiter l'information ce qui entrainerait une *chronicisation* de la pathologie, toujours considérée comme ESPT à ce jour. LA limite principale de cette proposition est qu'un certain nombre de caractéristiques spécifiques à l'ESPT ne sont pas expliquées. Par exemple, il n'est pas question de faire de distinction entre les flashbacks (induisant une détresse émotionnelle et un rappel involontaire) et les souvenirs « ordinaires », rappelés volontairement, du traumatisme. Le modèle ne propose pas non plus d'expliquer les différences individuelles dans la réponse au traumatisme, ni la dissociation péritraumatique, ni le rôle que pourraient avoir certains facteurs environnementaux.

Brewin et collaborateurs (1996) proposent la théorie de la représentation double de l'ESPT. Le souvenir traumatique n'est pas ici considéré comme un souvenir habituel. Ce serait justement le fait de dissocier le souvenir du traumatisme du système de mémoire habituel qui entrainerait la pathologie. Pour se remettre du traumatisme, il faudrait que ces souvenirs traumatiques deviennent des souvenirs ordinaires. Ainsi, il y aurait deux niveaux de représentation des souvenirs : un premier conscient, accessible verbalement (*Verbally Accessible Memory* : VAM), pouvant être volontairement récupéré en mémoire et contenant les informations contextualisées, autobiographiques (émotionnelles, cognitives et significatives de l'évènement traumatique) ; un second accessible en situation (*Situational Accessible Memory* : SAM) et qui contient des souvenirs qui ne peuvent être délibérément rappelés. Ces souvenirs non verbaux ne seraient pas intégrés au système de mémoire classique. Leur rappel nécessiterait une amorce provenant de la situation traumatique initiale. Les informations ont été stockées en SAM comme des images décontextualisées au point que, lorsque le rappel se fait, la personne n'ayant pas accès au contexte, croit que l'évènement se reproduit (flashback). Les deux types de mémorisation se feraient en parallèle au moment du

traumatisme. Nous proposons de mettre en relation cette théorie avec les conceptions neuropsychologiques de la mémoire qui suggèrent également l'existence d'une distinction entre les souvenirs déclaratifs explicites et implicites. Ainsi nous pouvons envisager que le système SAM soit sous-tendu par l'amygdale et le système VAM par l'HPC. Les études récentes ont souligné le rôle de l'hippocampe (HPC) lors du récit du traumatisme, impliquant la VAM (Brewin, 2001; Brewin & Smart, 2005). L'hippocampe est crucial pour rendre cohérent un ensemble et associer les éléments entre eux. Pour autant, il est possible que l'encodage des éléments et de leurs relations se fasse séparément. La proposition des auteurs sur la distinction entre souvenirs autobiographiques ordinaires et flashbacks a été testée expérimentalement. Des patients ESPT avaient comme tâche d'écrire un souvenir ordinaire et le récit de leur traumatisme (supposé induire des flashbacks). Lors de chaque récit les participants étaient interrompus deux fois afin d'effectuer une tâche visuo-spatiale et une tâche verbale. Les performances ont clairement permis de dissocier les représentations des flashbacks et des souvenirs autobiographiques : les patients ESPT avaient des performances « chutées » uniquement pour la tâche visuo-spatiale réalisée au milieu du récit traumatique (Hellawell & Brewin, 2004). Les processus mnésiques en serait donc pas les mêmes et pourraient alors engager des réseaux neuronaux différents.

La théorie des deux facteurs de peur a particulièrement été utilisée afin de modéliser les troubles anxieux, dont l'ESPT. Mowrer (1960) propose l'existence de deux facteurs d'apprentissage : une phase d'acquisition de la peur via un conditionnement pavlovien ou classique (cf. section 2.2.3.2, page 56) où les stimuli initialement neutres ont été associés au stimulus inconditionnel et une seconde phase, conduisant à la mise en place d'un conditionnement skinnerien qui induirait le maintien de l'ESPT à cause des comportements d'évitement. C'est le mécanisme de renforcement négatif. Nous allons y revenir.

Le conditionnement classique est de nos jours toujours utilisé en tant que modèle d'acquisition de la peur dans les troubles anxieux (Shin & Liberzon, 2010), tant chez l'humain que chez l'animal. Dans leur ensemble, les études ont mis en avant le rôle de l'amygdale dans

l'acquisition du conditionnement. Chez l'humain, l'augmentation de l'activité amygdalienne est associée à une augmentation de la conductance cutanée.

Comme le conditionnement pavlovien, le conditionnement skinnerien est un apprentissage associatif. Si lors du conditionnement pavlovien, l'individu apprend une relation entre deux stimuli, lors du conditionnement skinnerien, c'est entre une action et sa conséquence. L'individu va, en fonction de cet apprentissage, modifier la fréquence d'apparition d'un comportement. Si la fréquence d'un comportement a tendance à augmenter, on parle de renforcement. Si la fréquence d'un comportement a tendance à diminuer, on parle de punition. Cet apprentissage permet d'évaluer les associations formées entre une réponse comportementale et l'obtention d'un renforcement (stimulus-action-résultat). Un exemple classique de renforcement est le suivant : Franck demande à sa maman des bonbons mais elle refuse. Franck fait alors une crise et obtient les bonbons. La prochaine fois pour obtenir les bonbons, Franck fera une crise. Son comportement de crise a été renforcé par l'addition d'un évènement positif : les bonbons. Dans le cadre de l'ESPT, si l'on considère une personne ayant eu un accident de la voie publique à un carrefour : cette personne va mettre en place des conduites d'évitement, justifiées initialement par l'idée que ce carrefour est dangereux. A l'approche de ce carrefour, le niveau d'anxiété de la personne va augmenter de plus en plus au point que finalement, elle décide de ne pas y passer. Le comportement « éviter de passer par ce carrefour » a pour conséquence de faire diminuer l'anxiété. L'évitement est alors renforcé par la diminution de l'anxiété : la prochaine fois, pour ne pas être anxieux, il faudra éviter le carrefour en question. L'association entre l'action - éviter le carrefour - et la conséquence de soulagement et de diminution de l'anxiété a bien été apprise et maintiendrait le sujet dans la pathologie. Keane, Zimering et Caddell (1985) complètent le modèle en suggérant que des conditionnements d'ordre supérieur peuvent avoir lieu. Par exemple, des stimuli présents lors de l'évènement vont conditionner d'autres stimuli ayant des caractéristiques communes avec lui ou étant également présents lors de l'évènement, sans en être des éléments centraux. C'est le processus de *généralisation de la peur*. En 2002, Keane et Barlow proposent un modèle étiologique de triple vulnérabilité. Il existerait des vulnérabilités préexistantes psychologiques et biologiques ainsi qu'une vulnérabilité liée à la réaction face à l'évènement. Ces auteurs ont également proposé le conditionnement comme modèle étiologique de l'ESPT (Keane, Marshall, & Taft, 2006). Ainsi, pendant l'évènement, les émotions intenses entraineraient une

réaction d'alarme « vraie » (« true alarm ») à laquelle s'associerait l'apprentissage d'une réaction d'alarme « fausse » (« false alarm »). Le développement de ces fausses alarmes maintiendrait, selon ces auteurs, l'évitement (Keane & Barlow, 2002). Un argument en faveur de ces modèles proposant les conditionnements comme modèle d'acquisition de la peur et de maintien de l'ESPT a été mis en évidence : les patients développeraient plus rapidement des réponses de peur par rapport à des personnes exposées, mais qui n'ont pas développé d'ESPT (Orr et al., 2000). Pitman (1988) propose également que les patients ESPT soient hyper-conditionnés, c'est-à-dire qu'ils aient développé une très forte association entre des éléments du contexte et l'évènement traumatique. Cette association serait résistante à l'extinction, ce qui entrainerait la pathologie. Nous reviendrons sur le phénomène d'extinction de la peur conditionnée dans le chapitre suivant.

Ainsi, ces modèles, basés sur le théories de l'apprentissage, bien qu'ils ne distinguent pas suffisamment l'ESPT des autres troubles anxieux, peut expliquer le rôle des stimuli rappelant le traumatisme, l'hyperactivation physiologique, l'état d'éveil émotionnel, et le rôle central de l'évitement dans le maintien de la pathologie. La limite principale de cette théorie est l'absence d'explications fournies pour les symptômes de reviviscence. Qui plus est, les difficultés attentionnelles et mnésiques ne sont pas non plus abordées tout comme le rôle que pourraient avoir d'autres émotions comme la colère ou la honte dans une construction cognitive qui n'est pas non plus prise en compte par le modèle.

Plus récent, le modèle de Jovanovic et Ressler (2010), rapidement présenté dans le chapitre précédent (cf. XXX), peut être considéré comme affilié à ce courant de modèles proposant que l'apprentissage associatif soit au centre des mécanismes conduisant de la vulnérabilité à la résilience. Pour ces auteurs, l'ESPT est une pathologie de l'inhibition où le patient serait dans l'incapacité d'inhiber sa peur. Le modèle de développement de l'ESPT est illustré par la Figure 11. L'évitement et les souvenirs incontrôlables et intrusifs faciliteraient les phénomènes de généralisation et de sensibilisation tendant à entretenir la pathologie. Les phénomènes de discrimination et d'extinction, que nous expliciterons dans le prochain chapitre, favoriseraient le rétablissement. Si les corrélats neuronaux de l'ESPT ne sont pas représentés dans cette figure, les auteurs ont souligné l'importance du CPF et de son retour inhibiteur sur l'amygdale qui, dans le cas de l'ESPT, ne se ferait pas correctement.

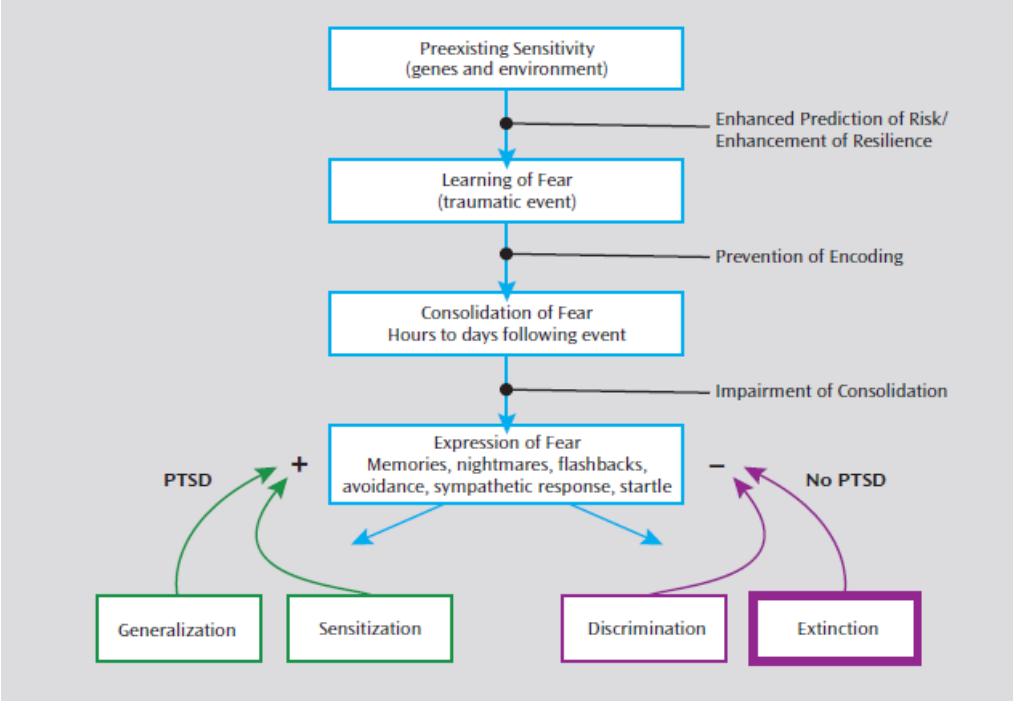


Figure 11 : Modèle de développement de l'ESPT d'après Jovanovic et Ressler (2010).

Il faut se rappeler ici que, chez les patients ESPT, le CPF est hyporéactif et n'inhibe pas correctement l'amygdale. Ce défaut d'inhibition a notamment été mis en évidence chez des patients face aux images d'un script relié à leur traumatisme (Bremner et al., 1999), en regardant des stimuli reliés à leur traumatisme (Bremner et al., 1999), lors de la présentation de stimuli négatifs, non reliés à leur traumatisme (Shin et al., 2005) et bien sûr pendant l'extinction de la peur conditionnée (Bremner et al., 2005). Son activation est également inversement corrélée à la sévérité des symptômes de l'ESPT (Dickie, Brunet, Akerib, & Armony, 2011; Kim et al., 2007; Shin et al., 2004, 2005). Ce modèle développé par Jovanic et Ressler, bien qu'intégratif n'est pas complet. En effet, il ne permet pas de distinguer les souvenirs ordinaires des souvenirs traumatiques qui ne peuvent pas être récupérés autrement qu'implicitement.

SYNTHESE

Après avoir vécu un évènement traumatique, si la réponse normale de stress ne s'arrête pas, des symptômes peuvent apparaître. Leur durée peut être variable, mais sans prise en charge ou sans facteurs de protection, ils risquent de se chroniciser vers l'ESPT. L'ESPT est une pathologie dans laquelle les symptômes sont cliniques, physiologiques et cognitifs. Certains modèles ont mis l'accent sur l'aspect physiologique, d'autres sur le rôle fondamental de la mémoire, d'autres ont essayé d'intégrer ces différents aspects. Nous avons vu tout au long de ce chapitre que le cortex préfrontal est régulièrement indiqué comme étant fondamental pour l'inhibition des systèmes d'alarme physiologiques. Les études en neuro-imagerie ont régulièrement démontré qu'il était en hypofonctionnement chez les patients ESPT (voir pour revue Francati, Vermetten, & Bremner, 2007). Ce dysfonctionnement reflèterait, entre autre, les difficultés de rappel observées chez ces patients. Son rôle dans le basculement vers la pathologie et sa chronicisation est désormais évident. Face à l'ampleur et la diversité des troubles observés chez les patients, de nombreux chercheurs se sont penchés sur les différentes prises en charge possibles permettant d'enrayer ces mécanismes. Quelles que soit les pistes thérapeutiques, psychologiques, pharmacologiques ou encore électrophysiologiques, il est question de moduler le fonctionnement cérébral. Ce sont ces aspects qui sont explorés dans le prochain chapitre.

Chapitre 3. Etre pris en charge

Nous avons exposé dans une première partie les différentes réactions d'un individu face à un évènement. Dans une seconde les difficultés rencontrées par les individus non-résilients suite à la rencontre avec un évènement traumatogène qui est donc devenu traumatique. Nous proposons ici de synthétiser ce que les professionnels proposent aux personnes qui n'ont pas eu la chance d'être résilientes et qui sont alors en état de stress aigu (ESA) ou en état de stress post traumatique (cf. Figure 12).

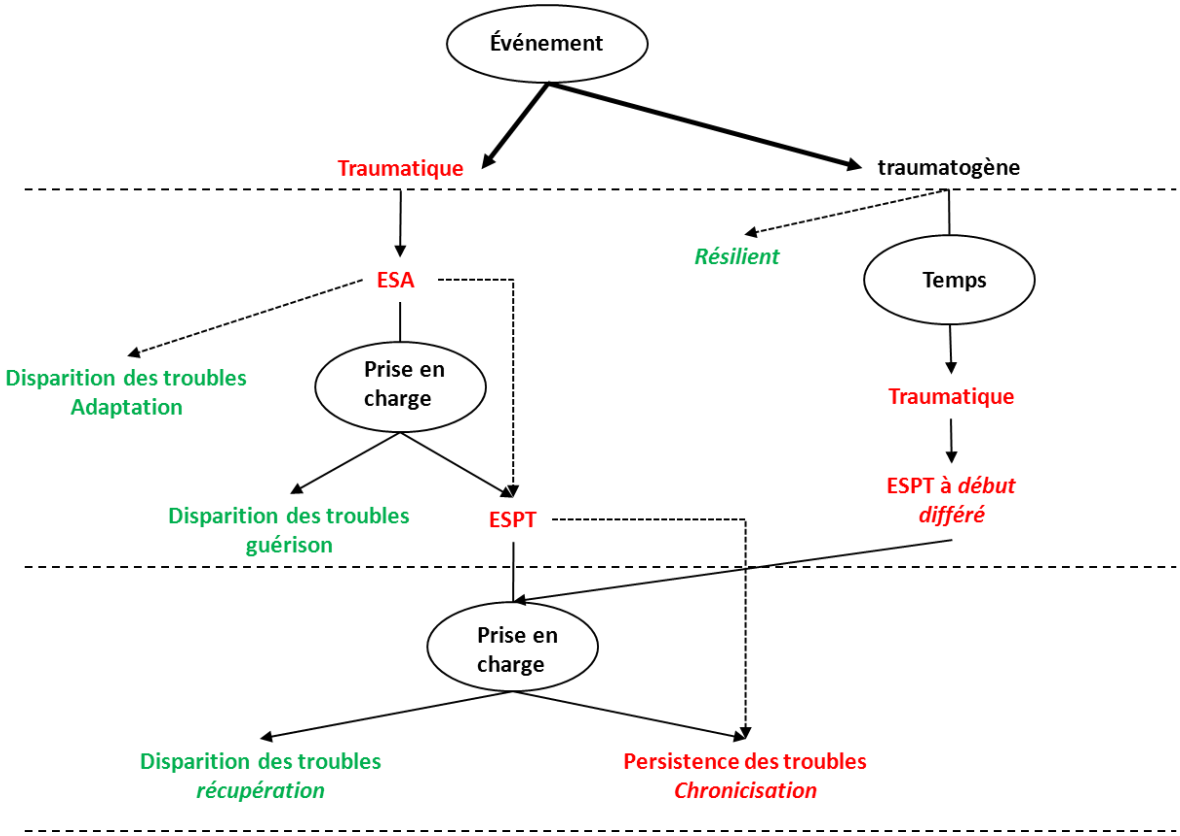


Figure 12: Trajectoires possibles de l'évènement à la prise en charge. Vers le psychotraumatisme en rouge ; Vers une évolution positive en vert ; Italique : profils prototypiques selon Bonanno (2008).

La première distinction que nous nous proposons de faire est de recenser les principaux niveaux d'approche de la prise en charge de l'ESPT. Plus précisément, nous aborderons dans un premier temps dans ce chapitre les traitements dits pharmacologiques, puis un traitement

électrophysiologiques et enfin les traitements psychothérapeutiques. Nous reviendrons sur les études ayant permis de mettre au point ces techniques et sur les modèles théoriques qui ont permis toutes ces évolutions. Ainsi, la majorité des personnes prises en charge voient leur troubles s'estomper (59.1% selon Ipser, Seedat, & Stein, 2006) et ce, relativement rapidement. En guise d'illustration, 40 à 60% des cas d'accident de voiture vont se remettre en 12 mois (Blanchard et al., 2003). Dans une seconde partie, nous expliciterons les modifications cliniques, cognitives et physiologiques induites par les traitements, c'est-à-dire les évolutions observées après la prise en charge.

3.1 Approche pharmacologique

Dans cette section, nous constaterons qu'il existe un grand nombre de molécule sur le marché. Toutes ces molécules n'ont pas comme but premier de traiter le psychotraumatisme. Cependant, en psychiatrie, comme en médecine générale, si l'on observe un effet bénéfique sur les patients, un médicament peut être « détourné » de son utilisation première et devenir classiquement utilisée comme traitement par la communauté médicale.

3.1.1 Les différents types de traitements pharmacologiques

L'approche pharmacologique est un type de traitement répandue pour traiter les symptômes de l'ESPT ainsi que les pathologies co-morbides (Ravindran & Stein, 2009). Une description très succincte sera faite dans cette section, la pharmacothérapie ainsi que ses mécanismes d'action étant en dehors des principales thématiques abordées dans notre travail. Le docteur Friedman, directeur du centre national pour l'ESPT au département des vétérans du gouvernement américain, a souligné lors d'une présentation orale en 2009 que les traitements cognitivo-comportementaux sont plus efficaces que la médication. Toujours lors de cette présentation, il justifie l'utilisation de la pharmacothérapie par son accessibilité, comparativement à celle d'un thérapeute bien formé. Evidemment, avec la multiplication des recherches qui démontrent l'efficacité des thérapies cognitivo-comportementales, il est

possible d'imaginer que de plus en plus de professionnels vont se former, ce qui pourrait permettre, a terme, aux patients d'avoir un accès au soin optimum, avec moins de risque de dépendance ou d'effets secondaires. De plus, le dernier rapport de l'agence pour la recherche en santé et sa qualité[1] du gouvernement américain, a réalisé une méta-analyse des différentes pharmacothérapies et psychothérapies pour l'ESPT, afin d'en comparer l'efficacité (Jonas et al., 2013). Ainsi, les investigateurs ont démontré que la taille de l'effet de la prise en charge médicamenteuse sur l'amélioration des symptômes est toujours plus faible pour la pharmacothérapie que pour les psychothérapies. Parmi ces psychothérapies, il s'agit principalement de la thérapie d'exposition ou les thérapies cognitives (voir section 3.395).

Les anomalies psychobiologiques qui semblent associées à l'ESPT et sur lesquelles la pharmacothérapie peut avoir un effet sont le système d'alarme, l'axe HHS, les systèmes sérotoninergiques, glutamatergiques et gaba-ergiques (cf.

[1] "Agency for Healthcare Research and Quality"

Tableau 3). Une récente méta-analyse se propose de distinguer les approches pour la prévention primaire de celles pour la prévention secondaire (Steckler & Risbrough, 2012). Steckler et Risbourgh (2012) soulignent également le rôle des molécules agissant sur les différents processus mnésiques en jeu dans l'ESPT dont le rappel, la consolidation et la reconsolidation des souvenirs traumatiques. Les processus mnésiques apparaissent ici comme cible privilégiée pour le traitement de l'ESPT.

Tableau 3 : Résumé des principales altérations observées chez les patients ESPT : du système neurobiologique supposé sous-tendre les difficultés cliniques aux classes de médicament principalement utilisées dans l'ESPT. D'après (Friedman, Davidson, & Stein, 2009). Les exemples de molécule ont été choisis arbitrairement. ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine ; IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase.

Dérèglement neurophysiologiques observés chez les patients	**Conséquences cliniques possibles**	**Classe (exemple de molécules)**
Hyperactivité adrénergique	Hyperéveil ; troubles du sommeil ; reviviscences ; dissociation ; rage/agression ; Traitement de l'information anormal / fonctionnement mnésique ;panique / anxiété	Inhibiteurs adrénergiques (propanolol, en prévention ; prazosine en traitement)
Dérégulation de l'axe HHS ;	Intolérance au stress Hyperéveil ; reviviscences ; panique / anxiété	Cortisol
Fonction sérotoninergique insuffisante	Numbing ; reviviscences ; hyperéveil ; réponse de stress mal modulée ; symptômes associés	Antidépresseurs ISRS (fluoxetine, stertraline) Tricycliques (Imipramine) IMAO (Phenelzine)
Dérégulation glutamatergique	Dissociation ; altération du traitement de l'information et de la mémoire ; résistance à l'extinction de la peur conditionnée	Antiépileptiques (Topiramate)
Fonctionnement GABA-ergique inadéquat.	Eveil excessif ; réponse de stress mal modulée	Thymorégulateurs (Gabapentin) Benzodiazépine (alprazolam)

L'ouvrage de la société Internationale de l'étude du stress traumatique (ISTSS[1]) : « Effective treatment for PTSD » (Foa, Keane, Friedman, & Cohen, 2009) propose une synthèse des études cliniques randomisées, afin de tester l'efficacité des molécules ainsi que

[1] International Society for Traumatic Stress Studies

leurs consignes de prescriptions. Leurs recommandations de prescription se portent principalement sur les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ainsi que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS ; Friedman, Davidson, & Stein, 2009). En effet, ces antidépresseurs permettent d'augmenter la transmission de la sérotonine dans les neurones. Cependant, la question de savoir pourquoi c'est un antidépresseur qui est administré pour un trouble anxieux peut raisonnablement être posée. Il est d'usage dans la recherche en médecine de démontrer l'efficacité d'un médicament uniquement sur le plan clinique, le bénéfice du patient prime. Par exemple, une étude randomisée a pu montrer que les patients traités à la fluoxétine améliorent de façon significative tous les symptômes associés à l'ESPT comparativement à la prise d'un placébo (Landry, Côté, & Mainguy, 2006; Martenyi & Soldatenkova, 2006). Ainsi, s'il est vrai que l'ESPT est souvent co-morbide à une dépression, les antidépresseurs peuvent être prescrits sans la présence effective de cette co-morbidité. L'hypothèse selon laquelle le taux de sérotonine modulerait l'hyperstimulation de la peur via son effet régulateur noradrénergique au niveau du locus coeruleus est la plus communément admise pour justifier ce traitement. En effet le locus coeruleus projette, lors de l'activation du système sympathique, de la noradrénaline vers différentes aires cérébrales. Parmi ces aires cérébrales, il y a l'amygdale, le cortex préfrontal, l'hippocampe et le thalamus qui sont impliqués dans le traitement des émotions, la mémoire, la gestion du stress (Vermetten & Bremner, 2002). Cette hyperactivation sympathique peut alors être réduite via la prise de sérotonine (dans le cas des traitements antidépresseurs) ou via la prise d'inhibiteurs adrénergiques, diminuant entre autres les symptômes d'hypovigilance. De plus, il existe des récepteurs à la sérotonine et à la noradrénaline au niveau du cortex frontal, dont nous avons vu qu'il est impliqué dans les symptômes cliniques et cognitifs de l 'ESPT. Une étude a pu montrer qu'après 8 semaines de traitement avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, le score à l'échelle CAPS évaluant les symptômes de l'ESPT avait diminué (Seedat et al., 2004). La diminution de ce score est négativement corrélée à l'activité du cortex préfrontal médian gauche. Seedat et collaborateurs suggèrent que le principal mode d'action des ISRS serait de permettre de rétablir l'activité inhibitrice du cortex préfrontal sur l'amygdale.

La prise d'antiépileptiques prévient la capacité de « kindling[1] » dans le système limbique et bloquerait ainsi la réponse cellulaire au glutamate (excitateur). La plus forte densité de récepteurs glutamatatergiques est retrouvée dans le cortex cingulaire antérieur, dans le cortex préfrontal et dans les hippocampes. Les antiépileptiques permettraient ainsi de diminuer la fréquence de la dissociation, des cauchemars, des flashbacks, des idées intrusives et de l'irritabilité des patients. Notons qu'avec ce type de traitement, il est encore question de modifier le fonctionnement du cortex préfrontal.

Nous avons vu que chez les patients ESPT l'axe HHS dysfonctionnait, entrainant notamment un faible taux de cortisol (cf. 1.3.3.3, page 29). Depuis quelques années, des recherches s'orientent vers un nouveau mode de traitement par administration de corticostérone pour diminuer certains symptômes associés à l'ESPT. Ainsi, Aerni et al. (2004) ont, dans une étude pilote, administré en double aveugle de faibles doses de corticostérone à trois patients pendant 1 mois. Les résultats montrent que ce traitement a des effets bénéfiques pour chacun des patients. D'autres recherches sont évidemment nécessaires pour conclure sur l'effet bénéfique de l'administration de corticostérone comme traitement validé.

Les traitements pharmacologiques sont souvent spécifiques et nécessitent plusieurs étapes : une adaptation des doses et une alternance de médicament. Par exemple, dans la plupart des études, les antiépileptiques sont administrés en complément d'un autre psychotrope, souvent un SSRI. Le cumul de molécule n'est pas l'idéal, mais il n'existe pas à ce jour de traitement pharmacologique permettant une prise en charge de la diversité des symptômes des patients. Selon les recommandations de l'ISTSS (Foa, Keane, Friedman, & Cohen, 2009), un traitement de 36 semaines avec un ISRS serait le plus adapté. Ce type de prise en charge est globalement efficace pour réduire la symptomatologie clinique des patients, malgré ses effets secondaires non négligeables (dépendance, effets secondaires, déni de la pathologie, etc.). Certaines classes de médicaments sont d'ailleurs particulièrement

[1] Traduction littérale de l'anglais : embrasement. Il s'agit d'un terme utilisé pour un phénomène physiologique prédisposant les neurones à une sensibilisation et donc à l'augmentation de la décharge.

déconseillées pour certains patients, principalement ceux avec un passé ou une comorbidité avec un abus de substances. Nous allons d'ailleurs voir dans une prochaine section que suite à une prise en charge, d'autres modifications que les modifications cliniques peuvent être observées (cf. section 3.4, page.105).

3.1.2 Traitement des symptômes résiduels

Il peut être nécessaire que la pharmacothérapie soit prescrite pour stabiliser le patient, en complément d'un suivi psychothérapeutique. On parle alors de traitements combinés. Par exemple, chez des patients répondant partiellement à un ISRS, la combinaison avec l'exposition prolongée (cf. section « les approches psychothérapeutiques », page 95) permet que les symptômes diminuent, y compris 5 semaines après l'arrêt des traitements médicamenteux, ce qui n'est pas le cas chez des patients ayant uniquement reçu la pharmacothérapie (Rothbaum et al., 2006). Cependant, quel que soit le traitement pharmacologique, il est courant que certaines difficultés persistent alors que le diagnostic d'ESPT ne peut plus être posé en accord avec les critères du DSM par le professionnel. On parle alors de symptôme résiduels (Solomon et al., 1977, cité par Boe et al., 2010). Parmi les principaux symptômes résiduels, il y a les reviviscences, l'hypervigilance, la dépression, les insomnies, l'irritabilité et l'agressivité.

Souvent, les médecins modifient la prescription et ajustent le traitement en fonction de ces symptômes résiduels. Une nouvelle médicamentation s'en suit (Landry et al., 2006). Dans leur méta-analyse, Steckler et Risbrough (2012) ouvrent de nouvelles voies vers la l'articulation entre les pharmacothérapies et les psychothérapies en insistant sur l'aspect complémentaire que pourrait avoir une molécule permettant de favoriser l'apprentissage de l'extinction ou de remodeler les souvenirs en complément de la thérapie d'exposition (cf.). Ces perspectives sont déjà explorées chez l'animal qui améliore son apprentissage de l'extinction de la peur conditionnée si on lui administre des molécules permettant d'améliorer les performances cognitives (Kaplan & Moore, 2011).

3.2 Approche électrophysiologique

Le courant localisationniste et l'avancée des connaissances sur le cerveau ont conduit de nombreux chercheurs à envisager d'en modifier son fonctionnement en le stimulant. Depuis les thérapies électroconvulsives pour les patients dépressifs sévères de la fin des années 1930, il existe de nombreuses nouvelles techniques de stimulation cérébrale. Nous n'aborderons pas ici en détail leur fonctionnement spécifique, mais notons que toutes se basent sur la plasticité synaptique. Ainsi, après avoir défini les mécanismes de potentialisation et dépotentialisation à long terme, nous présenterons dans cette section deux techniques de stimulation cérébrale. La première est utilisée principalement en recherche chez l'animal, la seconde, beaucoup plus récente est utilisée depuis peu à des fins thérapeutiques, mais également en recherche clinique. Nous verrons ensuite les conséquences de ces stimulation cérébrales sur les symptômes cliniques et cognitifs, ainsi que les pistes de recherche qui s'ouvrent afin d'améliorer la prise en charge des patients.

3.2.1 La plasticité synaptique

Les synapses sont le support de l'apprentissage et de la mémoire. Leur plasticité est un phénomène impliquant des modifications morphologiques et fonctionnelles des réseaux de neurones. La force d'association entre les neurones, ou efficacité synaptique n'est pas fixe. Les phénomènes de potentialisation et de dépotentialisation à long terme sont, comme l'habituation, la sensibilisation ou la désensibilisation, des types de plasticité synaptique.

La potentialisation à long terme (PLT) a été mise en évidence par Bliss et Lomo (1973) chez le lapin. Les auteurs ont plus particulièrement montré que l'application d'une stimulation à haute fréquence (ou stimulation tétanique) pouvait induire une augmentation rapide et durable de l'efficacité de la transmission synaptique. C'est ainsi que l'association entre deux neurones activés simultanément est durablement renforcée (principe de co-activation de Hebb). Si les premières études ont mis en évidence l'existence de la PLT au niveau de la formation hippocampique, elle peut se développer dans d'autres régions du cerveau (Racine et al., 1983 ; cité par Hugues, 2006). De nos jours, il est communément admis que lorsque les

chercheurs souhaitent perturber l'activité cérébrale, c'est la fréquence de la stimulation qui va entrainer une potentialisation ou une dépotentialisation à long terme.

Les différentes techniques permettant de perturber l'activité cérébrale, pertinentes dans la prise en charge de l'ESPT, sont exposées dans la récente revue de Novakovic et collaborateurs (Novakovic et al., 2011).

3.2.2 La stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde est la plus invasive, mais également la plus précise des techniques de stimulation. L'électrode est isolée, sauf en son extrémité, ce qui permet de cibler la zone à stimuler. Initialement, cette technique a été utilisée afin de pallier certains troubles neurologiques comme dans la maladie de Parkinson, permettant par la stimulation des ganglions de la base (Benabid, 2003; Benabid et al., 2005). Si cette technique est approuvée pour un usage clinique et de recherche dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs par exemple (Mallet et al., 2008), elle n'est pas utilisée à ce jour dans la recherche sur l'ESPT chez l'humain. Dans le cas des expérimentations chez l'humain, les électrodes sont chirurgicalement implantées et délivrent régulièrement des stimulations. Dans le cadre de nos expérimentations chez l'animal, nous avons utilisé une technique qui est très similaire à celle utilisée lors de stimulation cérébrales profondes chez l'humain. Cependant, les électrodes ne stimulent pas en permanence la structure cérébrale au sein de laquelle elles sont implantées. Ce sont les expérimentateurs qui décident de perturber l'activité cérébrale à un moment donné du protocole afin d'induire des modifications à long terme de la plasticité en fonction de la fréquence de stimulation. La description de la méthode d'implantation, ainsi que le matériel que nous avons utilisé se trouve dans le chapitre 6 (cf. section « Méthodologie générale », page 143**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Notons que les fréquences de stimulation utilisées chez l'humain et chez l'animal sont identiques et qu'une stimulation à haute fréquence induira une potentialisation à long terme.

L'avantage de cette technique de stimulation est qu'elle permet d'atteindre des structures sous corticales comme les structures limbiques.

3.2.3 La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr)

Cette technique non invasive a récemment été approuvée (octobre 2008) par la « Food and Drug Administration[1] » du gouvernement américain comme traitement de la dépression majeure, mais son usage clinique ne fait pas encore l'objet d'autorisation par les autorités pour le traitement de l'ESPT. Le principe est le suivant : une bobine va permettre d'appliquer un champ magnétique à la surface du crâne, afin de modifier l'activité électrique d'une zone d'intérêt. La variation du flux magnétique va induire un courant électrique, qui va modifier l'activité des neurones situés dans le champ magnétique. Avant de cibler d'autres zones corticales, le seuil d'excitabilité des neurones est testé au niveau du cortex moteur. En effet, si nous avons vu que ce qui est important pour modifier la plasticité synaptique est la fréquence des impulsions (faible fréquence de SMTr $\leq$ 1Hz ; haute fréquence de SMTr $\geq$ 10Hz), l'intensité de stimulation se doit également d'être calibrée (Galinowski & Paillère-Martinot, 2002). S'interrogeant sur l'efficacité de la SMTr pour le traitement des troubles anxieux, Machado et collaborateurs (Machado et al., 2012) ont répertorié quatre études sur l'ESPT. Parmi ces études, trois sur quatre ont stimulé le cortex préfrontal et les deux études contrôlées ont montré une amélioration des symptômes après une stimulation à haute fréquence, comparativement à une stimulation à basse fréquence ou à l'usage d'une bobine n'envoyant pas de stimulation. L'amélioration des symptômes peut durer au moins trois mois lorsque le CPF droit est stimulé (Boggio et al., 2010). Il semble donc que cette technique soit une des pistes prometteuses pour la prise en charge de l'ESPT.

Dans la même logique qu'avec les nouvelles orientations des pistes pharmacologiques, le rôle que peut jouer la SMT sur la cognition, isolée ou en complément à une psychothérapie, est un champ de recherche particulièrement nouveau. Par exemple Osuch et collaborateurs (2009) ont diminué l'excitabilité du CPF dorsolatéral juste avant la présentation d'indices rappelant aux participants leur traumatisme, c'est-à-dire lors d'une session d'exposition (cf. section suivante). Ils ont conclu à l'efficacité de cette complémentarité comparativement aux sessions d'exposition seules. Isserles et collaborateurs (2013) ont montré dans une étude

[1] Administration de l'alimentation et de la médicamentation

pilote chez des patients en ESPT chronique l'impact que peut avoir la SMT du CPF médian sur l'acquisition de l'extinction en utilisant une stimulation magnétique transcrânienne profonde. Là encore, les résultats sont très prometteurs et les études doivent d'être répliquées.

Comparativement à la pharmacothérapie, les approches par stimulation sont sans effet secondaire, sans sensation désagréable et peuvent permettre aux professionnels une application locale et non systémique. Ce traitement met, comme la pharmacothérapie, l'accent sur la cible privilégiée qu'est le CPF.

3.3 Approches psychothérapeutiques

Il existe plusieurs formes de traitement pour tenter d'enrayer l'ESPT et de diminuer les symptômes qui perturbent la vie quotidienne des patients. Les approches en psychothérapies sont nombreuses, mais toutes ne font pas l'objet de recherches cliniques contrôlées et randomisées, ce qui rend leur évaluation par les chercheurs, les cliniciens et les différentes instances de santé publique difficile. Parmi les différentes psychothérapies utilisées pour prendre en charge l'ESPT on trouve par exemple l'EMDR (pour Eye Movement Desensitization and Reprocessing[1] ; Heber et al., 2002), les thérapies cognitives (Resick, et al., 2002), les psychothérapies interpersonnelles (Bleiberg et Markowitz, 2005). PArmis les thérapies cognitives et comportementale, la thérapie d'exposition, serait selon l'« International Society for Traumatic Stress Studies[2] » la plus efficace (Foa et al., 2009). C'est sur cette approche que nous allons nous focaliser dans cette partie en commençant par en décrire la procédure, puis les mécanismes sur lesquels elle se base.

[1] Désensibilisation et Retraitement par Mouvement des Yeux

[2] Société internationale pour l'étude du Stress et du traumatisme

3.3.1 La thérapie d'exposition

La thérapie dite d'exposition fait partie des thérapies cognitivo-comportementales. Ces dernières se sont initialement principalement basées sur la théorie de Morwrer (1960) conceptualisant l'ESPT comme une acquisition de la peur conditionnée et un évitement opérant (cf. 2.2.6). C'est ainsi que les techniques de relaxation, de désensibilisation ont été mises en place. De nos jours, les thérapies prenant en compte le traitement des émotions et de l'information sont venues compléter les approches dominantes, basées, sur les théories de l'apprentissage. Depuis les théories de l'apprentissage, la conceptualisation de Foa et collaborateurs a permis des évolutions thérapeutiques considérables, notamment pour la thérapie d'exposition. Les conceptualisations récentes des théories de l'apprentissage tentent de montrer l'importance des phénomènes de conditionnements dans le développement et le maintien des symptômes de l'ESPT. Pour autant, nous tenons à souligner que la technique d'exposition ne se pratique pas de façon isolée vis-à-vis des différentes autres étapes permettant à la thérapie de conduire le patient vers la disparition de ses difficultés. Elle est en effet le plus souvent associée à de la psychoéducation et de la relaxation. La thérapie d'exposition est efficace principalement sur les symptômes de reviviscences, d'hyperactivation neurophysiologique et d'évitement.

Le modèle de traitement émotionnel de Foa, Steketee et Rothbaum (1989) puis Foa & Rothbaum (1998) se base sur la conception d'une « structure de peur » qui comporterait des nœuds conceptuels reliés de façon associative. La structure de peur comprend les représentations, les réponses comportementales ainsi que les significations qui y sont associées. Ces structures comprendraient de nombreux nœuds conceptuels. Les auteurs proposent que l'exposition à un des stimuli de la structure de peur active toute la structure et que ce mécanisme soit à l'origine du phénomène de reviviscence, induisant des réactions affectives, physiologiques et comportementales. Afin de tenter de trouver un sens à ce qui s'est passé, la victime va tenter de reconsidérer les interprétations de la structure de peur, mais le fait d'y penser induit de nouveaux flashbacks et c'est ainsi que se met en place le processus d'évitement cognitif, comportemental et émotionnel.

L'oscillation entre les reviviscences et l'évitement serait à l'origine des symptômes d'hyperactivation physiologique où les patients sont en état d'alerte permanente et hypervigilants.

Deux conditions sont requises pour diminuer la peur. Il faut activer la structure de peur et fournir de nouvelles informations. Ces informations doivent comporter des éléments incompatibles avec les associations initiales organisées dans la structure de peur. Les évolutions récentes de ce modèle tendent à prendre en considération l'évolution des connaissances en psychologie cognitive et sociale. Les auteurs proposent en effet d'expliquer les différences interindividuelles dans le développement du traumatisme en fonction de la rigidité cognitive qu'il s'agisse d'une certitude sur soi ou sur le monde (croyance en un monde sans danger par exemple). La référence à ce modèle a conduit à mettre en place lors de la psychothérapie des sessions qui ciblent de nombreux processus. Ainsi les sessions thérapeutiques portent de cette façon sur l'habituation à la peur, la prévention de l'évitement, l'incorporation des informations de sécurité dans la mémoire traumatique (cf. processus de reconsolidation, Schiller et al., 2010), la discrimination entre les évènements menaçants ou pas et l'amélioration de l'estime de soi, etc. Pour Foa et Riggs (1993), les comportements d'évitement peuvent être régulés par des processus cognitifs tandis que l'émoussement des affects doit être plus lié à des mécanismes biologiques, impliquant des structures cérébrales plus profondes, sur lesquelles il est plus difficile d'agir directement consciemment.

Le principe de la thérapie d'exposition est donc de confronter le patient avec les informations reliées au traumatisme, ce qui peut parfois être difficile pour lui (Tarrier, Sommerfield, Pilgrim, & Humphreys, 1999) et nécessite donc la compétence d'un thérapeute dument formé, qui saura s'adapter à chaque patient. Notons cependant que cette technique nécessite souvent la pratique d'exercices à la maison de la part des patients (Powers, Halpern, Ferenschak, Gillihan, & Foa, 2010) qui peuvent se sentir en difficulté face au stress de l'exposition. Il s'agitd'activer la mémoire traumatique du patient qui revit alors, à plusieurs reprises l'expérience effrayante dans des conditions contrôlées. Ces conditions peuvent être « en imagination » puis, « en réalité ». Récemment, les nouvelles technologies ont permis aux chercheurs de tester l'impact de l'exposition en réalité virtuelle. Cette approche est d'ailleurs considérée comme une des plus prometteuses par Lisa Paul et collaborateurs dans leur revue

sur les avancées technologiques et la prise en charge de l'ESPT (Paul, Hassija, & Clapp, 2012). Quelle que soit la technique d'exposition, l'objectif est de modifier des éléments pathologiques et de créer de nouvelles associations, le tout lors de l'activation de la mémoire traumatique et donc de la reconsolidation du souvenir. L'exposition répétée du patient aux stimuli aversifs liés à l'évènement permet une diminution de l'anxiété. Le patient reprend alors le contrôle de ses émotions en associant les stimuli de l'évènement avec le cadre sécurisant dans lequel il se trouve. Il n'y a pas lieu d'avoir peur dans ce cadre. Puis, il n'y a plus lieu d'avoir peur. En d'autres termes : l'exposition répétée du patient au stimulus conditionnel du traumatisme initial serait une forme clinique d'extinction de la peur apprise.

3.3.2 L'extinction de la peur conditionnée : un nouvel apprentissage

Le phénomène d'extinction a été décrit pour la première fois par Pavlov (1927, cité par Milad et al., 2006), qui l'a défini comme étant la disparition progressive des réactions de peur conditionnée (CR), suite à la présentation répétée du stimulus conditionnel seul. Milad et al. (2006) exposent les liens existants entre l'extinction chez les rats et les découvertes, via la neuroimagerie, chez l'humain présentant un syndrome de stress post-traumatique. Selon les auteurs, les études dans leur ensemble indiquent que l'inhibition des réponses conditionnées par la procédure d'extinction correspond, tout comme le conditionnement, à un apprentissage associatif qui s'accompagne d'une mémoire spécifique (Bouton, 1993). La compréhension des processus mis en jeu lors de l'extinction de la peur conditionnée fait encore aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches. Celles-ci devraient permettre, en modélisant l'acquisition de l'ESPT et son extinction, de mieux comprendre non seulement les mécanismes d'apprentissage d'un point de vue fondamental, mais également de tester différentes méthodes qui, en facilitant l'extinction devraient permettre d'améliorer la prise en charge des patients ESPT. Dans l'idéal, les recherches pourraient aboutir à la mise au point d'une meilleure prise en charge des patients victimes d'ESPT. La thérapie d'exposition n'est en effet malheureusement pas toujours bénéfique (Kessler, Sonnega, Nelson, & Bromet, 1995b; Van Minnea, 2002., cité par Milad et al., 2006). Certain patients voient en effet leurs symptômes se chroniciser malgré une prise en charge adaptée.

Les recherches sur le conditionnement de la peur et son extinction ont été menées notamment sur des animaux, avec des humains « sains », mais également auprès de participants anxieux. Ainsi, il a été montré que l'extinction est réduite chez les participants ESPT comparativement à des participants sains (Blechert, Michael, Vriends, Margraf, & Wilhelm, 2007; Milad, Quirk, et al., 2007; Milad et al., 2009; Peri et al., 2000). Plus récemment, une étude a mis en évidence le lien qu'il y aurait entre les difficultés d'extinction chez les patients ESPT et la sévérité de leurs symptômes (Norrholm et al., 2011). Classiquement dans ces études, les participants sont face à un écran d'ordinateur où deux types de stimuli leur sont être présentés. Ils sont également « branchés » à des appareils de mesure physiologique permettant ainsi d'enregistrer de manière synchrone leurs réponses physiologiques lors des 3 phases de l'expérimentation que sont l'habituation, l'acquisition et

l'extinction (cf. Figure 13). Les stimuli sont appelés stimulus conditionné plus (CS+) et stimulus conditionné moins (CS-). Le CS+ sera renforcé lors de la phase d'acquisition, le plus souvent par une stimulation tactile au niveau d'un poignet ou par un jet d'air puissant sur le visage (stimuli inconditionnels : US). Il est appelé tout au long du protocole CS+ alors qu'il n'est renforcé que pendant la session d'acquisition. Les CS- ne sont jamais suivis de l'US. Une description plus complète de ce type de protocole est abordée dans la section XXX du présent document.

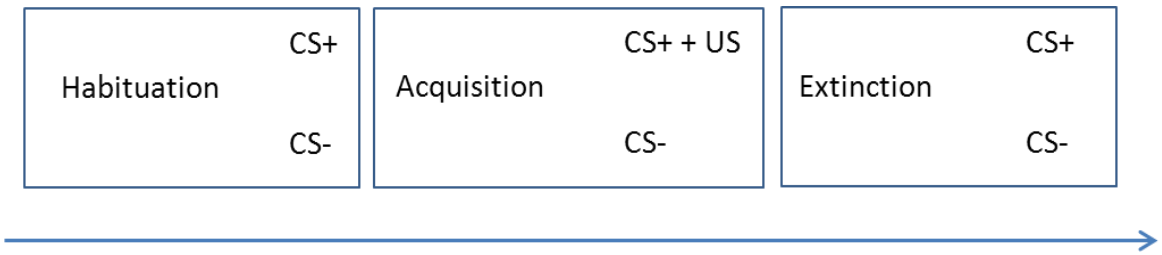


Figure 13 : Les trois phases d'un protocole expérimental permettant l'étude de l'extinction de la peur conditionnée. CS+ : stimulus conditionné ; CS- stimulus neutre ; US : Stimulus inconditionnel. La flèche représente le décours temporel.

Les patients ESPT auraient des difficultés à éteindre la peur conditionnée, ce qui correspondrait à un dysfonctionnement du CPF qui n'inhiberait pas assez l'amygdale (Kolassa et al., 2007; Milad et al., 2009). Une étude intéressante, réalisée auprès de personnes avec un niveau d'anxiété sub-clinique (anxiété trait élevée mais non pathologique) a permis de constater que le pattern d'activité neuronale lors de l'extinction ressemblait à celui des patients anxieux (Sehlmeyer et al., 2011). A notre connaissance, il n'existe pas d'études ayant explicitement observé ce genre de comparaison pour les patients ESPT comparativement à des participants sub-cliniques. Rappelons que l'ESPT fait partie des troubles anxieux, qu'une forte anxiété est considérée comme un facteur de risque menant à la pathologie et que cette corrélation entre le niveau d'anxiété et les patterns d'activation cérébraux laissent à penser que les difficultés d'extinction soient également caractéristiques. Pourtant, comme nous l'avons vu dans les sections précédentes, les évaluations neuropsychologiques ne permettent pas de conclure à un déficit d'apprentissage, laissant entendre que cet apprentissage, de l'extinction, serait particulier. Les études en IRMf ont mis en évidence une augmentation de l'activité du CPFventro-médian lors de l'extinction de l'association entre l'US et le CS+

(Delgado, Nearing, Ledoux, & Phelps, 2008; Milad, Wright, et al., 2007; Phelps, Delgado, Nearing, & LeDoux, 2004).

3.3.2.1 Rôle des études chez l'animal pour la compréhension des phénomènes mnésiques en jeux dans l'extinction de la peur conditionnée et son rappel

Les études chez l'animal comme chez l'humain ont pu mettre en évidence le fait que l'extinction était un nouvel apprentissage. En effet, l'extinction n'efface pas l'association US-CS mais consiste en la formation de nouvelles associations permettant d'inhiber l'expression de la peur conditionnée. L'extinction est un processus fragile, souvent dépendant du contexte. En effet, les études chez l'animal ont souligné, via différents protocoles, l'existence des phénomènes de recouvrement spontané, de retour, de réinstallation (« reinstatement ») ou encore de réacquisition de la peur (Bouton & Moody, 2004). Nous reviendrons en détails sur ces aspects dans le dernier chapitre de cette introduction théorique. Soulignons ici que les expérimentations chez le rongeur ont mis en évidence que l'extinction de la peur conditionnée est dépendante du contexte, alors que le conditionnement ne l'est pas et que l'extinction semble être plus sensible au passage du temps que ne le serait le conditionnement. La dépendance du contexte, dans le phénomène d'extinction, a également été mis en évidence chez l'humain (Milad, Orr, Pitman, & Rauch, 2005).

Les études en électrophysiologie permettent de moduler le fonctionnement des structures cérébrales. Il est désormais classique d'implanter des électrodes de stimulation dans une structure d'intérêt et de jouer sur la plasticité synaptique. Une stimulation à basse fréquence va induire une dépotentialisation à long terme. Une stimulation à haute fréquence induira une potentialisation à long terme. C'est ainsi que les chercheurs créent une condition comportementale, souvent mimant un comportement humain observable, et tentent ensuite de le modifier. Dans le domaine de la pathologie mentale, les chercheurs travaillant avec les modèles animaux savent que le fonctionnement de l'humain est plus élaboré, que les cerveaux ne sont pas identiques ou encore qu'il ne s'agit que de modélisations permettant une compréhension partielle. Pour autant, il est difficile de connaitre la spécificité « uniquement humaine » dans un comportement animal aussi simple qu'une réaction face à une menace

pour la survie. Il est ainsi possible d'envisager, d'un point de vue évolutionniste, que les réactions de stress ou d'apprentissage par conditionnement, par exemple, sont des fonctionnements qui seront certes modulés par des interactions complexes chez l'humain, mais qui font également appel à un fonctionnement mettant en jeu des structures cérébrales ayant été conservées au fur et à mesure de l'évolution. Ainsi, dans le cadre qui nous intéresse, celui du conditionnement de la peur et de son extinction, les chercheurs ont mis au point des protocoles comportementaux tels que les animaux vont être conditionné à avoir peur d'un son particulier ou encore d'un contexte particulier. En modifiant le fonctionnement de certaines structures, il est alors possible de mettre en évidence leur rôle dans les processus sous-tendant les comportements en question. Ainsi, au cours des vingt dernières années, le nombre de travaux sur l'extinction de la peur conditionnée a considérablement augmenté, permettant ainsi de mettre au jour les structures et circuits cérébraux mis en jeu chez l'animal et chez l'humain.

3.3.2.2 Cortex préfrontal et extinction de la peur conditionnée

Les structures pour lesquelles il existe le plus d'informations dans la littérature sur le conditionnement de la peur et son extinction sont l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal (Quirk & Mueller, 2008). Chacune de ces structures contient des projections réciproques. Nous allons nous focaliser dans cette section sur le rôle du cortex préfrontal. Chez l'humain, le cortex préfrontal est la partie antérieure du lobe frontal. Il se compose de plusieurs régions : dorsolatérale, ventromédiane et orbitofrontale. La question de savoir si le rongeur a un cortex préfrontal, longtemps considéré comme une spécificité des primates a été directement posée dans un article en 2003. Les auteurs ont concluent à l'existence d'une correspondance au niveau médian, orbital et dorsolatéral entre le cerveau du rongeur et celui de l'humain (Uylings, Groenewegen, & Kolb, 2003). Ces interrogations ont participé à l'avènement des recherches translationnelles dans notre domaine d'étude. Il en résulte des études lésionnelles ou inactivant le cortex préfrontal avant ou après le conditionnement de la peur, qu'il soit contextuel ou indicé. C'est l'observation de la grande variété de données inconsistantes qui ayant conduit les chercheurs à spécifier les différentes zones du cortex

préfrontal. Chez le rongeur, le cortex préfrontal est classiquement divisé en deux régions : infralimbique et prélimbique (cf. Figure 14).

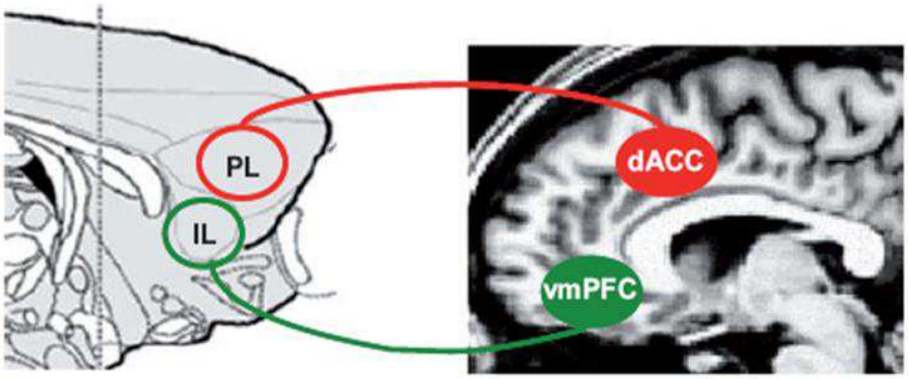


Figure 14 : Structures homologues chez le rongeur (à gauche) et chez l'humain (à droite) modulant l'extinction de la peur conditionnée. D'après (Milad & Quirk, 2012). Les structures en rouge (cortex prélimbique des rongeurs (PL) et le cortex cingulaire antérieur dorsal chez l'humain (dACC[1]) renforcent l'expression de la peur et s'opposent à l'extinction. Le cortex infralimbique des rongeurs (IL) et le cortex préfrontal ventromédian de l'humain (vmPFC[2]), en vert, inhibent l'expression de la peur et promeuvent l'extinction.

L'implication du cortex préfrontal dans la régulation de l'expression et l'inhibition des comportements de peur a été largement démontrée. Il a par exemple été observé qu'après des lésions du cortex préfrontal, les animaux présentent un déficit de l'extinction de la peur, conditionnelle (via un indice) ou contextuelle (Morgan et Ledoux, 1995 ; Quirk et al., 2000 ; Sostres-Bayon et al., 2006), alors que l'acquisition de la peur n'est pas altérée. D'autres études n'ont pas reproduit cet effet sur l'extinction (Farinelli, Deschaux, Hugues, Thevenet, & Garcia, 2006; Garcia, Chang, & Maren, 2006). Cependant, une étude de notre laboratoire a mis en évidence que la plasticité du cortex préfrontal est importante pour le processus de mise en mémoire de l'extinction (Hugues, Deschaux, & Garcia, 2004). Herry et Garcia (2002) ont

[1] Pour dorsal anterior cingulate cortex

[2] Pour ventro-medial prefrontal cortex

pour leur part montré que la stimulation à haute fréquence des afférences thalamiques du cortex préfrontal avant l'extinction prévenait le recouvrement spontané de la peur. La distinction entre les deux régions du cortex préfrontal chez le rat a conduit les chercheurs à reconsidérer leurs fonctions respectives, chacune projetant sur des régions différentes de l'amygdale (Vertes, 2004). Plus récemment, les chercheurs ont mis en évidence que l'inactivation du cortex prélimbique (PL) n'altère pas l'acquisition de l'extinction mais réduit l'expression de la peur (Corcoran & Quirk, 2007; Laurent & Westbrook, 2009). De plus, les neurones de cette région déchargent spécifiquement pendant la présentation du CS+ (Forcato & Burgos, 2007) et leur activité est négativement corrélée au succès de l'extinction. A l'inverse, l'inactivation du cortex infralimbique (IL) n'a pas d'effet sur l'expression de la peur, mais altère l'extinction (Laurent & Westbrook, 2009). L'enregistrement de l'activité unitaire dans les deux régions du cortex préfrontal a permis d'observer que seuls les neurones du cortex IL augmentent leur taux de décharge lors de la présentation du son (CS), 24 heures après la première session d'extinction (Milad & Quirk, 2002). Une autre étude a pourtant montré que la stimulation d'IL faciliterait l'extinction (Akirav, Raizel, & Maroun, 2006). Cependant, les études plus récentes soulignent que l'IL est nécessaire pour la consolidation de l'extinction (Herry et al., 2010; Quirk & Mueller, 2008). Ces deux régions du cortex préfrontal, infralimbique et prélimbique, semblent jouer un rôle très différent pour ce qui est de l'expression de la peur conditionnée et de l'extinction (voir pour revue Milad & Quirk, 2012).

La vision prédominante aujourd'hui reconnaît cette dichotomie fonctionnelle entre les régions IL et PL du cortex préfrontal. La région dorsale (PL) modulerait l'expression de la peur en activant l'amygdale et la région ventrale (IL), l'inhibition du comportement de peur, chacune de ces deux régions étant associée à une région du CPF chez l'humain (cf. Figure 14).

Le cortex cingulaire antérieur dorsal projette sur l'amygdale basolatérale, de la même façon que la région PL le fait chez le rongeur. L'équipe de Milad a mis au point un protocole de conditionnement de la peur permettant de manipuler les contextes de conditionnement, d'extinction et de rappel de l'extinction (cf. section 4.2.3, page 131). Leurs études en neuroimagerie ont permis de mettre en évidence le rôle modulateur du cortex cingulaire

antérieur dorsal dans l'expression de la peur (Milad, Quirk, et al., 2007), ainsi qu'une augmentation de l'activation du CPFvm à la fin de l'apprentissage de l'extinction (Milad, Wright, et al., 2007). Pendant l'extinction, il semble que soient plus impliqués l'amygdale (Knight, Smith, Cheng, Stein, & Helmstetter, 2004; Phelps et al., 2004) et le cortex orbito-frontal (région ventrale du cortex prefrontal ; Gottfried & Dolan, 2004).

L'exposition, basée sur l'extinction de la peur conditionnée, doit permettre de réajuster l'inhibition de l'amygdale par les régions préfrontales (effet « top-down ») et d'engager les fonctions exécutives.

3.4 Mécanismes d'action et efficacité des approches thérapeutiques

Nous savons que lorsqu'il y a apprentissage, des modifications cérébrales ont lieu. Qu'en est-il lorsque la prise en charge des patients « fonctionne » ? En utilisant les techniques de neuroimagerie et évaluations cognitives standardisées, il est aujourd'hui possible d'observer, en plus de l'amélioration des symptômes cliniques classiques, des modifications cérébrales au niveau structural et fonctionnel induites par la prise en charge. Malheureusement, nous ne savons pas à l'avance quelle prise en charge sera la plus efficace pour quel patient. Dickie et collaborateurs (2011) suggèrent que les modifications concernant le cortex préfrontal ventro médian et l'amygdale seraient positivement corrélées aux symptômes des patients, et que les changements au sein de l'hippocampe et du cortex cingulaire antérieur reflètent la guérison de l'ESPT.

3.4.1 Modifications engendrées par les stimulations cérébrales

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant permis d'observer les modifications morphologiques ou fonctionnelles liées à la rémission de l'ESPT après prise en charge par stimulation cérébrale chez l'humain. En effet, ces approches sont encore à l'étude et de nouvelles recherches sont nécessaires pour comprendre les modifications à long terme que ces stimulations peuvent induire. Pour ce qui est des modifications cognitives induites par les

techniques de stimulation, Boggio et collaborateurs (Boggio et al., 2010) ont souligné que la rTMS n'avait pas de conséquences négatives sur le fonctionnement neuropsychologique pendant le traitement et jusqu'à trois mois après.

3.4.2 Modifications engendrées par les psychothérapies

Pour les psychothérapies, Quidé et collaborateurs (2012) ont répertorié dans leur revue onze études permettant de mettre en évidence les modifications cérébrales induites. L'EMDR a majoritairement fait l'objet de ces travaux avec de rares études sur les conséquences des thérapies cognitives. De façon générale on peut déjà noter qu'en plus d'être peu nombreuses, ces études sont réalisées avec un très faible nombre de participants. Soulignons ici l'importance de poursuivre les études dans ce domaine afin de mieux évaluer les conséquences des traitements pour les patients et de reproduire et valider les résultats, qui se révèlent hétérogènes à ce jour.

Les thérapies cognitives (comprenant toujours des sessions d'exposition) entraînent lors de tâches émotionnelles, une diminution de l'activation de l'amygdale ainsi qu'une augmentation de l'activité du cortex préfrontal, les patients étant leurs propres contrôles (Felmingham et al., 2007; Peres et al., 2011). Bryant et collaborateurs ont également mis en évidence le rôle d'une augmentation du volume cortex cingulaire antérieur, impliqué notamment dans la reconnaissance des émotions et les processus attentionnels, dans l'efficacité de la thérapie (Bryant et al., 2008). L'augmentation de l'activation du CPF médian à la suite du traitement a également été associée à l'amélioration des symptômes dans plusieurs autres études chez des patients ESPT (Lansing, Amen, Hanks, & Rudy, 2005; Seedat et al., 2004). comme chez des patients ESPT partiel (Peres et al., 2007, 2011). Roy et collaborateurs ont pour leur part uniquement montré une diminution de l'activité de l'amygdale après le traitement, lors de présentation des stimuli négatifs dans une tâche de Stroop émotionnel, sans observer de modifications du fonctionnement préfrontal (Roy et al.,

2010). L'activité du CPFm semble donc parfois améliorée, diminuée ou identique entre avant et après les thérapies cognitives.

Pour les études sur l'EMDR, après guérison, il a été montré que l'activité au repos du CPF dorsolatéral devient plus élevée que pendant la pathologie (Lansing & Amen, 2005 ; Oh & Choi, 2007) et que d'un point de vue morphométrique, le volume hippocampique augmente (Bossini, Fagiolini, & Castrogiovanni, 2007; Nardo et al., 2010). Bossini et collaborateurs se sont basés sur un cas clinique pour observer cette augmentation du volume hippocampique et s'interrogent sur un possible retour à la normale de la taille de l'HPC avec la rémission des symptômes (Bossini et al., 2007). Une étude plus récente où la taille de l'hippocampe est mesurée par IRM auprès de personnes en ESPT comparativement à des personnes ayant eu au cours de leur vie un ESPT, montre également que seuls les patients ESPT ont un volume hippocampique réduit (Apfel et al., 2011). Apfel et collaborateurs ont alors suggéré que la petite taille de l'HPC puisse être réversible après la rémission (Apfel et al., 2011). Une autre étude, réalisée auprès de 46 personnes (ESPT répondant à l'EMDR ; ESPT non répondant à l'EMDR; exposés), a pu montrer que la densité de la matière grise dans la région hippocampique distingue les patients ESPT de ceux exposés à un évènement sans ESPT (Nardo et al., 2010). Ainsi, la taille de l'HPC et sa densité seraient non seulement un facteur de risque de développement de l'ESPT, mais également un facteur de risque, voire un marqueur de la non rémission de l'ESPT. Levin et collaborateurs (Levin, Lazrove, & van der Kolk, 1999), n'ayant pas mis en évidence de modification du fonctionnement de l'amygdale, ont suggéré que le traitement entraine une amélioration des capacité cognitives, notamment celles permettant de différencier la menace réelle de celle imaginaire. En effet, ces auteurs ont montré, certes sur un faible échantillon (n=6), une augmentation de l'activité du lobe frontal gauche et du gyrus cingulaire antérieur lors d'une tâche de provocation des symptômes réalisée après le traitement. Les travaux de notre équipe de recherche à Marseille[1] vont également dans le sens d'une amélioration des performances cognitives après EMDR. Notre équipe a pu mettre en évidence une amélioration des biais attentionnels, évalués via les tâches de Stroop émotionnel et de DOT-probe, après un traitement via l'EMDR (El Khoury-

[1] Equipe Steve, Institut des Neurosciences de la Timone, Marseille, France.

Malhame et al., 2011). Cependant, nous ne savons pas si l'amélioration des biais cognitifs est liée à l'EMDR en tant que traitement spécifique ou au fait que le patient soit guéri de l'ESPT.

Deux études effectuées par l'équipe de Lindauer (Lindauer, Vlieger, et al., 2005; Lindauer et al., 2008) ont évalué les modifications morphologiques et de traitement de l'information émotionnelle (provocation des symptômes) chez des patients ESPT avant et après un traitement psychothérapeutique combiné (Brief eclectic psychotherapy[1]). Leur étude de 2008 n'a pas mis en évidence d'amélioration du fonctionnement du CPF après la psychothérapie mais une diminution de son activité.

Quelles que soient les psychothérapies utilisées par ces études, l'exposition aux stimuli traumatiques est toujours présente et semble être à la base des mécanismes de rémission. C'est donc le fonctionnement du réseau traitant la peur qui semble se normaliser avec la rémission des symptômes même si, en moyenne, lorsque les patients remis de leurs symptômes ont été comparés à des participants exposés à un évènement mais sans pathologie, des différences fonctionnelles et morphologiques persistent. Globalement, les études fonctionnelles et morphologiques sur l'effet des psychothérapies sont encore peu nombreuses et celles réalisées le sont avec de trop faibles échantillons. De nouvelles recherches sont nécessaires pour confirmer l'idée selon laquelle les performances cognitives sous-tendues par le CPF sont altérées pendant la pathologie et s'améliorent avec un traitement efficace. Par exemple, une étude a mis en évidence l'amélioration du rappel autobiographique, en particulier de la spécificité des souvenirs, chez des patients ESPT pris en charge avec une thérapie cognitive jusqu'à 6 mois après la complétion de la thérapie (Sutherland & Bryant, 2007). Cette étude n'a pas recherché de corrélats neuronaux de cette amélioration cognitive. Il serait intéressant de mener une étude similaire et d'observer les probables modifications hippocampiques et préfrontales associées. Nous proposons que l'hétérogénéité des données citées dans cette section puisse être liée, d'une part aux méthodes utilisées pour mesurer l'activité cérébrale et aux définitions des zones d'intérêt par les chercheurs et, d'autre part, au fait que parmi les

[1]Thérapie éclectique brève (Lindauer, Gersons, et al., 2005).

participants certains ne sont peut-être pas définitivement guéris. Nous proposons que les modifications cérébrales engendrées par les psychothérapies se traduisant par une guérison soient différentes de celles engendrées par une psychothérapie entrainant une récupération (cf. Figure 12). Le hasard de l'échantillonnage peut aussi avoir participé à la variabilité des résultats. Seules des études longitudinales pourraient permettre d'apporter des réponses à ces interrogations.

3.4.3 Modifications engendrées par les pharmacothérapies

Les études récentes montrent que les antidépresseurs ont la capacité d'induire des modifications neuroanatomiques, neuropsychologiques et physiologiques. En particulier, les ISRS favorisent la neurogénèse dans l'hippocampe chez l'adulte (Duman, Nakagawa, & Malberg, 2001; Lee et al., 2001; Malberg, Eisch, Nestler, & Duman, 2000). Seulement trois études ont répertorié des modifications morphologiques induites par la pharmacothérapie. Toutes soulignent une augmentation du volume de l'HPC, quelle que soit la molécule utilisée (Bossini et al., 2007; Bremner et al., 2005; Vermetten, Vythilingam, Southwick, Charney, & Bremner, 2003). Ces modifications morphologiques ont été associées à des améliorations cognitives. Dès 2003, l'impact de 9 à 12 mois de traitement à la paroxetine (ISRS) a pu être mesuré sur le volume de l'hippocampe qui a augmenté en moyenne de 4.6%. En parallèle, les chercheurs ont pu observer une augmentation de 30% de capacité en mémoire verbale (Vermetten et al., 2003). L'administration de paroxetine pendant 12 mois a été associée à une diminution du taux de cortisol et du rythme cardiaque lors d'une tâche stressante (Vermetten et al., 2006).

Comme l'IRMf, la tomographie par émission de positon permet, dans certains cas, de détecter des variations du flux sanguin cérébral (en fonction de son taux d'oxygénation). Ainsi les chercheurs peuvent savoir lorsqu'une structure a été activée. En utilisant cette technique, Fernandez et collaborateurs (2001) ont mesuré l'activation de différentes structures cérébrales chez des patients ESPT lors de la provocation de symptômes. Avant traitement par fluoxétine, ils ont observé une diminution du débit sanguin cérébral dans les structures frontales, préfrontales et de l'insula lors de l'écoute de sons de guerre (rappelant le

traumatisme chez les patients ayant été torturés), comparativement à l'écoute de sons neutres. Après un traitement de six mois ayant entrainé une amélioration clinique significative des patients, les chercheurs ont pu observer une normalisation des activations structurelles préfrontales lors de la présentation des sons de guerre. L'activation du cortex préfrontal est également négativement corrélée avec le rythme cardiaque. Les auteurs proposent que l'effet anxiolytique des ISRS soit modulé par le cortex préfrontal. La fluoxétine permettrait ainsi une régulation des aires sous-tendant la mémoire, les émotions et l'attention ainsi que l'extinction de la peur (Fernandez et al., 2001).

SYNTHESE

Dans un environnement changeant, l'individu pour s'adapter doit non seulement savoir quand exprimer sa peur mais également quand ne pas le faire. Ce nouvel apprentissage a lieu lors de l'extinction, mécanisme qui semble être le pilier fondamental du traitement de l'ESPT, qu'il soit pharmacologique, électrophysiologique ou psychothérapeutique.

Les avancées en neuroimagerie ont permis de vérifier la validité des modélisations animales définissant les circuits du conditionnement de la peur puis de son extinction chez l'humain. C'est ainsi que l'amygdale, l'hippocampe, et le cortex préfrontal semblent être des structures essentielles au traitement de l'ESPT. Plus précisément, chez l'animal, les difficultés d'extinction seraient liées non seulement à une activité trop faible du cortex infralimbique, mais également à une activité trop importante du cortex prélimbique. Chez l'humain, les régions correspondantes mettent en avant le rôle fondamental du cortex préfrontal ventro-médian et du cortex cingulaire dorsal. Il semblerait que ce soit l'équilibre fonctionnel entre ces deux régions qui soit essentiel pour l'acquisition et la consolidation de l'extinction. Qu'il s'agisse de psychothérapies ou de pharmacothérapies, les traitements modifient le fonctionnement cérébral et normaliseraient le circuit de la peur dont le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe.

Cependant, si l'extinction des symptômes peut s'acquérir et se consolider, elle doit également se rappeler. C'est sur ce mécanisme que nous allons nous focaliser dans le

prochain chapitre. En effet, si les individus, après traitements, vont vers une disparition des symptômes, cela va-t-il durer ?

Chapitre 4. Se remettre du psychotraumatisme, et après…

Les réactions de chaque individu après l'exposition à un évènement traumatogène sont éminemment personnelles mais des trajectoires spécifiques peuvent être caractérisées. Nous proposons qu'il en existe 6 (cf. Figure 15).

Figure 15 : Trajectoires possibles après un évènement. Vers le psychotraumatisme en rouge ; Vers une évolution positive en vert ; Flèches en pointillés : possibles évolutions sans intervention thérapeutique ; Italique : profils prototypiques selon Bonanno (2008)

La résilience, l'adaptation et la guérison sont les trois trajectoires envisageables avant que la pathologie ne s'installe durablement. Une fois que l'individu est en ESPT, qu'il soit différé

ou non, il peut voir ses difficultés se chroniciser, s'atténuer ou disparaître. Seul le temps permettra de savoir si l'individu « en récupération » va se diriger vers la voie de la guérison à long terme ou s'il- va recouvrer ses symptômes et même entrer dans un cycle « récupération-rechute ».

Le terme de « disparition » des troubles renvoie à différentes trajectoires au sein desquelles, volontairement, nous n'avons pas pris en compte la simple amélioration notable de la symptomatologie. Nous avons, parmi ces trajectoires, distingué la guérison de la récupération en fonction du moment de la disparition des symptômes. Dans leur ouvrage sur les victimes d'accidents de la voie publique, Blanchard et Hickling (2004, Chapter 7), ce sont les termes de rémission (« remission ») et récupération (« recovery ») qui sont employés avec des définitions différentes de celles que nous proposons ici. Pour ces auteurs, il y a rémission lorsque l'individu ne remplit plus toutes les conditions de diagnostic d'ESPT ou d'ESPT sub-syndromal (PTSS[28]). Il y a récupération lorsque les individus rentrent dans la catégorie sans ESPT, c'est-à-dire que malgré la présence de certains symptômes, le diagnostic ne peut plus être posé. Nous partageons la notion de récupération qui se traduit bien par une disparition des troubles suffisante pour ne plus rentrer dans une catégorie ESPT ou PTSS, tendant ainsi vers la guérison, mais nous concevons les personnes PTSS comme en rémission partielle et non pas en rémission.

La question de la rechute psychotraumatique est une vraie préoccupation des cliniciens. Il n'est en effet pas rare que quelques mois après la dernière séance un patient revienne en consultation avec a minima autant de difficultés que lors de la première prise en charge. C'est ce qui est arrivé à un patient que nous avons suivi au moment de sa rechute psychotraumatique, comme nous le décrivons ci-dessous.

> *Monsieur X est un homme au foyer et s'occupe de ses deux enfants. Sa femme travaille et ils ont une situation familiale stable et heureuse. Monsieur X a eu un accident de voiture dont il n'a pas réussi à se remettre psychologiquement bien qu'il n'ait pas de séquelle physique. Il se plaint de s'énerver beaucoup, de ne plus être capable de patience avec ses enfants, de ne plus*

[28] Pour « Post Traumatic Stress Symptoms »

avoir goût à rien, de ne pas se reconnaitre. Il cauchemarde régulièrement et ne souhaite plus conduire. Après 9 mois de psychothérapie, monsieur X allait beaucoup mieux et avait décidé, terminer le suivi. Il planifie ses vacances d'été en famille, en Algérie et est ravi de pouvoir « enfin profiter de sa famille ». Monsieur X avait pris sa voiture pour aller jusqu'à Marseille prendre le bateau. Au retour de vacances, alors que tout s'était très bien passé, monsieur X fatigué du voyage s'est assoupi au volant de sa voiture. Il n'a pas eu d'accident, il a été « réveillé » par les vibrations des roues de la voiture qui se déportait dangereusement vers la barrière de sécurité. Depuis son retour de vacances, monsieur X est revenu consulter sur demande de sa femme. Cette dernière estimait que les comportements de monsieur X ressemblaient de plus en plus à ceux qu'il avait 6 mois auparavant.

Aurions-nous pu savoir que monsieur X allait rechuter ? Existe-t-il des moyens permettant d'anticiper et d'adapter les traitements ? Quelles sont aujourd'hui les conceptions de la rechute psychotraumatique ?

Dans ce chapitre, nous commençons par exposer les différentes conceptions de la rechute psychotraumatique. Ensuite, nous constaterons que le taux de rechute psychotraumatique après une prise en charge peut être élevé. Nous nous focaliserons enfin sur, la modélisation de la rechute psychotraumatique : le retour de la peur après son extinction.

4.1 La rechute psychotraumatique

4.1.1 Rechute, récidive ou récurrence ?

Les termes employés dans ce champ de recherche nécessitent d'être clairement définis tant en langue anglaise qu'en langue française. Souvent les termes rechute, récurrence ou encore récidive apparaissent de façon interchangeable. En langue anglaise ce sont les termes « relapse » et « recurrence » qui portent à confusion. Ce vocabulaire provient avant tout des pathologies somatiques. Le terme récurrence est, en français, synonyme de répétition et est principalement utilisé lors de la reprise d'une maladie infectieuse. Pour le Larousse en ligne, la rechute se définit comme la « reprise évolutive d'une maladie qui était en voie de guérison » et a comme synonyme le terme récidive. La récidive est pour sa part définie

comme une « réapparition d'une maladie qui était complètement guérie ». Le dictionnaire électronique des synonymes du CRISCO[29] propose également ces deux termes comme étant synonymes et renvoie à la définition du centre national de ressources textuelles et lexicales (CNRTL) pour définir la rechute comme « un nouvel accès d'une maladie, souvent infectieuse, parfois inguérissable, qui survient au cours de la convalescence ». La récidive est également définie par le CNRTL comme la « réapparition d'une affection (surtout infectieuse) plus ou moins longtemps après sa guérison ». Quelle que soit la source de définition, nous pouvons constater que la différence principale existant entre ces deux termes réside dans le fait qu'il y ait eu ou pas guérison complète avant le retour des symptômes. Il nous parait assez difficile de savoir lorsqu'un patient est guéri. Le temps semble à l'heure actuelle le seul indicateur dont les professionnels de santé disposent, ce qui ne rend pas aisé la mise en place de prévention afin d'éviter le moment où vont réapparaitre les difficultés. Si le terme de convalescence ne fait pas partie courante du vocabulaire de la santé mentale, il nous semble important de prendre en compte ce moment où le patient, bien que sans aucune manifestation apparente n'est pas encore totalement guéri, où la rémission doit se consolider.

Dans notre travail, nous avons choisi le terme de rechute puisque nous défendons l'idée selon laquelle la rémission des symptômes cliniques de l'ESPT ne serait pas une guérison. Nous proposons en effet que la guérison soit conçue non seulement comme une rémission des symptômes cliniques mais également comme un retour à la normale du fonctionnement cognitif dont les capacités de traitement de l'information menaçante. Par exemple, nous pensons que si la pathologie entraîne des biais attentionnels relatifs aux traitements des termes sémantiquement liés au psychotraumatisme, être guéri doit entraîner également la disparition de ces biais. Ces propositions seront testées dans le cadre expérimental.

[29]Le Centre de Recherche Interlangue sur la Signification en Contexte ou CRISCO est un laboratoire de sciences du langage de l'Université de Caen.

4.1.2 Les taux de rechute psychotraumatique

Si le terme rechute est largement employé dans le vocabulaire médical, la rechute psychotraumatique reste pour sa part à définir. Quand survient-elle ? Est-elle toujours de même nature ? Quelles est sa fréquence ? Quelles en sont les causes ? Nous allons voir dans les prochaines sections que les connaissances dans nombre de ces domaines sont encore à leur balbutiement.

4.1.2.1 Après une psychothérapie

Lors de la dernière séance de suivis, le clinicien dûment formé et utilisant les thérapies cognitivo-comportementales suivant les recommandations congratule son patient pour tout le travail accompli et tente d'anticiper avec lui sur l'avenir. Il doit lui rappeler les clefs du traitement à utiliser en cas de besoin, le prévenir de la réapparition possible de symptômes, souvent à des périodes particulières, mais quelques fois sans raison apparente. Il doit lui conseiller de revenir consulter si le besoin s'en fait sentir. Ces visites post-traitement peuvent également être prévues à l'avance de façon à aider au maintien des améliorations. A notre connaissance, quelles que soient les psychothérapies, il ne semble pas exister plus que des « guides des bonnes pratiques ». Ainsi, quelles que soient les pratiques cliniques communes, aucune n'a fait l'objet d'une procédure de validation scientifique permettant la prévention de la rechute psychotraumatique. Pour autant, les études longitudinales rapportent que les bénéfices liés aux psychothérapies se maintiennent significativement dans le temps (Foa, Feske, Murdock, Kozak, & McCarthy, 1991; Foa et al., 2009; Nemeroff et al., 2006). C'est d'ailleurs au travers des études longitudinales, comparant l'efficacité des traitements avec le fait d'être sur une liste d'attente ou encore entre eux, que nous avons pu étudier les trajectoires des patients et donc les taux de rechute.

Une étude sur l'efficacité de l'EMDR a été réalisée auprès de vétérans de la guerre du Vietnam en ESPT chronique (Macklin et al., 2000). Dans cette étude, les vétérans sont évalués avant la thérapie, après 15 semaines et après 5 ans. Si les résultats de l'EMDR sont très bons, comparativement au groupe sans traitement, jusqu'à 15 semaines, les bénéfices ont

été perdus à 5 ans. Ainsi, Macklin et collaborateurs concluent que le suivi des thérapies doit avoir lieu sur de très longues périodes afin de pouvoir évaluer le réel maintien à long terme des bénéfices, plus particulièrement chez des populations avec un ESPT chronique. Le Tableau 4 présente trois études contrôlées sur l'effet des psychothérapies et le maintien de leur effet bénéfique à plus long terme, comparativement à une inscription sur une liste d'attente. Nous avons calculé un taux de rechute au moment du suivi. Notons les faibles délais de suivi ainsi que la disparité des pourcentages de rechute. Insistons ici sur le fait que le pourcentage de rechute ne fait jamais parti des informations directement données au lecteur et que pour bon nombre d'études, il n'est pas possible d'en effectuer le calcul, ce qui explique le faible nombre d'études dans ce tableau. Soulignons également la disparité des effectifs dans les études, ainsi que le nombre important de pertes expérimentales.

Tableau 4 : Pourcentage de rechute estimé en fonction des données fournies dans les articles. BEP : psychothérapie éclectique brève ; CTT : thérapie cognitive pour traumatisme ; CPT : thérapie du traitement cognitif.

Auteurs	Traitement	% ESPT post traitement	Suivi	% ESPT au suivi	% rechute
Gersons, Carlier, Lamberts & van der Kolk (2000)	BEP	9%	3 mois	4%	0 %
Kubany et collaborateurs (2004)	CTT	13%	6 mois	17%	15%
Monson et collaborateurs (2006)	CPT	50%	1 mois	60%	25%

De plus, certains auteurs ont mis en avant l'importance de distinguer les participants ESPT des participants avec des symptômes de l'ESPT (PTSS) dès le début de l'étude, mais également après le traitement ainsi que lors du suivi (Blanchard et al., 2003). Ainsi, Blanchard et Hickling ont suivi des accidentés de la voie publique à 3, 6, 12 et 24 mois après l'arrêt du traitement en précisant à chaque étape le nombre de participant ESPT, PTSS ou sans la symptomatologie (Blanchard & Hickling, 2004). Cette démarche qui nous semble particulièrement intéressante ne nous permet malheureusement pas de connaitre les trajectoires empruntées par les individus. Par exemple, nous savons qu'avec les thérapies cognitives, seulement 24%, des individus restent ESPT et 5 % sont PTSS après le traitement. Après trois mois, on note que le nombre de participants ESPT est toujours de 24% mais que le

nombre de PTSS a doublé pour représenter 10% des individus ESPT au début du traitement. Dans ce cas, nous pouvons envisager qu'il s'agisse d'individus sans symptomatologie qui rentrent dans des difficultés légères et soient catégorisés par les auteurs comme PTSS venant alors augmenter le groupe PTSS initial. Cependant, on peut aussi envisager que les 10% de PTSS soient 10% de « nouveau PTSS » et que les 5% de la fin du traitement soient alors considérés comme sans symptomatologie. Les informations sur le parcours et les trajectoires individuels sont essentiels à la compréhension des phénomènes de rechute psychotraumatique. Or, de cette étude nous pouvons seulement noter qu'entre le mois 12 et le mois 24, un seul participant a connu une aggravation de ses symptômes, passant ainsi du groupe PTSS au groupe PTSD.

Par ailleurs, les recherches ayant tenté de comparer l'efficacité des différentes psychothérapies entre elles précisent les taux de patients ESPT à la fin des traitements et si un suivi est effectué, là encore seul le nombre de patients ESPT est disponible. Par exemple, dans leur étude comparant l'efficacité entre l'EMDR et l'exposition prolongée, Rothbaum et collaborateurs (2005) précisent qu'il existe une aggravation significative des symptômes six mois après la fin du traitement via EMDR (cf. Figure 16). Dans cet article, nous n'avons pas connaissance du nombre de participants ESPT à six mois. Les moyennes des moindres carrés sur les graphiques ne permettent pas de comptabiliser les cas individuels pour lesquels la symptomatologie a réapparu. Pourtant, les intervalles de confiance (95%) permettent d'envisager l'existence de retours de diagnostic d'ESPT.

Cette étude est représentative de nombreuses autres comparant l'efficacité des psychothérapies pour lesquelles, lorsqu'il y a un suivi à 6 mois (Paunovic & Ost, 2001) et 12 mois (Neuner, Schauer, Klaschik, Karunakara, & Elbert, 2004), il n'est pas possible de connaître les trajectoires individuelles des individus donc le nombre de rechute psychotraumatique. Cela dit, Tarrier et Sommerfield ont pour leur part effectué une comparaison après 5 ans entre l'efficacité d'un traitement cognitif ou d'exposition auprès de 32 personnes. Le nombre de participants ESPT est précisé à l'aide d'un graphique qui permet de constater qu'il n'a fait que diminuer à chaque étape (post traitement ; 6, 12 et 60 mois) et ce, pour les deux types de traitements (Tarrier & Sommerfield, 2004).

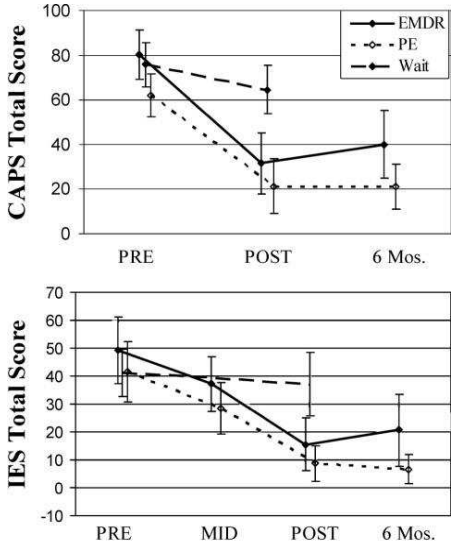


Figure 16 : Figure tirée de Rothbaum, Astin et Marsteller (2005) présentant le score total à la CAPS[30] et à l'IES[31] en prétraitement, post traitement et à six mois de suivi selon le traitement. « PE » : exposition prolongée ; « Wait » : liste d'attente.

A notre connaissance, il n'existe pas de protocole clairement établi et expérimentalement validé qui définirait une prise en charge psychothérapeutique ou par stimulation afin de prévenir la rechute de l'ESPT. Feeny et Foa (2005) soulignent d'ailleurs ce manque dans leur chapitre d'ouvrage. Dans la section « What factors Influence relapse ? [32]», les auteurs commencent par la phrase suivante : « The literature related to relapse after cognitive behavioral treatment for PTSD is virtually nonexistent [33]» (Feeny & Foa, 2005, p. 190). Pourtant, nous venons de voir que certaines études permettent d'évaluer la fréquence du phénomène de rechute, même si ni les informations concernant ses causes ni les trajectoires individuelles ne sont connues. Dans une revue concernant le retour de la peur chez les individus anxieux après une psychothérapie, Boschen et collaborateurs proposent 10 recommandations pour éviter la rechute dans la pratique clinique (Boschen, Neumann, &

[30] Clinical Administred PTSD Scale : Echelle d'entretien clinique pour l'évaluation de l'ESPT, qui évalue chaque critère de l'ESPT du DSM en intensité et en fréquence.

[31] Impact of Event Scale : Auto-questionnaire évaluant l'impact de l'évènement.

[32] Quels sont les facteurs influençant la rechute ?

[33] La littérature relevant de la rechute après une thérapie cognitive et comportementale pour l'ESPT est virtuellement non existante.

Waters, 2009) : étendre la durée des sessions d'exposition en passant le point d'habituation ; augmenter le nombre de sessions et continuer après la réussite de l'extinction ; favoriser le nombre de sessions d'exposition plutôt que la durée ; ne pas encourager les patients à utiliser des techniques visant à ignorer le stimulus ; utiliser un assortiment de stimuli entrainant la réaction de peur lors de l'exposition ; multiplier les contextes d'exposition ; s'assurer que l'exercice entraîne suffisamment d'anxiété mais pas trop ; favoriser les exercices à la maison permettant la reconsolidation mnésique ; lorsque c'est possible, reconfronter le patient au stimulus entraînant la phobie en lui demandant de se rappeler mentalement le contexte du traitement ; effectuer de la restructuration cognitive.

4.1.2.2 Après une pharmacothérapie

Ce sont surtout les études sur les pharmacothérapies qui ont proposé des pistes de prévention. Nous pouvons déjà souligner que les périodes de suivi des patients permettant d'évaluer l'efficacité d'une molécule sont hautement insuffisantes. Il en est de même pour les études proposant la poursuite de la médication comme technique de prévention. En effet, la plupart des études proposant des suivis suite aux traitements sont d'une durée inférieure à un an. Pourtant, les cliniciens relatent régulièrement l'importance de la date anniversaire d'un évènement et son impact souvent néfaste sur l'état du patient. Les chercheurs ont non seulement du mal à recruter des participants pour des études longitudinales, mais également des difficultés à obtenir des financements pour ce type d'étude. L'industrie pharmaceutique, en tant que financeur, souhaite des résultats rapidement et est capable de faire pression à la publication et de menacer les financements à venir... Il est donc difficile, dans ces conditions, de poursuivre la prise de traitement sur une longue période.

La pharmacothérapie met l'accent sur le fonctionnement biologique de l'individu, mais les évaluations de l'efficacité des traitements ne se fait qu'au niveau clinique. Nous allons dans cette section cibler notre revue de la littérature sur les études ayant volontairement étudié le phénomène de rechute après un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Partant du constat clinique que la rechute est souvent liée à l'arrêt de la prise de médicaments, Martenyi et collaborateurs (2002) ont investigué le rôle de la fluoxétine comparativement à un placébo après la fin du traitement. Ils ont ainsi continué, à administrer à la moitié des participants remis de leurs symptômes, suite à un traitement à la fluoxétine, la même molécule pendant six mois de plus. Les auteurs montrent que parmi les individus ayant arrêté le protocole, le risque de rechute est moindre pour les individus ayant continué le traitement (5.8%) que pour ceux l'ayant arrêté (16.1%). L'estimation de Kaplan-Meier, réalisée par les auteurs permet d'évaluer le risque de rechute à environ 40% pour les individus ne poursuivant pas le traitement et à environ 10% pour le groupe poursuivant la pharmacothérapie de façon préventive. Cette étude a été réalisée avec des patients psychotraumatisés pour la moitié par des combats militaires, l'autre moitié par des évènements non spécifiés. Martenyi a répliqué cette étude uniquement auprès d'hommes en ESPT lié à des combats militaires (Martenyi & Soldatenkova, 2006). Là encore, la poursuite de la prise de fluoxétine après douze semaines de traitement protègerait de la rechute comparativement à la prise d'un placébo après le traitement. En effet, l'estimation Kaplan-Meier permet d'estimer le taux de rechute à six mois aux alentours de 50 % pour les individus prenant le placébo et de 10% pour les individus poursuivant le traitement. Les auteurs précisent également que leurs participants étaient en ESPT chronique depuis moins longtemps que d'autres ESPT chroniques, suggérant l'existence de différents degrés de chronicité. Il nous parait en effet intéressant de faire ce genre de distinction entre des patients qui sont dans la pathologie depuis très longtemps qui auront pratiquement passé la moitié de leur vie en ESPT chronique, comme les vétérans de la guerre du Vietnam, et ceux qui rentrent des derniers conflits armés, également en ESPT chronique mais avec un ancrage de la pathologie moindre. Notons également que les critères d'exclusion de ces études sont strictes et que les patients avec une comorbidité n'ont pas été inclus.

Une autre étude a évalué l'intérêt de la prise d'ISRS en prévention de la rechute psychotraumatique (Davidson et al., 2001). Après avoir évalué l'efficacité de la sertraline (cf.

Tableau 3, page 88) comparativement à la prise d'un placébo pendant 12 semaines, continué le traitement ouvert auprès des participants pendant 24 semaines, Davidson et collaborateurs ont inclus 96 participants remis de leurs symptômes dans une étude en aveugle. Cette étude vise à évaluer l'impact de la poursuite du traitement à la sertraline comparativement à la prise d'un placébo sur la rechute. Les auteurs ont considéré qu'il y avait une rechute si entre deux visites consécutives le score à la CAPS[34] avait augmenté de 30%, et d'au moins 15 points comparativement au début du traitement. L'impression du clinicien fait également partie des critères de rechute avec l'impression clinique globale (« CGI »). Les courbes de Kaplan-Meier représentées dans l'article permettent d'évaluer le taux de rechute après 24 semaines à 20% chez les participants ayant reçu le traitement comparativement à environ 50% chez les participants prenant le placébo. Dans cette étude, les auteurs ne se sont pas limités à évaluer le taux de rechute, l'aggravation des symptômes fait également l'objet d'une analyse. Alors que l'aggravation des symptômes concerne 20% des participants traités avec la sertraline, elle concerne presque 60% des individus traités avec le placébo. Les auteurs concluent sur l'efficacité de la pharmacothérapie pour la prévention de la rechute psychotraumatique. Autrement dit, la pharmacothérapie semble efficace à court terme mais ne résoudrait pas les difficultés des patients à long terme, s'il faut la poursuivre ad vitam. Le traitement vise ici l'amélioration des symptômes cliniques. Le fonctionnement intrinsèque de l'individu ou les causes de la pathologie ne sont pas pris en considération. La question dans ces études n'est en effet pas de savoir si les effets bénéfiques apparents liés au traitement peuvent se prolonger à long terme mais si la poursuite du traitement est utile dans la prévention de la rechute. Dans ces études, il n'est jamais question des capacités cognitives de l'individu. Pourtant l'ESPT est un ensemble de symptômes, la pharmacothérapie ne semble pouvoir traiter qu'une partie de ceux-ci et ce de façon très ponctuelle. Il semble donc que pour conserver des effets à long terme, il faille prescrire la prise d'IRSS pendant plus de 36 semaines.

De manière générale et ce, quelle que soit la psychothérapie ou la pharmacothérapie employée, plus que le phénomène de rechute, c'est le maintien des effets de la thérapie qui

[34] Clinical Administred PTSD Scale : Echelle d'entretien clinique pour l'évaluation de l'ESPT. Son évaluation conduit à l'obtention d'un score total, mais également d'un score pour chaque critère du DSM pour l'intensité et la fréquence des symptômes.

fait l'objet d'études. De plus l'état de la personne est évalué principalement à l'aide d'outils cliniques (CAPS, IESr, BDI[35], etc.). Des études alliant et les évaluations cliniques et cognitives et physiologiques semblent nécessaires afin de mieux comprendre les processus liés à la rechute psychotraumatique. La méthodologie employée par Mithoefer et collaborateurs nous semble aller dans ce sens (Mithoefer et al., 2013). En effet, les auteurs ont prescrit à leurs patients un traitement basé sur une psychothérapie assistée par la prise de MDMA (plus communément connu sous le nom d'ecstasy) en comparaison d'un placébo. Ils ont dans cette étude effectué non seulement des évaluations cliniques a priori mais également des évaluations cognitives comme la figure complexe de Rey-Osterrieth (Mirushina et al., 1999) ; la « Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status » (Randolph et al., 1998) ; ou encore la« Paced Auditory Serial Addition Task » (Gronwall, 1977). Sur cette base, ils montrent que la prise de cette substance psychoactive n'a pas eu d'effet délétère sur la cognition des patients à l'étude. Si les auteurs précisent les trajectoires cliniques de chacun de leurs patients (pré traitement, pendant le traitement, en post traitement et à long terme), ils n'ont malheureusement pas mis en relation l'évolution des capacités cognitives et la rechute psychotraumatique rencontrée dans 12.5% des cas.

Au-delà de la rémission des symptômes cliniques, la restauration des systèmes biologiques et/ou cognitifs pourrait également être un indice pertinent pour évaluer les risques de rechute psychotraumatique.

4.1.3 Les causes de la rechute psychotraumatique

Dès 1989, Perconte essaie d'évaluer la stabilité du traitement mixte, pharmacothérapie et psychothérapie, à un an. Il constate la difficulté technique qu'implique la réalisation d'une étude longitudinale mais surtout, que malgré la faible proportion de sujets ayant accepté de revenir pour l'évaluation de suivi, un grand nombre avait vu leur état général se détériorer en un an. Il insiste cependant sur le fait que neuf individus sur dix avaient retrouvé un travail ce

[35] Inventaire de dépression de Beck

qui selon lui reflète un fonctionnement adapté malgré des niveaux de stress particulièrement élevés et qu'un vétéran avait eu besoin d'une nouvelle hospitalisation. Il propose une liste non exhaustive de neuf différentes causes de rechute psychotraumatique. Ainsi, le retour d'une addiction, un évènement stressant, le maintien d'habitudes qui rappellent le traumatisme, l'isolation sociale, le manque d'intérêt pour des activités nouvelles, avoir trop d'attentes prématurément sur ses propres compétences, ne pas réussir à trouver un emploi correspondant à ses propres capacités permettant de s'accomplir, le maintien de la pression de l'entourage au sujet de ses difficultés et les problèmes financiers persistants sont des facteurs de rechute (Perconte, 1989). Depuis cette étude, les stratégies de prévention de la rechute n'ont pas été particulièrement étudiées, les spécificités liées aux facteurs déclenchant la rechute non plus. Comme le souligne Perconte (1989), les causes de la rechute psychotraumatiques peuvent être multiples et de nombreuses études sont nécessaires afin de mieux comprendre et connaître ses différents contextes d'apparition et ses différents types.

Les rechutes psychotraumatiques sont hétérogènes et ont des causes différentes. Si l'individu se remet de ses symptômes sans qu'il n'y ait eu extinction, alors, s'il y a rechute psychotraumatique un jour, ce ne sera pas lié aux processus de rappel de l'extinction. Si l'individu se remet de ses symptômes en discriminant les contextes dangereux des contextes sûrs, alors c'est le processus de généralisation qui réapparaîtra lors de la rechute psychotraumatique. Chaque processus permettant la rémission des symptômes du patient devra être récupéré en mémoire, afin d'éviter la rechute psychotraumatique. Par exemple, le cas du patient évoqué en introduction de chapitre illustre la survenue de la rechute psychotraumatique après un évènement stressant : rouler sur les bandes de sécurité de l'autoroute. Cet évènement aurait déclenché une réaction de stress chez n'importe quel individu, mais s'est traduit chez monsieur X par le retour des symptômes de son ESPT passé. Autrement dit, l'amorce « rouler sur les bandes rugueuses » a rappelé entre autres l'association « conduire – danger ». S'il y a rechute psychotraumatique, il y a retour de la peur. Le retour de la peur est difficilement conceptualisable sans les notions de rappel, de consolidation et de reconsolidation mnésique.

Parmi les protocoles permettant l'étude des processus d'apprentissage et mnésiques, le conditionnement et l'extinction de la peur sont des candidats particulièrement pertinents dans notre champ d'étude, tant chez l'animal que chez l'humain.

4.2 Modélisations de la rechute psychotraumatique : le retour de la peur

Comme nous l'avons vu, la rechute psychotraumatique proprement dite n'est que rarement abordée. Seules les études sur le conditionnement, l'extinction et le rappel de l'extinction semblent permettre de l'étudier de façon expérimentale. En effet, l'ESPT et son traitement (par thérapies cognitivo-comportementales et plus particulièrement d'exposition) mettent en jeu les mêmes circuits que le conditionnement de la peur et son extinction. Il est utile de garder ce parallèle en tête pour la lecture des sections suivantes. Nous verrons que les auteurs, cherchant à comprendre principalement l'extinction de la peur conditionnée, ont mis en évidence l'existence de différents contextes de retour de la peur conditionnée.

4.2.1 Différents types de retour de la peur

Nous avons vu que l'extinction est un nouvel apprentissage inhibant le premier (conditionnement). Une fois ces deux associations en tête, le stimulus conditionné a un sens ambigu. Plus précisément si l'on présente deux CS - un carré et un rond sur un écran d'ordinateur - et que le carré est suivi d'un choc électrique (US), le participant va associer le carré au choc électrique et va donc en avoir peur dès qu'il le verra apparaître sur l'écran d'ordinateur. Si ce carré est ensuite présenté à de nombreuses reprises sans le renforcement (le choc électrique), un nouvel apprentissage aura lieu : c'est l'extinction. Le carré va alors, une fois la session d'extinction complète, avoir un sens ambigu car car deux mémoires en lien avec le stimulus (le carré) vont coexister : la mémoire de peur (danger) et la mémoire de l'extinction (sécurité). C'est le contexte de rappel qui va mener vers l'expression de la mémoire de la peur (d'où le retour de la peur) ou vers le rappel de l'extinction. Dans les études, pour mesurer le retour de la peur, on utilise des variables comme les réactions physiologiques des participants. Ces mesures sont répétées plusieurs fois pendant chacune des sessions expérimentales que sont, a minima, la session de conditionnement, d'extinction et de rappel. On considère classiquement qu'il y a retour de la peur si l'indice permettant de mesurer le niveau de peur est significativement plus important lors de la session de rappel que lors de la dernière session d'extinction. Bouton et Moody (2004) proposent l'existence de quatre contextes favorisant le retour de la peur conditionnée chez l'animal. Selon la situation,

les auteurs parleront de *réinstallation*[36], *renouvellement*[37], *recouvrement spontané* ou de *ré-acquisition* (cf. Figure 17).

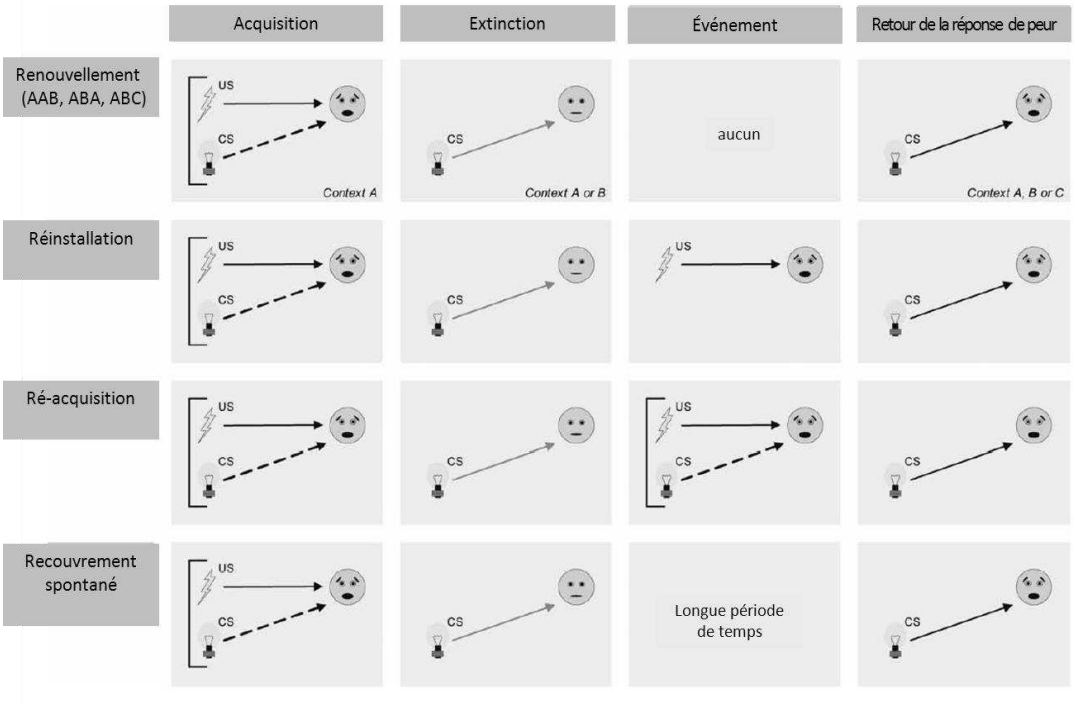


Figure 17 : Les quatre principaux mécanismes du retour de la peur, d'après Boschen et collaborateurs (2009). CS : stimulus conditionné ; US : Stimulus inconditionnel ; Context : contexte.

Dans tous ces cas, le retour de la peur a lieu et ce qui est testé est l'accès à la mémoire de l'extinction. Le *recouvrement spontané* est mis en évidence en laissant du temps entre l'extinction de la peur conditionnée et une nouvelle présentation du CS. Selon Bouton (1993), le passage du temps peut être conçu comme un changement de contexte et donc induire également l'expression du comportement de peur initialement éteint en présence du CS. L'étude du retour de la peur a également permis de montrer l'importance du contexte d'apprentissage lors de l'extinction. Ainsi, si une association CS-US a été apprise dans un contexte A puis éteinte dans un contexte B, le seul fait de représenter à l'animal le CS dans le

[36] Ou « reinstatement » en anglais

[37] Ou « renewal » en anglais.

contexte A ou un nouveau contexte C va induire le retour du comportement de peur. C'est le *renouvellement* (Bouton & King, 1983, cité par Bouton & Moody, 2004). Le phénomène de *réinstallation* correspond au fait de présenter après l'extinction du conditionnement le stimulus inconditionnel de nouveau à l'animal. Ce phénomène induit la « réinstallation » de la réaction de peur chez l'animal lors de la présentation du stimulus conditionnel alors que l'association avait été éteinte (Rescorla, Heth, 1975, cité par Bouton & Moody, 2004). Il y a *ré-acquisition* lorsqu'après l'extinction, le CS est de nouveau associé avec l'US.

Le rôle du contexte dans le rappel de l'extinction serait de désambiguïser le sens du CS. Ainsi, c'est la présentation d'indices de rappel supplémentaires qui permettrait au sujet de savoir « comment » réagir au CS après extinction de l'association CS-US.

Le retour de la peur apparaît comme objet d'étude idéal pour mettre en valeur la complémentarité entre les études précliniques, modélisant la pathologie chez l'animal ou chez l'humain, et les études cliniques. En effet, de nombreuses études ont récemment été menées chez le rongeur, chez le sujet sain comme chez les patients, afin de mieux comprendre la réémergence des réponses de peur. Utilisant la même méthodologie, voire pour certaines études les mêmes mesures de la peur (réponse de sursaut), ces études confirment l'existence des processus de retour de la peur chez l'humain (voir section suivante). Ces données chez l'animal sont également cohérentes avec celles observées lors de tâches d'apprentissage verbal chez l'humain. Par exemple, Smith (1979) a étudié les capacités de rappel dans le contexte d'apprentissage et dans un autre contexte. Ces résultats montrent que la performance de rappel est toujours plus faible dans un contexte différent de celui de l'apprentissage. Notons cependant qu'il est toujours possible pour les participants de se rappeler volontairement le contexte d'apprentissage afin de stimuler leur rappel. C'est ainsi que lors de la rechute psychotraumatique, le contexte et les circonstances ont une place fondamentale.

Ce cadre expérimental reste facilement transposable à des situations plus écologiques et aux différents récits entendus par le clinicien. Les études sur les mécanismes de retour de la peur conditionnée sont assimilées ici à des études sur les difficultés de rappel de l'extinction en fonction de son contexte. Il est possible d'entrevoir le déficit de rappel de l'extinction

comme possible cause de la rechute psychotraumatique, dans le cadre de la modélisation du psychotraumatisme par l'acquisition de conditionnement et la thérapie par l'extinction. A minima, il est possible d'envisager que les circuits impliqués dans le retour de la peur soient communs à ceux de la rechute psychotraumatique. N'oublions cependant pas que nous sommes ici dans une modélisation possible dans le cadre expérimental. Il n'est pas impossible que des patients, après avoir vécu un évènement, développent un ESPT, nécessitant une prise en charge thérapeutique et qu'ils se remettent de leurs symptômes sans qu'il n'y ait extinction de la peur. Les causes de la rechute psychotraumatique doivent s'envisager comme multiples, avec le déficit de rappel de l'extinction comme processus possible, au même titre qu'une retraumatisation ou tout autre processus n'ayant pas encore été étudié ou défini. Pour permettre d'améliorer la compréhension du phénomène de rechute psychotraumatique, nous allons nous focaliser dans nos expérimentations sur cette modélisation expérimentale qu'est le retour de la peur, tant chez le rongeur que chez l'humain.

4.2.2 Les études chez l'animal

Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible d'observer le retour de la peur après extinction de cette dernière. Afin d'étudier les circuits impliqués, les chercheurs ont mis en place des protocoles où le retour de la peur est « envisageable » (en termes de retour spontané) ou provoqué.

De façon complémentaire notre laboratoire a mis au point un protocole de retour provoqué de la peur en exposant les rats à un sub-conditionnement. De plus, il a été montré que ce protocole est valable aussi bien pour un conditionnement contextuel (Spennato, Zerbib, Mondadori, & Garcia, 2008) que pour un conditionnement auditif (Deschaux, Motanis, Spennato, Moreau, & Garcia, 2011; Deschaux, Spennato, Moreau, & Garcia, 2011). De façon précise, pour le conditionnement auditif, les rats sont d'abord soumis à l'apprentissage de l'association entre un signal sonore (avertisseur de l'occurrence d'un choc électrique) et l'administration du choc électrique ; la peur conditionnée est mesurée en représentant le signal sonore dans un autre environnement (la réponse conditionnée évaluée est le pourcentage de temps d'immobilisation pendant le signal sonore : « freezing » en anglais). Cette réponse est

ensuite éteinte (par la répétition des présentations du signal sonore sans le choc électrique). On note que le sub-conditionnement avec un choc électrique de très faible intensité (qui en soi n'entraîne pas de conditionnement de la peur) provoque le recouvrement de la peur éteinte. Notre équipe s'est alors interrogée sur la possibilité de prévenir ce retour de la peur. C'est ainsi que Deschaux et collaborateurs (Deschaux, Motanis, Spennato, Moreau, & Garcia, 2011) ont mis en évidence que la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal ventromédian, 24 heures après le sub-conditionnement , abolit l'effet du sub-conditionnement, c'est-à-dire empêche le retour de la peur. Le choix du cortex préfrontal ventromédian est en grande partie issu des travaux électrophysiologiques publiés en 2002, par une équipe française (Herry et Garcia, 2002) et une équipe portoricaine (Milad et Quirk, 2002), montrant qu'une augmentation de l'activité du cortex préfrontal ventromédian, après l'extinction de la peur, protège contre le recouvrement spontané de la peur, alors qu'une absence de ce changement s'associe au retour de la peur. D'autre part, nous savons que la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal ventromédian se traduit par une augmentation durable de l'activité de cette structure (Sui, Wang, Ju, & Chen, 2012). D'autres études ont également souligné l'implication du CPF dans le retour de la peur non provoqué expérimentalement (Milad & Quirk, 2002; Vidal-Gonzalez, Vidal-Gonzalez, Rauch, & Quirk, 2006). En effet, en stimulant le CPF lors de l'extinction, l'équipe de Gregory Quirk a mis en évidence non pas une modification de l'extinction mais bien une protection contre le recouvrement spontané des réponses de peur. Quirk et collaborateurs (2000) ont montré qu'une lésion de cortex infralimbique (IL) n'altère pas la capacité d'acquisition de l'extinction mais que lors du test de rétention, le jour suivant, les animaux étaient incapables de se rappeler l'extinction. Les travaux de ces équipes ont donc participé à montrer l'importance de IL pour la rétention de l'extinction. C'est ainsi que le cortex préfrontal ventromédian (comprenant IL et la partie ventrale de l'aire prélimbique) a été conceptualisé comme la région dont la plasticité module le rappel de l'extinction. Les études plus récentes ont depuis, via différentes techniques de stimulation, d'injection ou lésionnelle, confirmé l'implication d'IL dans le rappel de l'extinction de la peur conditionnée (Herry et al., 2010; Milad & Quirk, 2012; Sotres-Bayon & Quirk, 2010). Notons cependant que dans les travaux de notre équipe, la modification de la plasticité du CPFm a lieu avant le test de rétention, c'est-à-dire après que le sub-conditionnement ait lieu. Il serait intéressant de savoir si la modulation de l'activité du CPFm,

non pas de façon consécutive, à nouvel évènement stressant, mais de façon anticipatoire de ce dernier, peut également prévenir le retour de la peur. Ce nouvel évènement stressant pourrait être de même nature ou pas que le premier conditionnement. La prévention du retour de la peur pourrait alors être envisagée, avant un nouveau stress, ou avant un reconditionnement. D'un point de vue clinique, la rechute psychotraumatique peut en effet survenir suite à un évènement similaire au premier (cf. exemple de Mr X) ou un nouvel évènement stressant. Ce type d'étude devrait ainsi donner des pistes de compréhension et de prévention de la rechute psychotraumatique.

4.2.3 Les études chez l'humain

Si le conditionnement, son extinction et les phénomènes de retour de la peur ont été étudiés chez l'animal depuis longtemps, de telles études chez l'humain sont plus récentes. Dans leur chapitre d'ouvrage Craske et Mystkowski (2006) définissent le retour de la peur comme ne correspondant pas suffisamment à la rechute clinique. Cette dernière serait selon eux un processus plus général, qui est provoqué par une pluralité de stimuli induisant un stress prolongé et une altération du fonctionnement du sujet. Ils poursuivent en justifiant leur position par le fait que le retour de la peur est généralement mesuré en laboratoire lors d'une seule présentation du stimulus cible. C'est en effet souvent le cas pour les études cliniques. Par exemple, LaBar et Phelps (2005) ont mis au point un protocole de réinstallation de la peur. Ils ont comparé la conductance cutanée des participants en réaction à la dernière présentation du stimulus pendant la session d'extinction à celle pendant la première présentation du stimulus lors du test de rappel. Ils ont alors conclu sur le retour de la peur. Nous partageons l'avis de Craske et Mystkowski sur la nécessité de répéter la mesure afin de s'assurer de notre bonne compréhension du phénomène de retour de la peur.

Il est plus que probable que la rechute psychotraumatique ne soit pas uniquement liée à un retour de la peur. Cependant, la complexité du fonctionnement humain, ainsi que le nombre de variables entrant en jeu la rendent difficilement étudiable car incontrôlable de façon expérimentale. C'est ainsi que les études expérimentales chez l'humain, tant auprès de patients que de sujet sains, vont permettre d'observer un retour de la peur lors d'un

changement de contexte et non pas uniquement en rapport avec un seul stimulus. Dans cette partie, nous allons nous focaliser sur les données obtenues via les protocoles expérimentaux de réinstallation, de renouvellement et de recouvrement spontané.

4.2.3.1 Le recouvrement spontané

Parmi les processus entrainant le retour de la peur, le recouvrement spontané a été le moins étudié. La totalité des études dont nous avons connaissance ont été réalisées auprès d'humain sain, exceptée une (Milad et al. 2009).

Une première étude a mis en exergue l'existence du recouvrement spontané 24 heures après l'extinction (Guastella, Lovibond, Dadds, Mitchell, & Richardson, 2007). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé un conditionnement différentiel dans lequel 2 stimuli sur 3 étaient renforcés lors de l'acquisition du conditionnement et un seul de ces stimuli étaient ensuite éteint. Le test a eu lieu 24 heures plus tard en ne présentant qu'une seule fois chaque stimulus (Guastella et al., 2007). Les autres études ayant observé le recouvrement spontané l'ont testé à 24 heures (Huff, Hernandez, Blanding, & LaBar, 2009; Schiller et al., 2008, 2010) et à 96 heures (Norrholm et al., 2008). Dans toutes ces études, la principale mesure de l'expression de la peur est la réponse électrodermale. Seuls Guastella et collaborateurs (2007) ont mesuré, en complément, les attentes subjectives des participants. Les auteurs de ces études considèrent qu'il y a retour spontané de la peur si, au moment de la première présentation du stimulus, le niveau de peur est significativement supérieur à celui lors de la fin de la session d'extinction. Milad et collaborateurs (2009) ont pour leur part, mis en évidence un déficit de rappel de l'extinction chez les patients ESPT, comparativement à des participants exposés à un évènement traumatogène mais n'ayant pas développé de pathologie. La mesure de réponse électrodermale a également été utilisée afin de calculer un indice d'extinction et un indice de rappel. La capacité de rétention est corrélée à l'activité du cortex préfrontal ventromédian. Comme chez les sujets sains, le test de rappel de l'extinction a eu lieu 24 heures après l'extinction. Ce déficit de rappel de l'extinction peut être considéré comme un recouvrement spontané.

Bien que des études sur l'apprentissage associatif aient montré l'importance du facteur temps dans l'évaluation de la récupération spontanée (López-Romero, Alvarado, & Vila, 2010), il n'existe pas d'étude montrant spécifiquement que, comme chez l'animal, le nombre de recouvrements spontanés après conditionnement et extinction de la peur est dépendant de l'intervalle de temps entre la session d'extinction et le test (Quirk, 2002).

4.2.3.2 Le renouvellement de la peur

Le renouvellement de la peur (cf. Figure 17, page 127) est le mécanisme induisant le retour de la peur le plus étudié et la robustesse de cette procédure ne fait aujourd'hui pas de doute. En effet, elle permet d'accorder une place fondamentale au contexte d'extinction et au contexte de rappel. C'est alors une modélisation expérimentale de la thérapie d'exposition et de la capacité du patient à exporter cette dernière dans la vie de tous les jours : dans des contextes toujours différents. Le succès à long terme de l'extinction dépend donc de la capacité du sujet à retrouver la mémoire de l'extinction quel que soit le contexte de rappel (Craske, Liao, & Vervliet, 2012).

Selon Vervliet et collaborateurs, effectuer l'extinction dans un autre contexte que le contexte d'acquisition, impliquerait qu'une partie de l'association CS-contexte d'acquisition ne soit pas éteinte et que ce soit le rappel de cette dernière qui entraine le retour de la peur lors de la session test (Vervliet, Vansteenwegen, Baeyens, Hermans, & Eelen, 2005). Cette interprétation permet également d'expliquer pourquoi il existe un renouvellement de la peur lorsqu'on teste le rappel de l'extinction dans un troisième contexte encore différent de celui de l'acquisition et de l'extinction. Plus récemment, Vervliet et collaborateurs proposent que pour qu'il y ait rappel de l'extinction, il faille non seulement que le sujet retrouve le contexte de l'extinction mais aussi que le CS soit présent (Vervliet, Craske, & Hermans, 2013). Autrement dit, après l'extinction, le CS est devenu un stimulus ambigu et le contexte d'extinction, un indice du rappel de l'extinction ; l'extinction étant considérée comme l'inhibition de la mémoire de l'association CS-US. Enfin ces auteurs suggèrent également que contrairement à l'acquisition de l'association CS-US, indépendante du contexte d'apprentissage, l'acquisition de l'inhibition CS-US ne pourrait être rappelée qu'avec le contexte.

4.2.3.3 La réinstallation de la peur

La réinstallation de la peur a été mise en évidence quel que soit le stimulus aversif (US : choc électrique, bruit fort, images désagréables), le stimulus conditionné (CS : images neutres, lumières, images effrayantes), les mesures du niveau de peur (réponse électrodermale, réaction de sursaut, attentes, activations cérébrales) et la variété de contextes modulés (différentes pièces, différents tableaux aux murs, différents sons en fond sonore). La réinstallation de la peur suite à un élément stressant serait, comme chez l'animal, dépendante du contexte (LaBar & Phelps, 2005). En effet, Labar et Phelps (2005) ont soumis deux groupes de participants à un conditionnement et son extinction dans un premier contexte. Ils ont ensuite délivré une stimulation auditive désagréable (US), soit dans le même contexte, soit dans un contexte différent. Seules les personnes ayant reçu la stimulation dans le contexte identique à celui du conditionnement ont montré un retour de la peur conditionnée, mesuré par la réponse électrodermale. La réinstallation semble également pouvoir avoir lieu même à très long terme. Ainsi si la majorité des méthodes employées pour étudier ce phénomène délivrent l'évènement stressant directement après la session d'extinction (Dirikx, Hermans, Vansteenwegen, Baeyens, & Eelen, 2007; Dirikx, Vansteenwegen, Eelen, & Hermans, 2009; Hermans et al., 2005; LaBar & Phelps, 2005; Vansteenwegen et al., 2005), d'autres équipes l'ont fait à 24 ou 48 heures après le conditionnement et l'extinction (Hermans et al., 2005; Norrholm et al., 2006; Soeter & Kindt, 2011), et même jusqu'à un an après le conditionnement (Schiller & Johansen, 2009). Nous émettons une réserve sur la dénomination des sessions employée par l'équipe de Daniella Schiller. En effet, les auteurs évaluent la réinstallation de la peur pendant une session qu'ils nomment ré-extinction. Or, ils ne se sont pas assurés de ce que l'extinction ait bien eu lieu afin que l'on puisse considérer qu'il y a retour de la peur.

De façon très intéressante, Van Damme et collaborateurs ont évalué l'impact de l'extinction, mais également de la réinstallation de la peur sur les biais attentionnels. Les auteurs ont combiné le paradigme d'indiçage spatial[38] de Posner (1980) avec un conditionnement différentiel. Les participants ont comme consigne de détecter une cible

[38] « Spatial cueing paradigm »

présentée à droite ou à gauche d'une croix de fixation. Un indice précède la future cible. Cet indice se trouve la plupart du temps du côté de la cible, le reste du temps l'indice est du côté opposé. Lorsque l'essai est congruent, l'engagement attentionnel sur cette zone de l'écran rend les participants plus rapides pour déterminer la localisation de la cible. L'essai incongruent nécessite un désengagement de l'attention sur cette zone, ce qui se traduit par un temps de réponse plus long. Dans le protocole de Van Damme et collaborateurs, il y a deux couleurs d'indice. Une couleur est renforcée par une stimulation électrique, l'autre ne l'est pas. Il est alors possible de comparer les biais attentionnels lors des phases d'acquisition, d'extinction et de réinstallation de la peur. Les résultats ont reproduit ceux de la littérature montrant que dans la condition congruente, les réponses étaient plus rapides que pour la condition incongruente. Les auteurs ont ensuite calculé un indice d'effet de validité de l'indice en soustrayant le temps mis pour les essais congruents aux temps mis pour les essais incongruents et ce pour chaque CS et pour chaque session expérimentale. Cet indice, qui évalue les biais attentionnels, varie de façon significative entre les phases expérimentales. Les résultats mettent en évidence que l'attention est biaisée lors du traitement de l'information menaçante, pendant l'acquisition, alors que les biais attentionnels disparaissent significativement pendant l'extinction. Seul le groupe ayant reçu les stimulations après l'extinction, provoquant la réinstallation de la peur, a vu les biais attentionnels réapparaître. Cette étude nous permet de faire le lien entre le retour de la peur et le retour des biais attentionnels. La question de savoir si l'un entraîne l'autre ou vice-versa reste cependant posée. De la même façon, nous ne savons pas si dans un protocole sans provocation du retour de la peur, les biais attentionnels évoluent naturellement avec le temps et peuvent par exemple prédire un retour de la peur.

SYNTHESE

Le challenge aujourd'hui n'est plus seulement de faire en sorte que les patients diminuent leurs réponses de peur, mais également que cette diminution se maintienne. Sur le plan expérimental, les recherches se sont focalisées sur le retour de la peur. Nous avons vu dans cette section que le retour de la peur peut s'observer tant chez l'animal que chez l'humain

soulignant ainsi que le fossé entre recherches fondamentales et recherches cliniques n'est plus d'actualité. Ainsi, nous pouvons constater que la modulation du retour de la peur, et plus précisément lors du test de rappel de l'extinction, fait appel au cortex préfrontal ventromédian. Chez l'humain, c'est une augmentation de l'activation du cortex préfrontal qui a été observée chez des individus « contrôles » lors du rappel de l'extinction (Kalisch et al., 2006; Milad, Wright, et al., 2007; Phelps, Delgado, Nearing, & LeDoux, 2004). Chez le rongeur, les résultats convergent également vers le cortex préfrontal ventromédian (Garcia, Spennato, Nilsson-Todd, Moreau, & Deschaux, 2008; Hugues & Garcia, 2007; Milad & Quirk, 2002, 2012; voir pour revue Quirk et al., 2006).

Les méthodes pour prévenir ce retour de la peur ne sont pas au point. A ce jour, la seule proposition éttayée de façon expérimentale est d'avoir des indices de rappel de l'extinction. Ces derniers amorceraient le souvenir de l'extinction et permettraient ainsi de ne pas avoir peur. Si l'on sait provoquer le retour de la peur de façon expérimentale, il n'en reste pas moins que pour les cliniciens, la prédiction de la rechute psychotraumatique est impossible à l'heure actuelle. Graham et Milad (2011) s'interrogent sur la possibilité de prévoir la réponse d'un patient à un traitement via une thérapie d'exposition en fonction de ses capacités à éteindre une peur apprise en laboratoire. Nous nous interrogeons sur la possibilité de prédiction de la rechute psychotraumatique via l'évaluation du retour de la peur conditionnée chez l'humain.

Chapitre 5. Problématique

Le risque d'être exposé au moins une fois dans sa vie à un grave évènement (une catastrophe naturelle, un accident ou une agression, etc.) est très élevé (cf. 1.2.1). Suite à un tel évènement, le risque de développer un stress et qu'il devienne pathologique est lui aussi non-négligeable. L'état de stress post traumatique (ESPT) est une affection qui induit des modifications cérébrales, neuroendocriniennes et cognitives importantes. Cette pathologie peut être très invalidante et envahir les sphères familiale, sociale et professionnelle.

Il existe différents types de traitements (pharmacothérapies, psychothérapies ; cf. section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) conduisant la plupart du temps à une disparition des troubles cliniques. Pour autant, les professionnels de santé recensent de nombreux cas de retour des symptômes, partiels ou complets, après une rémission apparente plus ou moins longue (cf. 4.1.2). Or à ce jour, il existe peu d'études qui se soient penchées de façon systématique sur le phénomène de rechute lié à l'état de stress post traumatique, tant pour sa prédiction que pour sa prévention.

Jusqu'à présent, les études en lien avec la rechute se sont surtout attachées à sa prévention, en s'interrogeant sur la pertinence de la poursuite du traitement médicamenteux entamé par les patients. Il s'agit de protocoles de type traitement vs. placebo. Tous démontrent que la persistance de la prise d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), par exemple, protège mieux de la rechute comparativement au placebo. Cependant, poursuivre un traitement médicamenteux *ad vitam*, avec ses inévitables effets secondaires, ne nous paraît pas satisfaisant. Des alternatives existent avec les psychothérapies naturellement, mais celles-ci n'ont pas fait l'objet d'études expérimentales précises à notre connaissance (cf. 4.1.2.1). Par ailleurs, l'arrivée de nouvelles techniques de modulation de l'activité cérébrale telle que la stimulation magnétique transcrânienne, devrait permettre prochainement d'élargir la gamme des traitements possibles de l'ESPT et de sa rechute.

L'étude scientifique de l'ESPT et de la rechute passe par l'élaboration de modèles expérimentaux. Le conditionnement de la peur et son extinction, tant chez l'animal que chez l'humain, peut constituer un modèle de l'ESPT et de sa prise en charge psychothérapeutique (cf. 4.2.2 ; cf. 4.2.3 respectivement). Ce type d'approche a l'avantage de permettre aisément le transfert des connaissances acquises entre les études expérimentales effectuées chez l'animal

et chez l'humain, le tout en relation avec la clinique humaine. Les études chez l'animal et chez l'humain permettent d'envisager le rôle majeur que le cortex préfrontal ventromédian peut avoir dans le retour de la peur (cf. 4.2) et par extrapolation dans le processus de rechute psychotraumatique. En effet, les études chez l'animal (cf. 3.3.2.1) ainsi qu'une étude chez l'humain (cf. 3.3.2.1), indiquent que l'extinction est suivie d'une hyperactivation préfrontale, dont l'absence est associée au déficit de rappel de l'extinction. Or, une étude clinique récente a justement révélé que les patients ESPT ne développent pas cette hyperactivation préfrontale après l'extinction de la peur conditionnée (cf. 2.2.3.2). De plus, quelques rares données de neuro-imagerie indiquent que la rémission psychotraumatique se caractérise par une augmentation de l'activité préfrontale (Fernandez et al., 2001 ; Seedat et al., 2004) : la perte de ce changement pourrait donc contribuer à la rechute psychotraumatique. C'est pourquoi nous émettons l'hypothèse que l'absence de cette hyperactivation préfrontale puisse constituer un dysfonctionnement, et donc un marqueur, caractéristique de la pathologie, quels que soient les symptômes cliniques dont souffre le patient. La question se pose alors de savoir si l'on peut utiliser un tel marqueur dans une stratégie, non seulement prédictive, mais aussi préventive du retour de la peur.

Dans le domaine de la prévention du retour de la peur, les études chez l'animal ont elles aussi démontré l'importance de l'hyperactivation préfrontale (cf. 4.2.2). Il s'agit généralement de protocoles dans lesquels l'activité cérébrale est expérimentalement modifiée, après l'arrivée d'un évènement entraînant le retour de la peur. Est-il possible de faire en sorte que cette hyperactivation préfrontale soit suffisamment importante pour persister et de ce fait, prévenir les effets délétères de futurs évènements stressants ? Ainsi, nous nous interrogeons sur l'impact que pourrait avoir une potentialisation de l'activité préfrontale avant l'induction expérimentale du retour de la peur via un stress. Nous nous interrogeons également sur la possibilité de restauration de cette hyperactivité préfrontale après un reconditionnement entraînant naturellement un retour de la peur. En d'autres termes : la stimulation du cortex préfrontal ventromédian peut-elle prévenir la rechute ?

Chez l'humain, il semble par ailleurs très important d'identifier les individus à risque de rechute psychotraumatique. Nous avons vu précédemment que l'hypoactivation (ou l'absence d'activation) du cortex préfrontal ventromédian est impliquée dans le retour de la peur éteinte.

Par ailleurs, l'ESPT se caractérise par des modifications cérébrales plus ou moins durables, tant fonctionnelles qu'anatomiques, impliquant notamment le cortex préfrontal. Ces altérations se traduisent sur le plan cognitif par des biais attentionnels et mnésiques concernant les informations reliées au traumatisme, ou encore par des difficultés dans les fonctions exécutives (cf. 2.2.3). Peut-on envisager que ces biais attentionnels, traduisant donc un dysfonctionnement préfrontal, persistent après la rémission des symptômes et puissent alors être considérés comme un indicateur du retour de la peur et donc de la rechute psychotraumatique ? Qu'en est-il pour les capacités mnésiques ? Peut-on mettre ces difficultés cognitives en relation avec le retour de la peur ?

Pour conclure, nous émettons les deux principales hypothèses théoriques suivantes :

- Chez le rongeur, la potentialisation de l'activité du cortex préfrontal ventromédian protège du retour de la peur éteinte lorsqu'elle est induite par un subconditionnement, un stress aigu ou un reconditionnement.

- Le fonctionnement du cortex préfrontal ventromédian peut être un indicateur, un marqueur de la rechute psychotraumatique. Son activité peut être évaluée indirectement chez l'humain à travers l'étude de processus cognitifs tels que l'inhibition, les biais attentionnels ou encore le retour de la peur éteinte. Ces processus devenant à leur tour des marqueurs de ce dysfonctionnement préfrontal, et ainsi de la rechute psychotraumatique.

Partie expérimentale

Partie Expérimentale

La question principale à laquelle nous souhaitons apporter des éléments de réponse est celle de la prédiction et de la prévention de la rechute dans l'état de stress post traumatique. Il nous a fallu définir le cadre méthodologique dans lequel nous souhaitions l'aborder.

Nous proposons dans ce travail une approche pluridisciplinaire articulant des travaux expérimentaux que nous avons réalisés chez l'animal comme chez l'humain. Cette méthodologie nous a permis de mener un travail rigoureux et cohérent permettant, dans les limites exposées lors des chapitres précédents, une complémentarité entre nos résultats chez le rongeur et ceux chez l'humain.

Notre principale problématique concernant l'implication du cortex préfrontal ventromédian dans la rechute psychotraumatique, nous avons principalement travaillé sur le paradigme du conditionnement de la peur, de son extinction et du rappel de cette extinction. Dans toutes nos expériences, les fonctions préfrontales ont été évaluées, mesurées ou modulées au cours des différentes étapes comportementales du conditionnement.

Dans nos travaux chez l'animal, nous avons eu la possibilité d'évaluer à la fois le conditionnement classique (étude 1 et étude 2) et le conditionnement d'évitement (étude 2) en explorant le rôle de la modulation de l'activation préfrontale dans chacune de ces deux situations. Le rôle du cortex préfrontal ventromédian dans le retour de la peur conditionnée a donc été mis à l'épreuve dans trois modèles de rechute. Dans nos travaux chez l'humain, nous avons mis en œuvre un protocole de conditionnement classique (étude 4). Au cours de chacun de ces travaux, le retour de la peur est toujours évalué en présentant à nouveau le stimulus conditionné.

Chapitre 6. Expérimentations sur le retour de la peur chez le rat

Avant de commencer ce chapitre, nous tenons à souligner que les directives et recommandations de la communauté européenne (Directive 86/609/EEC puis Directive 2010/63/EU), concernant le bien-être et toutes les manipulations des animaux (hébergement, chirurgie, procédures comportementales et électrophysiologiques), ont été scrupuleusement respectées.

Dans cette section, nous exposerons trois protocoles de retour de la peur que nous avons mis en place chez le rongeur préalablement implanté d'électrodes de stimulations induisant des modifications de la plasticité synaptiques. Ces trois protocoles permettent de tester si l'hyperactivation du cortex préfrontal induite via des électrodes de stimulation implantées dans le CPFm permet un meilleur rappel de l'extinction de la peur conditionnée. Il sera également question d'en étudier les conséquences physiologiques. Dans ce chapitre, nous rappelons dans un premier temps les objectifs de notre travail chez le rongeur. Par la suite, nous présentons une méthodologie générale pour nos études chez le rongeur. Enfin, chaque étude est exposée, suivie de ses résultats ainsi que de leur discussion.

Nous avons également participé au cours de ces années de thèse à deux autres études de notre équipe de recherche fondamentale. Ces collaborations, ont donné lieu à deux publications (Cleren et al., 2013; Deschaux et al., 2013). La première concerne la facilitation de l'extinction de la peur conditionnées via la stimulation à basse fréquence de l'hippocampe. La seconde concerne la prévention du retour de la peur avec une approche pharmacologique. Les résultats de ces études ne seront pas exposés dans ce travail car ils sont en dehors de notre principale problématique de thèse, qui se focalise sur l'implication du cortex préfrontal ventromédian.

Chapitre 6 : Expérimentation sur le retour de la peur chez le rat

6.1 Objectifs et hypothèses

Ce chapitre se constitue donc de deux études dans lesquelles il est question d'étudier les conséquences comportementales induites par la stimulation du cortex préfrontal ventromédian.

La première étude se compose de deux expériences permettant d'éprouver nos hypothèses dans deux modèles comportementaux différents. Nous avons vu que le niveau d'activation du cortex préfrontal ventromédian peut moduler le retour de la peur. Nous émettons l'hypothèse suivant laquelle la stimulation de cette zone préfrontale préviendrait le retour de la peur éteinte, que ce recouvrement soit induit par un sub-conditionnement (expérience 1.1) ou par un stress aigu (expérience 1.2).

Dans la seconde étude, notre hypothèse est éprouvée dans un troisième model comportemental de retour de la peur : le reconditionnement. Comme pour la première étude, notre approche est comportementale et électrophysiologique. Lors de la première expérience, nous sommes partis des connaissances sur la non implication du CPF ventromédian dans l'expression du comportement d'immobilisation après un premier conditionnement et nous avons testé s'il en était de même pour le comportement d'évitement. L'expérience 2.2 teste si la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal ventromédian, qui protège contre le retour de la peur lié à un sub-conditionnement, aurait aussi un effet similaire dans le cas d'un reconditionnement (avec la même intensité que le conditionnement initial). L'expérience 2.3 permet d'étudier les conséquences de l'absence d'extinction par rapport au protocole 2.2.

6.2 Méthodologie générale

6.2.1 Les animaux

Pour chaque expérience, tous les animaux sont des rats mâles de souche Sprague-Dawley (280-350 grammes à la réception au laboratoire), provenant du centre d'élevage Dépré (Saint Doulchard, France). Dès leur arrivée au laboratoire, les rats sont placés en cage collective (3

ou 4 par cage), dans une animalerie maintenue à température constante (22°C ± 2°C), éclairée en lumière artificielle de 8 heures à 20 heures (afin d'assurer un rythme jour/nuit de 12 heures/12 heures). Les animaux reçoivent nourriture et boisson ad libitum.

Quatre à dix jours après leur arrivée, et après les implantations des électrodes, les animaux sont placés en cage individuelle. Nous augmentons ainsi les chances de voir la têtière (système extérieur de maintien des électrodes) rester en place après la chirurgie (cf. 6.2.3.1).

Afin de prévenir le moindre effet dû aux différents aléas du transport, à la vie de laboratoire ou encore aux modifications hormonales en fonction des saisons, les animaux ont été répartis au hasard dans tous les groupes expérimentaux à chaque arrivage et ce pour chaque expérience.

6.2.2 Matériel

La chirurgie d'implantation des électrodes cérébrales s'effectue à l'aide d'un appareil stéréotaxique. Les instruments chirurgicaux que nous utilisons ainsi que les électrodes que nous implantons sont détaillés au fur et à mesure de la présentation de la procédure de chirurgie (cf. 6.2.3.1).

Au niveau comportemental, le poste expérimental (cf. Figure 18 : Photographie du poste expérimental utilisé pour les études électrophysiologiques (études 1 et 2). Les cages rondes et transparentes correspondent au contexte expérimental A.) que nous décrivons dans cette section a été utilisé pour toutes les expériences que nous allons présenter. Ce poste expérimental permet la manipulation des contextes dans lesquels l'animal peut librement se déplacer tout en étant, si besoin est, connecté aux câbles de stimulation. Ce poste permet donc d'effectuer des procédures électrophysiologiques et comportementales. Il est piloté d'une pièce adjacente à partir d'un ordinateur équipé d'un logiciel qui contrôle la délivrance des stimulations cérébrales (Spyke 2, Cambridge Electronic Design, Angleterre) et d'un appareil de programmation (Master 8, Jerusalem, Israel) délivrant la série de chocs électriques. Un moniteur, relié aux caméras miniatures placées au-dessus de la cage, se trouve dans la pièce

de contrôle afin de visualiser le comportement de l'animal au cours de l'expérience. Les vidéos des sessions expérimentales sont enregistrées via le logiciel GrabeeX-light (Taipei, Taiwan). Ce poste est, une fois fermé, isolé au niveau phonique et thermique.

Une cage cylindrique transparente de 25 cm de diamètre et 25 cm de hauteur, nettoyée avec de l'Ethanol (70%) et avec un sol en plastique constitue le contexte A (cf. Figure 18).

Figure 18 : Photographie du poste expérimental utilisé pour les études électrophysiologiques (études 1 et 2). Les cages rondes et transparentes correspondent au contexte expérimental A.

Le contexte B, n'est pas représenté sur la figure. Il se compose d'une cage carrée en plastique gris de 30cm de côté. Le sol est composé de 21 tiges d'acier inoxydable (0,5cm de diamètre) espacées de 1.5cm. Le contexte B se distingue du contexte A non seulement par la forme de sa cage, sa luminosité intérieure et sa texture de sol mais également par l'odeur qui y règne. En effet, nous utilisons une solution d'éthanol (70%) citronné pour le nettoyer avant et après chaque passage de rat, ce qui participe à la distinction des contextes.

Les contextes A et B, sont éclairés par cinq LED au plafond.

Pour l'étude 2, un autre poste expérimental a également été utilisé, nous le décrivons dans la section Matériel (cf. 6.3.1.2.2) correspondante.

6.2.3 Procédures

Toutes les procédures présentées pour ces études ont été réalisées entre 8 heures du matin et 19 heures.

6.2.3.1 Chirurgie

Pour chacune des études présentées dans le cadre de ce travail, les animaux des groupes expérimentaux ont des électrodes implantées dans le cerveau. Nous présentons ici la méthodologie d'implantation qui est toujours la même.

Les animaux des groupes expérimentaux sont implantés sous anesthésie générale obtenue via une injection intrapéritonéale de Pentothal (Thiopenthal sodique, laboratoire Abbott, 65 mg/kg).

Une fois anesthésié, l'animal est fixé dans l'appareil stéréotaxique (à l'aide de barres d'oreilles et d'une barre d'incisives). Sa tête est alors immobile et après avoir recouvert les yeux de l'animal avec du Fucithalmic (10 mg/g; Leo), la procédure de chirurgie proprement dite peut commencer. Après avoir rasé, désinfecté (Bétadine, Meda Pharma) et incisé le cuir chevelu, nous cherchons à voir l'os crânien. Nous pouvons dès lors repérer la suture antérieure et le bregma à partir desquels nous pourrons viser les structures cérébrales qui nous intéressent, à savoir le cortex préfrontal ventromédian (CPFvm ; études 1 et 2) et le septum latéral (étude 2). Les coordonnées stéréotaxiques du CPFvm et du septum latéral ont été déterminées via l'Atlas Paxinos et Watson (1986). Pour le CPFvm, les coordonnées choisies sont 3.2 mm antérieur au bregma, 0.6- 0.8 mm en latéral et 3-4 mm de profondeur depuis la dure-mère. Les coordonnées du septum latéral sont 0.6 mm antérieur au bregma 0.4 mm en latéral et 5.3 mm de profondeur depuis la dure-mère. Une fois le crâne marqué nous pouvons percer l'os délicatement. La dure mère est ensuite percée à l'aide d'une aiguille afin de nous assurer qu'il n'y aura pas de résistance lors de l'implantation des électrodes. Nous perçons également deux trous dans l'os du crâne afin d'y fixer deux vis de maintien pour la têtière.

Dans la première étude, les électrodes implantées sont des électrodes de stimulation, composées de deux fils d'argent (90 µm de diamètre) isolés sauf en leur extrémité, torsadés ensemble avec les extrémités séparées horizontalement. Cet espace permet la stimulation d'un grand nombre de cellules. Ces électrodes sont fixées à l'aide de ciment dentaire, qui formera une têtière.

Dans la seconde étude, les électrodes implantées sont des électrodes de stimulation mais également d'enregistrement. La profondeur de l'implantation de l'électrode d'enregistrement dans le septum latéral et dans le CPFvm se fait en fonction du signal recueilli sur l'écran de contrôle de l'oscilloscope. Les enregistrements des potentiels de champ évoqués dans le septum latéral, par la stimulation du CPFvm sont amplifiés (gain = 1000), filtrés (bande passante : 1-1000 Hz), à l'aide des amplificateurs A-M systems (Washington, USA) puis sauvegardées pour des analyses ultérieures (logiciel Spike 2, Cambridge Electronic Design). Les électrodes d'enregistrement sont identiques aux électrodes de stimulation, c'est-à-dire composées de deux fils d'argent (90 µm de diamètre) isolés sauf en leur extrémité, torsadés ensemble avec les extrémités séparées horizontalement. En plus de ces deux fils d'argent isolés, un fil non isolé fait office de référence et sera également relié au plot d'enregistrement. Lors de la procédure d'implantation, la référence sera torsadée autour d'une des vis qui fixent la têtière. Pendant la chirurgie, les électrodes de stimulation et d'enregistrement sont reliées à un appareillage permettant de recueillir la réponse électrophysiologique en direct sur un oscilloscope. L'électrode de stimulation est reliée à une boite Iso permettant de régler l'intensité de stimulation (500µA) lui-même connecté au Master 8 (Jerusalem, Israel) qui contrôle la fréquence de stimulation. Le Master 8 est également relié de façon synchrone à l'oscilloscope qui récupère le signal provenant de l'électrode d'enregistrement.

Afin de s'assurer de la bonne récupération des animaux, le protocole commence au minimum cinq jours après la chirurgie.

6.2.3.2 Stimulation cérébrale

L'activité cérébrale peut être modulée expérimentalement en implantant des électrodes de stimulation. Nous avons également exposé que, plus que la stimulation par elle-même, c'est surtout la fréquence de stimulation qui a des conséquences sur l'activité de la structure d'intérêt. Le matériel nous permet de stimuler les animaux, in vivo et libres de leurs mouvements, en fonction des paramètres que nous souhaitons. Dans ces deux études, les stimulations cérébrales ont toujours lieu dans le contexte A. Après cinq minutes passées à explorer librement ce contexte, les animaux reçoivent la stimulation cérébrale en fonction de leur groupe expérimental.

Ainsi, nous avons stimulé les structures d'intérêt en branchant à la têtière de l'animal des câbles de stimulation. Comme nous l'avons vu dans la section Matériel ci-dessus, les câbles sont reliés à un appareillage permettant de choisir les paramètres de stimulation. Ainsi, nous avons délivré une stimulation à basse fréquence pour ne pas modifier la plasticité cérébrale et une stimulation à haute fréquence pour entrainer une potentialisation à long terme dans la structure. Les paramètres de ces stimulations sont les suivants :

- Stimulation à très basse fréquence (STBF) : 100 impulsions (correspondant chacune à un signal carré de 500 µA d'intensité et 100 µs de durée) sont envoyées à la fréquence de 0.2 Hz.

- Stimulation à haute fréquence (SHF) : 100 impulsions (correspondant chacune à un signal carré de 500 µA d'intensité et 100 µs de durée) sont envoyées à la fréquence de 100 Hz

6.2.3.3 Histologie

A la fin de la procédure, les animaux sont sacrifiés par injection létale de pentobarbital. Après s'être assuré que l'animal n'est plus en vie, un appareil à lésion est branché à la têtière. Il délivre un courant continu de 120mA pendant 12 secondes. Après avoir débranché la têtière, une guillotine permet de récupérer la tête afin de pouvoir accéder au cerveau. Une fois extrait, le cerveau est congelé à -20°C.

Un cryostat est ensuite utilisé (Leica CM 3050S) pour réaliser des coupes de 40 microns. Si la lésion est visible à l'œil nu, l'expérimentateur vérifie sa localisation. Les lames sur lesquelles aucune lésion n'est visible (ni à l'œil nu, ni au microscope), sont alors colorées au crésyl violet selon un protocole classique, pour une meilleur vérification.

6.2.3.4 Mesure du temps d'immobilisation

Dans les études que nous allons présenter dans ce chapitre, nous avons procédé à des mesures comportementales (temps d'immobilisation, temps de latence) et électrophysiologiques (amplitude des potentiels de champ). Cependant la seule mesure qui a été analysée pour chacune des expériences est le temps d'immobilisation.

Cette réponse d'immobilisation, mesurée à l'aide d'un chronomètre, est caractéristique chez les rats exposés à un stimulus potentiellement dangereux, c'est un arrêt comportemental excepté pour respirer qui se mesure en secondes et qui permet d'appréhender le comportement de peur de l'animal. Pour les protocoles comprenant un conditionnement auditif, ce temps est mesuré à chaque présentation du son (32 secondes). Nous avons également mesuré le temps d'immobilisation pendant les 32 secondes précédant le son afin de nous assurer que la réponse mesurée pendant la présentation du son était spécifique au conditionnement auditif. Pour les protocoles avec un conditionnement contextuel, le temps d'immobilisation est mesuré pendant les deux premières minutes de réexposition de l'animal au contexte de conditionnement. Dans les deux cas, ces mesures ont lieu « off line », c'est-à-dire en visionnant les enregistrements vidéo des différentes sessions comportementales. Ce temps d'immobilisation est rapporté à un pourcentage : temps d'immobilisation sur temps de présentation du stimulus auditif ou sur temps donné de réexposition contextuelle.

Les variables dépendantes spécifiques seront présentées pour chacune des expériences.

6.3 Etude 1 : Rôle du Cortex préfrontal ventromédian dans le rappel de l'extinction de la peur conditionnée dans deux modèles de retour de la peur (expériences 1.1 et 1.2)

Comme nous l'avons souligné dans les chapitres précédents, le cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) semble jouer un rôle majeur pour la rétention de l'extinction d'un comportement de peur. Ainsi les études montrent qu'une potentialisation de l'activité de cette structure après l'extinction est nécessaire au bon rappel de l'extinction. La question du rôle du CPFvm à plus long terme, de façon anticipatoire n'a, à notre connaissance, pas encore été explorée lors de la provocation du retour de la peur. Afin de répondre à cette hypothèse générale sur le rôle préventif de la stimulation du CPFvm dans le retour de la peur, nous avons utilisés deux protocoles. Ces deux modèles comportementaux de retour de la peur ont été validés par notre équipe. Le premier, utilisé dans l'expérience 1.1, provoque le retour de la peur via un sub-conditionnement (Spennato et al. 2008). Le second, utilisé dans l'expérience 1.2, provoque le retour de la peur via un stress aigu. Il a été validé avec notre collaboration (Deschaux et al., 2013). Menée en parallèle de notre travail, nous ne présenterons pas tous les résultats de l'étude de Deschaux et collaborateurs (2013), qui a une approche pharmacologique, mettant en avant le rôle de la fluoxétine dans la prévention du retour de la peur. Cependant, c'est lors de ces études que les protocoles comportementaux ont été validés. Ainsi, nous commencerons par présenter les résultats des validations des protocoles comportementaux dans ce que nous appellerons pour ce travail deux expériences préliminaires. Les deux expériences présentées ensuite sont également le fruit d'une collaboration avec les membres de notre laboratoire. Ainsi, nous n'en étions pas investigateur principal. L'expérience 1, qui présente un modèle de retour de la peur via un « sub-conditionnement », a comme investigateur principal M. Xieng Zhen. L'expérience 2, qui présente un modèle de retour de la peur via un stress aigu, a comme investigateur principal M. Olivier Deschaux. Nous nous permettons de présenter, avec l'accord des docteurs Deschaux et Zheng, ces travaux qui sont étroitement liés avec notre problématique.

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans la revue « Learning and Memory » (Zheng et al., 2013). Nous allons présenter dans les sections suivantes non seulement les résultats des analyses de deux expériences telles que publiées, mais le format des publications

étant ce qu'il est, nous souhaitons enrichir ici cette présentation avec une mise en forme et des analyses complémentaires.

6.3.1 Expériences préliminaires : validation des protocoles comportementaux

Dans cette étude 1, nous cherchons principalement à étudier l'implication du cortex préfrontal dans le retour de la peur. Nous avons donc, avec notre équipe, mis au point deux protocoles induisant le retour de la peur. Nous allons dans un premier temps présenter le protocole induisant le retour de la peur lié à une procédure de sub-conditionnement (ou PSC) puis le protocole induisant le retour de la peur induite par un stress aigu de nature différente.

6.3.1.1 Expérience préliminaire 1 : provocation du retour de la peur par une procédure de sub-conditionnement

6.3.1.1.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles

Notre équipe a montré qu'une procédure de sub-conditionnement, deux jours après la seule session d'extinction, peut induire le retour de la peur (Deschaux, Motanis, Spennato, Moreau, & Garcia, 2011; Deschaux, Spennato, Moreau, & Garcia, 2011; Spennato, Zerbib, Mondadori, & Garcia, 2008). Notre équipe a souhaité faire évoluer ce protocole, en s'interrogeant sur l'effet que peut avoir un sub-conditionnement trois semaines après l'extinction.

6.3.1.1.2 Méthode spécifique à l'expérience préliminaire 1

6.3.1.1.2.1 Groupes expérimentaux

Afin de tester notre hypothèse sur l'induction du retour de la peur par un sub-conditionnement, nous avons répartis les animaux dans trois groupes expérimentaux :

- « avec conditionnement » et « sans sub-conditionnement » : FC[1]-NPSC[2] (n=10)

- « avec conditionnement » et « avec sub-conditionnement : FC-PSC (n=8)

- « sans conditionnement » et « avec sub-conditionnement » : NFC-PSC (n= 8)

6.3.1.1.2.2 Procédures comportementales

Notre équipe a souhaité mettre au point un protocole expérimental de retour de la peur conditionnée éteinte. Il se divise en sept étapes que nous allons détailler. Il s'agit de l'habituation, du conditionnement, de l'extinction, de manipulation quotidienne, d'une session de réexposition au contexte, d'un sub-conditionnement et du test de rétention de l'extinction.

- **L'habituation (J1-J4)**

Cette session expérimentale permet aux animaux de s'habituer, aux manipulations de l'expérimentateur, aux branchements/débranchements des câbles de stimulation sur les têtières, ainsi qu'au contexte A (cf. 6.2.2). Il s'agit de placer les animaux 10 minutes par jour dans la cage et ce pendant 4 jours consécutifs.

- **Le conditionnement (J5)**

Cette session expérimentale se déroule dans le contexte B (cf. 6.2.2). Après la première minute passée dans la cage, l'animal entend un son (2 kHz, 70 dB) pendant 32 secondes. Dès la fin de ce son, l'animal reçoit un choc électrique aux pattes (via la grille du plancher) d'une intensité de 1.0 mA pendant 1 seconde. Cette association son (stimulus conditionnel) / choc (stimulus inconditionnel) se répète à quatre reprises avec un intervalle de 60 secondes. Après le dernier choc, l'animal reste encore une minute dans le contexte B avant d'être replacé dans l'animalerie.

---

1 Pour Fear Conditioning

2 N pour Non et PSC pour Procédure de Sub Conditionnement.

Les animaux sans procédure de conditionnement sont également placés dans ce contexte, mais aucun choc électrique n'est délivré.

- **L'extinction (J8-J9)**

Cette session expérimentale, en deux étapes, se déroule dans le contexte A (afin de soustraire l'effet du conditionnement au contexte B) ; les présentations sonores n'étant pas suivies de choc électrique. Pendant les trois premières minutes, l'animal redécouvre librement le contexte A. Il est ensuite soumis 20 fois au son (2kHz, 70dB, 32 secondes) à la fréquence d'une présentation sonore par minute. Après le dernier son, l'animal reste encore une minute dans le contexte A avant d'être replacé dans l'animalerie. Cette étape se répète à l'identique le lendemain matin.

Seuls les animaux ayant été conditionnés suivent cette procédure comportementale.

- **Manipulation des animaux (J10-J29)**

Pendant 21 jours, les animaux sont laissés dans l'animalerie et manipulés. Ainsi, chaque jour, l'expérimentateur sort chaque animal de sa cage, le caresse pendant au moins une minute par jour).

- **Réexposition au contexte (J30)**

Cette session expérimentale se déroule dans le contexte A. Quel que soit le groupe, tous les animaux restent 35 minutes dans la cage puis, sont replacés dans l'animalerie.

- **Procédure de Sub-conditionnement (J31)**

Cette session expérimentale est quasi-identique à celle du conditionnement à la différence que le nombre d'associations son/choc n'est que de trois au lieu de cinq et que l'intensité du choc électrique est de 0.3mA au lieu de 1mA.

Les animaux ne recevant pas le sub-conditionnement sont quand même placés dans ce contexte, mais ne reçoivent ni stimulus sonore, ni choc électrique.

- **Test de rétention (J33)**

Cette dernière session expérimentale est quasi-identique aux sessions d'extinction sauf que le son n'est présenté que cinq fois.

6.3.1.1.2.3 Méthodologie statistique et hypothèses statistiques

Les résultats font l'objet d'une analyse statistique. Les analyses de variance (ANOVA) sont effectuées sur la variable dépendante temps d'immobilisation à l'aide du logiciel Statistica (SatSoft Inc.) en fonction du plan expérimental. Des comparaisons planifiées et des tests post hoc (LSD de Fisher) sont également effectués.

6.3.1.1.2.4 Hypothèses statistiques pour l'expérience préliminaire 1

Prérequis : *l'extinction permet une réduction du temps d'immobilisation.*

Hypothèse statistique du prérequis : Il n'existe pas d'effet principal du groupe sur le temps d'immobilisation lors de la session d'extinction.

Hypothèse opérationnelle : *induction du retour de la peur par la PSC.*

Cette hypothèse opérationnelle peut être testée de différentes manières sur le plan statistique.

Hypothèse statistique 1 : Le temps d'immobilisation est significativement plus long pour le groupe avec la PSC que pour les groupes NFC-PSC et FC-PSC.

Hypothèse statistique 2 : Lors du test de rétention, le temps d'immobilisation du groupe NFC-PSC n'est pas significativement différent de celui du groupe FC-PSC.

6.3.1.1.2.5 Plans d'analyses publiés dans l'article

Le premier plan d'analyse permet d'analyser le temps d'immobilisation des animaux pendant la fin de la session d'extinction, c'est-à-dire de tester le prérequis.

Les variables indépendantes sont :

La Présentation du son lors de la session d'extinction : P {P1 vs … vs P40}, $\underline{S} * P_{40}$

Le Groupe : G {FC-NPSC vs FC-PSC}, $\underline{S} < G_2 >$

La variable dépendante est :

Le temps d'immobilisation (%). Pour chaque présentation du son, le pourcentage d'immobilisation est calculé en faisant le rapport entre le temps d'immobilisation (secondes) sur le temps de présentation du son et ce, pour chaque présentation du son.

Plan d'expérience : $\underline{S}_{10} <P_{40}* G_3 >$

Le second plan d'analyse permet de s'assurer de l'effet de la PSC sur le temps d'immobilisation des animaux.

Les variables indépendantes sont :

La Présentation du son: P_5 {P1 vs P2 vs P3 vs P4 vs P5}, $\underline{S} * P_5$

Le Groupe : G {FC-NPSC vs FC-PSC vs NFC-PSC}, $\underline{S} < G_3 >$

La variable dépendante est :

Le temps d'immobilisation (%). Le pourcentage d'immobilisation est rapporté pour chaque présentation du son lors de la session de rétention de l'extinction.

Plan d'expérience : $\underline{S}_{10} < P_5 * G_3 >$

6.3.1.1.3 Résultats

Le graphique des résultats est présenté dans la Figure 19. Afin de tester notre prérequis, nous avons réalisé une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (Présentation du

son) et un facteur inter sujet (Groupe) sur la variable pourcentage d'immobilisation. L'ANOVA à mesure répétée ne permet pas de mettre en évidence d'effet principal significatif du Groupe, ni de la Présentation du son, ni d'effet d'interaction significatif.

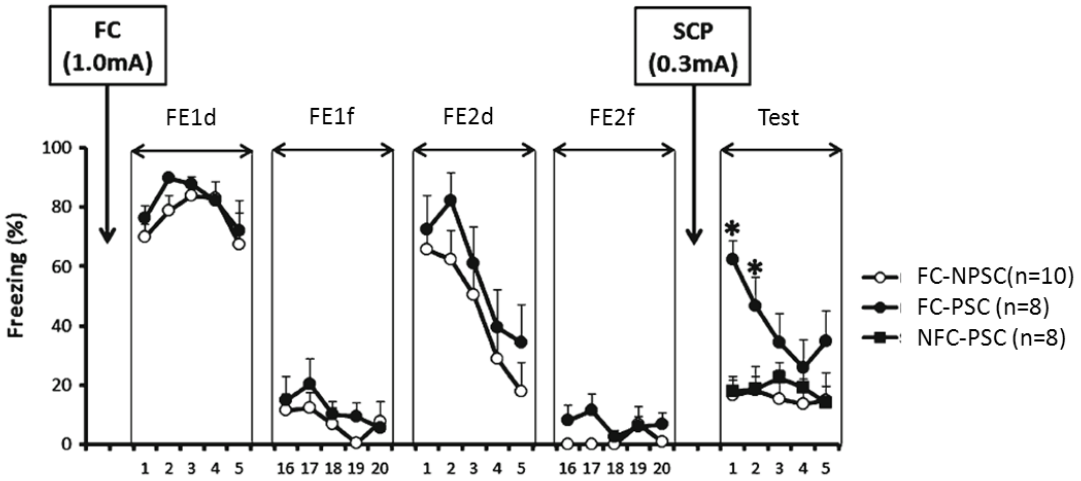


Figure 19 : Résultats de la pré-expérience 1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les présentations successives du son. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard à la moyenne. FC : Conditionnement de la peur. SCP : Procédure de sub-conditionnement. FE : session d'extinction ; d : début ; f : fin ; Test : test de rétention de l'extinction. FC-NPSC : Groupe avec conditionnement de la peur et pas de procédure de sub-conditionnement ; FC-PSC : Groupe avec conditionnement de la peur et procédure de sub-conditionnement ; NFC-PSC : Groupe sans conditionnement de la peur et procédure de sub-conditionnement D'après Zheng et collaborateurs (2013).

Notre prérequis étant validé, nous avons réalisé une seconde analyse afin de tester notre hypothèse. Nous avons donc effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (Présentation du son) et un facteur inter sujets (Groupe) sur les pourcentages d'immobilisation. Cette analyse révèle un effet principal significatif du facteur groupe, F (2, 23) = 3.86, $p < .05$. Le temps d'immobilisation est significativement différent selon les groupes pendant la session de rétention de l'extinction. Plus précisément, le temps d'immobilisation du groupe FC-PSC est significativement plus élevé que celui des deux autres groupes. L'analyse révèle également un effet principal significatif du facteur présentation du son, F (4, 92) = 3.95, $p < .01$, et l'existence d'une interaction significative entre les facteurs présentation du son et groupe, F (8, 92) = 3.15, $p < .01$. Afin de préciser

cette interaction, nous avons effectué un test post hoc de Fisher (cf. annexe 1 XRG !X). Ainsi, le pourcentage d'immobilisation des animaux du groupe FC-PSC est significativement plus important que celui des deux autres groupes pendant les deux premières présentations du son. Nous pouvons ainsi valider notre hypothèse statistique 1 pour les deux premiers sons. L'hypothèse statistique 2 a, elle aussi, été validée : lors du test de rétention, il n'a pas été objectivé de différence significative entre les temps d'immobilisation des groupes NFC-PSC et FC-NPSC.

6.3.1.1.4 Conclusion

Nous ne proposons pas dans cette section de discussion de ces résultats, qui sont ceux d'une expérience préliminaire dans le cadre de ce travail. Nous avons donc, avec nos collègues, démontré que la procédure de sub-conditionnement n'entraine pas à elle seule de conditionnement et que le protocole mis en place ici entraîne le retour de la peur conditionnée. Notons cependant que le retour de la peur est observé uniquement pour les deux premières présentations du son lors du test de rétention de l'extinction. Ensuite, les animaux, avec une diminution de leur pourcentage d'immobilisation, semblent recommencer à éteindre leur peur.

6.3.1.2 Expérience préliminaire 2 : provocation du retour de la peur par une procédure de stress aigu

6.3.1.2.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles

Notre équipe a montré, dans l'expérience préliminaire précédente, qu'une procédure de sub-conditionnement peut induire le retour de la peur. Ce protocole permet donc l'induction du retour de la peur via un stress aigu de même nature (PSC) que le conditionnement, mais n'entrainant pas de conditionnement. Nous nous sommes alors interrogés sur la possible induction du retour de la peur par une procédure de stress aigu, mais dont la provocation serait de nature différente du conditionnement initial. Ainsi nous avons testé la provocation du retour de la peur en mettant les animaux sur une plateforme surélevée. Nous rappelons que la validation de ce protocole fait partie d'une étude pharmacologique plus vaste dont la principale question est de savoir si l'injection de fluoxétine peut prévenir le retour de la peur induite par un stress aigu (Deschaux et al., 2013).

6.3.1.2.2 Méthode spécifique à l'expérience préliminaire 2

6.3.1.2.2.1 Groupes expérimentaux

Les animaux ont été répartis dans trois groupes expérimentaux :

- « sans injection » et « sans stress aigu » : NI[1]-NSA[2] (n=10)
- « avec injection de solution saline » et « avec stress aigu » : IS[3]-SA (n=10)
- « avec injection de fluoxétine » et « avec stress aigu » : IF[4]-SA (n=10)

---

[1] N pour Non et I pour Injection
[2] SA pour Stress Aigu
[3] S pour Saline
[4] F pour Fluoxétine

6.3.1.2.2.2 Procédures comportementales

Notre équipe a souhaité mettre au point un protocole expérimental de retour de la peur conditionnée éteinte. Il se divise en sept étapes. Cinq étapes sur sept sont identiques au protocole de l'expérience 1.1 précédente, nous ne les présenterons donc pas en détail dans cette section. Une première différence concerne la manipulation quotidienne. La seconde différence consiste en l'induction du retour de la peur. Il s'agit ici de mettre l'animal sur une plateforme surélevée le matin même du test de rétention.

- **Manipulation des animaux (J10-J29)**

Pendant 21 jours, les animaux sont laissés dans l'animalerie et manipulés au moins 1 minute par jour. Pendant cette minute, les animaux des groupes injection reçoivent une injection intrapéritonéale de solution saline ou de fluoxétine, en fonction de leur groupe.

- **Procédure de stress aigu : SA (J33 matin)**

L'animal est posé sur la plateforme surélevée pendant 30 minutes, et ce au jour 33, avant le test de rétention qui a lieu l'après-midi. Lors du stress aigu, nous avons vérifié que tous les animaux présentaient au moins 10 minutes d'immobilisation sur les 30 minutes passées sur la plateforme afin de considérer que la procédure était effective.

6.3.1.2.2.3 Méthodologie statistique et hypothèses statistiques

Les résultats font l'objet d'une analyse statistique. Les analyses de variance (ANOVA) sont effectuées sur la variable dépendante pourcentage d'immobilisation à l'aide du logiciel « Statistica » en fonction du plan expérimental. Des comparaisons planifiées et des tests post hoc (LSD de Fisher) sont également effectués.

6.3.1.2.2.4 Hypothèses statistiques pour l'expérience préliminaire 2

Prérequis : *l'extinction permet une réduction du temps d'immobilisation.*

Hypothèse statistique prérequis : il n'existe pas d'effet principal du groupe lors de la session d'extinction.

Hypothèse opérationnelle 1 : *induction du retour de la peur par SA*

Hypothèse statistique 1 : Le temps d'immobilisation est significativement plus long pour le groupe IS-SA que pour le groupe NI-NSA.

Hypothèse opérationnelle 2 : *rôle préventif de la fluoxétine*

Hypothèse statistique 2 : Le temps d'immobilisation est significativement plus long pour le groupe IS-SA que pour le groupe IF-NSA.

Plans d'analyses publiés dans l'article :

Ce premier plan d'analyse permet d'analyser le temps d'immobilisation des animaux pendant la fin de la session d'extinction, c'est-à-dire permet de tester le prérequis.

Les variables indépendantes sont :

- La Présentation du son lors de la session d'extinction : P {P1 vs … vs P40}, $\underline{S} * P_{40}$
- Le Groupe : G {FC-NI-NSA vs FC-IS-SA vs FC-IF-SA}, $\underline{S} < G_3 >$

La variable dépendante est :

- Le temps d'immobilisation (%). Pour chaque présentation du son, le pourcentage d'immobilisation est calculé en faisant le rapport entre le temps d'immobilisation (secondes) sur le temps de présentation du son et ce, pour chaque présentation du son.

Plan d'expérience : $\underline{S}_{10} <P_{40}* G_3 >$

Le second plan d'analyse permet de s'assurer de l'effet du stress aigu sur le temps d'immobilisation des animaux.

Les variables indépendantes sont :

- La Présentation du son: P_5 {P1 vs P2 vs P3 vs P4 vs P5}, $\underline{S} * P_5$
- Le Groupe : G {FC-NI-NSA vs FC-IS-SA vs FC-IF-SA}, $\underline{S} < G_3 >$

La variable dépendante est :

- Le temps d'immobilisation (%). Le pourcentage d'immobilisation est mesuré pour chaque présentation du son lors de la session de rétention de l'extinction.

Plan d'expérience : $\underline{S}_{10} < P_5 * G_3 >$

6.3.1.2.3 Résultats

Le graphique des résultats est présenté dans la Figure 20. Afin de tester notre prérequis, nous avons réalisé une ANOVA avec un facteur intra sujet (Présentation du son) et un facteur inter sujets(Groupe) sur la variable pourcentage d'immobilisation. L'ANOVA à mesure répétée ne permet pas de mettre en évidence d'effet principal du groupe, ni de la présentation du son, ni d'effet d'interaction significatif.

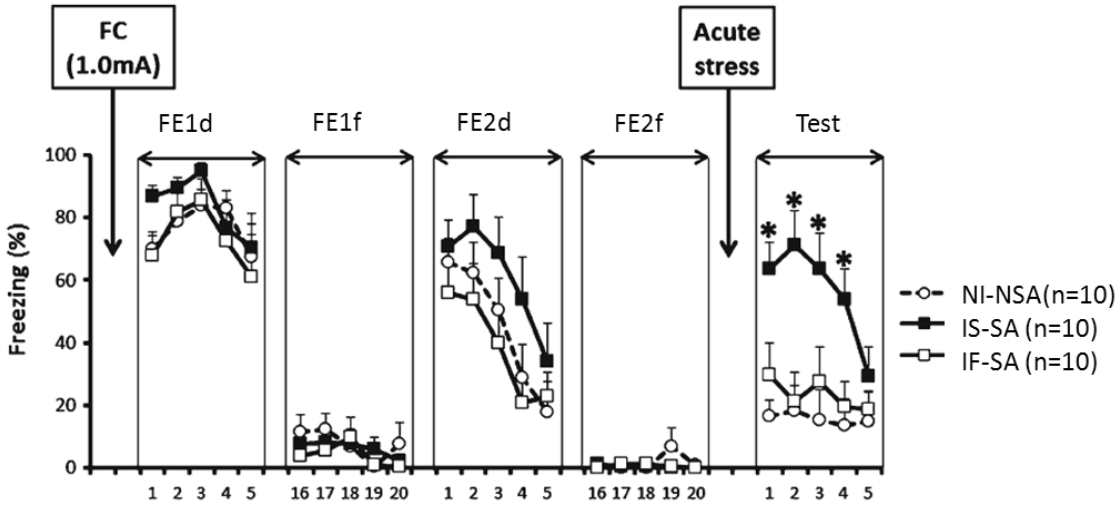


Figure 20 : Résultats de la pré-expérience 2. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les présentations successives du son. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard à la moyenne. FC : Conditionnement de la peur. Acute Stress : Stress aigu. FE : session d'extinction ; d : début ; f : fin ; Test : test de rétention de l'extinction. NI-NSA : Groupe sans injection et sans stress aigu ; IS-SA : Groupe avec injection de solution saline et stress aigu ; IF-SA : Groupe avec injection de fluoxétine et sans stress aigu. D'après (Deschaux et al., 2013).

Notre prérequis étant validé, nous avons réalisé une seconde analyse afin de tester notre hypothèse. Nous avons donc effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (Présentation du son) et un facteur inter sujets(groupe) sur les pourcentages d'immobilisation. Cette analyse révèle un effet principal significatif du facteur groupe, F (2, 27) = 8.21, $p < .01$. Le temps d'immobilisation est significativement différent selon les groupes pendant la session de rétention de l'extinction : le temps d'immobilisation est significativement supérieur pour le groupe avec le stress aigu et l'injection de saline que pour les deux autres groupes. L'analyse met également en évidence un effet principal significatif du facteur Présentation du son, F (4, 108) = 4,24, $p < .01$ et une interaction significative entre les facteurs présentation du son et groupe, F (8, 108) = 2.25, $p < .05$. Afin de préciser cette interaction, nous avons effectué un test post hoc de Fisher (cf. annexe 2 XRGX !). Ainsi, le pourcentage d'immobilisation des animaux du groupe IS-SA est significativement plus élevé que celui des deux autres groupes pendant quatre présentations du son ($p < .05$). Les tests montrent également que les deux groupes avec de faibles niveaux d'immobilisation ne sont

pas significativement différents l'un de l'autre. Nous pouvons ainsi valider notre hypothèse statistique 1 pour les quatre premiers sons. Notons également que l'hypothèse statistique 2, sur le rôle préventif des injections de fluoxétine sur le retour de la peur induit pas un stress aigu, a également été validée.

6.3.1.2.4 Conclusion

Nous ne proposons pas dans cette section de discuter ces résultats, qui sont ceux d'une expérience préliminaire dans le cadre de la présentation de cette première étude. Nous avons donc, avec nos collègues, démontré qu'un stress aigu entraîne le retour de la peur conditionnée.

6.3.2 Expérience1.1 : prévention du retour de la peur avec la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal ventromédian avant un stress lié à un sub-conditionnement

6.3.2.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles

Notre équipe a cherché à interroger le rôle de la modulation de l'activité du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) par stimulation cérébrale sur le comportement des animaux. Nous avons donc mis en place un protocole de retour de la peur provoqué, décrit dans la section méthode suivante. Notre hypothèse principale est que l'augmentation de l'activité du CPFvm par stimulation à haute fréquence devrait prévenir le retour de la peur préalablement éteinte. Nous avons ainsi réparti les animaux de façon aléatoire parmi des groupes expérimentaux en fonction des modalités du facteur stimulation. Nous étudions donc ici, les conséquences des perturbations du fonctionnement du cortex préfrontal avant l'induction d'un retour de la peur éteinte, induite par une procédure de sub-conditionnement de même nature que le conditionnement. Les données nous permettent d'observer les modifications comportementales lors du test de rétention de l'extinction.

Ainsi, nous avons testé l'hypothèse d'un prérequis :

- Un choc infraliminaire (ou procédure de sub-conditionnement : PSC), de même nature qu'un conditionnement, délivré après l'extinction, entraine-t-il le retour de la peur ?

Nous avons par la suite testé la principale hypothèse dans cette expérience :

- La stimulation à haute fréquence du CPFvm avant ce choc infraliminaire peut-elle prévenir du retour de la peur ?

6.3.2.2 Méthode spécifique à l'expérience 1.1

6.3.2.2.1 Groupes expérimentaux

Afin de tester nos hypothèses, les animaux ont été répartis dans quatre groupes :

- « sans stimulation » et « sans sub-conditionnement » : NS[1]-NPSC (n=12)
- « sans stimulation » et « avec sub-conditionnement » : NS-PSC (n=8)
- « stimulation à haute fréquence » et « avec sub-conditionnement » : SHF[2]-NPSC (n= 8)
- « stimulation à très basse fréquence » et « avec sub-conditionnement » : STBF[3] – NPSC (n= 6)

Le nombre de sujets par groupe expérimental n'est malheureusement pas équivalent. Nous avions prévu d'avoir 8 animaux par groupe, mais nous avons dû faire face à des pertes de rats liées à des complications lors de la chirurgie ou lors du suivi post opératoire.

6.3.2.2.2 Procédures comportementales

Nous avons utilisé le protocole décrit dans l'expérience préliminaire 1 (cf. 6.3.1.1.2.2). Ce protocole expérimental de retour de la peur éteinte est synthétisé dans la Figure 21. La seule différence est pour le jour 30 où, dans cette expérience, nous avons effectué la procédure de stimulation cérébrale. Nous rappelons que les animaux des groupes avec stimulation cérébrale du CPFvm ont été opérés selon la procédure décrite dans la section chirurgie (cf.6.2.3.1) avant le début de la procédure comportementale.

---

[1] N pour non et S pour stimulation

[2] SHF pour stimulation à haute fréquence

[3] STBF pour stimulation à très basse fréquence

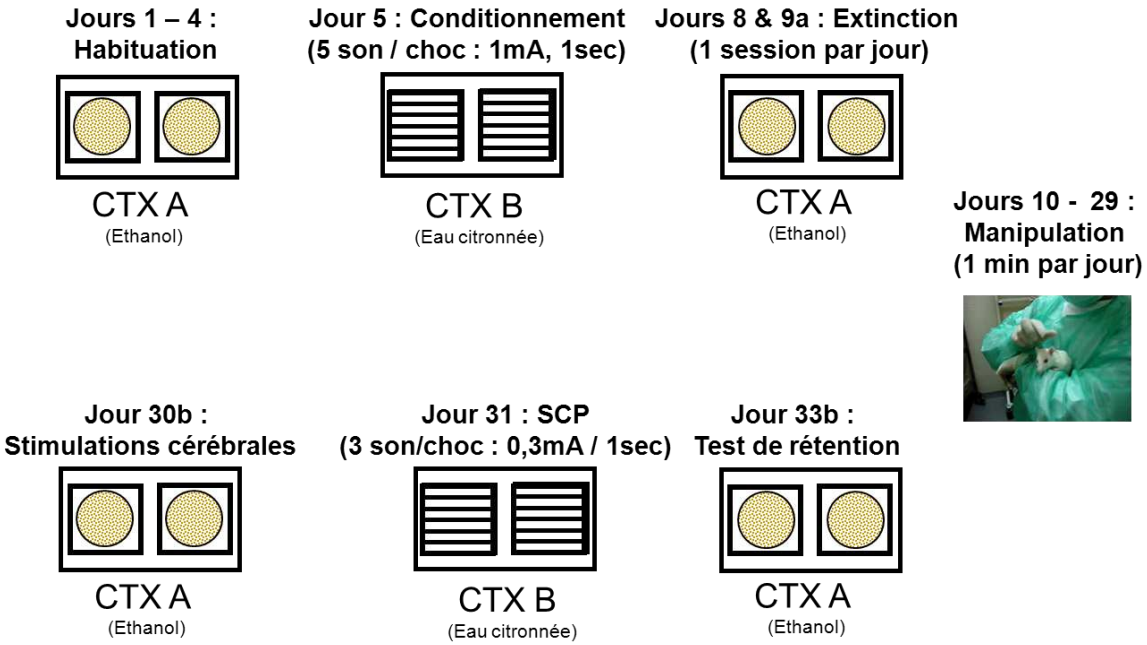


Figure 21 : synthèse du protocole expérimental de l'expérience 1.1. CTX : contexte; a : matin ; b : après midi.

- **Stimulations cérébrales (J30)**

Cette session expérimentale se déroule dans le contexte A. Les animaux sont « branchés » aux câbles de stimulation. Les caractéristiques électrophysiologiques sont détaillées dans la partie « stimulation cérébrale » (cf. 6.2.3.2). Quel que soit leur groupe, tous les animaux restent 35 minutes dans la cage puis sont replacés dans l'animalerie.

6.3.2.2.3 Méthodologie statistique, prérequis et hypothèses statistiques

Les résultats font l'objet d'une analyse statistique. Les analyses de variance (ANOVA) sont effectuées sur la variable dépendante pourcentage d'immobilisation à l'aide du logiciel Statistica (SatSoft, Inc.) en fonction des plans expérimentaux. Des comparaisons planifiées et des tests post hoc (LSD de Fisher) sont également effectués.

Avant de pouvoir mener les analyses qui permettent de tester nos hypothèses, nous devons nous assurer de plusieurs prérequis. En effet, une de nos hypothèses générales porte sur l'impact de la stimulation du CPFvm sur le retour de la peur éteinte. Or avant d'analyser ces

données, nous devons nous assurer que toutes les étapes précédentes ont bien répondu aux attentes habituelles. Ainsi, pour chaque plan d'analyse, nous avons vérifié au préalable qu'il y a bien eu acquisition du conditionnement et de l'extinction avant de procéder à nos analyses selon les plans expérimentaux permettant de répondre à nos hypothèses.

6.3.2.2.3.1 Prérequis liés aux expositions au son pendant l'extinction

Prérequis1 (P1) : *le PSC provoque le retour de la peur*

Lors du test de rétention de l'extinction, le temps d'immobilisation des animaux ayant reçu le sub-conditionnement (NS-PSC) est significativement plus élevé que celui des animaux ne l'ayant pas reçu (NS-NPSC).

P2 : *efficacité de l'extinction*

Le temps d'immobilisation diminue entre le début de la phase 1 de la session d'extinction 1 (FE1d) et la fin de la session d'extinction 2 (FE1f).

P3 : *homogénéité des groupes*

Il n'existe pas d'effet principal du facteur groupe sur le temps d'immobilisation lors des sessions d'extinction.

6.3.2.2.3.2 Hypothèses statistiques pour l'expérience

Hypothèse opérationnelle : *prévention du retour de la peur*

Cette hypothèse opérationnelle peut être testée de différentes manières sur le plan statistique.

Hypothèse statistique 1 : lors du test de rétention, le temps d'immobilisation est plus élevé pour les groupes ne recevant pas de stimulation à haute fréquence du CPFvm (NS-PSC ; STBF-PSC) que pour le groupe recevant cette stimulation (SHF–PSC).

Hypothèse statistique 2 : Lors du test de rétention, il n'y a pas de différence entre le temps d'immobilisation du groupe ayant reçu la stimulation à haute fréquence du CPFvm (SHF–PSC) et celui du groupe NS-NPSC.

Plan d'analyse pour les prérequis :

Le premier plan d'analyse permet de vérifier que la procédure comportementale fonctionne.

Les variables indépendantes sont :

- Le Moment des sessions : M_3 {Extinction1 début vs Extinction2 fin vs rétention}, $\underline{S}*M_3$
- La présence de la Procédure de Sub-Conditionnement : PSC {PSC vs NPSC}, $\underline{S} < PSC_2 >$

La variable dépendante est :

- Le temps d'immobilisation (%). Pour chaque session expérimentale, le pourcentage d'immobilisation est calculé en faisant la moyenne du pourcentage des cinq présentations du son pendant la session.

Plan d'expérience : $\underline{S}_8 <PSC_2* S_3>$

Le second plan d'analyse permet de vérifier les prérequis 2 et 3 pour tous les groupes.

- Les Présentations du son: P_{10} {P1 vs P2 vs … vs P40}, $\underline{S}*P_{10}$
- Les Sessions Expérimentales : SE_2 {FE1d vs FE2f}, $\underline{S}*SE_2$
- Le facteur Groupe: G_4 {NS-NPSC vs NS-PSC vs STBF-PSC vs SHF-PSC}, $\underline{S} < G_4 >$

La variable dépendante est :

- Le temps d'immobilisation (%). Pour chaque présentation du son, le pourcentage d'immobilisation pendant le stimulus sonore est calculé.

Plan d'expérience : $\underline{S}_8$ <G_4* P_{10}* SE_2>

Plan d'analyse pour l'expérience :

Le troisième plan d'analyse permet d'éprouver notre hypothèse sur le rôle de la stimulation du CPFvm sur le retour de la peur lors du test de rétention de l'extinction.

Les variables indépendantes :

- Le facteur Groupe: G_4 {NS-NPSC vs NS-PSC vs STBF-PSC vs SHF-PSC}, $\underline{S}$ < G_4 >
- La Présentation sonore: P_5 {P1 vs P2 vs P3 vs P4 vs P5}, $\underline{S}$ * P_5

La variable dépendante :

- Le temps d'immobilisation (%). Le pourcentage d'immobilisation est calculé pour chaque présentation du son lors de la session de rétention de l'extinction.

Plan d'expérience : $\underline{S}_8$ <G_4 * P_5 >

6.3.2.3 Résultats

Nous présentons les résultats de cette expérience de façon légèrement différente à celle publiée dans l'article.

Comme pour les expériences préliminaires, nous souhaitons nous assurer de prérequis. Nous avons donc, conformément à notre premier plan d'analyse, effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (Session) et un facteur inter sujets (PSC, autrement dit, le facteur groupe) sur le pourcentage d'immobilisation (ou freezing) des animaux pendant la présentation des sons.

L'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation pour les trois sessions révèle un effet principal du facteur PSC, F (1, 18) = 10.33, $p < .01$. Les animaux du groupe NS-PCS ont un temps d'immobilisation significativement plus long que celui des animaux du groupe NS-NPSC.

Il existe un effet principal significatif du facteur session F (2, 36) = 153.33, $p < .001$. Les comparaisons planifiées permettent de préciser ce résultat. Le temps d'immobilisation des animaux est significativement plus long lors du début de la session d'extinction 1 (m = 73.36% ; Erreur type = 4.10) que lors de la fin de la session d'extinction 2 (m = 4.00% ; Erreur type = 2.16) : F (1, 18) = 241.74, $p < .001$. Toutes les autres comparaisons planifiées montrent également l'existence de différences significatives ($p < .001$) entre les sessions.

Cependant, il existe une interaction significative entre le facteur Groupe et le facteur Sessions, F (2, 36) = 7.28, $p < .01$. Plus précisément, les comparaisons planifiées mettent en évidence des différences significatives de temps d'immobilisation entre les groupes uniquement pendant la troisième session : le test de rétention de l'extinction, F (1, 18) = 49.66, $p <.001$ (cf. Figure 22). Nous validons ainsi notre prérequis 1 sur l'efficacité de la procédure comportementale induisant le retour de la peur, notre prérequis 2 sur l'efficacité de l'extinction et notre prérequis 3 supposant l'absence de différence entre les groupes lors des sessions d'extinction.

Nous soulignons ici que l'effet du facteur PSC lors du test de rétention est grand : η^2 = .73.

Avant de pouvoir tester notre hypothèse principale portant sur l'efficacité de la stimulation à haute fréquence du CPFvm contre le retour de la peur induite par PSC, nous devons nous assurer que les prérequis 2 et 3 soient bien validés pour chacun des quatre groupes de l'expérience. Ainsi, nous avons également effectué une ANOVA à mesure répétée avec deux facteurs intra sujet (Sessions et Présentation du son) et un facteur inter sujets(Groupe) sur le pourcentage d'immobilisation des animaux lors de la présentation des sons. Les résultats de cette analyse se trouvent en annexe 5.

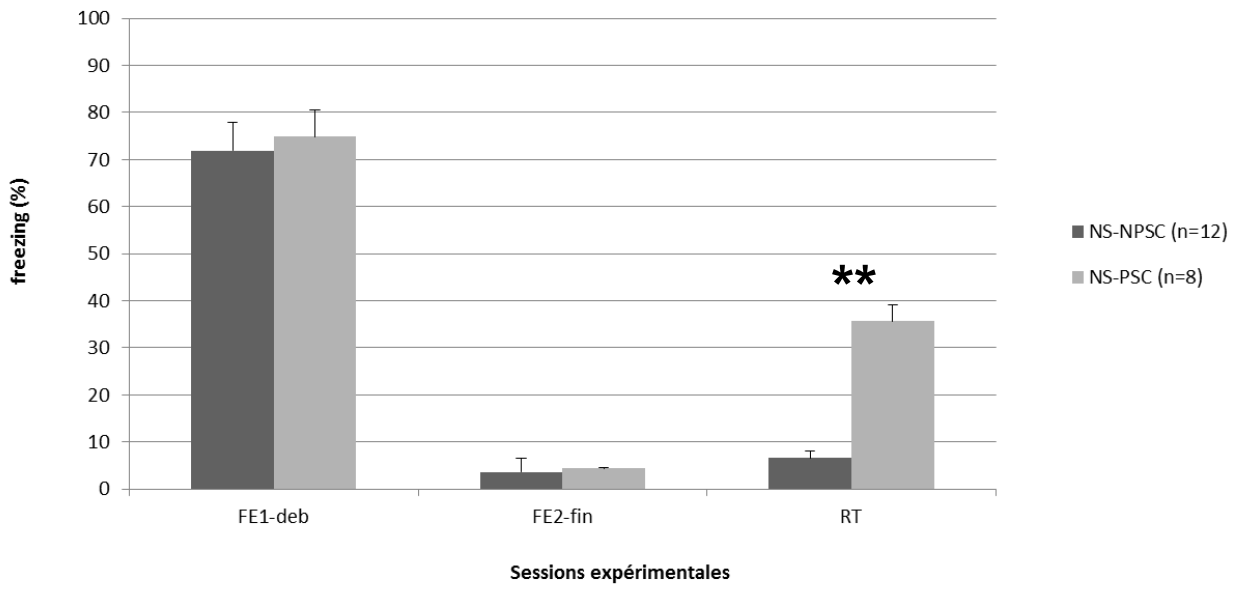


Figure 22 : Résultats de l'expérience 1.1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. ** : différence significative à p< .01 sur le temps d'immobilisation moyen pendant la présentation sonore. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. FE1-deb : début de la première session d'extinction ; FE2-fin : fin de la deuxième session d'extinction ; RT : test de rappel de l'extinction. NS-NPSC : Groupe sans stimulation et sans procédure de sub-conditionnement ; NS-PSC : Groupe sans stimulation avec procédure de sub-conditionnement.

Nous n'avons pas mis en évidence d'effet principal significatif du facteur groupe, F (3, 30) < 0, *ns*, validant ainsi notre prérequis 3. Notons qu'il n'existe pas non plus d'interaction significative des facteurs Session et Présentation du son avec le facteur Groupe (voir par exemple, Figure 23).

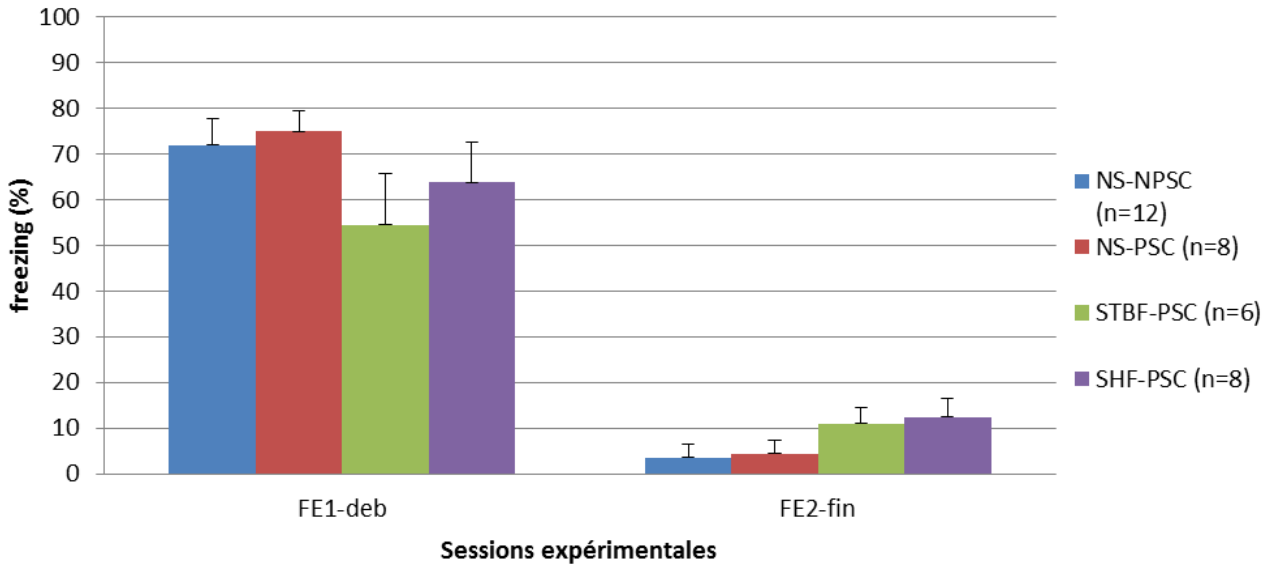


Figure 23 : Résultats de l'expérience 1.1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions d'extinction. FE1d : Extinction 1 début ; FE2f : Extinction 2 fin. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. NS-NPSC : Groupe sans stimulation et sans procédure de sub-conditionnement ; NS-PSC : Groupe sans stimulation et avec procédure de sub-conditionnement ; STBF-PSC : Groupe avec stimulation à très basse fréquence et procédure de sub-conditionnement ; SHF-PSC : Groupe avec stimulation haute fréquence et procédure de sub-conditionnement.

Il existe un effet principal significatif du facteur Session F (1, 30) = 210.61, $p < .001$. Le temps d'immobilisation des animaux est significativement plus long lors du début de la session d'extinction que lors de la fin de la session d'extinction 2. Nous validons ainsi notre prérequis 2.

Afin de tester notre hypothèse, nous avons réalisé une troisième analyse. Ainsi, nous avons effectué une ANOVA à mesure répéttée avec un facteur intra sujet (Présentation du son) et un facteur inter sujets(Groupe) sur le pourcentage d'immobilisation (ou freezing) des animaux pendant la présentation du son. Les résultats de cette analyse se trouvent en annexe 6.

L'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation lors du test de rétention de l'extinction révèle un effet principal du facteur groupe, F (3, 30) = 15.58, p < .001. Nous validons notre hypothèse statistique 2 en effectuant une comparaison planifiée entre le temps d'immobilisation des animaux du groupe SHF-PSC et celui du groupe NS-NPSC : nous n'avons pas pu objectiver de différence significative : F (1, 18) = 1.12, *ns*. Nous avons poursuivi notre analyse à l'aide du test post-hoc de Fisher (cf. Annexe 7 XXX) : le temps d'immobilisation des animaux des groupes NS-NPSC et SHF-PSC est significativement inférieur à celui des groupes NS-PSC (p < .001 pour les deux comparaisons) et STBF-PSC (p < .001). Ces derniers groupes ne diffèrent pas significativement entre eux.

Il existe un effet principal significatif du facteur Présentation du son F (4, 120) = 10.30, p < .001. Nous précisons ce résultat à l'aide d'un test post-hoc de Fisher (cf. Annexxe 8 XXX). Ainsi, les premier et deuxième sons se distinguent significativement des trois sons suivants, ces derniers ne diffèrent pas entre eux.

Cependant, il existe également une interaction significative entre le facteur Groupe et le facteur Session, F (12, 120) = 1.85, p < .05. La représentation graphique de ces données se trouve en Figure 24. Plus précisément, le test post-hoc de Fisher met en évidence des différences significatives de temps d'immobilisation entre les groupes uniquement pendant les deux premières sessions du test de rétention de l'extinction. Le tableau des résultats du test post-hoc se trouve en annexe 9 XXX. Soulignons que le temps d'immobilisation du groupe sans PSC est significativement inférieur à celui des groupes avec la PSC, sans stimulation ou avec la STBF seulement lors des deux premières présentations du son.

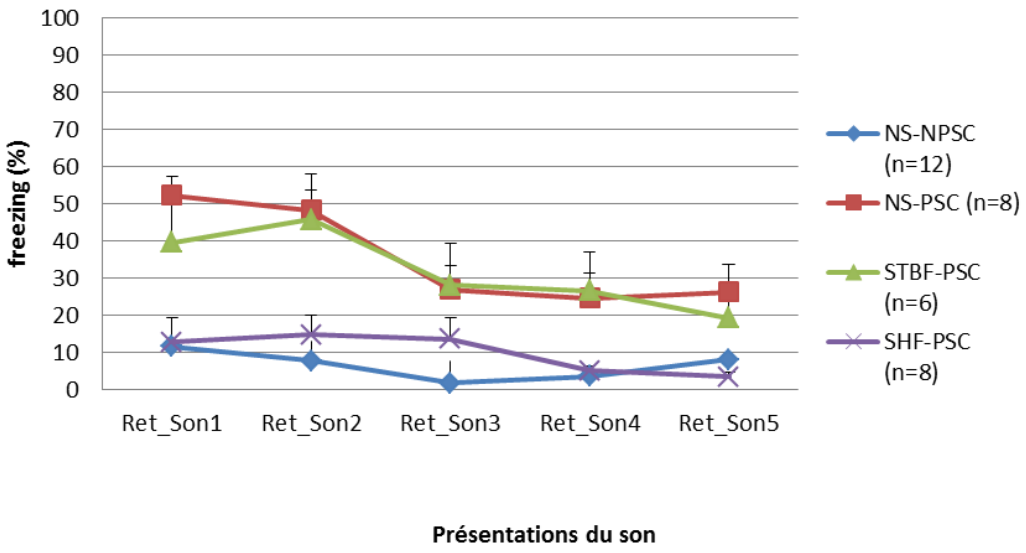


Figure 24 : Résultats de l'expérience 1.1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les présentations du son lors du test de rétention (Ret). Les barres d'erreur représentent l'écart-type. * : différence significative à $p < .05$. NS-NPSC : Groupe sans stimulation et sans procédure de sub-conditionnement ; NS-PSC : Groupe sans stimulation et avec procédure de sub-conditionnement ; STBF-PSC : Groupe avec stimulation à très basse fréquence ; SHF-PSC : Groupe avec stimulation à haute fréquence et procédure de sub-conditionnement.

Les données relatives au pourcentage d'immobilisation pendant les différentes sessions sont regroupées dans le Tableau 5. Les pourcentages d'immobilisation pour chaque présentation du son et pour chaque groupe sont regroupés dans le Tableau 6.

Tableau 5 : Synthèse des moyennnes (m) et éccarts-types du pourcentage d'immobilisation lors des trois sessions expérimentales. NS-NPSC : groupe sans stimulation et sans procédure de sub conditionement (PSC) ; STBF – PSC : groupe avec stimulation à très basse fréquence et PSC ; SHF-PSC : groupe avec stimulation haute fréquence et SCP.

	NS-NPSC (n=12)		**NS-PSC (n=8)**		**STBF-PSC (n=6)**		**SHF-PSC (n=8)**		**tous (n = 34)**	
	m	(ET)	m	(ET)	m	(ET)	m	(ET)	m	(ET)
Extinction1-début	71.87	(26.46)	74.85	(24.23)	54.48	(28.89)	63.75	(27.83)	66.24	(27.48)
Extinction2-fin	3.63	(10.20)	4.38	(10.35)	11.04	(13.20)	12.42	(15.94)	7.87	(12.85)
Rétention	6.63	(8.72)	35.70	(22.91)	31.88	(24.83)	10.00	(13.15)	21.05	(21.50)

Tableau 6 : Synthèse des moyennes (m) et écarts-types du pourcentage d'immobilisation pour chaque présentation du son lors du test de rétention de l'extinction (Ret). NS-NPSC : groupe sans stimulation et sans procédure de sub conditionement (PSC) ; STBF – PSC : groupe avec stimulation à très basse fréquence et PSC ; SHF-PSC : groupe avec stimulation haute fréquence et SCP.

	NS-NPSC (n=12)		NS-PSC (n=8)		STBF-PSC (n=6)		SHF-PSC (n=8)	
	m	ET	m	ET	m	ET t	m	ET
Ret_Son1	11.70	11.18	52.33	14.49	39.59	29.49	12.89	18.02
Ret_Son2	7.86	9.16	48.35	27.72	45.84	19.23	14.85	14.44
Ret_Son3	1.81	3.64	26.93	18.21	28.13	27.38	13.67	16.61
Ret_Son4	3.66	6.93	24.61	18.75	26.56	25.60	5.08	3.71
Ret_Son5	8.11	8.40	26.27	20.80	19.28	19.61	3.52	3.52

6.3.2.4 Discussion intermédiaire expérience 1.1

6.3.2.4.1 Induction du retour de la peur éteinte

L'un des objectifs de cette expérience est de reproduire les résultats du protocole de retour de la peur éteinte avec une autre espèce d'animaux et avec des paramètres légèrement différents de ceux déjà validés au sein de notre laboratoire (Deschaux, Motanis, et al., 2011). Plus précisément, notre hypothèse était qu'un sub-conditionnement (PSC), ayant lieu 22 jours après l'extinction, puisse induire le retour de la peur éteinte lors de la session de rappel de l'extinction, deux jours plus tard.

L'analyse des pourcentages d'immobilisation, pour les groupes non stimulés NS-NPSC et NS-PSC, nous permet de valider notre prérequis 1. La PSC entraine le retour de la peur.

Premièrement, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le temps d'immobilisation des animaux NS-PSC et celui des animaux NS-NPSC pour les deux sessions d'extinction (extinction 1-début ; extinction 2 – fin). Ces résultats traduisent une homogénéité comportementale des groupes jusqu'à ce que le facteur PSC intervienne.

Deuxièmement, l'analyse des pourcentages d'immobilisation moyens, pendant les présentations du son lors du test de rétention de l'extinction, souligne l'effet du sub-conditionnement. Ainsi, le temps d'immobilisation des animaux du groupe NS-PSC est significativement plus important que celui du groupe NS-NPSC pendant la session rétention. Ces résultats vont dans le sens des autres études menées au sein de notre laboratoire permettant l'étude du retour de la peur éteinte via un sub-conditionnement. Les conditionnements et sub-conditionnement peuvent être contextuels : association de la peur au contexte (Spennato et al., 2008). Ils peuvent également être auditifs : association de la peur au stimulus sonore (Deschaux, Motanis, et al., 2011; Deschaux, Spennato, et al., 2011). Cependant, il s'agissait dans ces études de s'intéresser aux effets d'un sub-conditionnement, ayant lieu un à deux jours après l'extinction, sur le test de rétention de l'extinction, provoquant le retour de la peur éteinte. Ici, nous soulignons la possibilité d'induire un retour de la peur éteinte plus de 20 jours après l'extinction. Nos résultats montrent que les animaux sans sub-conditionnement n'ont pas leur temps d'immobilisation qui augmente avec le temps.

Pourtant, d'autres protocoles ont pu montrer que, même après un laps de temps relativement court, il existe un phénomène de recouvrement spontané de la réponse de peur. Ici, après une période longue, la stabilisation de l'absence de réponse de peur met en évidence l'intérêt de cette procédure : elle n'induit pas de recouvrement spontané. Nous pouvons alors être certains que c'est bien la SHF du CPFvm qui a permis la diminution du temps d'immobilisation lors de la session d'extinction.

Le modèle du conditionnement et de l'extinction de la peur conditionnée a permis de nombreuses avancées thérapeutiques et notamment le développement de la thérapie d'exposition (Foa, Keane, Friedman, & Cohen, 2009; Foa, Steketee, & Rothbaum, 1989). Notre expérience clinique permet de constater que le retour des symptômes chez les patients peut avoir lieu 6 mois, comme 10 ans après la fin de la thérapie (cf. 4.1.2). Il nous semble pertinent de modéliser un retour de la peur après un long laps de temps. Ce long laps de temps permet également de mettre en place des projets de recherches pour tester des traitements nécessitant plus de temps pour agir comme des traitements pharmacologiques et de comparer leur efficacité, tout en gardant le même protocole comportemental. Comme nous l'avons souligné dans notre partie théorique, il ne s'agit en aucun cas d'assimiler la pathologie de l'ESPT à un simple conditionnement classique mais, tout en sachant les limites de cette modélisation, de tenter de mimer les réactions physiologiques induites lors de ce type de protocole chez l'animal afin d'essayer de modéliser cette possible prévention et d'approfondir les connaissances théoriques à ce sujet.

6.3.2.4.2 Prévention du retour de la peur : rôle de la stimulation tétanique

Le principal objectif de cette expérience est de tenter de prévenir le retour de la peur conditionnée via une stimulation du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm). Plus précisément, nous nous attendions à ce que la fréquence de stimulation du CPFvm, avant le PSC, module le pourcentage d'immobilisation des animaux lors du test de rétention de l'extinction. Conformément à nos attentes, seule la stimulation à haute fréquence (HFS-PSC) a pour conséquence une baisse significative du pourcentage d'immobilisation lors du test de rétention. Cette baisse permet d'atteindre le niveau du pourcentage d'immobilisation du

groupe NS-NPSC, traduisant une suppression de l'effet du sub-conditionnement qui entraine un retour de la peur conditionnée. Le pourcentage d'immobilisation des animaux du groupe STBF-PSC est significativement différent de celui du groupe SHF-PSC, ce qui souligne l'importance de la fréquence de stimulation du CPFvm pour la prévention dur retour de la peur.

Classiquement, les études chez l'animal (Deschaux, Motanis, et al., 2011; Hugues & Garcia, 2007; Lebrón, Milad, & Quirk, 2004; Milad, Rauch, Pitman, & Quirk, 2006) comme chez l'humain (Milad et al., 2005, 2007, 2008, 2009) montrent le rôle fondamental du CPFvm dans les phénomènes d'extinction et de retour de la peur. Il est probable que la potentialisation de cette structure par la SHF entraine une potentialisation de ses voies de sortie. Nous savons que le CPFvm projette sur l'amygdale. Il participe ainsi à l'inhibition du circuit de la peur au sein de l'amygdale (Quirk, Likhtik, Pelletier, & Paré, 2003). Nous savons aussi que l'inhibition du circuit de l'expression de la peur a également lieu dans cette structure (Herry et al., 2008). Il est donc probable, qu'en stimulant à haute fréquence le CPFvm, nous potentialisions le circuit inhibant l'association son-choc, entrainant ainsi un meilleur rappel de la mémoire de l'extinction.

6.3.2.4.3 Conclusion

La stimulation à haute fréquence du CPFvm, entrainant probablement une potentialisation à long terme (c'est-à-dire un accroissement durable de l'efficacité synaptique dans le cortex préfrontal et dans les sorties de cette structure), semble prévenir la rechute induite par un sub-conditionnement de même nature que le conditionnement initial. Cependant, des études sont encore nécessaires pour comprendre les mécanismes physiologiques permettant de prévenir le retour de la peur éteinte après un stress de même nature que le conditionnement. La question de savoir si la potentialisation de l'activité du CPFvm peut prévenir du retour de la peur quel que soit l'évènement stressant induisant un mauvais rappel de l'extinction devrait également permettre de mieux comprendre le rôle de cette structure dans ce phénomène.

6.3.3 Expérience 1.2 : Conditionnement et stress aigu

6.3.3.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles

Notre équipe a cherché à interroger le rôle de la modulation de l'activité du CPFvm par stimulation cérébrale sur le comportement des animaux. Nous avons donc mis en place un protocole de retour provoqué de la peur conditionnée décrit dans la section méthode suivante. Notre hypothèse principale est que l'augmentation de l'activité du CPFvm par stimulation à haute fréquence devrait prévenir du retour de la peur préalablement éteinte. Nous avons ainsi réparti les animaux de façon aléatoire parmi des groupes expérimentaux en fonction des modalités du facteur stimulation. Nous étudions donc ici les conséquences des perturbations du fonctionnement du cortex préfrontal avant l'induction d'un retour de la peur éteinte, induite par un stress. Ce protocole présente l'avantage de faire appel à un inducteur de nature différente comparativement au conditionnement initial. Les données nous permettent d'observer les modifications comportementales lors du test de rétention de l'extinction.

Comme pour l'expérience précédente, nous avons cherché à nous assurer du bon fonctionnement du protocole comportemental au travers de prérequis. Nous avons donc testé une première hypothèse :

- Un stress aigu, de nature différente de celui du conditionnement (plateforme surélevée), appliqué 20 jours après l'extinction de la peur peut-il entrainer le retour de cette peur ?

Enfin, nous avons testé la principale hypothèse dans cette expérience :

- La stimulation à haute fréquence du CPFvm avant ce nouveau stress peut-elle prévenir le retour de la peur ?

6.3.3.2 Matériel et méthode spécifiques à l'expérience 1.2

6.3.3.2.1 Groupes expérimentaux

Les animaux ont été répartis dans quatre groupes :

- « sans stimulation » et « sans stress aigu » : NS-NSA (n = 12)
- « sans stimulation » et « avec stress aigu » : NS-SA (n = 10)
- « SHF » et « avec stress aigu » : SHF-SA (n = 8)
- « STBF » et « avec stress aigu » : STBF – SA (n = 6)

Le nombre de sujets par groupe expérimental n'est malheureusement pas équivalent. Nous avions prévu d'avoir huit animaux par groupe, mais nous avons dû faire face à des pertes d'animaux liées à des complications lors de la chirurgie ou lors du suivi post opératoire.

6.3.3.2.2 Matériel

Pour cette expérience, nous avons utilisé, en plus du matériel présenté dans la méthodologie générale, une plateforme (20 cm x 20 cm), transparente en plexiglass, surélevée à un mètre du sol. Le fait d'être placé sur ce dispositif est reconnu comme entrainant un stress aigu chez le rat (Rocher, 2004).

6.3.3.2.3 Procédures comportementales

Notre équipe a mis au point un protocole expérimental de retour de la peur éteinte (cf. Figure 25). Il se divise en sept étapes. Six étapes sur sept sont identiques au protocole de l'expérience 1.1, nous ne les présenterons donc pas en détail dans cette section. La différence consiste en l'induction du retour de la peur. Il s'agit ici de le faire via une plateforme surélevée et le matin même du test de rétention afin d'éviter la perte de l'effet du stress avec un délai trop long.

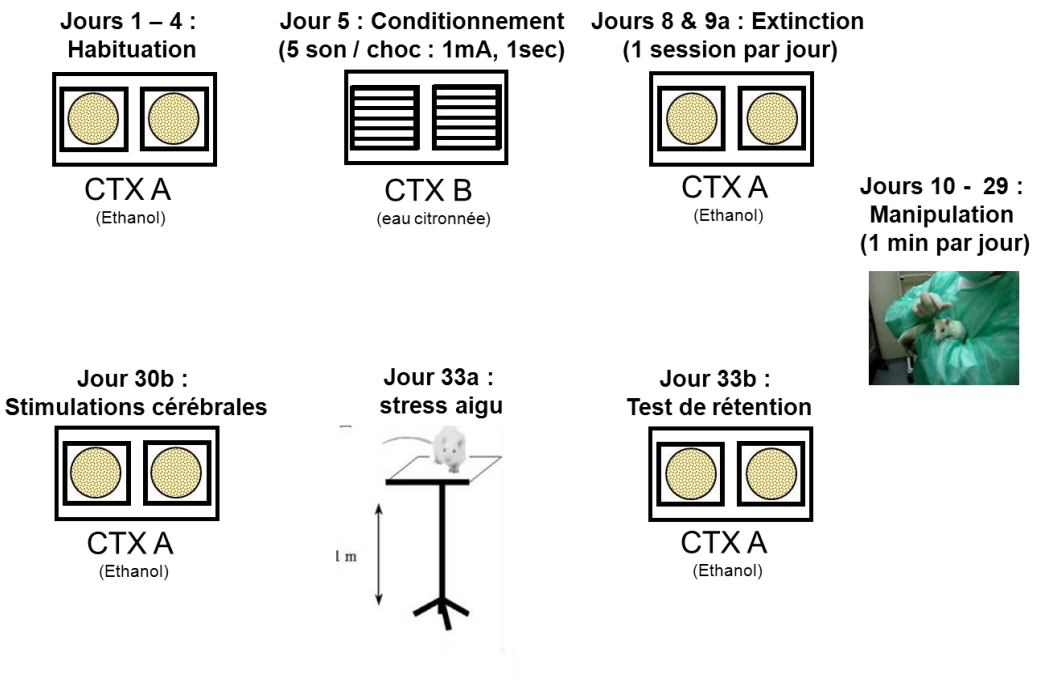


Figure 25 : synthèse du protocole expérimental de l'expérience 1.2. CTX : contexte; a : matin ; b : après midi.

- **Procédure de stress aigu : SA (J33 matin)**

L'animal est posé sur la plateforme surélevée pendant 30 minutes, le jour 33, dans la matinée précédant le test de rétention qui a lieu l'après-midi. Cette plateforme est légèrement instable, ce qui augmente le stress de l'animal qui risque de tomber. Lors du stress aigu, nous avons vérifié que tous les animaux présentaient au moins 10 minutes d'immobilisation sur les 30 minutes passées sur la plateforme afin de considérer que la procédure était effective.

6.3.3.2.4 Méthodologie statistique, prérequis et hypothèses statistiques

Les résultats font l'objet d'une analyse statistique. Les analyses de variance (ANOVA) sont effectuées sur la variable dépendante pourcentage d'immobilisation à l'aide du logiciel « Statistica » en fonction des plans expérimentaux. Des comparaisons planifiées et des tests post-hoc (LSD de Fisher) sont également effectués.

Avant de pouvoir mener les analyses qui permettent de tester nos hypothèses, nous devons nous assurer de plusieurs pré-requis. En effet, une de nos hypothèses générales porte sur l'impact de la stimulation du CPFvm sur le retour de la peur. Or avant d'analyser ces données, nous devons nous assurer que toutes les étapes précédentes ont bien répondu à nos attentes. Ainsi, pour chaque plan d'analyse, nous avons vérifié au préalable qu'il y a bien eu acquisition du conditionnement et de l'extinction avant de procéder à nos analyses selon les plans expérimentaux permettant de répondre à notre hypothèse.

6.3.3.2.4.1 Prérequis liés aux expositions au son pendant l'extinction

Prérequis 1 (P1) : *le stress aigu provoque le retour de la peur*

Lors du test de rétention de l'extinction, le temps d'immobilisation des animaux ayant reçu le stress aigu (NS-SA) est significativement plus important que celui des animaux ne l'ayant pas reçu (NS-NSA).

P2 : *efficacité de l'extinction*

Le temps d'immobilisation diminue entre le début de la phase 1 de la session d'extinction 1 (FE1d) et la fin de la session d'extinction 2 (FE1f).

P3 : *homogénéité des groupes*

Il n'existe pas d'effet principal du facteur Groupe lors des sessions d'extinction.

6.3.3.2.4.2 Hypothèse statistique pour l'expérience

Hypothèse opérationnelle : *la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal protège du retour de la peur.*

Cette hypothèse opérationnelle peut être testée de différentes manières sur le plan statistique.

Hypothèse statistique 1 : lors du test de rétention, le temps d'immobilisation est plus long pour les groupes sans la stimulation à haute fréquence du CPFvm (NS-SA ; STBF-SA) que pour le groupe ayant reçu la stimulation à haute fréquence du CPFvm (SHF–SA).

Hypothèse statistique 2 : lors du test de rétention, il n'y a pas de différence entre le temps d'immobilisation du groupe ayant reçu la stimulation à haute fréquence du CPFvm (SHF–SA) et le groupe NS-NSA.

Plans d'analyse pour les prérequis :

Le premier plan d'analyse permet de vérifier que la procédure comportementale fonctionne (prérequis 1).

Les variables indépendantes sont :

- Le Moment des Sessions : MS_3 {Extinction1 début vs Extinction2 fin vs rétention}, $\underline{S}*MS_3$
- La présence de la procédure d'induction du Stress Aigu : SA {SA vs NSA}, $\underline{S} < SA_2>$

La variable dépendante est :

- Le temps d'immobilisation (%). Pour chaque session expérimentale, le pourcentage d'immobilisation est calculé en faisant la moyenne du pourcentage des cinq présentations du son pendant la session.

Plan d'expérience : $\underline{S}_8 <SA_2* MS_3>$

Le second plan d'analyse permet de vérifier les prérequis 2 et 3 pour tous les groupes.

Les variables indépendantes sont :

- Les Présentations des sons: P10 {P1 vs P2 vs … vs P40}, S*P10
- Les Sessions expérimentales: S2 {FE1d vs FE2f}, S*S2
- Le facteur Groupe: G4 {NS-NSA vs NS-SA vs STBF-SA vs SHF-SA}, S < G4 >

La variable dépendante est :

- Le temps d'immobilisation (%). Pour chaque son, le pourcentage d'immobilisation pendant la présentation sonore est calculé.

Plan d'expérience : $\underline{S}_8$ <G_4* P_{10}* S_2>

Plan d'analyse pour l'expérience :

Le troisième plan d'analyse permet d'éprouver notre hypothèse sur le rôle de la stimulation du CPFvm sur le retour de la peur lors du test de rétention de l'extinction.

Les variables indépendantes sont :

- Le facteur Groupe: G4 {NS-NSA vs NS-SA vs STBF-SA vs SHF-SA}, S < G4 >
- La Représentation du son pendant le tes de rétention: R5 {Retson1 vs Retson 2 vs Retson 3 vs Retson 4 vs Retson 5}, S * R5

La variable dépendante est :

- Le temps d'immobilisation (%). Le pourcentage d'immobilisation est rapporté pour chaque présentation du son lors de la session de rétention de l'extinction.

Plan d'expérience : $\underline{S}_8$ <G_4 * R_5 >

6.3.3.3 Résultats

Comme pour les expériences préliminaires, nous souhaitons nous assurer de prérequis. Nous avons donc, conformément à notre premier plan d'analyse, effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (Session) et un facteur inter sujets (SA, autrement dit, le facteur Groupe) sur le pourcentage d'immobilisation (ou freezing) des animaux pendant la présentation des sons. L'ensemble des données relatives aux ANOVA à mesures répétées se trouvent en annexe 11.

L'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation entre les trois sessions révèle un effet principal du facteur PSC, F (1, 20) = 30.32, $p < .001$. Les animaux du groupe NS-PCS ont un temps d'immobilisation significativement plus important que celui des animaux du groupe NS-NSA.

Il existe un effet principal significatif du facteur session F (2, 40) = 221.23, $p < .001$. Les comparaisons planifiées permettent de préciser ce résultat. Le temps d'immobilisation des animaux est significativement plus important lors du début de la session d'extinction que lors de la fin de la session d'extinction 2: F (1, 20) = 292.59, $p < .001$. Toutes les autres comparaisons planifiées montrent également l'existence de différence significatives ($p < .001$) entre chaque session (cf. Figure 26).

Il existe une interaction significative entre le facteur Groupe et le facteur Sessions, F (2, 40) = 35.42, $p < .001$. Plus précisément, les comparaisons planifiées mettent en évidence des différences significatives de temps d'immobilisation entre les groupes uniquement pendant la troisième session : le test de rétention de l'extinction F (1, 20) = 249.61, $p <.001$. La taille de l'effet du stress aigu induit par la plateforme surélevée est grande $\eta^2 = 0.93$. Autrement dit, le temps d'immobilisation du groupe NS-SA est significativement plus important que celui du groupe NS-NSA lors du test de rétention de l'extinction. Nous validons ainsi notre prérequis 1 sur l'efficacité de la procédure comportementale induisant le retour de la peur. Pour ces deux groupes, nous validons également notre prérequis 2 sur l'efficacité de l'extinction et notre prérequis 3 sur l'absence de différence entre les groupes lors des sessions d'extinction.

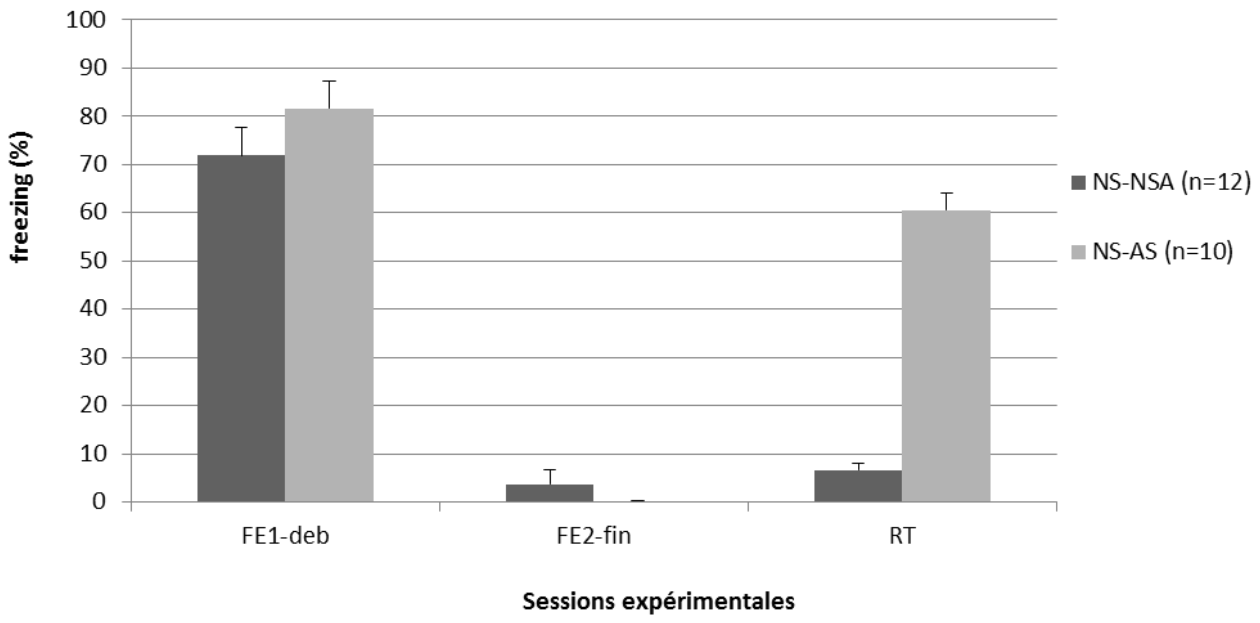


Figure 26 : Résultats de l'expérience 1.2. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. *** : différence significative à $p < .001$. FE1-deb : début de la première session d'extinction ; FE2-fin : fin de la deuxième session d'extinction ; RT : test de rappel de l'extinction. NS-NSA : Groupe sans stimulation et sans stress aigu ; NS-AS : Groupe sans stimulation et avec stress aigu.

Afin de nous assurer que nos prérequis 2 et 3 sont valides pour tous les groupes, nous avons effectué une ANOVA à mesure répétée avec deux facteurs intra sujet (Sessions et Son) et un facteur inter sujets(Groupe) sur le pourcentage d'immobilisation des animaux lors de la présentation des sons. Les résultats de cette analyse se trouvent en annexe 12 XX.

Il n'existe pas d'effet principal du facteur Groupe, F (3, 32) <1, *ns*, validant ainsi notre prérequis 3. Notons qu'il n'existe pas d'interaction significative avec le facteur Groupe. Par exemple, nous n'avons pas objectivé d'effet d'interaction significatif entre les facteurs Groupes et Sessions F (3, 32) <1, *ns* (cf. Figure 27).

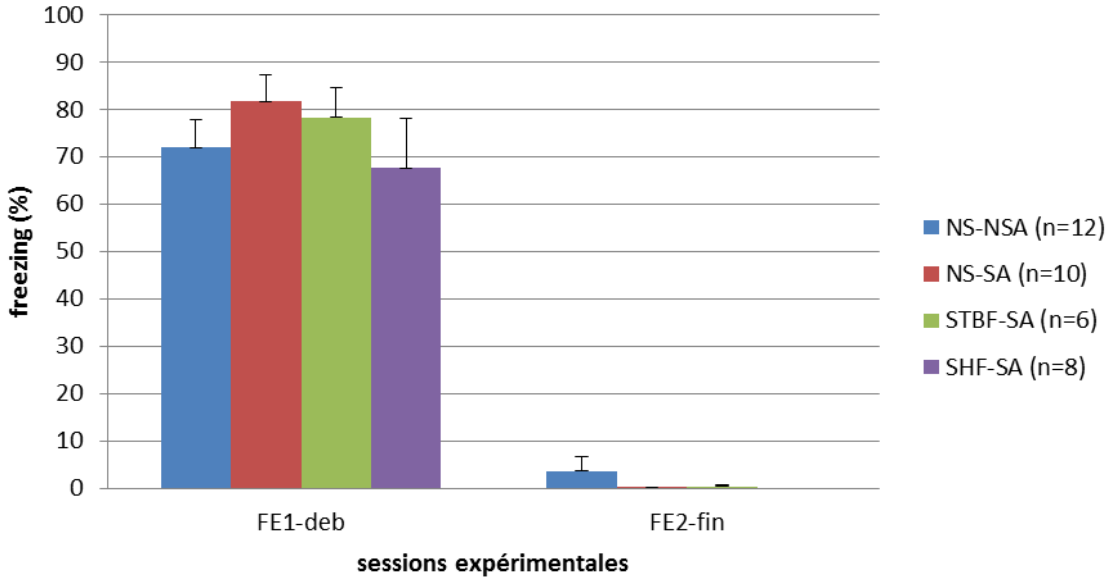


Figure 27 : Résultats de l'expérience 1.2. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. FE1d : Extinction 1 début ; FE2f : Extinction 2 fin. NS-NSA : Groupe sans stimulation et sans stress aigu ; NS-SA : Groupe sans stimulation et avec stress aigu ; STBF-SA : Groupe avec stimulation à très basse fréquence et stress aigu ; SHF-SA : Groupe avec stimulation haute fréquence et stress aigu.

Il existe un effet principal significatif du facteur session F (1, 32) = 377.48, $p < .001$. Le temps d'immobilisation des animaux est significativement plus long lors du début de la session d'extinction 1 que lors de la fin de la session d'extinction 2. Nous validons ainsi notre prérequis 2.

Afin de tester l'hypothèse principale de cette expérience, nous avons réalisé une troisième analyse. Ainsi, nous avons effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (Présentation du son) et un facteur inter sujets(groupe) sur le pourcentage d'immobilisation (ou freezing) des animaux pendant la présentation du son lors du test de rétention de l'extinction. Les résultats de cette analyse se trouvent dans le tableau 13 XX.

L'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation lors du test de rétention de l'extinction révèle un effet principal du facteur Groupe, F (3, 32) = 41.27, $p <$ .001. Afin de préciser ce résultat, nous avons effectué un test post-hoc de Fisher (cf. annexe

14). Cet effet principal est dû au groupe NS-NSA. En effet, seul le groupe NS-NSA est significativement différent des trois autres groupes, ces derniers ne différant pas significativement entre eux. Nous ne pouvons donc pas valider notre hypothèse statistique 2 : le groupe SHF-SA est significativement différent du groupe NS-NSA et le groupe SHF-SA ne diffère pas significativement du groupe STBF-SA.

Il existe un effet principal significatif du facteur Présentation du son F (4, 120) = 10.30, $p < .001$. Nous précisons ce résultat à l'aide d'un test post-hoc de Fisher (cf. Annexe 15 XXX).

Le pourcentage d'immobilisation est le plus long lors de la seconde présentation du son : il est alors significativement supérieur à celui lors des présentations 1, 4, et 5. Lors de la présentation 5 du son, le pourcentage d'immobilisation des animaux est significativement inférieur à toutes les autres présentations du son.

Il existe également une interaction significative entre le facteur Groupe et le facteur Sessions, F (12, 128) = 3.68, $p < .001$. Plus précisément, le test post-hoc de Fisher met en évidence des différences significatives de pourcentage d'immobilisation entre les groupes uniquement pour le groupe NS-NSA lors de toutes les présentations du son pendant le test de rétention de l'extinction comparativement aux autres groupes sauf lors de la présentation 5, où le pourcentage d'immobilisation n'est pas significativement différent de celui du groupe NS-AS. Le tableau des résultats du test post-hoc se trouve en annexe 16. Soulignons que les groupes avec la procédure de SA ne diffèrent pas significativement entre eux.

Les données relatives au pourcentage d'immobilisation pendant les différentes sessions sont regroupées dans le tableau Tableau 6.

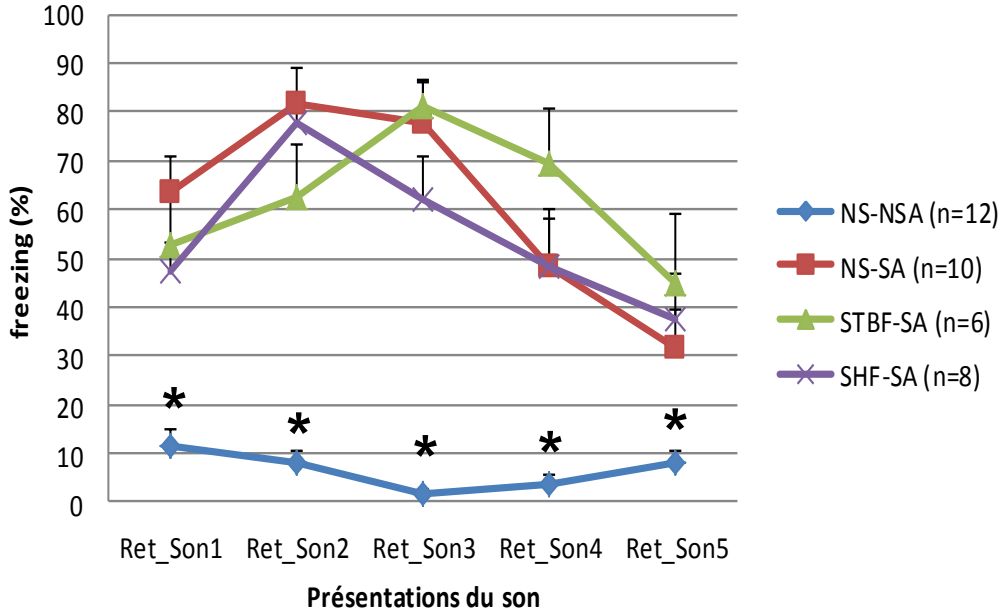


Figure 28 : Résultats de l'expérience 1.2. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les présentations du son lors du test de rétention (Ret). Les barres d'erreur représentent l'écart-type. * : différence significative à $p < .05$. NS-NSA : Groupe sans stimulation et sans stress aigu ; NS-SA : Groupe sans stimulation et avec stress aigu ; STBF-SA : Groupe avec stimulation à très basse fréquence et stress aigu ; SHF-SA : Groupe avec stimulation à haute fréquence et stress aigu.

Tableau 7 : Moyennes et écarts-types (ET) des pourcentages d'immobilisation pour l'expérience 1.2.

Groupe / Session	NAS (n = 12)		AS (n = 10)		vLFS+AS (n = 6)		TS+AS (n = 8)		tous (n=34)	
	m	ET	m	ET	m	ET	m	ET	m	ET
Extinction1-début	71.87	(26.46)	81.62	(24.91)	78.33	(18.68)	67.63	(34.32)	74.86	(6.30)
Extinction2-fin	3.63	(10.20)	0.12	(0.85)	0.30	(1.64)	0.00	(0.00)	1.01	(1.75)
Rétention	6.63	(8.72)	60.56	(31.50)	62.07	(28.37)	54.63	(26.95)	45.97	(26.42)

6.3.3.4 Discussion de l'expérience 1.2

6.3.3.4.1 Retour de la peur éteinte

Nous avons dans cette expérience reproduit les résultats de notre expérience préliminaire 2. En validant notre prérequis 1, nous nous sommes assurés d'induire le retour de la peur par un stress aigu (SA) quelques heures avant le test de rappel de l'extinction. Cette méthode d'induction du retour de la peur permet, comme celle utilisée dans l'expérience 1.1 de cette étude, de mettre en avant le rôle d'un stress survenant après l'extinction dans le retour de la peur. Cette méthode d'induction du retour de la peur est loin d'être la seule. Il a également été démontré qu'un stress chronique avant même le conditionnement pouvait entrainer un retour de la peur sans affecter l'acquisition de l'extinction (Garcia, Spennato, Nilsson-Todd, Moreau, & Deschaux, 2008; Miracle, Brace, Huyck, Singler, & Wellman, 2006). Ces deux méthodes d'induction du retour de la peur, comme le recouvrement spontané (Herry & Garcia, 2002; Milad & Quirk, 2002; Vidal-Gonzalez, Vidal-Gonzalez, Rauch, & Quirk, 2006) ou le renouvellement (Kim & Richardson, 2009), peuvent être considérées comme des modélisations de la rechute psychotraumatique chez l'humain. Provoquer expérimentalement le retour de la peur, en permettant d'en définir les facteurs, peut contribuer à définir quels sont les traitements qui permettront de le prévenir.

6.3.3.4.2 Prévention du retour de la peur : rôle de la stimulation tétanique

Nous n'avons pas pu valider notre hypothèse sur l'effet préventif de la stimulation à haute fréquence du CPFvm sur le retour de la peur induit par un stress aigu de nature différente de celui induit par le conditionnement. En effet, la fréquence de stimulation du CPFvm n'a pas entrainé les modifications comportementales escomptées de diminution du pourcentage d'immobilisation pendant les présentations du stimulus sonore. Il semblerait donc que le stress aigu induit par un séjour de 30 minutes sur une plateforme surélevée ait un effet plus important que celui induit par la procédure de sub-conditionnement. En effet, en comparant nos résultats pour valider les prérequis de cette étude, on peut constater que le stress aigu induit par une peur innée a un effet plus important, sur le pourcentage d'immobilisation des animaux pendant le test de rétention de l'extinction, que celui induit par une peur initialement

apprise. Autrement dit, le groupe FC-SA a un pourcentage d'immobilisation plus long lors du test de rétention que le groupe FC-PSC. L'intensité du stress induit par le SA semble donc plus forte que celle induite par la PSC. Lisboa et collaborateurs (Lisboa, Stecchini, Corrêa, Guimarães, & Resstel, 2010) ont mis en évidence les différents rôles de la plasticité au sein du CPFm sur l'expression des réponses de peur selon qu'elles soient innée ou acquise. Ainsi, l'anxiété liée à un stimulus inné semble pouvoir être inhibée alors que l'anxiété due à un apprentissage semble pouvoir être facilitée. Les auteurs proposent que ces différences soient liées aux différentes projections du CPFm. Considérant l'étude de Lisboa et collaborateurs (2010), nous pouvons imaginer que cette distinction inné-appris ait également un rôle dans l'altération de la mémoire de l'extinction.

De plus, les études utilisant la plateforme surélevée ont montré que ce stress aigu entraine des modifications de plasticité synaptique au niveau préfrontal. Plus précisément, ce protocole semble pouvoir faciliter la dépression à long terme (Rocher, 2004) et également bloquer l'induction de la potentialisation à long terme (Maroun & Richter-Levin, 2003). Rappelons que les mécanismes physiologiques sous-tendant la dépression à long terme sont les mêmes que ceux sous-tendant la dépotentialisation. Dans notre protocole, la SHF du CPFvm a lieu deux jours avant la procédure de stress aigu, permettant ainsi à la potentialisation à long terme de se mettre en place. Pour autant, nous ne pouvons pas exclure que la procédure de SA ait eu un effet sur la potentialisation induite par la stimulation à haute fréquence, se traduisant par une dépotentialisation, annulant ainsi l'effet préventif dont nous avions fait l'hypothèse. Afin de nous assurer des modifications de la plasticité synaptique du CPFvm engendrées par le protocole, il aurait été intéressant d'enregistrer l'activité cérébrale. Il serait également possible de modifier les paramètres de la stimulation à haute fréquence. D'autres auteurs ont par exemple stimulé le CPFvm à haute fréquence avec 20 trains de 150 impulsions (Sui, Wang, Ju, & Chen, 2012) alors que nous avons stimulé avec un seul train de 100 impulsions (100 Hz). Notre fréquence de stimulation a peut-être induit une potentialisation à long terme moins résistante à la dépotentialisation induite par le stress aigu que l'aurait été une potentialisation induite par ces paramètres.

Si le CPFvm projette sur l'amygdale, il est également possible que la procédure de stress aigu ait entraînée des modifications dans d'autres structures impliquées dans l'extinction de la

peur conditionnée, son expression et donc son rappel. Rappelons qu'il existe des interneurones inhibiteurs (gabaergiques) au sein de l'amygdale et que les projections excitatrices du CPFvm sur ces derniers entraînent une diminution de la peur (Quirk et al., 2003). Sachant qu'un stress peut réduire l'inhibition gabaergique dans l'amygdale (Rodríguez Manzanares, Isoardi, Carrer, & Molina, 2005), il est également possible que le stress aigu ait entrainé un effet similaire dans nos conditions expérimentales et de ce fait une facilitation du retour de la peur.

6.3.3.4.3 Conclusion

La procédure de stress aigu semble avoir des conséquences importantes sur la plasticité synaptique préfrontale qui annuleraient, dans nos conditions expérimentales, l'effet initial de la stimulation à haute fréquence de cette structure. Les circuits sous-tendant les conséquences du stress aigu seraient soit différents, soit modulés de façon plus accrue par rapport à ceux impliqués dans le stress induit par une procédure de sub-conditionnement. La stimulation à haute fréquence du CPFvm semble avoir un effet plus restreint que l'injection de fluoxétine, laquelle permet de prévenir le retour de la peur quelle que soit la méthode employée pour le provoquer (Deschaux et al., 2013). D'autres études pourront confirmer les changements de plasticité dans les différentes structures impliquées dans le retour de la peur conditionnée et leurs conséquences comportementales.

6.4 Etude 2 : Influence du cortex préfrontal ventromédian sur les conditionnements et reconditionnements classiques et opérants (Expériences 2.1, 2.2 et 2.3)

Comme nous l'avons souligné dans l'étude précédente, le cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) joue un rôle dans la prévention du retour de la peur avant une procédure de sub-conditionnement de même nature que le premier. Nous nous sommes dans cette étude interrogés sur le rôle de la stimulation à haute fréquence du CPFvm après un reconditionnement. Ainsi, nous avons mis en place trois expériences. La première met en œuvre non seulement une approche comportementale mais également électrophysiologique, permettant ainsi d'enregistrer l'activité cérébrale suite à la stimulation à haute fréquence (SHF). Ce protocole permet également d'observer si, comme pour les conditionnements contextuels ou indicé (type son/choc), la SHF n'influe pas sur un premier conditionnement dans le cadre comportemental de l'évitement passif. La deuxième et la troisième expériences mettent en œuvre une approche comportementale. Elles permettent notamment de mettre en évidence que pour que la SHF du CPFvm prévienne le retour de la peur après un second conditionnement identique au premier, il faut qu'il y ait eu extinction de ce premier conditionnement. Le matériel comportemental et les procédures pour les trois études sont similaires. Ainsi nous allons commencer par présenter ce matériel afin de ne pas avoir à y revenir pour chaque expérience de l'étude.

Cette étude devrait donc permettre de tester trois hypothèses principales :

-La potentialisation du CPFvm, induite par SHF, protège-t-elle d'un conditionnement entrainant de l'évitement passif (expérience 2.1) ?

-Peut-on prévenir les conséquences comportementales d'un protocole de reconditionnement après un premier conditionnement éteint via la SHF du CPFvm (expérience 2.2) ?

-L'extinction du premier conditionnement est-elle nécessaire afin de protéger du retour de la peur ? (expérience 2.3)

Pour cette étude, nous allons présenter ces expériences de façon séparée en précisant à chaque fois leur méthodologie propre ainsi que leurs résultats. La discussion des résultats de cette seconde étude se trouve à la fin de cette section.

Les expériences 2.2 et 2.3 ont été réalisées pendant que nous participions à la formation d'un étudiant de Master 1 Science de la vie et de la santé puis d'une étudiante de BTS, en collaboration avec René Garcia.

6.4.1 Matériel pour l'étude 2

Le matériel pour cette expérience se compose de deux postes expérimentaux : un premier utilisé pour les procédures électrophysiologiques et un second pour les procédures comportementales.

Le premier poste expérimental a été décrit dans la section Matériel de la méthodologie générale (cf. 6.2.2). Dans cette étude 2, ce poste servira uniquement pour les procédures électrophysiologiques d'habituation, de stimulation et d'enregistrement électrophysiologique. Seules les cages rondes transparentes sont entreposées dans le poste expérimental. A la différence de leur usage pendant l'étude 1, le plancher des cages est recouvert de sciure. Entre chaque passage d'animaux, les défécations sont retirées manuellement par l'expérimentateur. Ce contexte expérimental est appelé dans ces expériences Contexte A. Seule une lumière rouge est allumée dans la pièce.

Le second poste est un labyrinthe en Y modifié permettant la mise en place de la procédure comportementale d'évitement passif (cf.

Figure 29).

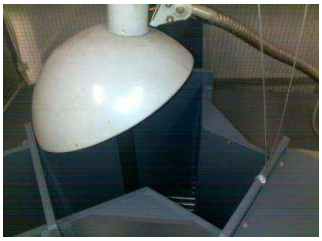
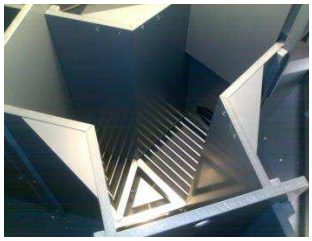
A  B  C

Figure 29 : labyrinthe en Y modifié. A : vue du centre du labyrinthe non éclairé avec accès au bras fermé ; B : vue du centre du labyrinthe éclairé avec la trappe d'accès au bras sombre ouverte ; C : vue d'ensemble du matériel comportemental avec la trappe d'accès au bras obscur en train de se refermer.

Le labyrinthe est composé d'une partie centrale et de trois bras. Le sol du labyrinthe est composé d'une grille en acier inoxydable. Chaque barreau de la grille, de 0.5 cm de diamètre, est espacé des autres d'1.5 cm. La grille est reliée à un générateur, permettant l'envoi de chocs électriques déclenchés par un stimulateur (Master 8, Jérusalem, Israël). Les contours sont composés de plastique gris d'une hauteur de 30 cm. Les bras forment un angle de 120° et se rejoignent au centre. Les bras mesurent 50 cm de long et 12 cm de large. Chaque bras est séparé du centre par une trappe, en plastique gris, localisée à 12.5 cm du centre du labyrinthe.

Le centre du labyrinthe est le secteur où l'animal est toujours déposé (cf.

Figure 29, A). Une lampe de 75 Watt est positionnée à 20 cm au-dessus du centre du labyrinthe. L'expérimentateur peut éteindre et allumer cette lampe à distance.

Seul un des bras est utilisé lors de la procédure comportementale. Il est considéré comme le compartiment obscur, dans lequel les chocs électriques aux pattes seront délivrés. Pour permettre l'accès de l'animal à ce compartiment, l'expérimentateur doit ouvrir la trappe centrale correspondant à distance via un système de câbles et de poulies. Une fois cette trappe soulevée, l'entrée dans le compartiment des chocs se fait par un trou circulaire de 7 cm de diamètre situé à 1.5 cm du sol et à 2.5 cm des murs latéraux. Ce trou a été fait dans une « porte » de plexiglass gris de 12 cm de large et 30 cm de haut, qui se trouve juste derrière la trappe et à 40 cm du fond du bras. Ce bras est obscur car fermé sur le dessus par un couvercle muni d'une caméra infrarouge nous permettant de contrôler et mesurer les différents comportements des animaux.

6.4.2 Expérience 2.1 : impact de la stimulation à haute fréquence du CPFvm sur un conditionnement opérant et classique

6.4.2.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles

Dans cette première expérience, nous cherchons principalement à étudier les conséquences électrophysiologiques de la stimulation à haute fréquence (SHF) du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) en lien avec ses conséquences comportementales, lorsqu'elle a lieu après un conditionnement. Nous avons donc élaboré un protocole permettant d'évaluer l'impact d'un conditionnement de peur dans un protocole d'évitement passif. Par ailleurs, le septum latéral est une des sorties du CPFvm (Vertes, 2004) également identifiée comme une zone d'inhibition de la peur (Thomas, Strickland, Yadin, & Burock, 2005). Nous avons donc implanté les animaux avec des électrodes d'enregistrement au niveau du septum latéral (SL), de façon à nous assurer de la potentialisation induite par la SHF du CPFvm. Ainsi, nous avons testé les hypothèses relatives aux prérequis suivants :

- l'acquisition du conditionnement a-t-elle lieu ?
- la SHF du CPFvm entraine-t-elle une potentialisation de la voie CPFvm-SL ?

Puis nous avons testé la principale hypothèse de cette expérience:

- la SHF du CPFvm, entrainant une potentialisation de la voie CPFvm-SL, a-t-elle des conséquences comportementales sur la peur conditionnée dans un protocole d'évitement passif ?

6.4.2.2 Méthode spécifique à l'expérience 2.1

6.4.2.2.1 Groupes expérimentaux

Les animaux ont été répartis dans quatre groupes en croisant les facteurs Conditionnement et Stimulation :

- « avec le conditionnement» et « avec stimulation » : **FC-HFS** (n = 20)

- « sans le conditionnement» et « avec stimulation » : **NFC-HFS** (n = 10)
- «avec le conditionnement» et « sans stimulation SHF » : **FC-NHFS** (n = 20)
- « sans le conditionnement» et « sans stimulation » : **NFC-NHFS** (n = 10)

6.4.2.2.2 Chirurgie

Tous les animaux de l'expérience 2.1 ont été implantés bilatéralement dans le cortex préfrontal médian et avec une électrode d'enregistrement dans le Septum latéral du même hémisphère suivant la procédure décrite dans la section chirurgie (cf. 6.2.3.1).

Le recueil des données électrophysiologiques a lieu pendant la chirurgie et deux heures plus tard via l'oscilloscope afin de nous assurer de la stabilité du signal électrophysiologique.

6.4.2.2.3 Procédures comportementales spécifiques à l'expérience 2.1

Dans cette expérience, nous avons mis en place un protocole qui se compose de quatre étapes. Il s'agit de l'habituation, du conditionnement, de la stimulation cérébrale et de l'extinction.

- **L'habituation (J1-J2a-b)**

Pendant cette session expérimentale il s'agit de placer les animaux 10 minutes le matin du premier jour dans le contexte A (cf. 6.2.2). Le deuxième jour, les animaux sont de nouveau transportés dans le contexte A pour 10 minutes. Cette fois ci, les animaux sont « branchés » aux câbles qu'ils soient de stimulation ou d'enregistrement. Cette phase d'habituation est répétée l'après-midi.

- **Le conditionnement (J3)**

Lors de cette session, les animaux passent individuellement dans la pièce expérimentale où se trouve le labyrinthe en Y modifié. Cette session expérimentale se divise en trois phases : une exploration libre, l'ouverture de la porte et la fermeture de la porte.

Ainsi, dans un premier temps, le rat est déposé au centre du labyrinthe en Y. L'accès aux trois branches est fermé. L'animal reste une minute, libre d'explorer cette partie centrale.

Dès la minute passée, une forte lumière s'allume au-dessus de la zone centrale du labyrinthe. Simultanément, l'accès à un des bras du labyrinthe s'ouvre. La trappe reste ouverte jusqu'à ce que l'animal décide d'entrer dans le compartiment obscur dans la limite de 10 minutes. A ce moment, nous mesurons la latence pour la session pré-conditionnement 1 (PréC1).

Dès que l'animal entre dans le compartiment obscur, la trappe se referme. L'animal est alors libre d'explorer ce compartiment pendant deux minutes, pendant lesquelles nous mesurons son pourcentage d'immobilisation (PréC1). Ces deux minutes écoulées, l'animal reçoit un choc électrique aux pattes d'une intensité de 1mA pendant cinq secondes. L'animal restera encore deux minutes dans ce compartiment obscur, laps de temps pendant lequel nous mesurons son pourcentage d'immobilisation (post-conditionnement 1 : postC1) puis sera remis dans la boite de transport afin de regagner l'animalerie et enfin sa cage.

- **La stimulation cérébrale (J4a)**

Le poste expérimental utilisé pour la stimulation et l'enregistrement est le même que celui lors de l'habituation (contexte A). Les animaux sont branchés aux câbles de stimulation et laissés libres de leurs mouvements. Au bout de cinq minutes, l'expérimentateur déclenche la stimulation en fonction du groupe des animaux (HFS vs STBF vs NS). Tous les animaux restent dans le contexte pendant environ 40 minutes.

- **Rétention du conditionnement (J4b)**

La phase de test du conditionnement est quasi identique à la phase de conditionnement à l'exception qu'aucun choc n'est délivré et que le temps que l'animal passe dans le compartiment obscur est de 10 minutes. De plus, si après 10 minutes l'animal n'est pas rentré de lui-même dans le compartiment obscur, l'expérimentateur l'y place.

6.4.2.2.4 Méthodologie et hypothèses statistiques

Les analyses de variance (ANOVA) sont effectuées sur les variables dépendantes à l'aide du logiciel « Statistica » en fonction des plan expérimentaux. Des comparaisons planifiées et des tests post-hoc (LSD de Fisher) sont également effectués.

6.4.2.2.4.1 Hypothèses statistiques pour les prérequis

Prérequis 1 : *Acquisition du conditionnement*

Hypothèse statistique comportementale : chaque variable dépendante comportementale est significativement plus élevée après le conditionnement qu'avant.

Prérequis 2 : *La SHF du CPFvm entraine une potentialisation de la voie CPFvm-SL*

Hypothèse statistique électrophysiologique : l'amplitude du potentiel de champ est significativement plus importante après la SHF qu'avant.

6.4.2.2.4.2 Hypothèses statistiques pour l'expérience 2.1

Hypothèse opérationnelle : *Absence de conséquences comportementale de la SHF du CPFvm sur le conditionnement.*

Il s'agit de tester l'absence de différence comportementale et électrophysiologiques entre les groupes ayant reçu la SHF du CPFvm et ceux ne l'ayant pas reçu. Les études dans notre

domaine de recherche conduisent régulièrement les chercheurs à tester l'hypothèse d'un retour à la normale après l'administration d'un traitement par exemple. C'est ce que nous faisons ici en émettant cette hypothèse. S'il n'existe pas de différence significative entre les conditions, nous pourrons alors conserver l'hypothèse nulle. Cette hypothèse peut être testée de différentes manières sur le plan statistique.

Hypothèse statistique 1 : Les animaux conditionnés ayant reçu la SHF du CPFvm ne présentent pas de différence en termes de temps d'immobilisation et de temps de latence avec les animaux conditionnés sans la SHF.

Hypothèse statistique 2 : Le conditionnement n'entraîne pas de modification de l'amplitude de la voie CPFvm-SL.

Plan d'analyse:

Il s'agit de tester les prérequis relatifs au fonctionnement de la SHF et à l'acquisition du conditionnement mais également notre hypothèse opérationnelle.

Les variables indépendantes sont :

- La Session Expérimentale : SE {avant le conditionnement (PréC1) vs après le conditionnement (postC1)}, $\underline{S}*SE_2$
- La Fréquence de Stimulation cérébrale : FS {SHF vs NSHF}, $\underline{S} < FS_2 >$
- Le Conditionnement : FC[1] {FC vs NFC}, $\underline{S} < FC_2 >$

Les variables dépendantes sont :

- VD1 : l'amplitude moyenne (de 20 à 40 signaux clairement définis et enregistrés) de la réponse de la voie CPFvm-SL (mV).

[1] Pour Fear Conditioning : conditionnement de la peur en français.

- VD2 : le temps de latence (sec) que met l'animal pour entrer dans le compartiment sombre à partir du moment où la lumière s'allume et la trappe s'ouvre.

- VD3 : le temps d'immobilisation (%). Le pourcentage d'immobilisation est calculé en faisant le rapport entre le temps d'immobilisation (secondes) sur le temps total passé dans le compartiment sombre. Il est calculé pour chaque minute d'exposition.

Plan d'expérience : $\underline{S} < FS_2 * FC_2 > * SE_2$

6.4.2.3 Résultats

Nous présentons les résultats pour chaque variable dépendante de façon séparée.

6.4.2.3.1 Analyse de l'amplitude de la réponse évoquée dans le SL par la stimulation du CPFvm

Nous commencerons par exposer les résultats de l'analyse sur la VD1 : l'amplitude de la réponse de la voie CPF-SL. Notons qu'il n'a pas toujours été possible de vérifier les lieux d'implantations des électrodes, et qu'il est arrivé que le signal électrophysiologique ne soit pas retrouvé après la stimulation à haute fréquence. Nous avons conservé pour cette analyse les données des animaux pour lesquels nous avons pu effectuer des vérifications histologiques et ceux pour lesquels nous avions suffisamment d'enregistrements. Les répartitions par groupe sont alors les suivantes : FC-SHF (n = 14) ; NFC-SHF (n=8) ; FC-NHFS (n = 13) ; NFC-NHFS (n = 9).

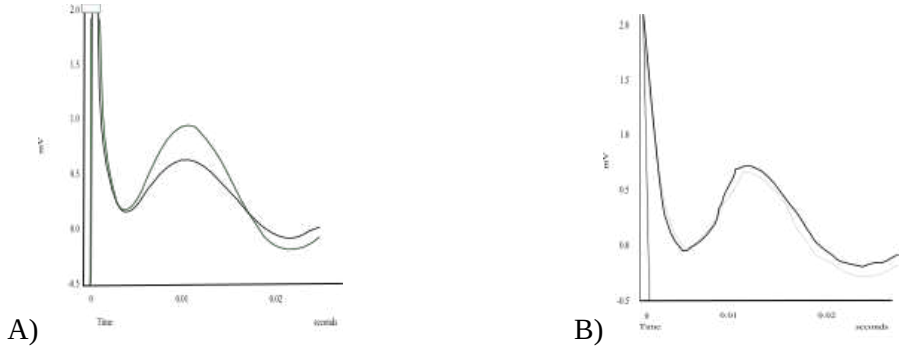


Figure 30: représentation graphique des réponses évoquées dans la voie CPFvm-SL. A) Différence d'amplitude entre le signal avant (noir) et après la SHF (vert) ; B) Similarité de la réponse électrophysiologique entre avant (noir) et après (gris) une non stimulation.

Nous avons donc, conformément à notre plan d'analyse effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (FS et FC). L'ensemble des données relatives à l'amplitude du signal évoqué de la voie CPFvm-SL sont regroupées en Annexe 17 XXX. Les signaux récoltés sont illustrés par la figure 32.

L'ANOVA à mesure répétée sur l'amplitude de la réponse évoquée révèle une interaction significative entre les facteurs FC et FS, F (1, 38) = 5.97, $p < .05$. Les comparaisons planifiées nous permettent de préciser ce résultat. Ainsi, les animaux ayant reçu la stimulation à haute fréquence (FC-SHF et NFC-SHF) ont une amplitude significativement plus importante après la stimulation qu'avant F (1, 38) = 10.63, $p < .01$. Nous validons donc notre hypothèse statistique pour le *prérequis 2*. Les comparaisons planifiées permettent également de valider notre *hypothèse statistique 2* : il n'y a pas de différence significative entre l'amplitude du signal pour les animaux du groupe FC-NHFS et ceux du groupe NFC-NHFS, F (1, 38) <1, *ns*.

6.4.2.3.2 Analyse du temps de latence (sec)

Nous avons, conformément à notre plan d'analyse effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (FS et FC). Les résultats de cette analyse, relative au temps de latence des animaux, sont regroupés en annexe 18. Pour cette analyse, l'effectif des groupes est différent de celui de l'analyse pour la VD1. En effet, les animaux ayant perdu le signal électrophysiologique ne perdent pas leur temps de latence. Par

ailleurs, nous avons exclu des analyses un animal ayant un temps de latence supérieur à la moyenne plus de neuf fois l'écart-type de la distribution dès la première mesure de latence. Ainsi pour cette VD2, nous avons effectué les analyses sur 45 animaux.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence permet de valider notre *hypothèse statistique 1* : parmi les animaux conditionnés (FC-HFS et FC-NHFS), nous n'avons pas objectivé d'effet principal significatif du facteur FS. De plus, il n'existe pas d'effet d'interaction significatif avec ce facteur.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle un effet principal du facteur Session Expérimentale, F (1, 51) = 6.42, $p < .05$. Les animaux mettent significativement plus de temps pour retourner dans le compartiment obscur lors de la seconde mesure de latence (avant le conditionnement : préC1) que lors de la première (après le conditionnement : postC1).

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle un effet principal du facteur FC, F (1, 51) = 5.67, $p < .05$. Les animaux des groupes FC (FC-SHF et FC-NSHF) mettent en moyenne plus de temps pour aller dans le compartiment obscur que les animaux des groupes NFC (NFC-SHF et NFC-NSHF). Les moyennes et les écarts–types des temps de latence en fonction du conditionnement et de la session se trouvent dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Moyenne et écarts-types des temps de latence des groupes FC (FC-SHF et FC-NSHF) et des groupes NFC (NFC-SHF et NFC-NSHF) en fonction de la session. PréC1 : mesure avant le conditionnement; postC1 : mesure après le conditionnement.

	PréC1		**preC2**	
	m	ET	m	ET
FC (n=36)	22	14	140	197
NFC (n=18)	25	12	21	14

Il existe une interaction significative entre les facteurs FC et Session, F (1, 51) = 7.33, p < .01 (cf. Figure 31). Nous effectuons des comparaisons planifiées pour préciser ce résultat. Lors de la première session, il n'existe pas de différence significative entre les groupes qui vont recevoir le conditionnement (FC-HFS et FC-NHFS) et les groupes qui ne vont pas être choqués (NFC-HFS et NFC-NHFS), F (1, 51) = 1.10, *ns*. Par contre, lors de la seconde session, il existe une différence significative entre ces mêmes groupes, F (1, 51) = 6.48, p = .01. Plus précisément, les animaux avec le conditionnement ont un temps de latence significativement plus long que les animaux sans le conditionnement lors de la seconde session. Enfin, il existe une différence significative entre les temps de latence des groupes FC lors de la première session comparativement à ceux de la seconde, F (1, 51) = 19.88, p < .001 alors que la comparaison des temps de latence pour les groupes NFC ne met pas en évidence de différence significative. Ces résultats vont dans le sens de notre *prérequis 1* : l'acquisition du conditionnement pour les groupes FC (η^2 = .28).

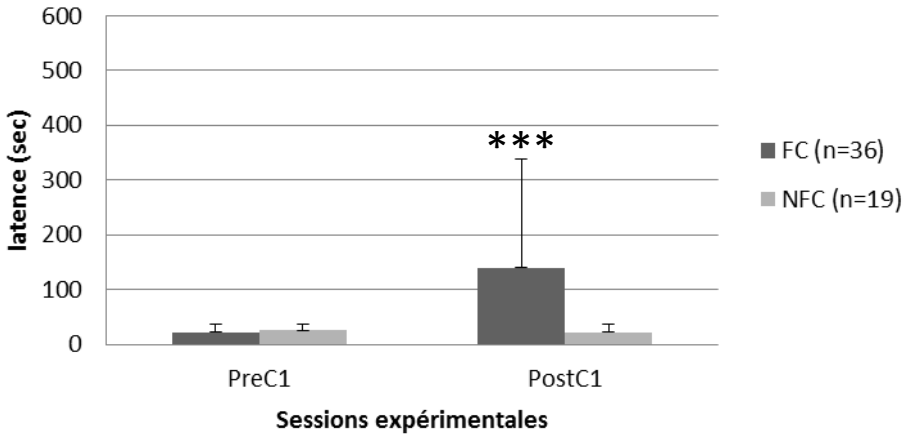


Figure 31 : Résultats de l'expérience 2.1. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. *** : différence significative à p < .001. PreC1 : session avant conditionnement ; PostC1 : session après conditionnement. FC : Groupe avec conditionnement ; NFC : Groupe sans conditionnement.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence ne révèle ni d'effet principal, ni d'interaction significative avec le facteur F. Ces résultats nous permettent *de valider notre hypothèse statistique 1* : la stimulation à haute fréquence du CPFvm ne semble pas influer sur le temps de latence lié au conditionnement de la peur.

Cependant, l'observation plus précise des données permet de mettre en valeur l'important écart-type de la distribution des scores de latence des groupes FC (cf. Tableau 8). Nous avons alors observé la distribution des données pour cette mesure et décidé de scinder ces données en deux : les animaux dont le temps de latence en PostC1 est similaire à celui de PréC1 et ceux dont le score diffère. Pour ce faire, nous avons constitué un seul groupe d'animaux avec toutes les données de latence lors de la session PréC1 que nous considérons comme score de latence initial de référence. A ce moment-là, tous les animaux ont vécu exactement la même chose, c'est-à-dire qu'ils ont suivi le même protocole expérimental. Ainsi, nous appellerons cette valeur « latence initiale » : latini. Cette valeur est la moyenne de toutes les latences des 39 animaux à l'expérience lors de la première session (PréC1). Pour cette valeur, nous avons également calculé un écart-type, toujours pendant PréC1.

Dès lors, afin de subdiviser les animaux en fonction de leur réponse comportementale de latence, nous nous sommes basés sur la valeur latini et son écart-type pour déterminer un seuil (la moyenne plus deux fois l'écart-type) qui nous permettra de créer des sous-groupes parmi les animaux ayant reçu le conditionnement après que ce dernier ait eu lieu. Ces valeurs-seuil sont dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Mesure de latence initiale de référence, son écart-type (ET) et la valeur seuil : moyenne + 2 fois l'ET (m+2ET).

latini	m	23
	ET	13
	m+2ET	49

C'est ainsi que les animaux des groupes FC ayant un score lors de la seconde session (PostC1) supérieur à 49 secondes, sont classés dans le sous-groupe que nous appelons « faible

Apprentissage de l'Evitement » ou fAE. Les animaux ayant un temps de latence supérieur à 49 secondes sont classés dans le sous-groupe « Fort Apprentissage de l'Evitement » ou FAE. Le groupe FC-SHF se subdivise donc en FC-fAE-SHF (n = 10) et en FC-FAE-SHF (n = 7) et le groupe FC-NSHF en FC-fAE-NSHF (n = 11) et en FC-FAE-NSHF (n = 8).

Nous proposons de refaire l'analyse en fonction de cette nouvelle information afin d'étudier si la stimulation à haute fréquence du CPFvm a un effet sur le conditionnement, tant chez les animaux fAE que FAE. Ces analyses sont présentées dans la section 6.4.2.4.

6.4.2.3.3 Analyse du temps d'immobilisation (%)

Nous avons, conformément à notre plan d'analyse effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (FS et FC) sur les pourcentages d'immobilisation dans le compartiment obscur. Le récapitulatif des résultats de cette analyse se trouve en annexe 19.

L'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation révèle un effet principal du facteur Session, F (1, 51) = 27.96, $p < .001$. Les animaux ont un temps d'immobilisation significativement plus long lors de la seconde session (PostC1) que lors de la première session (PréC1).

L'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation révèle un effet principal du facteur FC, F (1, 51) = 27.65, $p < .001$. Considérant les deux sessions expérimentales, les animaux du groupe FC (FC-SHF et FC-NSHF) ont un temps d'immobilisation significativement plus long que celui des animaux du groupe NFC (NFC-SHF et NFC-NSHF). Cette différence est précisée par l'existence d'une interaction significative entre le facteur FC et le facteur Session Expérimentale, F (1, 51) = 27.66, $p < .001$ (cf. Figure 32).

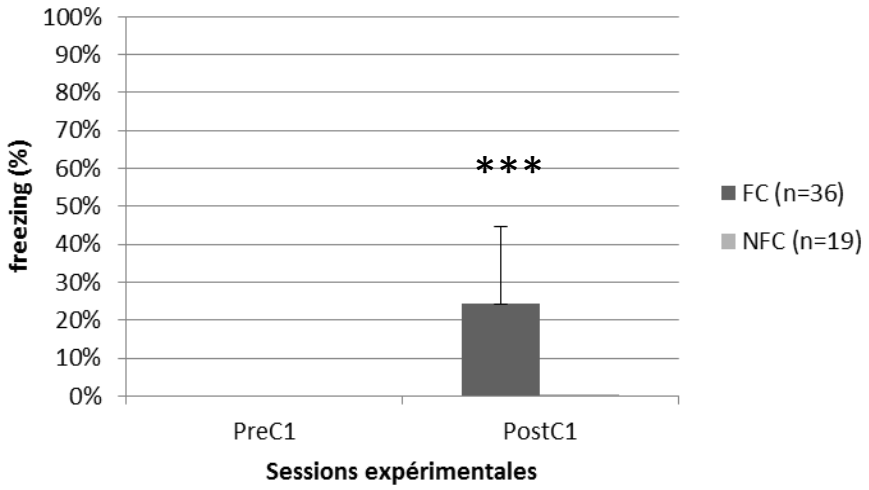


Figure 32 : Résultats de l'expérience 2.1. L'axe des ordonnées représente le pourcentage d'immobilisation (Freezing). L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. *** : différence significative à p < .001. PreC1 : session avant conditionnement ; PostC1 : session après conditionnement. FC : Groupe avec conditionnement ; NFC : Groupe sans conditionnement.

Les comparaisons planifiées permettent de *valider notre prérequis sur l'acquisition du conditionnement* : les animaux des groupes FC ont un temps d'immobilisation augmente significativement lors de la session PostC1 comparativement à celui de la session PréC1, F (1, 51) = 80.00, $p < .001$. La taille de l'effet du conditionnement chez les animaux conditionnés est importante ($\eta^2 = .61$). De plus, il existe une différence significative entre les animaux des groupes FC et ceux des groupes NFC uniquement pendant la seconde session, F (1, 51) = 27.65, $p < .001$. Les autres comparaisons planifiées ne révèlent pas d'autres différences significatives.

Nos analyses n'ont pas mis en évidence d'effets, principal ou d'interaction significatifs du facteur FS nous permettant de *valider notre hypothèse 1* (cf. Annexe 19).

6.4.2.4 Prise en compte des résultats intermédiaires et nouvelles analyses.

Nous avons constaté lors des analyses pour la variable dépendante Latence que les temps de latence après le conditionnement avaient une très grande variabilité. En neuroscience, et plus particulièrement lorsque l'on étudie le comportement animal (incluant l'humain), il n'est pas rare de voir plusieurs profils émerger. Dans les études sur l'addiction par exemple, les chercheurs distinguent les animaux « High responder[1] » des « Low responder[2] » depuis les travaux princeps de Piazza dans les années 1980. Cette distinction a permis de mettre en évidence la tendance naturelle de certains animaux à être, soit très rapidement dépendant (profil high responder), soit moins rapidement dépendant (profil low responder). Dans un autre domaine, les études ont également conduit les chercheurs à subdiviser les animaux, cette fois-ci en fonction de leur anxiété trait. Cette dernière est mesurée à partir de la réaction à la nouveauté des jeunes rats. Sandi et collaborateurs ont ainsi mis en évidence le lien entre les hormones du stress à l'âge adulte et la réaction à la nouveauté (Sandi, 2011a). Cependant, les méthodes pour subdiviser les groupes ne sont pas toujours ni clairement explicitées, ni clairement justifiées. Il est d'usage de scinder le groupe à la médiane (par exemple Nelson, Larson, & Zahniser, 2009). Cependant, il est aussi possible de prendre la médiane et de l'augmenter de 33% : les animaux dont les mesures se situent au-dessus de ce seuil sont considérés comme Fort répondant, ici néophile et non-anxieux, ceux en dessous de la médiane moins 33% comme faible répondants, c'est-à-dire néophobes et anxieux (Duclot, Hollis, Darcy, & Kabbaj, 2011; Hollis, Duclot, Gunjan, & Kabbaj, 2011). Cette méthode soulève des problèmes éthiques quant à l'utilisation d'effectifs beaucoup plus importants que nécessaire. Dans ces études, les auteurs évaluent la réaction à la nouveauté et de ce fait, n'ont pas la possibilité d'avoir des valeurs initiales sur lesquelles se baser. Dans cette étude 2, notre protocole permet de calculer un temps de latence initial (latini). C'est donc en se basant sur ce temps plus deux écarts-types que nous avons subdivisé nos groupes. Nous présentons dans cette section les analyses pour les deux variables comportementales, le nombre de données

[1] Fort répondant

[2] Faible répondant

pour la variable électrophysiologique ne permettant pas d'obtenir suffisamment d'animaux dans chaque sous-groupe pour effectuer des statistiques.

Les plans d'expériences sont les mêmes que ceux présentés dans la section Méthodologie statistique et Hypothèses statistiques (6.4.2.2.4) en remplaçant la variable FC par la variable indépendante suivante :

Apprentissage de l'Evitement : $\underline{AE_3}$ {faible apprenant (fAE) vs Fort apprenant (FAE) vs non conditionné (NFC)}, $\underline{S}*AE_3$

Le nouveau plan expérimental devient alors $\underline{S} <SHF_2 * AE_3 > * S_2$

6.4.2.4.1 Nouvelle analyse du temps de latence

Nous avons, conformément à notre plan d'analyse effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (FS et AE) sur les temps de latence pour entrer dans le compartiment obscur. L'annexe 20 représente le récapitulatif des résultats de cette analyse.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle un effet principal du facteur FS, F (1, 49) = 4.61, $p < .05$. Les animaux ayant reçu la SHF ont une latence pour rentrer dans le compartiment obscure significativement plus faible que les animaux sans modification de leur plasticité cérébrale.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle également un effet principal significatif du facteur AE, F (1, 49) = 41.71, $p < .001$. Afin de préciser ce résultat, nous avons effectué un test post-hoc LSD de Ficher qui met en évidence une différence significative entre les animaux du groupe FAE qui ont un temps de latence plus élevé que les deux autres groupes (fAE et NFC), ces derniers ne différant pas entre eux. Le tableau récapitulatif du test de Fisher se trouve en annexe 21.

De façon plus précise, l'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle l'existence d'une interaction significative entre les facteurs F et AE, F (1, 49) = 5.87, $p < .01$. Nous effectuons un test LSD de Ficher pour préciser ce résultat (cf. Annexe XXX). Ainsi, nous nous apercevons que lors de la seconde session expérimentale, seuls les animaux des groupes FAE (FAE-SHF et FAE-NSHF) ont des temps de latence significativement supérieurs à ceux des autres groupes. Toujours lors de la seconde session expérimentale, les animaux du groupe FAE-NSHF ont un temps de latence significativement supérieur à celui des animaux FAE-SHF. Les autres mesures ne diffèrent pas entre elles. Autrement dit, les animaux du groupe FAE-SHF ont un temps de latence significativement plus long que tous les autres sauf pour le groupe FAE-NSH qui présente un temps de latence significativement plus long.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle également un effet principal du facteur Session, F (1, 49) = 45.99, $p < .001$. Ainsi, le temps de latence lors de la première session est significativement plus court que celui lors de la seconde session.

Toutes les interactions avec ce facteur sont significatives. Nous proposons de rapporter directement l'existence d'une triple interaction significative entre les trois facteurs manipulés dans cette analyse, F (1, 49) = 5.18, $p < .01$ (cf. Figure 33).

Les tests post-hoc montrent que cette triple interaction est principalement due à l'effet principal du facteur AE. En effet, le temps de latence pendant la seconde session des animaux des groupes FAE (FAE-SHF et FAE-NSHF) est significativement plus long que tout autre temps de latence mesuré pendant l'expérience. De plus, et contrairement à notre hypothèse 1, la comparaison planifiée entre le groupe FAE-SHF et FAE-NSHF montre, en complément du LSD de Ficher, une différence significative de temps de latence uniquement lors de la seconde session, F (1, 49) = 14.18, $p < .001$. Autrement dit, il existe un effet du facteur SHF lors de la seconde session, qui diminue significativement le temps de latence mais uniquement pour les animaux FAE.

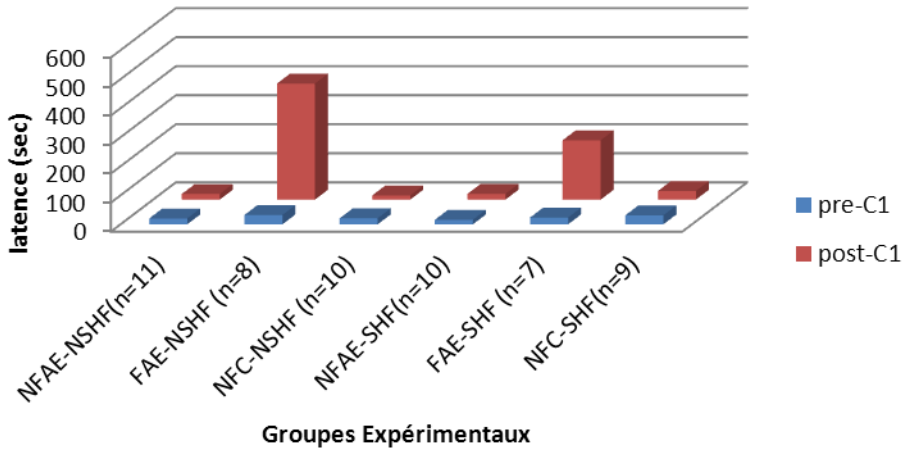


Figure 33 : Résultats de l'expérience 2.1. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les groupes expérimentaux. PreC1 : session avant conditionnement ; PostC1 : session après conditionnement. FC : Groupe avec conditionnement ; NFC : Groupe sans conditionnement ; SHF : groupe avec la stimulation à haute fréquence ; NSHF : groupe sans la stimulation à haute fréquence.

Les tests post-hoc montrent que cette triple interaction est principalement due à l'effet principal du facteur AE. En effet, le temps de latence pendant la seconde session des animaux des groupes FAE (FAE-SHF et FAE-NSHF) est significativement plus long que tout autre temps de latence mesuré pendant l'expérience. De plus, et contrairement à notre hypothèse 1, la comparaison planifiée entre le groupe FAE-SHF et FAE-NSHF montre, en complément du LSD de Ficher, une différence significative de temps de latence uniquement lors de la seconde session, F (1, 49) = 14.18, $p < .001$. Autrement dit, il existe un effet du facteur SHF lors de la seconde session, qui diminue significativement le temps de latence mais uniquement pour les animaux FAE.

6.4.2.4.2 Nouvelle analyse du pourcentage d'immobilisation

Nous avons, conformément à notre plan d'analyse effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (FS et AE) sur les pourcentages

d'immobilisation dans le compartiment obscur. L'annexe 22 présente le récapitulatif des résultats de cette analyse.

L'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation révèle un effet principal du facteur Session, F (1, 49) = 55.17, $p < .001$. Les animaux ont un temps d'immobilisation significativement plus long lors de la seconde session (PostC1) que lors de la première session (PréC1).

L'ANOVA révèle également un effet principal du facteur AE, F (1, 51) = 14.08, $p < .001$. Le test post-hoc de Fisher permet de dire que le pourcentage d'immobilisation du groupe NFC est significativement ($p < .001$) inférieur à celui des autres groupes (FAE et fAE), ces derniers ne différant pas entre eux (cf. annexe 23)

Cette différence est précisée par l'existence d'une interaction significative entre le facteur AE et le facteur Session, F (1, 51) = 27.66, $p < .001$. Nous effectuons un LSD de Ficher pour préciser ce résultat (cf. annexe 24). Nous pouvons ainsi *valider notre prérequis sur l'effet du conditionnement* : les animaux conditionnés (FAE-SHF, FAE-NSHF ; fAE-SHF, fAE-NSHF) ont un pourcentage d'immobilisation significativement plus important non seulement en comparaison avec les animaux NFC lors de la seconde session, mais également avec eux même lors de la première session. De façon intéressante, la distinction FAE et fAE ne semble pas avoir d'effet sur le pourcentage d'immobilisation des animaux. En effet, nous n'avons pas objectivé de différence lors de la seconde session entre ces deux groupes conditionnés.

Notons également que pour ce qui est du pourcentage d'immobilisation, il n'existe pas d'effet principal significatif de la SHF, ni d'effet d'interaction significatif impliquant ce facteur. Nous pouvons, pour cette variable, *valider notre hypothèse1*.

6.4.2.5 Discussion de l'expérience 2.1

Avec cette expérience, nous souhaitons nous assurer de l'absence d'impact de la stimulation à haute fréquence (SHF) du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) sur les mesures comportementales permettant de valider l'acquisition d'un conditionnement

classique ainsi que d'un conditionnement opérant. De façon inverse, nous avons également cherché si ces conditionnements entrainent une modulation de la voie entre le CPFvm et le septum latéral (SL).

Dans un premier temps, nous avons commencé par valider nos prérequis et hypothèses physiologiques : la SHF du CPFvm entraine bien une potentialisation à long terme dans une des sorties préfrontales et le conditionnement n'a pas d'impact sur ce phénomène de potentialisation. Cette première expérience nous a donc permis de nous assurer d'au moins une des conséquences physiologiques de la stimulation à haute fréquence du CPFvm en enregistrant les potentiels de champ au niveau d'une efférence préfrontale : le septum latéral. Nous avons également vérifié que le conditionnement de la peur dans un protocole d'évitement passif n'entraine pas de changement d'efficacité synaptique dans la voie CPFvm-SL. L'amygdale est considérée depuis de nombreuses années comme le centre du conditionnement de la peur (voir pour revues, Kim & Jung, 2006; Sigurdsson, Doyère, Cain, & LeDoux, 2007). On sait en effet que sa plasticité est modifiée par le conditionnement (Garcia, Paquereau, Vouimba, & Jaffard, 1998). Le cortex préfrontal est pour sa part associé à l'extinction et à son rappel (Myers & Davis, 2007). Nos données ici permettent d'argumenter dans ce sens : l'efficacité du cortex préfrontal ne semble pas être modulée par un conditionnement impliquant de l'évitement passif.

Nous avons également validé nos prérequis comportementaux : le conditionnement de la peur entraine bien une augmentation significative des valeurs des deux variables comportementales que sont le pourcentage d'immobilisation et le temps de latence. Nos résultats soulignent que l'activité préfrontale n'est pas liée au conditionnement. Notre hypothèse sur le non impact de la SHF du CPFvm sur les variables comportementales peut être conservée.

Dans un second temps, nous avons analysé de plus près les données sur les latences lors de la seconde session (après le conditionnement). Cette observation nous a conduit à distinguer deux groupes parmi les animaux conditionnés et à effectuer les analyses en prenant en compte une variable supplémentaire : l'acquisition de l'évitement (AE). D'un point de vue

comportemental, nos résultats nous ont permis de nous assurer que notre procédure de conditionnement entraîne toujours une augmentation significative du temps d'immobilisation des animaux pour les deux groupes. Pour ce qui est du temps de latence, nous avons mis en évidence que tous les animaux ne réagissent pas au conditionnement de la même façon. Certains animaux vont apprendre à éviter le compartiment du choc très vite, nous les avons appelés « Fort Apprenants de l'Evitement », alors que d'autres correspondent aux « faibles Apprenants de l'Evitement ». Avant de poursuivre la discussion des résultats liés à cette subdivision des groupes expérimentaux, nous souhaitons souligner que le comportement d'évitement, mesuré ici via le temps de latence, n'estime pas le conditionnement contextuel de la même façon que l'immobilisation conditionnée peut le faire (Gisquet-Verrier, Dutrieux, Richer, & Doyère, 1999). Il n'est donc pas si surprenant que la réaction de peur mesurée par l'immobilisation ne permette pas de distinguer les mêmes sous-groupes que la réaction de peur mesurée par le temps de latence. Notons en effet que la différence significative entre les animaux des groupes fAE et FAE pour le temps de latence n'implique pas l'existence d'une différence significative entre ces mêmes groupes pour le pourcentage d'immobilisation des animaux.

Les nouvelles analyses des données comportementales suggèrent donc des résultats différents de ceux de notre première analyse.

Concernant notre prérequis, tous les animaux ayant été conditionnés ne présentent pas un temps de latence élevé après le conditionnement (seconde session expérimentale), traduisant un effet du facteur AE sur l'impact du conditionnement. A contrario, l'effet du conditionnement est toujours présent sur la mesure pourcentage d'immobilisation. En effet, les données ne semblent pas modulées par cette distinction FAE vs fAE : les animaux ont toujours un pourcentage d'immobilisation supérieur après le conditionnement qu'avant et ce quel que soit leur groupe sur la base de la latence. Nous pouvons donc valider notre prérequis comportemental sur l'augmentation significative des variables dépendantes à la suite du conditionnement pour le pourcentage d'immobilisation (VD3). Pour ce qui est de la mesure

temps de latence (VD2), nous pouvons valider notre prérequis comportemental uniquement pour les animaux FAE.

Nous pouvons valider notre hypothèse comportementale pour le pourcentage d'immobilisation : il n'existe pas d'effet de la SHF du CPFvm sur le temps d'immobilisation des animaux conditionnés lors de la seconde session expérimentale. Conformément à nos attentes ainsi qu'à la littérature sur le conditionnement auditif et olfactif suggérant que ces derniers mettent en jeu l'amygdale et les relais sensoriels (Sevelinges, Gervais, Messaoudi, Granjon, & Mouly, 2004; Weinberger, 2011) et pas le cortex préfrontal, sa SHF n'entraine pas de modification comportementale pour l'expression de l'immobilisation. Pour ce qui est de la variable de pourcentage d'immobilisation, nous n'avons donc pas mis en évidence d'effet protecteur de la potentialisation de l'activité préfrontale. Pour ce qui est de la variable Latence, chez les animaux du groupe fAE, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la SHF, validant également notre hypothèse comportementale.

Cependant, nous ne pouvons pas valider notre hypothèse pour le groupe FAE. Les animaux FAE, ont comme attendu, une augmentation du temps de latence significative après le conditionnement. Cependant, et de façon intéressante, la SHF du CPFvm aurait un effet protecteur sur cette augmentation, laissant entrevoir un possible lien entre ce comportement de peur et l'activité préfrontale. Si tel est le cas, on peut envisager que les animaux fAE aient une activité préfrontale suffisante pour ne pas développer un temps de latence important après le conditionnement.

Ces résultats suscitent à des interrogations sur les différences entre ces deux mesures du comportement de peur que sont le pourcentage d'immobilisation et le temps de latence. D'un point de vue phylogénétique, le comportement d'immobilisation, comparativement à l'évitement, est plus archaïque, son déclenchement fait appel à des structures sous-corticales mésencéphaliques. En effet, c'est notamment le noyau central de l'amygdale, qui va, par l'intermédiaire de la substance grise périaqueducale, provoquer ce comportement défensif d'immobilisation (Medina, Repa, Mauk, & LeDoux, 2002; Vianna & Brandão, 2003). L'évitement passif, semble être pour sa part lié à des structures diencéphaliques comme la région septale, l'hypothalamus (Kaada, Rasmussen, & Kveim, 1962). Récemment, des

chercheurs ont mis en évidence, lors d'un conditionnement avec un protocole d'évitement passif, que l'amygdale et le cortex cingulaire 1 sont également mis en jeux (Huang, Shyu, Hsiao, Chen, & He, 2013). Une autre étude récente sur le conditionnement passif propose en effet que les aires sensitives, limbiques et para-limbiques soient impliquées pendant le conditionnement et son rappel (Wang et al., 2011). Or nous savons que ces dernières sont particulièrement interconnectées avec les structures plus corticales comme le CPFvm. Ainsi, il est possible que la SHF du CPFvm ait un effet sur le comportement d'évitement passif, mesuré par le temps de latence et pas sur le temps d'immobilisation. Cette possibilité n'est pas incompatible avec les résultats montrant un effet de la modulation du CPFvm sur l'activité amygdalienne et ainsi sur le pourcentage d'immobilisation (Courtin, Bienvenu, Einarsson, & Herry, 2013; Herry et al., 2008; Milad & Quirk, 2012).

6.4.3 Expériences 2.2 : impact de la SHF du CPFvm sur le reconditionnement

6.4.3.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles

Dans cette expérience, nous étudions le rôle de la stimulation à haute fréquence (SHF) du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) après un reconditionnement. En effet, il a été récemment démontré que l'activation du CPFm facilite la poursuite de l'extinction de la peur dans un protocole de conditionnement auditif (Chang & Maren, 2011), laissant penser que pour que l'extinction se fasse, plusieurs sessions d'extinction successives sont nécessaires. Nous avons donc mis en place un protocole où les animaux sont conditionnés puis éteignent leur peur à deux reprises puis sont de nouveaux conditionnés. C'est la question de l'aspect préventif de la SHF du CPFvm après un reconditionnement qui est posée dans cette expérience. Comme pour les expériences précédentes, afin d'analyser les résultats lors de la dernière session comportementale, nous avons dû nous assurer de prérequis :

- l'acquisition du conditionnement a-t-elle lieu ?

- l'acquisition de l'extinction a-t-elle lieu ?

Nous avons alors testé les principales hypothèses de cette expérience :

- Peut-on, comme pour l'expérience 2.1 retrouver une distinction entre des rats apprenant rapidement l'évitement et d'autres plus lents ?

- Quelles sont les conséquences comportementales d'un reconditionnement dans un protocole d'évitement passif et de conditionnement contextuel ?

- La SHF du CPFvm a-t-elle des conséquences comportementales sur l'acquisition du reconditionnement de la peur dans un protocole d'évitement passif et de conditionnement contextuel ?

- La SHF du CPFvm a-t-elle des conséquences comportementales sur la ré-extinction de la peur dans un protocole d'évitement passif et de conditionnement contextuel ?

6.4.3.2 Méthode spécifique à l'expérience 2.2

6.4.3.2.1 Groupes expérimentaux

Les animaux ont été initialement répartis dans trois groupes :

- « avec stimulation à haute fréquence du CPFm » : HFS (n = 20)
- « avec stimulation à très basse fréquence du CPFm » : STBF (n = 10)
- « sans stimulation du CPFm » : NHFS (n = 10)

6.4.3.2.2 Chirurgie

Tous les animaux de l'expérience 2.2 ont été implantés bilatéralement dans le cortex préfrontal suivant la procédure décrite dans la section chirurgie (cf. 6.2.3.1).

6.4.3.2.3 Procédures comportementales spécifiques à l'expérience 2.2

Dans cette expérience, nous avons mis en place un protocole qui se compose de six étapes ; la majorité de ces étapes sont les mêmes que les sessions de l'expérience 2.1. Il s'agit de l'habituation, du conditionnement, de l'extinction, du reconditionnement, de la stimulation cérébrale et de la ré-extinction (Cf. Figure 34).

Les différences avec le protocole de l'expérience 2.1 résident dans la répétition de la session de conditionnement, dans le déplacement temporel de la session de stimulation cérébrale et dans les sessions d'extinction et de ré-extinction.

- **Extinction et ré-extinction (J4-5 & J11-12)**

La phase d'extinction est quasi identique à la phase de conditionnement à l'exception qu'aucun choc n'est délivré et que le temps que l'animal passe dans le compartiment obscur est de 10 minutes, pendant lesquelles nous mesurons le pourcentage d'immobilisation. De

plus, si après 10 minutes l'animal n'est pas entré de lui-même dans le compartiment obscur, l'expérimentateur l'y place de façon à obtenir une extinction forcée.

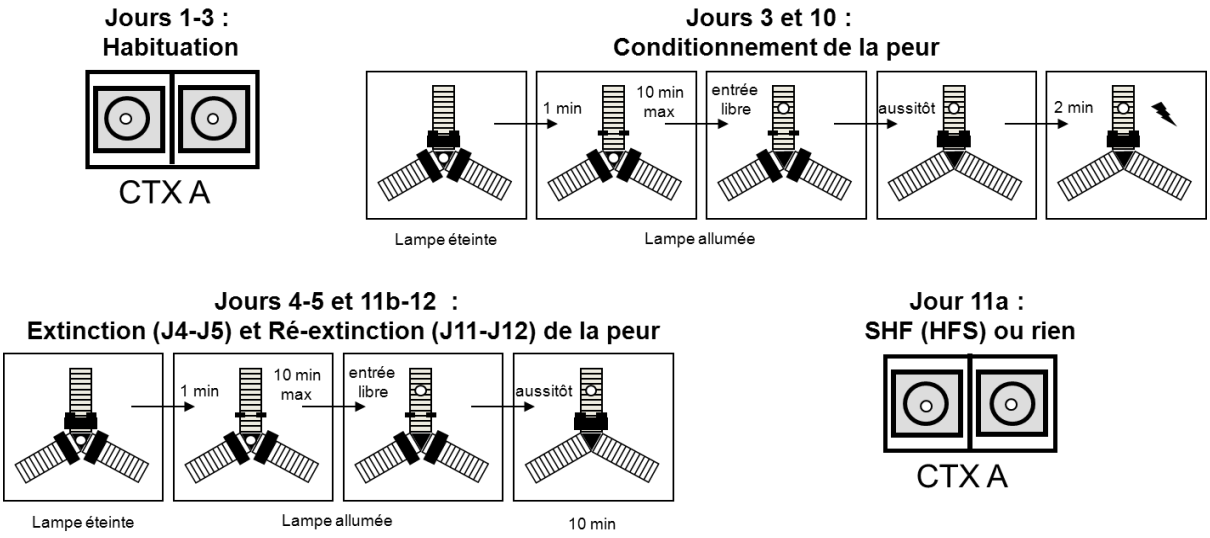


Figure 34 : Synthèse du protocole expérimental de l'expérience 2.2

6.4.3.2.4 Méthodologie et hypothèses statistiques

Les résultats font l'objet d'une analyse statistique. Bien qu'il ne soit pas d'usage, statistiquement parlant, d'émettre des hypothèses impliquant la validation de l'hypothèse nulle, c'est une pratique habituelle dans ce domaine d'étude particulier. C'est le cas notamment quand il s'agit de tester certains prérequis comportementaux. Par exemple si l'on veut vérifier que deux groupes ne se distinguent pas sur un critère donné, avant qu'une variable ne soit introduite dans le protocole. C'est également le cas lorsque l'on veut vérifier le retour à la normale d'une variable dépendante après l'effet d'une variable indépendante. C'est ce qui nous amène à favoriser, ou conserver, l'hypothèse nulle dans ce cas particulier.

6.4.3.2.4.1 Hypothèses statistiques pour les prérequis

Prérequis 1 : *Acquisition du conditionnement 1.*

Hypothèse statistique P1 : chaque variable dépendante comportementale est significativement plus importante après le conditionnement 1 qu'avant.

Prérequis 2 : *Acquisition de l'extinction.*

Hypothèse statistique P2a : chaque variable dépendante comportementale est significativement plus faible après l'extinction qu'avant.

Hypothèse statistique P2b : pour chacune des variables dépendantes, il n'existe pas de différence entre les valeurs avant le conditionnement 1 et avant le conditionnement 2.

Prérequis 3 : *Les animaux ne diffèrent pas dans leur comportement avant la session de stimulation cérébrale.*

Hypothèse statistique : il n'existe pas de différence significative entre les variables comportementales lors des sessions précédant la session de stimulation.

6.4.3.2.4.2 Hypothèses statistiques pour l'expérience 2.2

Hypothèse opérationnelle A : *il existe un effet du reconditionnement.*

Cette hypothèse opérationnelle peut être testée de différentes manières sur le plan statistique.

Hypothèse statistique A1 : les animaux sans stimulation présentent une augmentation des mesures comportementales après le reconditionnement comparativement à avant.

Hypothèse statistique A2 : chez les animaux sans stimulation, la taille de l'effet du second conditionnement est significativement plus importante que celle du premier, conditionnellement au fait que le premier conditionnement ait été acquis.

Hypothèse opérationnelle B : *La SHF du CPFm, après un reconditionnement, favorise l'expression de la mémoire de l'extinction*

Cette hypothèse opérationnelle peut être testée de différentes manières sur le plan statistique.

Hypothèse statistique B1 : les animaux avec la SHF ont des variables comportementales significativement inférieures à celles des animaux NHSF, après le reconditionnement.

Hypothèse statistique B2 : seuls les animaux avec la SHF du CPFm présentent des scores aux variables comportementales significativement plus faibles que les autres lors des deux sessions de ré-extinction, les animaux NSHF présentant une résistance à la ré-extinction.

Plan d'analyse pour valider les prérequis:

Ce plan d'analyse permet de tester les prérequis relatifs aux différentes acquisitions.

Les variables indépendantes sont :

- la Session Expérimentale : SE {avant le conditionnement (PréC1) vs après le conditionnement (PostC1) vs l'extinction 1 (E1) vs l'extinction 2 (E2)}, S * SE_4
- l'Acquisition de l'Evitement : AE {fAE vs FAE}, S < AE_2>
- la Fréquence de Stimulation : FS {SHF vs NSHF vs STBF}, S < FS_3>

Les variables dépendantes sont :

- VD1 : le temps d'immobilisation de latence (secondes) que met l'animal pour entrer dans le compartiment sombre à partir du moment où la lumière s'allume et où la trappe s'ouvre. Cette mesure est répétée 8 fois (PréC1 ; PreE1 ; PreE2 ; PostE2 ; PreC2 ; PreRE1 ; PreRE2 ; PostRE2).
- VD2 : le temps d'immobilisation (%). Le pourcentage d'immobilisation est calculé en faisant le rapport entre le temps d'immobilisation (secondes) sur le temps total

passé dans le compartiment sombre. Il est calculé pour chaque minute d'exposition puis moyenné sur deux minutes. Cette mesure est répétée 7 fois (PréC1 ; Post-C1 ; E1 ; E2 ; PostC2 ; RE1 ; RE2)

Plan d'expérience : $\underline{S} < AE_2 * FS_3 > * SE_4$

Plan d'analyse pour tester les hypothèses opérationnelles:

Les variables indépendantes sont :

- La Session Expérimentale:

pour la VD1 : SE {avant le conditionnement (PréC1) vs avant l'extinction 1 (PréE1) vs avant l'extinction 2 (PréE2) vs après l'extinction 2 (PostE2) vs après le reconditionnement (PostC2) vs avant la ré-extinction 1 (PréRE1) vs avant la ré-extinction 2 (PréRE2) vs après la ré-extinction 2 (PostRE2) }, $\underline{S}*SE_8$

pour la VD2 : SE{avant le conditionnement (PréC1) vs après le conditionnement (PostC1) pendant l'extinction 1 (E1) vs pendant l'extinction 2 (E2) vs après le reconditionnement (PostC2) vs pendant la ré-extinction 1 (RE1) vs pendant la ré-extinction 2 (RE2) }, $\underline{S}*SE_7$

- l'Acquisition de l'Evitement (ou groupe de latence) : AE {fAE vs FAE}, $\underline{S} < AE_2>$
- la Fréquence de stimulation : F {SHF vs NSHF vs STBF}, $\underline{S} < F_3>$

Les variables dépendantes sont :

- VD1 : le temps de latence (sec).
- VD2 : le temps d'immobilisation (%).

Plan d'expérience : $\underline{S} < FAE_2 * F_3 > * SE_6$

6.4.3.3 Résultats

Comme lors de l'expérience précédente, nous nous sommes basés sur le temps de latence moyen avant le conditionnement plus deux écarts-types de la distribution pour classer les animaux. Notons qu'après répartition dans les groupes fAE et FAE, le nombre d'animaux du groupe fAE – STBF est de deux. Ce chiffre n'est pas suffisant pour faire des analyses statiques. Nous avons conservé pour les analyses visant à valider les prérequis les mesures des animaux des groupes fAE-STBF et FAE-STBF. Ces mesures, n'ont pas été incluses dans l'analyse visant à tester nos hypothèses opérationnelles.

6.4.3.3.1 Temps de latence (secondes)

Afin de nous assurer que nos prérequis 1, 2 et 3 sont validés, nous avons effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (Session Expérimentale : SE) et deux facteurs inter sujets (AE et FS). Les résultats de cette analyse sont synthétisés en annexe 25.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle un effet principal du facteur AE, F (1, 30) = 59.22, $p < .001$. Comme attendu, les animaux des groupes FAE ont un temps de latence significativement plus long que les animaux des groupes fAE.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle également un effet principal du facteur Session Expérimentale, F (3, 90) = 9.98, $p < .001$. Afin de préciser ce résultat, nous avons effectué un test post-hoc LSD de Fisher qui met en évidence une différence significative entre avant le conditionnement (session PréC1) et après le conditionnement (Sessions PreE1), ce qui *valide notre prérequis sur l'acquisition du conditionnement* (η^2 = .61). Cette analyse met en évidence la différence entre après le conditionnement et après la session d'extinction : le temps de latence diminue significativement. Ce résultat nous permet de *valider notre prérequis d'acquisition de l'extinction*. Cette extinction est durable, la différence de temps de latence entre la fin de la première session de l'extinction et la fin de la seconde n'est pas significative.

De façon plus précise, l'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle une interaction significative entre les facteurs EA et SE, F (3, 90) = 10.34, $p < .001$ (cf. Figure 35). Nous effectuons un test LSD de Fisher pour préciser ce résultat : les temps de latence des animaux des groupes FAE sont toujours significativement différents de ceux des groupes fAE (sauf lors de la première session). De plus pour le groupe FAE, les temps de latence (après le conditionnement) diminuent significativement entre chaque session expérimentale. Les animaux du groupe fAE ne présentent pas de différence significative en termes de temps de latence, quelle que soit la session pendant laquelle il est mesuré.

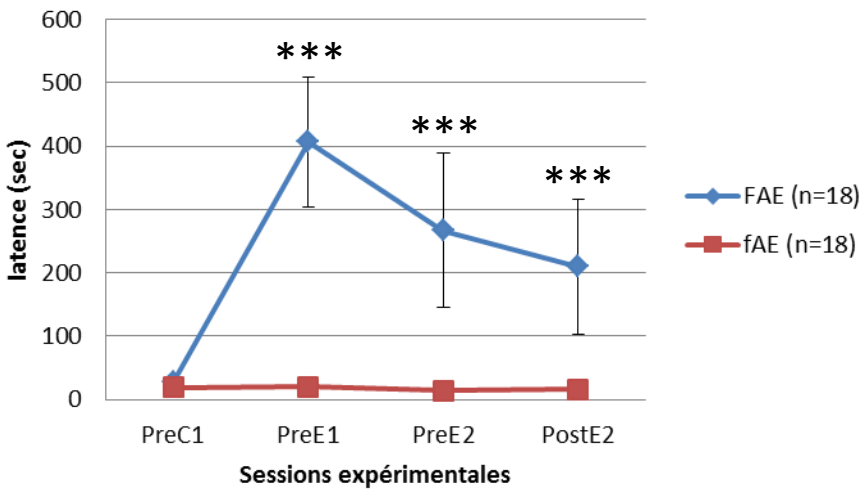


Figure 35 : Résultats de l'expérience 2.2. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. *** : différence significative à p < .001. PreC1 : Session avant conditionnement 1; PreE1 : Session avant extinction 1 ; PreE2 : Session avant conditionnement 2 ; PostE2 : Session après extinction 2. FAE : Groupe Fort Apprentissage de l'Evitement ; fAE : Groupe faible Apprentissage de l'Evitement.

Il n'existe pas d'effet principal significatif, ni d'interaction significative avec le facteur Fréquence de Stimulation. Ce résultat nous permet de *valider notre dernier prérequis 3.*

Afin de tester notre hypothèse, nous avons réalisé une seconde analyse. Ainsi, nous avons effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (AE et FS) sur le temps de latence des animaux pour entrer dans le compartiment obscur.

Les résultats de cette analyse se trouvent en annexe 26. Nous rappelons que pour cette analyse, nous n'avons pas pris en compte les animaux des groupes STBF, leur répartition en fAE et FAE ce qui n'a pas permis d'avoir des groupes d'effectifs suffisants pour effectuer une analyse sur les données.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle un effet principal du facteur AE, F (1, 24) = 74.83, $p < .001$. Conformément à nos attentes, les animaux des groupes FAE ont un temps de latence significativement plus long que les animaux fAE.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle également un effet principal du facteur Fréquence de Stimulation, F (1, 24) = 8.50, $p < .01$. Les animaux des groupes SHF ont un temps de latence significativement inférieur à celui des animaux NSHF.

Il existe un effet principal du facteur Session Expérimentale, F (7, 168) = 31.80, $p < .001$. Ainsi, le temps de latence est significativement différent selon les sessions expérimentales. Afin de préciser ce résultat, nous avons effectué des comparaisons planifiées. Comme l'ont montré les prérequis, cette analyse valide l'acquisition du premier conditionnement ($\eta^2 = .66$) et de l'extinction ($\eta^2 = .21$). En effet, le temps de latence est significativement plus long après le conditionnement qu'avant, F (1, 24) = 45.88, $p < .001$. De la même façon, il existe une différence significative entre le temps de latence après le conditionnement et à la fin de l'extinction, F (1, 24) = 6.34, $p < .05$. Notons également une différence significative entre avant le reconditionnement et après, F (1, 24) = 26.32, $p < .001$ ($\eta^2 = .52$) mais qu'il n'y a pas de différence significative entre le début de la ré-extinction et sa fin, F (1, 24) = 1.45, $p = .24$, *ns*.

Les interactions entre le facteur SE et le facteur AE, comme entre le facteur SE et le facteur FS, sont significatives (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Cependant, nous ne présentons pas ici le détail de ces interactions qui sont incluses dans la triple

interaction significative existant entre ces trois facteurs F (7, 168) = 4.00, p < .001. Cette triple interaction est représentée par la Figure 36:. Afin de préciser ce résultat et de tester nos hypothèses, nous réalisons des comparaisons planifiées.

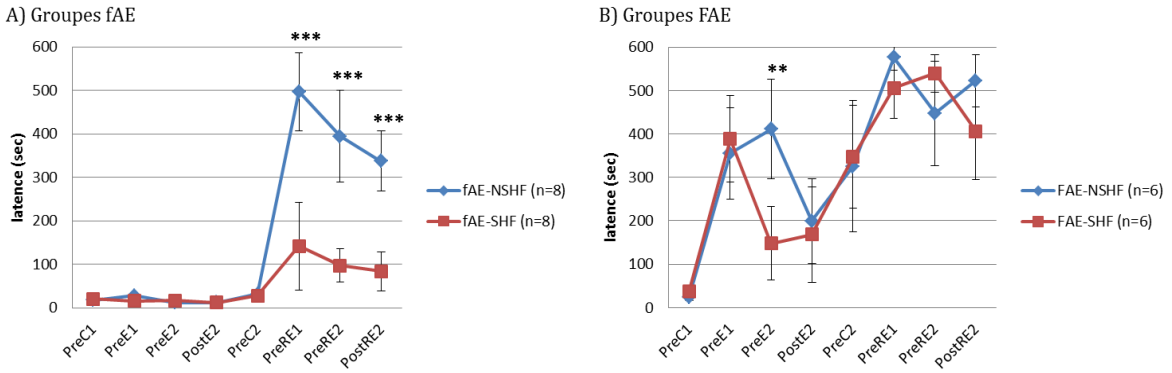


Figure 36: Résultats de l'expérience 2.2. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. *** : différence significative à p < .001. ** : différence significative à p < .01. PreC1 : Session avant conditionnement 1; PreE1 : Session avant extinction 1 ; PreE2 : Session avant conditionnement 2 ; PostE2 : Session après extinction 2 ; PreC2 : Session avant conditionnement 2 ; PreRE1 : Session avant ré-extinction ; PreRE2 : Session avant ré-extinction 2 ; PostRE2 : Session après ré-extinction 2. fAE-NSHF : Groupe faible Apprentissage de l'Evitement sans stimulation à haute fréquence ; fAE-SHF : Groupe faible Apprentissage de l'évitement avec stimulation à haute fréquence ; FAE-NSHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Evitement sans stimulation à haute fréquence ; FAE-SHF : Groupe Fort apprentissage de l'évitement avec stimulation à haute fréquence.

Précision des prérequis *:*

Lors de prérequis nous avons testé, pour les animaux FAE et fAE, l'acquisition du conditionnement, de l'extinction ainsi qu'effectué des comparaisons planifiées qui ne tenaient pas compte de la distinction SHF vs NSHF, ce facteur n'ayant pas encore été appliqué aux animaux. Nous pouvons cependant préciser ces prérequis afin d'analyser spécifiquement l'évolution des temps de latence pour chaque groupe.

Pour les animaux fAE (cf. figure 38 A), les comparaisons planifiées ne mettent en évidence aucun effet significatif ni pour le conditionnement, ni pour l'extinction, ni entre les

groupes fAE-SHF et fAE-NSHF lors des sessions précédant la session de stimulation cérébrale.

Pour les animaux FAE (cf. figure 38 B), les comparaisons planifiées mettent en évidence une augmentation du temps de latence après le conditionnement, F (1, 24) = 78.95, $p < .001$ ($\eta^2 = .77$) et une diminution du temps de latence entre la fin du conditionnement et la fin de l'extinction, F (1, 24) = 10.07, $p < .01$ ($\eta^2 = .30$). Il n'existe pas de différence significative entre les animaux du groupe FAE-SHF et FAE-NSHF avant la session de stimulation cérébrale, excepté lors de la première session d'extinction F (1, 24) = 12.26, $p < .01$.

Notons également qu'il existe une différence significative entre le temps de latence après la fin de l'extinction (PostE2) et avant le reconditionnement (PreC2) pour les animaux FAE, F (1, 24) = 6.50, $p < .05$, bien que cette analyse soit pas effectuée pour tester un prérequis ou une hypothèse.

Effet du reconditionnement (hypothèse A) :

Chez les animaux FAE-NSHF, le reconditionnement entraine une augmentation significative du temps de latence, F (1, 24) = 5.93, $p < .05$ ($\eta^2 = .20$). Chez les animaux fAE-NSHF, le reconditionnement entraine également une augmentation significative du temps de latence, F (1, 24) = 27.28, $p < .001$ ($\eta^2 = .53$). *Nous validons notre hypothèse A1* stipulant que le reconditionnement entraine une augmentation du temps de latence.

Nous ne pouvons *pas valider notre hypothèse A2*, stipulant que la taille de l'effet du reconditionnement est supérieur à la taille de l'effet du conditionnement, et ce, quel que soit le groupe d'animaux.

Notons également que nous *validons notre hypothèse A3* pour les animaux FAE-NSHF : il n'existe pas de différence significative de temps de latence entre la première et la seconde session de ré-extinction, F (1, 24) = 1.70, *ns*, ni entre la session après le reconditionnement et la seconde session de ré-extinction, F (1, 24) < 1, *ns*. Par contre, il n'est pas possible de valider *l'hypothèse A3* pour les animaux du groupe fAE-NSHF. S'il n'existe pas de différence

significative entre les deux sessions de ré-extinction, F (1, 24) = 1.33, *ns*, il existe une différence significative entre la fin du reconditionnement et la seconde session de ré-extinction, F (1, 24) = 2.39, p = .05.

Effet de la SHF du CPFm (Hypothèse B) :

Chez les animaux FAE, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la stimulation à haute fréquence du CPFm lors de la session suivant le reconditionnement, F (1, 24) < 1, *ns*, ni lors de la ré-extinction, F(1,24) <1, *ns* : les temps de latence entre les groupes FAE-SHF et FAE-NSHF ne diffèrent pas significativement.

Chez les animaux fAE, nous avons mis en évidence l'effet de la stimulation à haute fréquence du CPFm lors de la session suivant le reconditionnement (PreRE1), F (1, 24) = 19.26, p < .001 (η^2 = .45) : le temps de latence des animaux fAE-HFS est significativement inférieur à celui des animaux fAE-NSHF. De la même façon, nous avons mis en évidence un effet de la stimulation à haute fréquence lors des deux sessions de ré-extinction, F (1, 24) = 12.64, p < .01 (η^2 = .35) et F (1, 24) = 11.93, p < .01 (η^2 = .33), respectivement pour la première puis la seconde session.

Ces résultats nous permettent de *valider notre hypothèse B*, seulement pour les animaux fAE.

6.4.3.3.2 Temps d'immobilisation (%)

Afin de tester nos prérequis 1, 2 et 3, nous avons effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (AE et FS) sur les temps d'immobilisation lors des quatres premières sessions expérimentales. Les résultats de cette analyse permettant de tester l'effet du conditionnement 1, de l'extinction et l'abscence d'effet du facteur fréquence de stimulation sont synthétisés en annexe 27.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps d'immobilisation révèle un effet principal du facteur Session Expérimentale, F (3, 90) = 24.95, p < .001. Les pourcentages d'immobilisation des animaux sont donc significativement différents selon la session.

Pour préciser ce résultat, nous avons effectué des comparaisons planifiées permettant de tester nos prérequis d'acquisition du conditionnement et de l'extinction. Ainsi, il existe un effet simple du conditionnement sur le pourcentage d'immobilisation des animaux, F (1, 30) = 46.18, p < .001 (η^2 = .82) : celui-ci est significativement plus important après le conditionnement qu'avant. Nous *validons ainsi notre prérequis 1*. Nous comparons également le pourcentage d'immobilisation lors de la première et la seconde session d'extinction : le pourcentage d'immobilisation lors de la seconde session d'extinction est significativement moins important que lors de la première F (1, 30) = 10.84, p < .01, nous permettant ainsi de *valider notre prérequis 2.*

Il n'existe pas d'effet principal ou d'effet d'interaction significatif avec le facteur Fréquence de Stimulation, ce qui nous indique que tous les animaux se comportent de façon similaire et donc *valide notre prérequis 3*.

Notons qu'il n'existe pas d'effet significatif du facteur AE, sur le pourcentage d'immobilisation.

Afin de tester nos hypothèses, nous avons réalisé une seconde analyse. Ainsi, nous avons effectué une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (AE et FS) sur le pourcentage d'immobilisation des animaux. Les résultats de cette analyse se trouvent synthétisés en annexe 28. Nous rappelons que pour cette analyse nous n'avons pas pris en compte les animaux des groupes STBF, leur répartition en fAE et FAE ne permettant pas d'avoir des groupes suffisament grand pour effectuer une analyse. Rappelons également les noms et abréviations des sessions expérimentales : PréC1 : avant le conditionnement 1 ; PostC1 : après le conditionnement 1 ; E1 : pendant l'extinction 1 ; E2 : pendant l'extinction 2 ; PostC2 : après le reconditionnement ; RE1 : pendant la ré-extinction 1 ; RE2 : pendant la ré-extinction 2.

L'ANOVA à mesure répétée sur le pourcentage d'immobilisation révèle un effet principal du facteur AE, F (1, 24) = 5.65, $p < .05$. Le pourcentage d'immobilisation des animaux FAE est significativement supérieur à celui des animaux NFAE.

L'ANOVA à mesure répétée sur le pourcentage d'immobilisation révèle un effet principal du facteur Session Expérimentale, F (6, 144) = 22.14, $p < .001$.

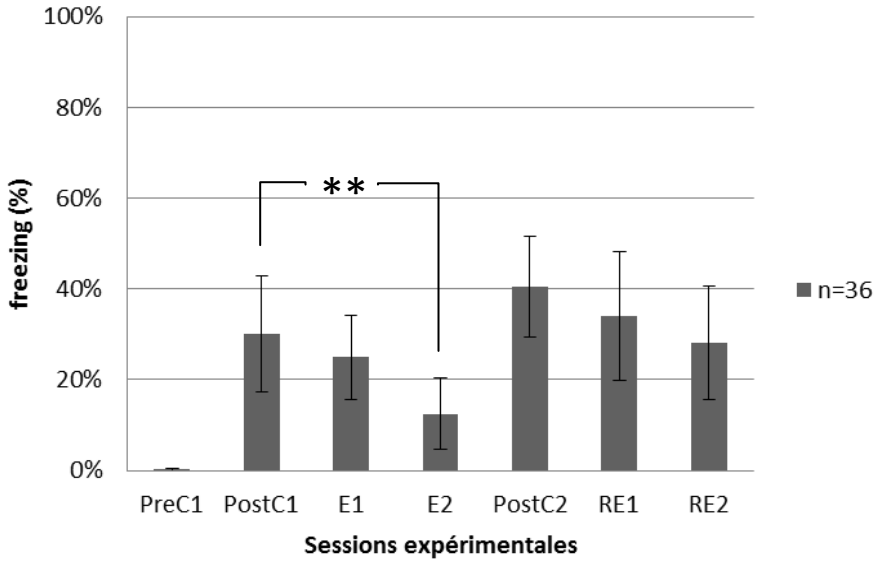


Figure 37 : Résultats de l'expérience 2.2 sur l'ensemble de l'effectif (n=36). L'axe des ordonnées représente le temps d'immobilisation en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. ** : différence significative à p < .01. PreC1 : Session avant conditionnement 1 ; PostC1 : Session après conditionnement 1 ; E1 : Extinction 1 ; E2 : Extinction 2 ; PostC2 : Session post conditionnement 2 ; RE1 : Session de ré-extinction 1 ; Session de ré-extinction 2.

Les pourcentages d'immobilisation des animaux sont significativement différents en fonction de la session (cf. Figure 37). Les comparaisons planifiées pour les quatre premières sessions révèlent, comme dans l'analyse pour tester les prérequis, une acquisition du conditionnement et de l'extinction. Il existe une différence significative entre le pourcentage d'immobilisation à la fin de l'extinction 2 (E2) et après le reconditionnement (C2), F (1, 24) = 67.12, $p < .001$, traduisant un effet du reconditionnement ($\eta^2 = .74$). La comparaison planifiée

entre la première et la seconde session de ré-extinction (RE1 vs RE2) ne permet pas d'objectiver une diminution du pourcentage d'immobilisation, F (1, 24) = 3.65, *ns*.

L'ANOVA à mesure répétée sur le pourcentage d'immobilisation révèle également un effet d'interaction significatif entre les facteurs Session Eexpérimentale et AE, F (6, 144) = 3.58, $p < .01$, et un effet d'interaction significatif entre les facteurs SE et Fréquence de Stimulation, F (6, 144) = 4.13, $p < .001$. Ces effets d'interaction ne sont pas précisés ici, car ils ne concernent pas nos hypothèses. Les tests post-hoc LSD de Fisher sont disponibles en annexe 29XXX.

Nous n'avons pas objectivé de triple interaction significative entre les facteurs SE, AE et FS, F (6, 144) < 1, *ns*, mais effectuons des comparaisons planifiées afin de nous assurer de l'acquisition de l'extinction pour chaque groupe et de tester nos hypothèses. La représentation graphique des données est en Figure 38.

Effet du reconditionnement sur le temps d'immobilisation (hypothèse A)

Chez les animaux FAE-NSHF, le reconditionnement entraine une augmentation significative du pourcentage d'immobilisation, F (1, 24) = 13.62, $p < .01$ ($\eta^2 = .63$). Chez les animaux fAE-NSHF, le reconditionnement entraine également une augmentation significative du pourcentage d'immobilisation, F (1, 24) = 16, $p < .001$ ($\eta^2 = .67$). *Nous validons notre hypothèse A1* stipulant que le reconditionnement entraine une augmentation du temps d'immobilisation.

Nous ne pouvons pas valider notre hypothèse A2, stipulant que la taille de l'effet du reconditionnement est supérieur à la taille de l'effet du conditionnement, et ce, quel que soit le groupe d'animaux.

Notons également que pour les animaux FAE-NSHF, il n'existe pas de différence significative de temps d'immobilisation pendant la première et la seconde session de ré-extinction, F (1, 24) = 1.21, *ns*. De la même façon, pour les animaux du groupe fAE-NSHF, le temps d'immobilisation ne diminue pas significativement avec la réextinction, F (1, 24) < 1, *ns*.

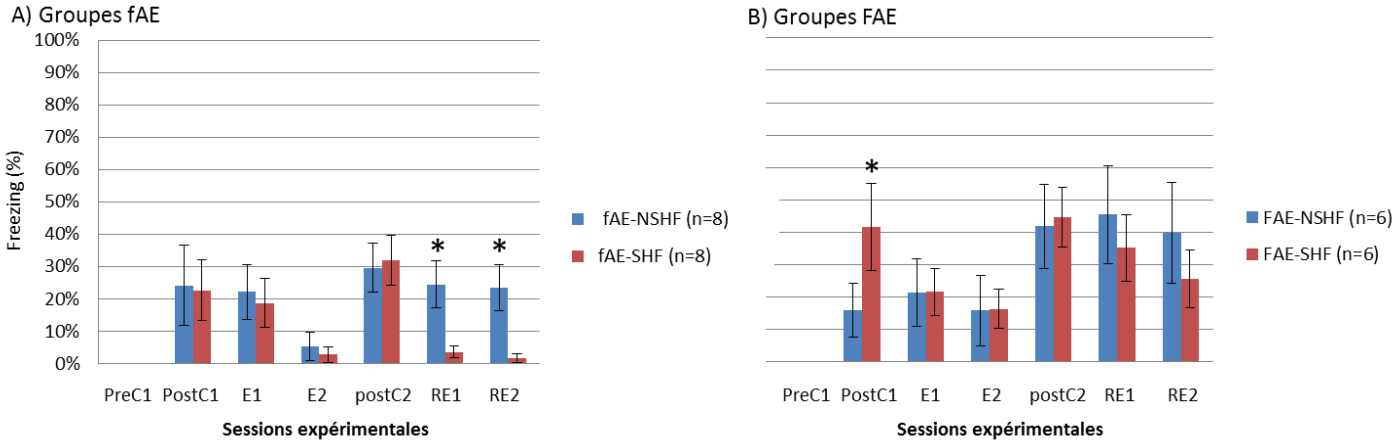


Figure 38 : Résultats de l'expérience 2.2. L'axe des ordonnées représente le temps d'immobilisation en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. * : différence significative à $p < .05$. PreC1 : Session avant conditionnement 1 ; PostC1 : Session après conditionnement 1 ; E1 : Extinction 1 ; E2 : Extinction 2 ; PostC2 : Session post conditionnement 2 ; RE1 : Session de ré-extinction 1 ; Session de ré-extinction 2. fAE-NSHF : Groupe faible Apprentissage de l'Evitement sans stimulation à haute fréquence ; fAE-SHF : Groupe faible Apprentissage de l'Evitement avec stimulation haute fréquence ; FAE-NSHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Evitement sans la stimulation à haute fréquence ; FAE-SHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Evitement avec stimulation à haute fréquence.

Effet de la Stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal ventromédian sur le temps d'immobilisation (Hypothèse B)

Chez les animaux FAE, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la stimulation à haute fréquence du CPFm lors de la session de ré-extinction 1, F (1, 24) < 1, *ns*, ni lors de la ré-extinction 2, F (1, 24) = 1.71, *ns*: les pourcentages d'immobilisation entre les groupes FAE-SHF et FAE-NSHF ne diffèrent pas significativement.

Chez les animaux fAE, nous avons mis en évidence l'effet de la stimulation à haute fréquence du CPFm lors de la session de reconditionnement 1, F (1, 24) = 4.65, $p < .05$ (η^2 = .16) : le temps de latence des animaux fAE-HFS est significativement inférieur à celui des animaux fAE-NSHF. De la même façon, nous avons mis en évidence un effet de la

stimulation à haute fréquence lors de la seconde session de ré-extinction (F (1, 24) = 5.33, p < .05 (η^2 = .18).

Ces résultats nous permettent de *valider notre hypothèse B2,* seulement pour les animaux fAE. L'hypothèse B1 ne peut pas être testée sur le pourcentage d'immobilisation, les animaux n'ayant pas encore reçu la stimulation lors de la session expérimentale PostC2.

Effet de l'extinction :

Afin de compléter les analyses de prérequis, nous avons testé, pour chaque groupe expérimental l'acquisition de l'extinction à savoir si nous pouvons conserver l'hypothèse nulle pour le pourcentage d'immobilisation des animaux avant le conditionnement et le reconditionnement. Chez les animaux fAE-NSHF et fAE-SHF, nous n'avons pas objectivé de différence entre le pourcentage d'immobilisation avant le second conditionnement et avant le premier (respectivement F (1, 24) = 1.29, *ns* et F (1, 24) < 0, *ns*).

Chez les animaux FAE-NSHF et FAE-SHF, le temps d'immobilisation avant la seconde session de conditionnement est significativement plus élevé que lors de la session avant le conditionnement (respectivement F (1, 24) = 8.60, p < .01 et F (1, 24) = 9.06, p < .01). Ce résultat nous conduit à ne pas valider notre prérequis de l'extinction pour ces deux groupes.

6.4.3.4 Discussion de l'expérience 2.2 : Impact de la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal ventromédian sur le reconditionnement

Avec cette expérience, nous avons souhaité tester le rôle de la stimulation à haute fréquence (SHF) du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) sur un reconditionnement dans un protocole d'évitement passif et de conditionnement contextuel.

Nous avons validé tous nos prérequis sur l'acquisition du conditionnement et de son extinction en prenant en compte tous les animaux de l'expérience. Notre dernier prérequis, à savoir que les animaux ne diffèrent pas les uns des autres avant la session de stimulation

cérébrale, ne peux pas être validé. En effet, comme lors de l'expérience 2.1. Nous avons fait le choix de prendre en compte le facteur d'acquisition de l'évitement. Ainsi, dès le premier conditionnement, nous pouvons distinguer significativement les temps de latence entre ces deux sous-groupes. Les groupes fAE ne présentent donc pas d'augmentation significative du temps de latence après le premier conditionnement et donc pendant l'extinction. De plus, le facteur SHF du CPFvm (qui n'a pas encore été appliqué) n'a pas d'effet sur le temps d'immobilisation des groupes fAE entrainant ainsi une validation directe de ce prérequis sur l'homogénéité des groupes. Chez les animaux FAE, il existe une différence significative entre les groupes qui vont (FAE-SHF) et ceux qui ne vont pas (FAE-NSHF) recevoir la stimulation : après la première extinction pour le temps de latence et après le premier conditionnement pour le temps d'immobilisation. Ce résultat est surprenant et traduit une peur plus importante pour les animaux qui vont recevoir la stimulation pour une mesure et l'inverse pour l'autre mesure. Nous avons tenté d'expliquer ces différences en cherchant s'il existait dans nos données un effet « jour », mais cela ne semble pas être le cas. Etant donné que ces différences ne se produisent que sur une session expérimentale par mesure, nous avons décidé de poursuivre nos analyses. Nous reviendrons plus tard sur l'absence d'effet significatif de la stimulation à haute fréquence après son application effective. Ces deux différences significatives, avant l'application de la SHF du CPFvm, n'auront donc pas de conséquences sur la suite des résultats expérimentaux.

Nous avons également mis en évidence que le protocole de retraumatisation entraine bien une augmentation du temps de latence, comme du pourcentage d'immobilisation des animaux, quel que soit le groupe (hypothèse A1). Nous proposons de mesurer par la taille de l'effet du conditionnement et du reconditionnement sur chacune des mesures de l'impact comportemental du reconditionnement. Ce dernier a une taille d'effet inférieure au premier conditionnement. Pourtant de nombreuses recherches ont mis en avant qu'un stress aigu ou chronique avant le conditionnement de la peur peut le faciliter (Cordero, Venero, Kruyt, & Sandi, 2003; Rau, Decola, & Fanselow, 2005; Rau & Fanselow, 2009). Dans le modèle SEFL[1] de Rau et collaborateurs (2005 ; 2009) le second stress est, comme dans notre

[1] Stress-Enhanced Fear Learning : le stress augmente l'apprentissage de la peur.

expérience, de même nature ; cependant, et contrairement à notre expérience, le second stress est d'intensité inférieure au premier. On pourrait imaginer que l'on ne retrouve pas, dans notre expérience, cette amélioration de l'apprentissage ou sensibilisation à cause d'un effet plafond. Nos résultats ne permettent pas non plus de valider cette hypothèse. D'autres études ont mis en évidence l'effet d'un stress chronique précédant sur un conditionnement, qu'il soit hautement stressant (Sandi, Merino, Cordero, Touyarot, & Venero, 2001) ou moins intense (Conrad, LeDoux, Magariños, & Mcewen, 1999). Quelle que soit l'intensité du conditionnement, le pourcentage d'immobilisation augmente chez les animaux préalablement stressés par 21 jours de contention six heures par jour. Le phénomène de sensibilisation pourrait être spécifique à l'induction d'un stress chronique et pas, à un stress induit par un premier conditionnement, comme c'est le cas dans notre expérience. Plus récemment, il a été démontré qu'un stress aigu (une seule séance de stress de contention) entraine une facilitation du conditionnement contextuel mais pas du conditionnement auditif (Cordero, Venero, et al., 2003). Les données de notre expérience sur le taux d'immobilisation ne permettent pas d'aller dans le sens de cette hypothèse. Par ailleurs, une étude encore plus récente montre que le stress précédant le conditionnement aurait non pas un impact sur le conditionnement lui-même mais sur son extinction et le rappel de cette extinction (Izquierdo, Wellman, & Holmes, 2006). Nos résultats sont en faveur de cette hypothèse : chez les animaux sans stimulation cérébrale, le second conditionnement entraine une résistance à la ré-extinction.

La subdivision en fonction du temps de latence des animaux après le premier conditionnement (facteur AE) semble permettre de mettre en évidence deux profils d'animaux. Ces profils se comportent également différemment à long terme et réagissent différemment à la SHF du CPFvm. Le profil des animaux FAE semble plus vulnérable à notre protocole expérimental et aux conditionnements. Leur temps de latence augmente significativement après le premier conditionnement et diminue significativement après la fin de l'extinction. Cependant, il faut souligner que l'acquisition de l'extinction ne semble pas être correctement retenue : le score de latence ré-augmente significativement avant le reconditionnement. Certains auteurs utilisent des protocoles permettant une flexibilité sur le nombre de sessions d'extinction pour s'assurer de son acquisition. Ils définissent un critère d'acquisition de l'extinction et remettent les animaux en session d'extinction jusqu'à ce que leur critère soit atteint pour chaque animal (voir par exemple Miracle et al., 2006; Rau et al.,

2005). Nous n'avons pas mis en place ce type de procédure pour le temps de latence. Ce type de procédure serait certainement intéressant à mettre en place dans de futures expériences. Pour ce qui est du temps d'immobilisation, le protocole que nous avons mis en place ne permet pas de tester le niveau d'extinction avant le reconditionnement. Nous faisons face à une limite de notre protocole lors de l'évaluation du temps de latence, avant et après le reconditionnement. En effet, alors que ces mesures devraient permettre d'évaluer l'effet du reconditionnement, ce dernier est confondue avec la variable stimulation. En effet, chez les animaux FAE, si l'on considère le temps de latence après le reconditionnement, on ne peut pas mettre en évidence d'effet de la stimulation à haute fréquence (FAE-SHF vs FAE-NSHF). Cependant, lorsque l'on compare le temps de latence avant et après le reconditionnement, nous n'objectivons pas de différence significative chez les animaux FAE-SHF alors qu'elle existe chez les animaux FAE-NSHF. Cette absence de différence significative entre les temps de latence pourrait être interprétée comme un effet de la SHF du CPFm sur le reconditionnement. Une alternative pour éviter d'avoir deux variables confondues serait de mesurer le temps de latence après le reconditionnement. Nous ferions de ce fait directement une session d'extinction, mais ceci ne permettrait pas d'étudier l'effet de la stimulation à haute fréquence du CPFvm, qui aurait alors lieu après la première extinction, sur l'expression du reconditionnement. Il ne semble pas y avoir de « bonne solution ». Toujours pour les animaux FAE, la SHF du CPFvm n'a pas d'effet protecteur sur la résistance à l'extinction provoquée par le reconditionnement. Il semble donc que l'extinction, n'ayant soit pas été suffisamment répétée, soit pas bien rappelée, ne puisse être potentialisée par la SHF du CPFvm.

Pour le profil des animaux fAE, lorsque nous analysons le temps d'immobilisation après le conditionnement, les animaux réagissent de la même façon que les animaux FAE. Il y a donc bien eu un conditionnement au contexte, évalué par le temps d'immobilisation. L'analyse du temps de latence après le conditionnement ne semble pas permettre de valider son acquisition lorsqu'il est évalué par cette variable. Cependant, la taille de l'effet du reconditionnement pour le temps de latence est supérieure pour les animaux du groupe fAE-NSHF que pour les animaux FAE-NSHF, laissant envisager la possibilité d'un effet sensibilisateur ou latent du premier conditionnement sur le reconditionnement. Contrairement aux animaux FAE, les animaux fAE ne présentent pas de résistance à la ré-extinction après le

reconditionnement pour la variable temps de latence. Cette ré-extinction semble cependant facilitée par la SHF du CPFm. La variable pourcentage d'immobilisation permet d'argumenter en faveur de la résistance à l'extinction après un reconditionnement (Akirav & Maroun, 2007; Izquierdo et al., 2006; Miracle et al., 2006; Rodríguez Manzanares et al., 2005). Notre hypothèse sur le rôle protecteur de la SHF du CPFm a pu être validée uniquement chez les animaux fAE, et uniquement pour la variable dépendante temps d'immobilisation. Cette variable dépendante est la mesure la plus largement utilisée lorsque les chercheurs souhaitent évaluer le niveau de peur d'un animal. Ce résultat nous permet d'alimenter la littérature proposant que le CPFvm a un rôle fondamental dans le rappel de l'extinction (Quirk & Mueller, 2008; Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006). Nous mettons en évidence ici que cette résistance à la ré-extinction peut être contrée par la SHF du CPFm mais uniquement chez les animaux fAE et ce pour la variable temps d'immobilisation. Lors d'un reconditionnement contextuel, il semble donc que l'acquisition de l'extinction soit un facteur déterminant pour la prévention du retour de la peur par la SHF du CPFvm. Cette dernière semble également leur faciliter l'extinction au regard de la variable de temps de latence, traduisant un comportement d'évitement. La stimulation à haute fréquence semble ainsi permettre de potentialiser le dernier apprentissage impliquant la structure cérébrale cible, ici l'extinction. La prévention du retour de la peur après un reconditionnement, peut s'associer d'un point de vue clinique à la retraumatisation. Ici, le second traumatisme est identique au premier. On pourra critiquer ce protocole, en précisant qu'il n'est pas assez « transposable » à ce que l'humain pourrait vivre. En effet, un individu ne vivra jamais deux fois exactement le même traumatisme. Cependant, cette étude suggère qu'il est possible, en potentialisant l'activité préfrontale après une retraumatisation, de prévenir le retour de la peur si l'extinction a été initialement apprise.

6.4.4 Expérience 2.3 : impact de la stimulation à haute fréquence du CPFm sur la retraumatisation sans extinction préalable

6.4.4.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles

Dans cette expérience, nous cherchons à préciser si la stimulation à haute fréquence (SHF) du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) protège de l'effet d'une retraumatisation, et ce, même si les animaux n'ont pas éteint leur peur après le premier conditionnement. En effet, nous avons vu dans l'expérience 2.2 que la SHF du CPFvm protège du reconditionnement en induisant non seulement une réaction moindre après ce dernier mais également en permettant à la ré-extinction de se faire. Cet aspect préventif semble fonctionner uniquement chez les animaux ayant un faible apprentissage de l'évitement après le premier conditionnement (fAE). On peut se demander si ces animaux sont des animaux que l'on pourrait qualifier de « résilients » pour le comportement élaboré qu'est l'évitement. La résilience se traduirait ici par un apprentissage quasi-instantané de l'extinction. Pour le comportement d'immobilisation, les animaux fAE s'immobilisent après le conditionnement 1 mais de façon significativement moins longue que les animaux FAE, laissant envisager ici encore une prédisposition de ces animaux à se remettre plus facilement d'un conditionnement. Ainsi, la résilience se traduirait par un apprentissage facilité de l'extinction, quelle que soit la variable dépendante mesurée. Les résultats de l'expérience 2.2 laissent à penser que c'est cet apprentissage qui est potentialisé par la SHF du CPFvm après un reconditionnement de même nature que le premier. La question de savoir si l'apprentissage de l'extinction du premier conditionnement est nécessaire pour permettre que la potentialisation de l'activité préfrontale prévienne des difficultés liées à un reconditionnement de même nature est posée dans cette expérience 2.3.

Nous avons donc mis en place un protocole permettant de tester les hypothèses suivantes :

- Peut-on, comme pour les expériences 2.1 et 2.2, retrouver une distinction entre des rats apprenant rapidement l'évitement et d'autres plus lents ?

- La SHF du CPFvm a-t-elle des conséquences comportementales sur l'acquisition du reconditionnement de la peur quand le premier conditionnement n'est pas éteint ?

- La SHF du CPFvm a-t-elle des conséquences comportementales sur l'extinction de la peur après un second reconditionnement ?

6.4.4.2 Méthode spécifique à l'expérience 2.1

6.4.4.2.1 Groupes expérimentaux

Les animaux ont été initialement répartis dans deux groupes :

- « avec stimulation à haute fréquence du CPFm » : HFS (n = 20)
- « sans stimulation du CPFm » : NHFS (n = 20)

6.4.4.2.2 Chirurgie

Tous les animaux de l'expérience 2.3 ont été implantés bilatéralement dans le cortex préfrontal suivant la procédure décrite dans la section chirurgie (cf. 6.2.3.1).

6.4.4.2.3 Procédures comportementales spécifiques à l'expérience 2.3

Dans cette expérience, nous avons mis en place un protocole qui se compose de cinq sessions identiques aux sessions de l'expérience 2.2. Il s'agit de l'habituation, du conditionnement, du reconditionnement, de la stimulation cérébrale et de l'extinction de la peur (cf. Figure 39).

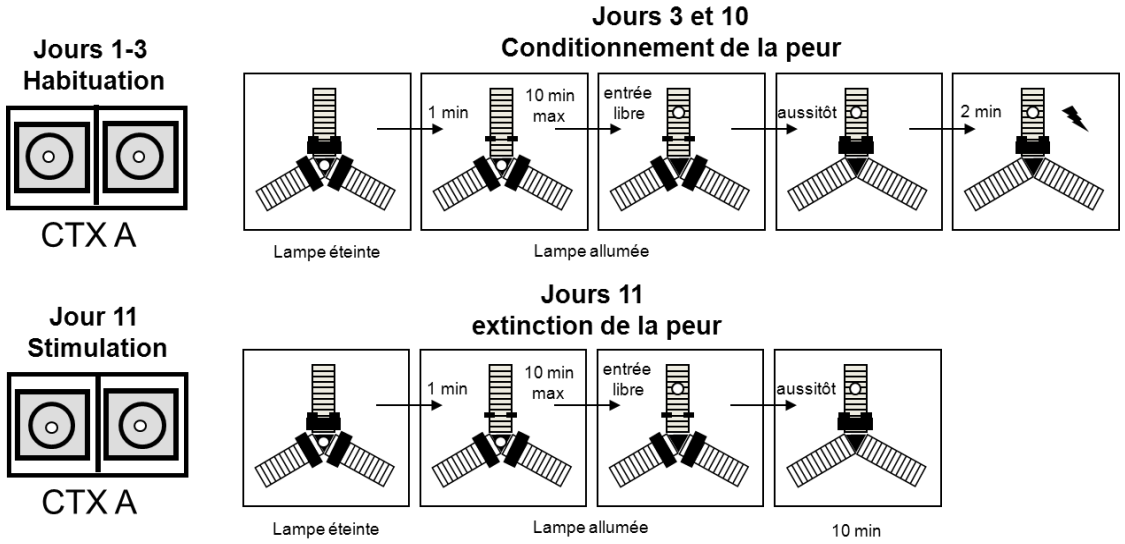


Figure 39 : synthèse du protocole expérimental de l'expérience 2.3.

6.4.4.2.4 Méthodologie et hypothèses statistiques

6.4.4.2.4.1 Hypothèses statistiques pour le prérequis

Hypothèse prérequis 1: *le reconditionnement entraine une sensibilisation de la peur*

Hypothèse statistique 1 : les animaux sans stimulation présentent une augmentation des variables comportementales après le reconditionnement comparativement à avant.

Hypothèse statistique 2 : chez les animaux sans stimulation, la taille de l'effet du reconditionnement est supérieure à celle du conditionnement.

6.4.4.2.4.2 Hypothèses statistiques pour l'expérience 2.3

Hypothèse opérationnelle A : *la SHF du CPFvm ne protège pas des effets du reconditionnement*

Hypothèse statistique A1 : les animaux avec la SHF ont des variables comportementales similaires à celles des animaux NHSF, après le reconditionnement.

Hypothèse statistique A2 : les animaux avec la SHF du CPFvm présentent des scores aux variables comportementales similaires aux animaux NSHF lors de la session d'extinction.

Plan d'analyse :

Ce plan d'analyse permet non seulement de tester les prérequis mais également les hypothèses expérimentales.

Les variables indépendantes sont :

- la Session Expérimentale : SE {avant le conditionnement (PréC1) vs avant le reconditionnement (C2a) vs après le reconditionnement (C2b) vs après l'extinction 1 (E1b)}, $\underline{S} * SE_4$
- l'Acquisition de l'Evitement : AE {fAE vs FAE}, $\underline{S} < AE_2>$
- la Fréquence de Stimulation : FS {SHF vs NSHF}, $\underline{S} < FS_2>$

Les variables dépendantes sont :

- VD1 : le temps de latence (sec) que met l'animal pour entrer dans le compartiment sombre à partir du moment où la lumière s'allume et où la trappe s'ouvre.
- VD2 : le temps d'immobilisation (%). Le pourcentage d'immobilisation est calculé en faisant le rapport entre le temps d'immobilisation (secondes) sur le temps de total passé dans le compartiment sombre. Il est calculé pour chaque minute d'exposition.

Plan d'expérience : $\underline{S} <AE_2 * FS_3 > * SE_4$

6.4.4.3 Résultats

6.4.4.3.1 Temps de latence

Afin de tester nos prérequis et hypothèses, nous avons réalisé une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (AE et FS) sur le temps de latence des animaux. Les résultats de cette analyse se trouvent synthétisés en annexe 30.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle un effet principal du facteur AE, F (1, 32) = 15.24, $p < .001$. Les animaux des groupes FAE ont un temps de latence significativement supérieur à celui des animaux fAE.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle également un effet principal du facteur Session Expérimentale (SE), F (3, 96) = 102.95, $p < .001$. Nous ne décrivons pas ici cet effet principal, qui est précisé par l'interaction significative entre les facteurs SE et AE, F (3, 96) = 7.75, $p < .001$ (cf. Figure 40).

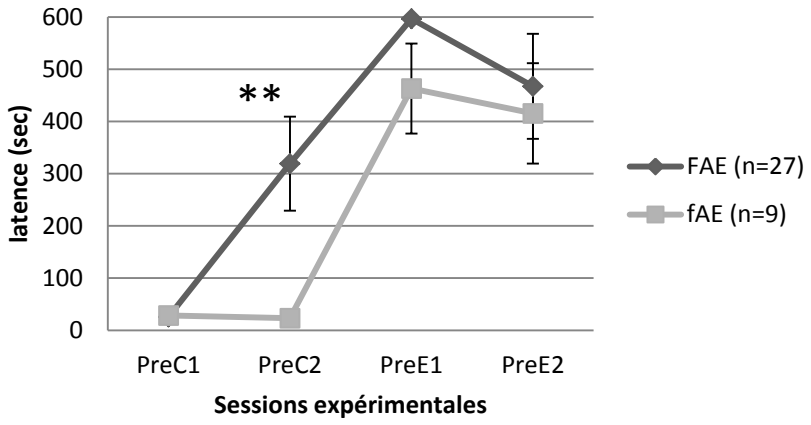


Figure 40 : Résultats de l'expérience 2.3. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. ** : différence significative à p < .01. PreC1 : Session avant conditionnement 1 ; PreC2 : Session avant conditionnement 2 ; PreE1 : Session avant extinction 1 ; PreE2 ; Session avant extinction 2. FAE : Groupe Fort Apprentissage de l'Extinction ; fAE : Groupe faible Apprentissage de l'Extinction.

Afin de valider notre prérequis, et nos hypothèses, nous avons effectué des comparaisons planifiées et ce, malgré l'absence de triple interaction significative entre les facteurs SE, AE et FS. La représentation graphique de ces données est en Figure 41.

Effet du conditionnement :

Chez les animaux FAE-NSHF, le conditionnement entraine une augmentation significative du temps de latence, F (1, 32) = 59.49, $p < .001$ ($\eta^2 = .65$). Chez les animaux fAE-NSHF, le conditionnement n'entraine pas d'augmentation significative du temps de latence, F (1, 32) < 1, *ns*.

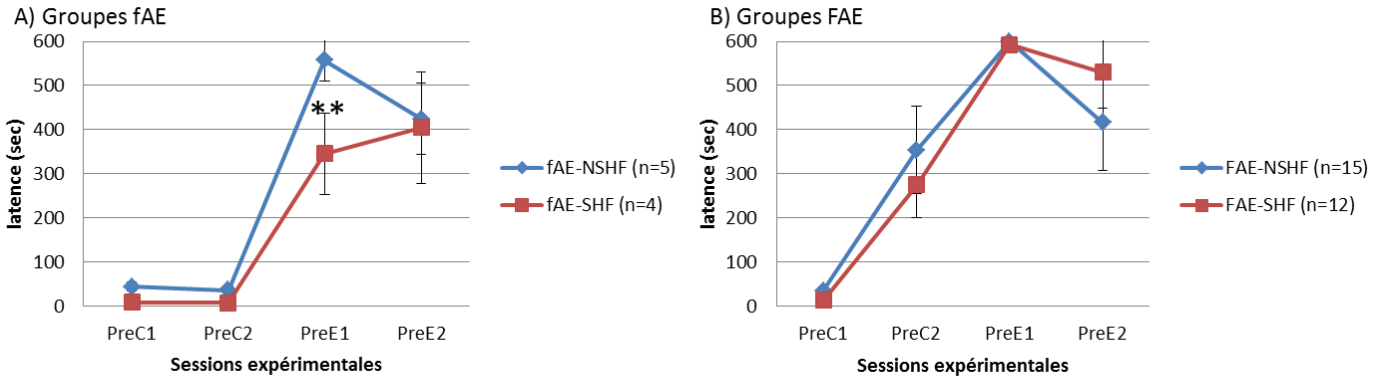


Figure 41 : Résultats de l'expérience 2.3. L'axe des ordonnées représente le temps de latence en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. ** : différence significative à p < .01. PreC1 : Session avant conditionnement 1; PreC2 : Session avant conditionnement 2 ; PreE1 : Session avant extinction 1 ; PreE2 : Session avant extinction 2. fAE-NSHF : Groupe faible Apprentissage de l'Extinction sans stimulation à haute

Effet du reconditionnement : sensibilisation de la peur ?

Chez les animaux FAE-NSHF, le reconditionnement entraine une augmentation significative du temps de latence, F (1, 32) = 31.99, $p < .001$ ($\eta^2 = .50$). Chez les animaux

fAE-NSHF, le reconditionnement entraine une augmentation significative du temps de latence, F (1, 32) = 47.74, $p < .001$($\eta^2 = .60$). Nous validons donc *notre première hypothèse statistique pour notre prérequis 1 : le reconditionnement entraîne une augmentation significative du temps de latence des animaux* (preC2 vs preE1). Nous pouvons *valider notre seconde hypothèse statistiq*ue, sur la sensibilisation induite par le reconditionnement uniquement pour les animaux du groupe fAE-NSHF, dont la taille de l'effet du reconditionnement est supérieure à la taille de l'effet du conditionnement (qui est inexistant).

Notons que pour les groupes fAE-NSHF, FAE-NSHF et FAE-SHF, la majorité des animaux ont atteint le plafond de la mesure de latence : 600 secondes.

Effet de la SHF du CPFvm sur le reconditionnement et son extinction ?

Chez les animaux FAE, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la stimulation à haute fréquence du CPFvm après la session de reconditionnement, F (1, 32) < 1, *ns*, les temps de latence ne diffèrent pas significativement entre les groupes FAE-SHF et FAE-NSHF. Nous pouvons *retenir que la SHF n'apparaît pasinfluencer le reconditionnement pour le groupe FAE*.

Chez les animaux fAE, nous avons mis en évidence l'effet de la stimulation à haute fréquence du CPFvm après la session de reconditionnement, F (1, 32) = 22.13, $p < .001$ ($\eta^2 = .41$) : le temps de latence des animaux fAE-HFS est significativement inférieur à celui des animaux fAE-NSHF. Ainsi, ces résultats ne nous permettent pas de *valider notre hypothèse de non-protection par la SHF du CPFvm lors de la ré-acquisition de la peur*.

Il n'existe pas de différence significative entre les animaux du groupe FAE-SHF et FAE-NSHF après la session d'extinction, F (1, 32) = 2.20, *ns*. Pourtant, chez les animaux FAE-NSHF, il existe une différence significative entre le temps de latence avant et après l'extinction, F (1, 32) = 14.39, $p < .001$, suggérant que l'extinction a bien eu lieu pour ces animaux. La même comparaison planifiée pour le animaux FAE-SHF ne permet pas mettre en évidence de diminution significative du temps de latence, F (1, 32) = 1.32, *ns*.

Il n'existe pas de différence significative entre les animaux du groupe fAE-SHF et fAE-NSHF après la session d'extinction, F (1, 32) < 1, *ns*. Cependant, nous pouvons noter chez les animaux FAE-NHFS, qu'il existe une diminution du temps de latence entre les sessions avant et après l'extinction. Cette tendance à la baisse chez ces animaux, F (1, 32) = 2.53, *ns*, ne se retrouve pas chez les animaux fAE-SHF chez qui c'est une augmentation non significative du temps de latence qui est observée, F (1, 32) < 1, *ns*. Notons toutefois ici le faible nombre d'animaux dans ces deux groupes.

En résumé, la stimulation du cortex préfrontal ventromédian n'entraine pas de modulation significative du temps de latence des animaux lors de la dernière session du protocole, ce qui nous permet de *valider notre hypothèse* chez les animaux fAE et FAE.

6.4.4.3.2 Pourcentage d'immobilisation

Afin de tester nos prérequis et hypothèses, nous avons réalisé une ANOVA à mesure répétée avec un facteur intra sujet (SE) et deux facteurs inter sujets (AE et FS) sur le pourcentage d'immobilisation des animaux. Les résultats de cette analyse se trouvent en anexe 31.

L'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence révèle un effet principal du facteur Session Expérimentale, F (4, 128) = 46.21, p < .001, sur le pourcentage d'immobilisation. Afin de préciser ce résultat pour le conditionnement, nous avons effectué une comparaison planifiée qui établit qu'il existe une différence significative entre le pourcentage d'immobilisation avant et après le conditionnement, F (1, 32) = 41.58, p < .001 (η^2 = .57).

Il n'existe pas d'effet principal du facteur stimulation.

L'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation révèle également une triple interaction significative entre les facteurs SE, EA et FS, F (4, 128) = 2.82, p < .05. Les données relatives à cette triple interaction sont représentées graphiquement par la Figure 42..

Afin de préciser ce résultat et tester nos prérequis et hypothèses, nous avons effectué des comparaisons planifiées.

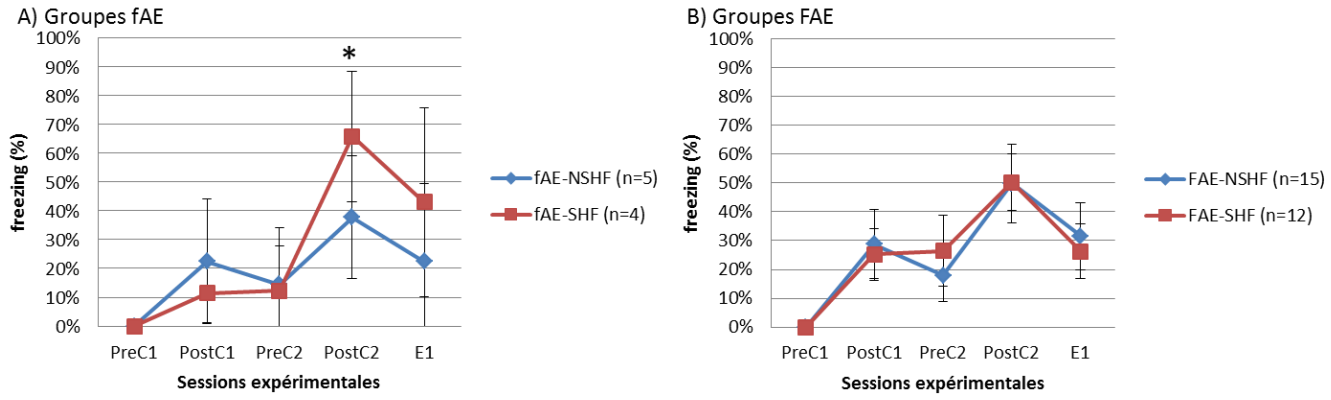


Figure 42 : Résultats de l'expérience 2.3. L'axe des ordonnées représente le temps d'immobilisation en secondes. L'axe des abscisses représente les sessions expérimentales. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. * : différence significative à p < .05. PreC1 : Session avant conditionnement 1 ; PostC1 : Session après conditionnement 1 ; PreC2 : Session avant conditionnement 2 ; PostC2 : Session après conditionnement 2 ; E1 : Session d'extinction 1. fAE-NSHF : Groupe faible Apprentissage de l'Extinction sans stimulation à haute fréquence ; fAE-SHF : Groupe faible Apprentissage de l'Extinction avec stimulation à haute fréquence ; FAE-NSHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Extinction sans stimulation à haute fréquence ; FAE-SHF : Groupe Fort Apprentissage de l'Extinction avec stimulation haute fréquence.

Effet du reconditionnement : sensibilisation de la peur ?

Chez les animaux FAE-NSHF, le conditionnement entraine une augmentation significative du pourcentage d'immobilisation, F (1, 32) = 40.00, p < .001 (η^2 = .56) et le reconditionnement entraine une augmentation significative du pourcentage d'immobilisation, F (1, 32) = 28.18, p < .001 (η^2 = .65).

Chez les animaux fAE-NSHF, le conditionnement entraine une augmentation significative du pourcentage d'immobilisation, F (1, 32) = 8.16, p < .01 (η^2 = .20) et le reconditionnement

entraine une augmentation significative du pourcentage d'immobilisation, F (1, 32) = 5.00, $p < .05$ ($\eta^2 = .14$).

Ces résultats permettent de valider *la première hypothèse statistique pour le prérequis 1* : le reconditionnement entraine une augmentation du temps d'immobilisation des animaux tant chez les animaux fAE que chez les animaux FAE.

Effet de la SHF du CPFvm sur le reconditionnement et son extinction ?

Chez les animaux FAE, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la stimulation à haute fréquence du CPFvm après la session d'extinction, F (1, 32) < 1, *ns* : les pourcentages d'immobilisation ne diffèrent pas significativement entre les groupes FAE-SHF et FAE-NSHF. Nous *pouvons valider notre hypothèse pour le groupe FAE*.

Chez les animaux fAE, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la SHF lors de la session d'extinction, F (1, 32) = 2.41, *ns*. Ces résultats ne permettent pas de *valider notre hypothèse de non-protection de la SHF du CPFvm* pour l'extinction chez les animaux fAE.

Notons également que les animaux de chaque groupe voient leur pourcentage d'immobilisation diminuer entre la fin du reconditionnement et la fin de la session d'extinction. Cette diminution est significative pour les animaux FAE, qu'ils aient reçu la SHF (FAE-SHF : F (1, 32) = 17.83, $p < .001$) ou pas (FAE-NSHF : F (1, 32) = 13.01, $p < .01$). Pour les animaux fAE-HFS, le pourcentage d'immobilisation diminue également significativement entre les deux sessions, F (1, 32) = 5.41, $p < .05$. La même comparaison planifiée entre ces deux sessions chez les animaux fAE-NSHF ne met en évidence qu'une tendance à la baisse, sans doute à cause du faible nombre d'animaux, F (1, 32) = 3.04, $p = .09$ (ns).

6.4.4.4 Discussion de l'expérience 2.3

Nous avons testé si la stimulation à haute fréquence (SHF) du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) a des conséquences comportementales sur un reconditionnement lorsque le premier conditionnement, de même nature, n'est pas éteint auparavant.

Les résultats comportementaux de cette étude, comme lors de nos expériences 2.1 et 2.2, nous ont conduits à subdiviser les animaux en deux sous-groupes en fonction de leur temps de latence et donc de leur réactivité relativement rapide ou pas lors du conditionnement. Autrement dit, les sous-groupes ont été déterminés en fonction du comportement d'évitement des animaux. Les animaux avec une faible réactivité (fAE) ne présentent pas d'augmentation significative du temps de latence après le premier conditionnement. C'est après le second conditionnement que leur réactivité, mesurée par le temps de latence augmente enfin. Cette augmentation est modulée par la SHF du CPFvm qui réduit, chez les animaux fAE-SHF, l'expression de la peur après le reconditionnement. Notons que cet effet est significatif malgré le très faible nombre d'animaux de ce groupe. La SHF du CPFvm diminue l'expression de la mémoire de la peur chez les animaux fAE. Le CPFvm possède de très nombreuses connexions avec les circuits permettant l'expression de la peur, qu'elle soit conditionnée ou pas (Panksepp, Fuchs, & Iacobucci, 2011; Vertes, 2004). Il semble que sa potentialisation chez les animaux faiblement réactifs ait pour conséquence d'entrainer l'inhibition des structures impliquées dans cette expression. Nous soulignons ici que lors de tâches de conditionnement pavlovien, il a été mis en évidence que le CPFvm ne module pas l'acquisition de la peur, qui impliquerait principalement l'amygdale (Ledoux, 2000; Maren, 2005; Paré, Quirk, & Ledoux, 2004). Cependant, dans notre expérience, il ne s'agit pas d'un conditionnement mais de l'expression d'un reconditionnement. Ce dernier a été démontré comme impliquant des mécanismes cérébraux différents de ceux observés lors du conditionnement avec une aversion gustative ou contextuelle (Berman & Dudai, 2001; Motanis & Maroun, 2012). Dans le cadre de protocoles de conditionnement classique, le CPFvm est considéré comme impliqué lors de la réévaluation de la situation. La potentialisation du CPFvm entrainerait donc chez les animaux qui ont comme caractéristique d'avoir une faible réactivité générale, une évaluation de la situation qui conduirait à une diminution de l'expression de la peur. Chez les animaux avec une réactivité plus importante

(FAE), les mesures de latence sont particulièrement hautes après le reconditionnement. Nous pouvons d'ores et déjà rappeler l'effet plafond avant la première session d'extinction. Cet effet nous permet difficilement d'observer un éventuel effet de la SHF du CPFvm chez ces animaux. Ces animaux FAE ont comme caractéristique de réagir très vite dès le premier conditionnement. Nos résultats permettent seulement de constater que la SHF du CPFvm n'entraine pas chez eux de diminution de l'expression de la peur conditionnée, contrairement aux résultats du groupe fAE-SHF.

L'extinction du conditionnement contextuel de la peur, comme du conditionnement indicé de la peur, met en jeu le CPFvm (Herry et al., 2010; Milad & Quirk, 2012). Nous avons, dans cette expérience, exploré le rôle de l'augmentation de l'activité préfrontale 24 heures après le reconditionnement. Si, comme nous l'avons vu auparavant, il est difficile de savoir quelle est la part de l'effet de la SHF du CPFvm ou du reconditionnement avant la session d'extinction, nous pouvons interpréter l'effet de l'augmentation de l'activité préfrontale sur la session suivante. Ainsi, l'analyse du temps de latence des animaux FAE-NSHF montre que les animaux qui réagissent rapidement lors de l'apprentissage du conditionnement réagissent également rapidement pour l'apprentissage de l'extinction. Au regard de la dernière mesure de latence (post extinction), nous ne pouvons pas rejeter l'hypothèse nulle liée à la SHF du CPFvm chez ces animaux réactifs (FAE). Cependant, nous relevons que contrairement aux animaux à forte réactivité sans stimulation (FAE-NSHF), chez les animaux stimulés (FAE-SHF) la comparaison des temps de latence entre avant et après la session d'extinction ne permet pas de mettre en évidence l'existence du phénomène d'extinction. Pour les animaux faiblement réactifs (fAE), les résultats sont similaires. Plus précisément, il existe une tendance à l'extinction chez les animaux sans stimulation alors que ce n'est pas le cas chez les animaux stimulés. Soulignons le faible nombre d'animaux par groupe, qui ne permet pas ici de conclure à l'extinction d'un point de vue statistique. Il est également possible que l'effet soit plus subtil ou que les animaux faiblement réactifs mettent plus de temps à éteindre leur comportement de peur. Il aurait été intéressant de poursuivre avec une seconde session d'extinction afin d'éprouver cette hypothèse. Pris ensemble, ces résultats nous laissent penser que la SHF du CPFvm a potentialisé les connexions des circuits ayant déjà été activés pendant les conditionnements, favorisant ainsi l'expression de la réponse conditionnée d'évitement.

Notre étude interroge également le rôle de la SHF du CPFvm sur l'expression de la peur, mesurée par le pourcentage d'immobilisation, après le reconditionnement et à la fin d'une session d'extinction. Nos résultats, chez les animaux ayant un profil faiblement réactif pour la mesure de latence, montrent qu'il existe une différence significative entre la mesure d'immobilisation avant le premier conditionnement et celle avant le second, uniquement chez les animaux fAE-NSHF. La mesure de pourcentage d'immobilisation traduit donc une acquisition du conditionnement chez les animaux fAE-NSHF et pas chez les animaux fAE-SHF chez qui l'augmentation du temps d'immobilisation n'atteint pas le seuil de significativité. Cependant, nous savons que les rats n'ont aucune raison de présenter un comportement d'immobilisation dans l'obscurité. Des animaux naïfs n'auraient pas d'augmentation sensible du pourcentage d'immobilisation, comme le font ceux du groupe fAE-SHF. Si l'animal s'immobilise plus ou moins, au-delà de l'existence ou pas d'une différence significative, c'est bien qu'il a été plus ou moins stressé, choqué, traumatisé. De plus, et pour argumenter cette idée de continuum dépassant la règle statistique propre à notre discipline, nous rappelons que le taux de glucocorticoïdes, comme le pourcentage d'immobilisation, seraient proportionnels à l'intensité du choc électrique (Cordero, Merino, & Sandi, 1998; Siegmund & Wotjak, 2007). Nous considèrerons donc que le premier conditionnement a bien eu un effet chez tous les animaux fAE, malgré l'absence de différence statistiquement significative entre avant et après le premier conditionnement, et parlerons pour tous les groupes d'animaux de renforcement du conditionnement initial lors du second conditionnement.

A la fin du reconditionnement, le temps d'immobilisation pour les animaux fAE-SHF est statistiquement supérieur à celui des animaux fAE-NSHF. Pourtant, la SHF n'a pas encore eu lieu au moment de cette mesure. L'existence de cette différence pourrait être liée à un biais expérimental. Nous pensons principalement au faible nombre d'animaux par groupe. Notons cependant que cette différence à la fin du reconditionnement ne semble pas impacter l'acquisition de l'extinction lors de la session suivante. En effet, lors de la mesure de l'immobilisation à la fin de la session d'extinction, la différence observée à la fin du reconditionnement entre les animaux fAE-NSHF et fAE-SHF ne se retrouve pas. Ce résultat traduirait l'absence d'effet de la SHF, après le reconditionnement, sur le pourcentage d'immobilisation à la fin de la session d'extinction chez les animaux fAE. L'absence d'effet

de la SHF du CPFm chez les animaux fAE se retrouve également chez les animaux FAE. Ces données vont dans le sens des études ayant plus classiquement montré que la stimulation à haute fréquence du CPFvm après le conditionnement n'a pas d'effet sur l'expression de la réaction d'immobilisation (Herry & Garcia, 2002). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant précisément étudié l'effet de la SHF du CPFvm sur un reconditionnement pavlovien. Nos données suggèrent, comme lors du conditionnement, que la SHF cu CPFvm n'ait pas de conséquence, et ce, que les animaux soient faiblement réactifs en latence ou réactifs. Notons également qu'il est possible qu'il ne soit pas pertinent de subdiviser nos animaux en fonction de leurs temps de latence pour les analyses lors des mesures de temps d'immobilisation.

Les résultats que nous venons de discuter pour le temps de latence ne sont pas directement transposables aux résultats mis en évidence par l'analyse des pourcentages d'immobilisation. Cette variable dépendante permet en effet d'évaluer le conditionnement pavlovien alors que la latence est une mesure du conditionnement opérant. Les chercheurs présument généralement que les mémoires de la peur acquise via le conditionnement classique et via le conditionnement instrumental partagent les mêmes substrats neuronaux. Pourtant, les résultats sont souvent contradictoires (voir pour revue Kim & Jung, 2006). Les modulations pharmacologiques par exemple n'ont pas le même effet selon qu'elles sont administrées lors d'une tâche de conditionnement classique ou instrumental. L'expression de la mémoire de la peur a été principalement étudiée lors de tâches de conditionnement pavlovien. Les études ont mis en évidence le rôle fondamental de l'amygdale et principalement du noyau basal « de concert » avec le cortex prélimbique dans l'expression de la peur conditionnée (Herry et al., 2008; Milad et al., 2006; Stevenson, 2011). Les circuits sous-tendant l'expression de la peur conditionnée suite à un conditionnement pavlovien diffèrent de ceux permettant l'expression de la peur conditionnée suite à un conditionnement opérant. Par exemple, l'inactivation de l'amygdale, juste après le conditionnement, n'a pas d'effet sur l'expression de la peur acquise par conditionnement pavlovien alors qu'elle produit un effet sur l'apprentissage de l'évitement passif (Wilensky, Schafe, & LeDoux, 2000a). Wilensky et collaborateurs (Wilensky et al., 2000a) ont conclu que l'amygdale contribue à la modulation de la consolidation de la mémoire de l'évitement passif mais pas à celle du conditionnement pavlovien de la peur. Cette étude suggère, comme l'expérience que nous venons de présenter,

l'existence de substrats neuronaux distincts. Une étude plus récente a mis en évidence que la mémorisation d'un comportement motivé de peur, comme l'évitement, ne met pas en jeux les mêmes circuits que la mémorisation d'un contexte entrainant une réaction passive, comme l'immobilisation (Yang & Liang, 2013). Pour ce qui est de l'acquisition de la peur lors d'une tâche d'évitement passif, les circuits comprennent l'amygdale et le cortex cingulaire (Huang et al., 2013). Notre étude va également dans ce sens, mettant en évidence que les modifications du fonctionnement cérébral induites par la SHF du CPFvm n'ont pas les mêmes conséquences comportementales. D'autres études sont nécessaires afin d'explorer les spécificités de ces conditionnements entrainant une réponse conditionnée volontaire ou involontaire. Ce domaine de recherche nous semble particulièrement important d'autant que chez les patients en état de stress post traumatique ces deux types d'apprentissage de la peur sont susceptibles de se réaliser, comme lors de notre protocole, en un laps de temps très court. Des pistes de prise en charge spécifique devraient pouvoir en découler.

Chapitre 7. Expérimentation chez l'humain : identification de marqueurs de la rechute psychotraumatique

Nous commençons ce chapitre ne précisant que, conformément à la réglementation en vigueur, au moment des passassions expérimentales, tous les participants à nos deux études ont fourni un consentement éclairé.

La première étude a été réalisée auprès de sujets « sains » tout venant. Il est question d'étudier les biais attentionnels en fonction du vécu traumatique et du niveau d'anxiété des sujets. Les participants ont fourni leur accord après les explications et réponses à toutes leurs questions par l'expérimentateur. Ils ont également bénéficié d'explications et des justifications du protocole expérimental à la fin de la passation.

Pour la seconde étude, le protocole clinique a été soumis aux autorités de santé et validé par le CPP de NICE. Son numéro d'identification ID-RCB est *2011-A00547-34.* Le promoteur est le CHU de NICE et l'investigateur principal le docteur Michel Benoit. Nous sommes le psychologue responsable de cette étude qui s'intitule : « Risque de rechute de syndrome de stress post-traumatique : relations entre marqueurs cliniques, neuropsychologiques, et déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée». Nous tenons à souligner dès à présent que cette étude est encore en cours de recrutement et que les résultats que nous allons présenter doivent être considérés comme préliminaires.

7.1 Objectifs et hypothèses

Nous souhaitons identifier des marqueurs de la rechute psychotraumatique. Les recherches chez l'animal ont permis de mettre en évidence l'implication du cortex préfrontal (CPF) dans le retour de la peur conditionnée. Cependant, nous ne disposons pas de matériel d'imagerie cérébrale pour mesurer directement l'activité du CPF chez l'humain. Ce type de matériel n'est pas disponible pour la recherche clinique à Nice. Nous avons donc utilisé les techniques classiques de psychologie cognitive pour ce faire, à savoir l'évaluation des fonctions cognitives impliquant directement cette structure cérébrale. Ce chapitre se constitue donc de

deux études dans lesquelles il est question d'observer les fonctions cognitives sous-tendues par le CPF.

La première étude, réalisée en collaboration avec Morgane Gindt, nous a permis de mettre au point et de valider une tâche permettant d'évaluer les biais attentionnels. Nous avons, lors de cette expérience, contrôlé les variables cliniques que sont l'anxiété et l'exposition traumatique. Nous avons alors émis l'hypothèse que l'expérience traumatique ou encore le niveau d'anxiété puissent moduler les biais attentionnels induits par la tâche expérimentale.

Nous avons mis en place une seconde étude au cours de laquelle les participants ont été soumis à une évaluation clinique, neuropsychologique et psychophysiologique lors d'un conditionnement de la peur. Il est question ici de poursuivre les travaux effectués chez l'humain sur l'extinction de la peur conditionnée afin d'explorer le fonctionnement, à plus long terme, du rappel de l'extinction de la peur en lien avec les fonctions sous-tendues par le CPF.

7.2 Etude 3 : Expérience traumatique et anxiété : modulateurs des biais attentionnels chez des sujets « contrôles »

7.2.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles

L'étude des biais cognitifs dans le traitement de l'information permet de mieux distinguer les différentes pathologies anxieuses (Bardel & Colombel, 2009). Les stimuli de menace semblent être traités plus ou moins tardivement selon la pathologie : biais favorisant le traitement pour les anxieux et dépressifs et biais plus tardif pour les victimes d'état de stress post traumatique (ESPT). Dans l'ESPT, les biais attentionnels apparaissent lorsque les stimuli sont anxiogènes pour le patient en lien avec son traumatisme particulier. Dans une revue de synthèse récente, Sylvester et collaborateurs ont décrit les circuits cérébraux impliqués dans les biais attentionnels (Sylvester et al., 2012). Ils mettent en exergue le rôle du cortex préfrontal (CPF) dans les altérations du fonctionnement attentionnel. Cette structure est également dysfonctionnelle chez les patients ESPT (Bremner et al., 1999). Les symptômes

des personnes ESPT pourraient ainsi interférer dans le traitement de l'information ou réciproquement. Nous proposons que les biais attentionnels peuvent être un outil permettant l'évaluation du fonctionnement du CPF. Ils reflèteraient ainsi les possibles difficultés de traitement de l'information des sujets. Notre équipe de recherche a validé des normes francophones de congruence sémantique entre 200 mots et cinq évènements traumatiques. Cette étape préalable à la mise au point de la méthode de la présente étude n'est pas présenté ici, mais est en cours de publication (Gindt, Nachon, Faure, & Garcia, soumis). L'objectif de cette étude est ici de valider une version française d'une tâche de recherche visuelle à composante de décision lexicale (RVDL, Pineles, Shipherd, Welch, & Yovel, 2007) élaborée dans le but de mettre en évidence la spécificité des biais attentionnels (engagement, désengagement) en tenant compte de la spécificité du type de traumatisme vécu par l'individu.

Ainsi, nous avons testé les hypothèses suivantes :

- Il existe, dans la population générale, des participants avec différents profils d'anxiété et de vécu traumatique, que l'on peut distinguer à l'aide d'échelles cliniques.

- Les biais attentionnels, mesurés à l'aide de la tâche de RVDL, sont spécifiques aux profils des participants, établis à partir d'évaluation de l'anxiété et des symptômes de l'ESPT.

7.2.2 Méthodologie

7.2.2.1 Procédure

L'étude se déroule en deux étapes. Après avoir accepté de participer à notre expérience, les participants doivent dans un premier temps compléter des auto-questionnaires cliniques. Dans un second temps, ils réalisent la tâche RVDL.

7.2.2.1.1 Les échelles cliniques

Les échelles cliniques sont au nombre de trois. Nous les avons choisies pour leur robustesse et leur facilité d'emploi.

- *L'échelle diagnostique d'état de stress post-traumatique* (EDT, Silva et al., 2008), Il s'agit d'un instrument validé, qui évalue les symptômes de l'ESPT selon le DSM-IV, en tenant compte de la fréquence et de l'intensité sur une échelle de 0 à 4. Ceux-ci permettent d'obtenir une évaluation qualitative (ESPT présent / absent selon le DSM-IV), et des scores quantitatifs de sévérité pour chaque sous-syndrome. Cette échelle comporte 19 items. Nous avons considéré les scores de sévérité des symptômes comme faible (<10), moyen (<20) ou élevé (≥20).

- Les versions trait et état de l'auto-questionnaire *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI A & B) de Spielberger et al. (1983) -traduction française de Gauthier & Bouchard (1993)- Cet auto-questionnaire permet de mesurer le niveau d'anxiété, habituellement (version trait = B) et au moment de la passation (version Etat = A). Pour chacune des 40 questions il est demandé au sujet de cocher son degré d'adhésion (4 possibilités) avec la phrase. Le score total est de 80.le niveau d'anxiété du participant dépend donc du score total à l'échelle. Un score inférieur ou égal à 35 est considéré comme une très faible anxiété ; un score entre 36 et 45, une faible anxiété ; entre 46 et 55, une anxiété moyenne ; entre 56 et 65, une anxiété forte et supérieur à 65, une anxiété très élevée.

- Le *Beck Depression Inventory* (BDI) de Beck, (1961) -traduction française de Pichot et al. (1964)- évalue le niveau de dépression des adultes. La personne doit choisir la phrase qui correspond le mieux à ses idées ou à ses sentiments pour chacun des 13 items de l'échelle. Les individus avec des scores supérieurs à 10, qui signalent que les patients ont une dépression légère, ont été exclus de notre étude.

7.2.2.1.2 La tâche de recherche visuelle à composante de décision lexicale

Lors de cette tâche, les participants doivent rechercher visuellement un intrus parmi quatre stimuli et décider si cet intrus est un mot ou un non mot. Les quatre stimuli sont répartis aux quatre coins de l'écran. Une fois leur décision prise, les participants doivent appuyer sur la touche « d » du clavier de l'ordinateur, avec l'index de la main gauche, pour les mots et sur la touche « k », avec l'index de la main droite, pour les non mots (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). La consigne leur demande de le faire le plus vite possible en faisant le moins de fautes possibles. La tâche RVDL comprend trois conditions expérimentales : neutre, facilitation et désengagement.

7.2.2.1.2.1 Matériel expérimental

Les stimuli sont présentés sur un écran de 19 pouces (800 × 600, 60 Hz). Le logiciel qui gère la présentation des stimuli et l'enregistrement des réponses et temps de réponse (ms) des participants est E-prime (Version 2, Superlab software; Cedrus Research, 1999).

Nous avons utilisé quatre types de stimuli : des non mots, des mots neutres, des mots menaçants et des mots reliés à une seule catégorie de traumatisme. Nous avons mis au point 5 versions de cette tâche expérimentale, en fonction de l'appartenance sémantique des mots reliés au traumatisme : accidents de la voie publique, agression verbale, agression physique, prise d'otage et catastrophe naturelle. Les mots et les non mots comportent entre trois et sept lettres. Les mots ont été choisis dans la base de données des normes francophones de congruence sémantique entre 200 mots et cinq évènements traumatiques (Gindt, Nachon, Faure, & Garcia, soumis) en fonction de leur longueur et de leur fréquence. Les non mots (par exemple « Trllr ») ont été générés à partir de la base de donnée Lexique (New, Ferrand, Pallier, & Brysbaert, 2006), en accord avec les règles linguistiques françaises. Nous avons ensuite créé des paires mot/mot, mot/ non mot et non mot/non mot.

7.2.2.1.2.1 Procédure expérimentale

Après avoir lu les instructions avec l'expérimentateur, les participants font une session d'entrainement qui comporte 10 essais. Chaque essai de cette phase est suivi d'une indication

sur l'exactitude de leur réponse. Les stimuli sont présentés en noir sur fond blanc, la police est Times new roman, taille 24. Pendant la session expérimentale, proprement dite, une croix de fixation apparaît au centre de l'écran pendant 700ms entre chaque essai. Le temps de réponse du participant est enregistré à partir de l'affichage des stimuli sur l'écran (cf. Figure 43). Une pause a lieu au milieu de la présentation, afin de ne pas surcharger l'individu et ne pas créer de biais expérimental lié à la fatigue. On inverse alors la consigne pour ce qui concerne l'association main – touche de réponse afin d'éviter un effet lié à la latéralité manuelle. Les participants ont une nouvelle session d'entraînement avant de débuter une seconde réelle session.

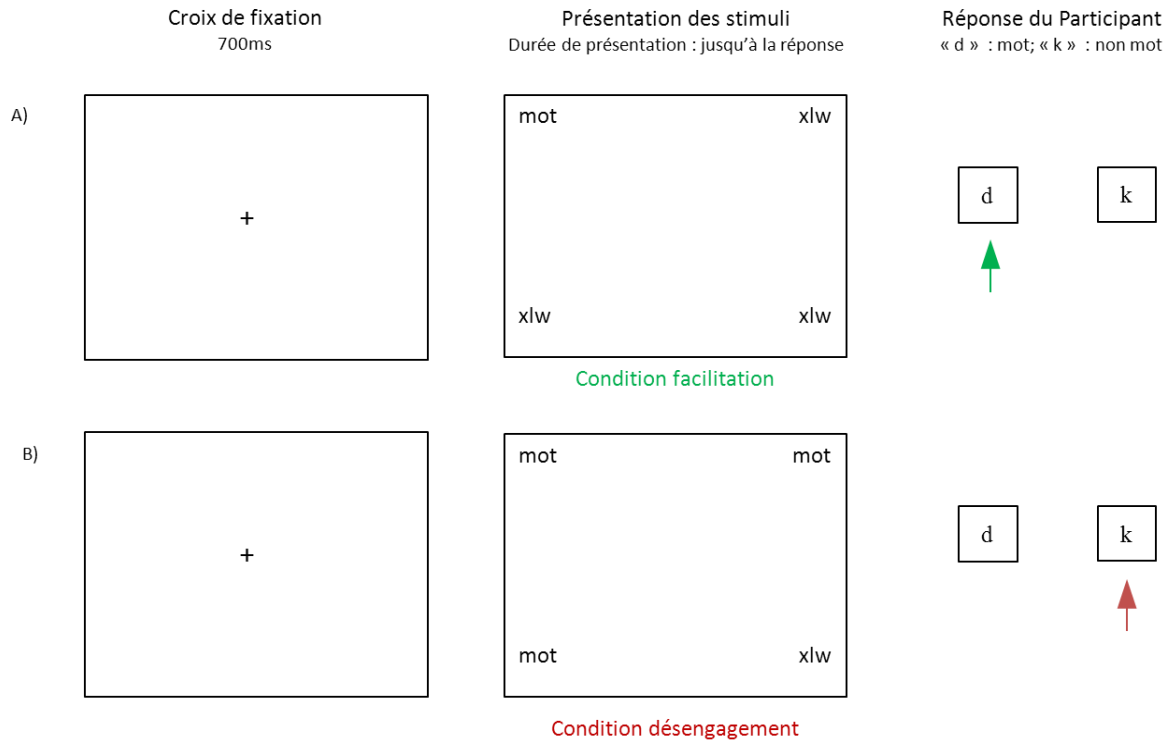


Figure 43 : Illustration de la procédure expérimentale de la tâche de RVDL pour deux conditions expérimentales. A) condition de facilitation ; B) Condition de désengagement. La flèche indique la bonne réponse

Toutes les conditions d'association entre le type d'intrus et les stimuli identiques ont été planifiées. Seuls les résultats de 6 conditions (3 pour la facilitation et 3 pour le désengagement) sur 12 permettent de tester nos hypothèses et sont analysés (cf. Figure 44).

Dans la condition de facilitation, l'essai comporte trois non mots et d'un mot. Le mot intrus peut être neutre, menaçant ou relié à un traumatisme en particulier. Dans la condition de désengagement, l'essai comporte 3 mots identiques (soit neutres, soit aversifs, soit reliés au traumatisme), et un non mot intrus.

		Stimuli identiques			
		Non mot	Mot neutre	Mot aversif	Mot relié
intrus	Non mot	-	DES	DES	DES
	Mot neutre	FA	-		
	Mot aversif	FA		-	
	Mots relié	FA			-

Figure 44 : Les conditions expérimentales de la tâche de RVDL. FA : condition de facilitation ; DES : condition de désengagement ; case claire : condition neutre, non pertinente pour nos hypothèses.

La version de la tâche est choisie par l'expérimentateur en fonction de la nature du traumatisme, si le participant a été exposé. Si le participant n'a jamais été exposé, l'expérimentateur choisit la version afin de contrebalancer les versions avec celles des participants des autres groupes.

7.2.2.2 Les participants

Nous avons recruté 131 étudiants de l'université Nice Sophia Antipolis et de langue maternelle française. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques se trouvent dans le

Tableau 10.

Les individus ont été répartis dans 4 groupes expérimentaux en fonction de leurs symptômes cliniques, selon les seuils définis par Guelfi (1997).

- Individus sans symptômes cliniques, sans exposition traumatique et avec un score d'anxiété très faible : Groupe SSX[1] (n = 21)
- Individus avec exposition traumatique, des symptômes de l'ESPT et un score d'anxiété très faible : Groupe PTSS[2] (n = 26)
- Individus avec des symptômes anxieux (score supérieur à 35) et sans exposition traumatique : Groupe SANX[3] (n = 28)
- Individus avec des symptômes de l'ESPT et des symptômes anxieux (score d'anxiété supérieur 35) : Groupe SANX-PTSS (n = 55).

7.2.2.3 Méthodologie et hypothèses statistiques

Les résultats font l'objet d'une analyse statistique. Les analyses de variance (ANOVA) sont effectuées sur les variables dépendantes à l'aide du logiciel « Statistica » en fonction des plans expérimentaux. Des comparaisons planifiées sont également effectuées en fonction de nos hypothèses.

Premier plan d'analyse :

Ce plan d'analyse permet de tester les prérequis. Notons que le genre est un facteur expérimental contrôlé.

La variable indépendante est :

[1] Pour Sans Symptôme

[2] Pour Post Traumatic Stress Symptoms : avec des symptômes de stress post traumatique

[3] Pour Symptômes ANXieux

- le Groupe expérimental : G {SSX vs PTSS vs SANX vs SANX-PTSS}, S <G_4>

Les variables dépendantes sont :

- VD1 : âge
- VD2 : score total à la STAI état
- VD3 : score total à la STAI trait
- VD4 : nombre de symptômes à l'EDT
- VD5 : score total d'intensité à l'EDT

Plan d'expérience : S < G_4>

Second plan d'analyse :

Ce plan d'analyse permet de tester les hypothèses de l'étude.

Les variables indépendantes sont :

- le Groupe expérimental : G {SSX vs PTSS vs SANX vs SANX-PTSS}, S < G_4>
- la Condition expérimentale : C {facilitation vs désengagement}, S * C_2
- le Type de mot : S {neutre vs aversif vs relié}, S * T_3

Les variables dépendantes sont :

- VD6 : le temps de réponse (ms)
- VD7 : le pourcentage de réponses correctes

Plan d'expérience : S < G_4 >*C_2*T_3

Hypothèse prérequis 1 : *le genre et l'âge n'influencent pas les performances à la tâche RVDL.*

- Hypothèse statistique P1 : il n'existe pas de différence significative entre les groupes pour les variables genre et âge.

Hypothèse prérequis 2 : *les groupes expérimentaux se distinguent significativement sur les scores aux auto-questionnaires.*

- Hypothèse statistique P2 : il existe un effet principal du facteur groupe sur les variables STAI trait, STAI état, sévérité et nombre de symptômes de l'EDT.

Hypothèse prérequis 3 : *chaque groupe est caractérisé par un profil spécifique de scores aux auto-questionnaires.*

- Hypothèse statistique P3 : les groupes SANX et SANX+PTSS ont des scores d'anxiété significativement supérieurs à ceux des deux autres groupes. Les groupes PTSS et SANX+PTSS ont des scores de sévérité à l'EDT significativement supérieurs à ceux des deux autres groupes.

Hypothèse opérationnelle A : *il existe un effet principal du facteur Condition.*

- Hypothèse statistique A1 : les pourcentages de réponse pour la condition désengagement sont significativement différents de celui pour la condition facilitation.

- Hypothèse statistique A2 : les temps de réponse pour la condition désengagement sont significativement plus longs que ceux pour la condition facilitation.

Hypothèse opérationnelle B : *il existe un effet principal du facteur Type de mot.*

- Hypothèse statistique B1 : les pourcentages de réponse sont significativement différents en fonction du Type de mot traité.

- Hypothèse statistique B2 : les temps de réponse sont significativement différents en fonction du Type de mot traité.

Hypothèse opérationnelle C : *interaction entre les facteurs Condition et Type de mot.*

- Hypothèse statistique C1 : il existe une interaction significative entre les facteurs Groupe, Condition et Type de mot pour le pourcentage d'erreur.
- Hypothèse statistique C2 : il existe une interaction significative entre les facteurs Condition et Type de mot pour le temps de réponse.

Hypothèse opérationnelle D : *il existe des biais attentionnels spécifiques en fonction des Groupes expérimentaux.*

- Hypothèse statistique D1 : il existe une interaction significative de second ordre entre les facteurs Groupe, Condition et Type de mot pour le pourcentage d'erreur.
- Hypothèse statistique D2 : il existe une interaction significative de second ordre entre les facteurs Groupe, Condition et Type de mot pour le temps de réponse
- Hypothèse statistique D3 : chaque groupe présente un profil de résultat significatif spécifique.

7.2.3 Résultats

7.2.3.1 Variables démographiques et cliniques

Afin de tester nos prérequis, nous avons réalisé un Khi² sur le genre ainsi que des ANOVAs sur les variables 1 à 5. Les résultats de ces analyses sont synthétisés dans le

Tableau 10.

Le ratio homme/femme des participants ne diffère pas statistiquement entre les groupes, Khi² = 9.97, p = 0.35. L'ANOVA sur l'âge ne permet pas de mettre en évidence d'effet du facteur Groupe, F (3, 125) < 1, *ns*. Nous validons ainsi notre prérequis 1.

L'ANOVA révèle un effet significatif du facteur Groupe pour tous les scores aux auto-questionnaires : le STAI état, F (3, 125) = 19, p < .001 ; le STAI trait F (3, 125) = 50, p < .001 ; l'EDT F (3, 125) = 53, p < .001. Ces résultats permettent de valider notre prérequis 2.

Tableau 10 : Synthèse des données démographiques et cliniques par groupe expérimental. Moyenne (m), écarts-types (ET) et test de comparaison statistique ; dl : degrés de liberté ; eff : effet ; err : erreur. Effet significatif si *p* <.05.

	sans symptôme (N = 21)	PTSS (N = 26)	SANX (N = 28)	SANX+PTSS (N = 55)	*dl* Eff - err	*F ou* χ^2	*p*
Genre (M\F)	12 \ 9	15 \ 11	8 \ 20	18 \3 7	9	9,97	0,35
Age, m (ET)	23,05 (5,77)	23,15 (6,06)	23,39 (8,31)	24,71 (8,07)	3 - 125	0,408	0,75
STAI Etat m (ET)	25,57 (3,57)	26,27 (4,3)	34,86 (8,63)	40,07 (9,93)	4 - 124	16,8	0,001
STAI Trait m (ET)	27,81 (4,06)	30,19 (4,23)	43,29 (8,53)	43,33 (8,93)	4 - 124	29,9	0,001
Sx PDS m (ET)	0 (0)	5,35 (3,91)	0 (0)	8,04 (4,38)	3 - 125	23,4	0,001
Intensité PDS m (ET)	0 (0)	8,88 (9,73)	0 (0)	13,67 (10,61)	3 - 125	22,76	0,001

Nous avons réalisé des comparaisons planifiées afin de préciser ce résultat et de tester notre troisième prérequis. Les analyses comparant les scores aux variables 3 et 4 révèlent que :

- le groupe SSX a des scores significativement inférieurs à ceux des autres groupes pour la STAI état, F (1, 125) = 10.857, $p < .001$, ainsi que pour la STAI trait, F (1, 125) = 33.82, $p < .001$.

- le groupe PTSS a des scores significativement inférieurs à ceux des groupes SANX et PTSS+SANX pour la STAI état, F (1, 125) = 26.52, $p < .001$, ainsi que pour la STAI trait, F (1, 125) = 90.78, $p < .001$.

- le groupe SANX+PTSS, comparativement au groupe SANX a un score à la STAI état significativement supérieur, F (1, 125) = 7.03, $p < .01$, mais leurs scores à la STAI trait ne diffèrent pas significativement, F (1, 125) = 3.06, *ns*.

Les analyses comparant les scores aux variables 5 et 6 révèlent que :

- le groupe SANX+PTSS, comparativement au groupe PTSS, a un nombre de symptômes ainsi qu'un score d'intensité des symptômes significativement plus élevé. Respectivement, F (1, 126) = 11.24, $p < .01$ et F (1, 126) = 6.09, $p < .05$.

Nous rappelons que les groupes SANX et SSX n'ont pas été pris en compte dans les analyses car leurs scores aux variables dépendantes 4 et 5 sont nuls par définition.

7.2.3.2 Pourcentage d'erreur

Afin de tester nos hypothèses, nous avons réalisé une ANOVA à deux facteurs intra sujet (Condition et Type de stimulus) et un facteur inter sujets (Groupe) sur le pourcentage d'erreur. Les résultats de cette analyse se trouvent synthétisés en annexe 32. Afin de préciser les résultats obtenus (double interaction significative), avons également effectué une analyse par groupe. Les tableaux de synthèse des ANOVAs à deux facteurs intra sujet (Condition et Type de stimulus), pour chacun des groupes se trouvent en ANNEXE 33. Les valeurs des pourcentages d'erreur pour chaque groupe sont synthétisées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Pourcentage d'erreur moyen (m) et écart-type (ET) par groupe expérimental en fonction des facteurs conditions (désengagement et facilitation) et type de mot (neutre, aversif et relié au traumatisme).

Erreur (%)	Désengagement			Facilitation		
	neutre	aversif	Relié au traumatisme	neutre	aversif	Relié au traumatisme
Echantillon (n=131)	11.93 (10.16)	3.49 (6.57)	4.34 (6.48)	7.52 (12.7)	2.56 (7.1)	4.19 (7.36)
SSX (n= 21)	11.4 (9.1)	3.3 (0.6)	1.9 (5.1)	3.8 (5)	0 (0)	2.8 (5.6)
PTSS (n = 26)	17.6 (12.7)	4 (7)	4.4 (5.8)	11.6 (16.5)	4.4 (10.4)	4.8 (10.8)
SANX (n = 28)	10.4 (1.5)	2.8 (1)	2.1 (0.8)	5.3 (1.1)	1.4 (0.8)	2.5 (0.8)
PTSS+SANX (n = 55)	10.4 (9.6)	3.6 (7.3)	6.4 (7.5)	8.2 (1.5)	3.3 (7.5)	5.3 (7.2)

L'analyse ne révèle pas d'effet principal du facteur Groupe, F (1, 126) = 2.33, *ns*, ni d'interaction significative entre les facteurs Condition et Type de mot, F (3, 126) <1, *ns*, ou encore entre les facteurs Groupe et Type de mot, F (6, 252) = 1.52, *ns*.

Cependant, l'ANOVA sur le pourcentage d'erreur révèle une interaction significative de second ordre entre les facteurs Condition, Type de mot et Groupe, F (6, 252) = 2.73, p< .05 (cf. Figure 45). Ce résultat nous permet de valider notre hypothèse C1. Les résultats que nous détaillons ci-après sont, d'abord ceux de notre première analyse, complétés par l'analyse par groupe permettant ainsi de préciser les profils d'effets spécifiques à chacun d'eux.

Selon l'analyse générale, il existe un effet principal significatif du facteur Condition, F (1, 129) = 11.74, p < .001. Le pourcentage d'erreur est significativement supérieur dans la condition désengagement que dans la condition facilitation. Ce résultat nous permet de valider notre hypothèse A1. L'analyse par groupe révèle que cet effet serait lié aux résultats du groupe SSX qui est le seul à présenter un effet principal du facteur Condition : F (1, 20) = 12.31, p < .01. Les résultats ne mettent pas en évidence d'effet significatif du facteur Condition pour les groupes PTSS (F (1, 24) < 1, *ns*), SANX (F (1, 27) = 3.54, *ns*) et SANX+PTSS (F (1, 54) = 2.57, *ns*).

L'analyse globale met également en avant l'existence d'un effet principal significatif du Type de mot, F (2, 258) = 70.30, p < .001. Le pourcentage d'erreur dépend du type de mot. Ce résultat nous permet de valider notre hypothèse B1. Afin de préciser ce résultat, nous avons réalisé des comparaisons planifiées. Le pourcentage d'erreur pour les mots neutres est significativement supérieur à celui des mots aversifs (F (1, 129) = 119.92, p < .001) et à celui des mots reliés au traumatisme (F (1, 129) = 61.70, p < .001). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre le pourcentage d'erreur pour les mots aversifs et pour les mots reliés au traumatisme. Cet effet principal du facteur Type de mot est mis en évidence quel que soit le groupe (SSX : F (2, 40) = 11.87, p < .001 ; SANX : F (2, 54) = 26.95, p < .001 ; PTSS : F (2, 48) = 34.32, p < .001 ; SANX+PTSS : F (2,108) = 16.81, p < .001). Pour le groupe SANX+PTSS, le pourcentage d'erreur pour les mots reliés au traumatisme est significativement plus élevé que pour les mots aversifs, F (1, 54) = 7.93, p < .01.

L'ANOVA sur le pourcentage d'erreur révèle également l'existence d'une interaction significative entre les facteurs Condition et Type de mot, F (2, 258) = 6.57, p < .001. Les comparaisons planifiées précisent que le pourcentage d'erreur pour les mots neutres en condition désengagement est significativement supérieur à celui des mots neutres en condition de facilitation, F (1, 125) = 20.31, p < .001. Pour les autres types de mots, la condition ne modifie pas significativement le pourcentage d'erreur (ns). Les comparaisons planifiées significatives pour chaque groupe expérimental sont identifiées sur la Figure 45.

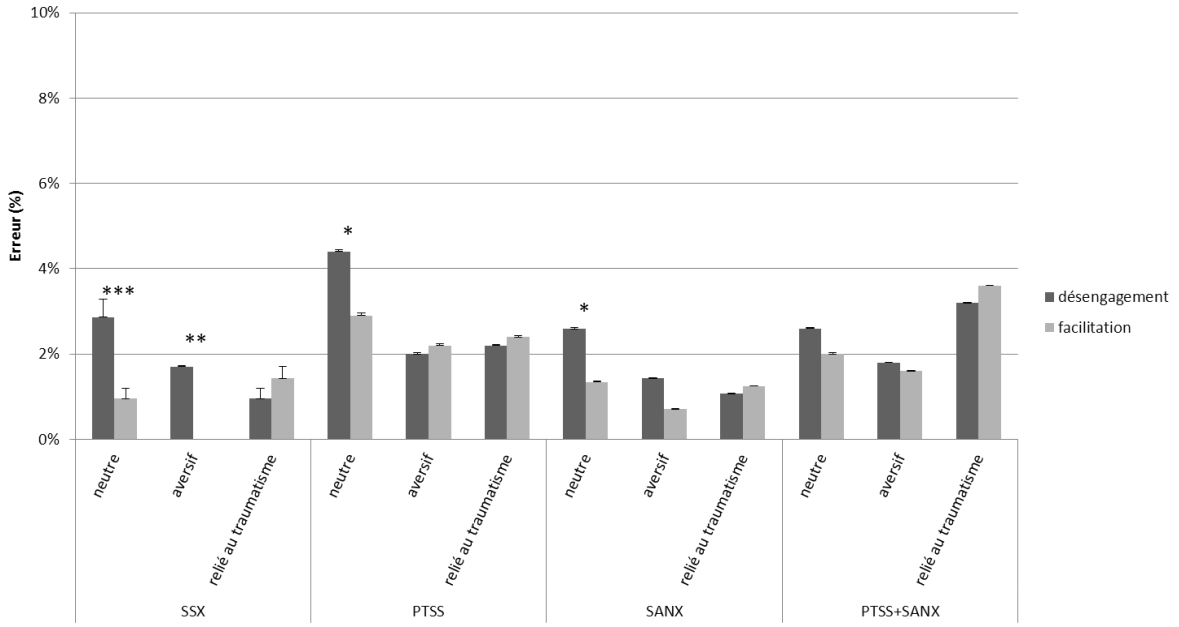


Figure 45 : Effet d'interaction de second ordre significatif des facteurs Groupe, Condition et Type de mot sur les pourcentages d'erreurs. La significativité des comparaisons renvoie aux analyses par groupe, mettant en évidence l'effet de la condition. * : p<.05 ; ** : p<.01 ; *** : p<.001.

Les analyses par groupe nous éclairent ainsi sur cet effet d'interaction. En effet, dans trois groupes sur les quatre ce pattern de résultat apparaît, nous permettant de valider notre hypothèse D1 pour ces 3 groupes. Il existe ainsi une différence significative en fonction de la condition (désengagement vs facilitation) pour les mots neutres, pour les groupes SSX (F (2, 40) = 5.75, p < .01), PTSS (F (2, 48) = 4.84, p < .05), ainsi que pour le groupe SANX (F (2, 54) = 4.14, p < .05). Pour le groupe SSX : le pourcentage d'erreur est significativement plus élevé en condition de désengagement qu'en condition de facilitation, F (1, 20) = 5.45, p < .05. Notons qu'il n'existe pas d'interaction significative entre les facteurs Condition et Type de

mot pour le groupe PTSS+SANX, F (2, 108) < 1, *ns*, et que nous ne pouvons pas valider D1 pour ce groupe.

7.2.3.3 Temps de réponse

Afin de tester nos hypothèses, nous avons réalisé une ANOVA à deux facteurs intra sujet (Condition et Type de stimulus) et un facteur inter sujets (Groupe) sur le temps de réponse moyen. Les résultats de cette analyse se trouvent synthétisés en annexe 35. Afin d'évaluer les spécificités de chaque groupe, nous avons également effectué une analyse par groupe. Les valeurs des temps de réponse pour chaque groupe sont synthétisées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Synthèse des temps de réponse moyens (m) et écart-type (ET) par groupe et par condition expérimentale.

TR (ms)	Désengagement			Facilitation		
	neutre	aversif	Relié au traumatisme	neutre	aversif	Relié au traumatisme
Echantillon (n=131)	2324 (756)	2335 (758)	2286 (767)	2153 (591)	2180 (488)	2034 (583)
SSX (n= 21)	2404 (650)	2413 (821)	2321 (708)	2228 (549)	2157 (461)	2034 (554)
PTSS (n = 26)	2259 (848)	2259 (658)	2359 (1017)	2186 (824)	2052 (438)	1987 (508)
SANX (n = 28)	2264 (530)	2365 (499)	2198 (722)	1944 (487)	2167 (496)	1948 (555)
PTSS+SANX (n = 55)	2354 (841)	2330 (882)	2276 (672)	2202 (496)	2260 (514)	2098 (645)

L'analyse ne révèle pas d'effet principal du facteur Groupe F (3, 126) < 1, *ns*, ni d'interaction significative entre les facteurs Condition et Groupe, F (3, 126) < 1, *ns*, ou encore entre les facteurs Groupe et Type de mot, F (6, 252) = 1,306, *ns*. Nous n'avons pas mis en évidence de double interaction significative entre les 3 facteurs, F (6, 252) < 1, *ns*. Ce résultat ne nous permet pas de valider notre hypothèse C2. Nous avons cependant, et conformément à nos hypothèses, effectué des analyses par groupe.

Selon l'analyse générale, il existe un effet principal significatif du facteur Condition, F (1, 129) = 14.395, p < .001. Le temps de réponse est significativement plus long dans la condition

désengagement que dans la condition facilitation. Ce résultat nous permet de valider notre hypothèse A2. L'analyse par groupe révèle que cet effet serait lié aux résultats des groupes PTSS et PTSS+SANX. En effet, il existe un effet principal significatif du facteur condition pour le groupe PTSS, F (1, 24) = 4.55, $p < .05$, ainsi que pour le groupe PTSS+SANX, F (1, 54) = 5.47, $p < .05$. Les résultats ne mettent pas en évidence d'effet principal significatif du facteur Condition pour les groupes SSX, F (1, 20) = 1.7, ns, et SANX, F (1, 27) = 2.26, *ns*.

L'analyse globale met également en avant un effet principal significatif du Type de mot, F (2, 258) = 5.07, $p < .01$. Ce résultat nous permet de valider notre hypothèse B2. Afin de préciser ce résultat, nous avons réalisé des comparaisons planifiées. Le temps de réponse pour les mots neutres est significativement supérieur à celui des mots reliés au traumatisme, F (1, 129) = 7.12, $p < .01$. Les autres comparaisons ne sont pas significatives. Cet effet principal du facteur type de mot a été uniquement mis en évidence chez le groupe PTSS, F (2, 48) = 4.47, $p < .05$. Le temps de réponse pour les mots neutres est significativement plus long que pour les mots reliés au traumatisme, F (1, 24) = 7.32, $p < .05$, ou les mots aversifs : F (1, 24) = 5.37, $p < .05$. Toujours pour le groupe PTSS, il n'existe pas de différence significative entre le temps de réponse pour les mots aversifs et pour les mots reliés au traumatisme. Nous n'avons pas mis en évidence d'effet principal significatif du facteur type de mot sur le temps de réponse chez les groupes SSX : F (2, 40) = 2.4, ns, SANX, F (2, 54) < 1, ns, ou SANX+PTSS, F (2, 108) = 2.86, ns.

L'ANOVA sur les temps de réponse révèle également une interaction significative entre les facteurs Condition et Type de mot, F (2, 258) = 15.03, $p < .001$. Les comparaisons planifiées permettent de préciser que quel que soit le type de mot - neutre, aversif ou relié au traumatisme - les temps de réponse sont toujours plus longs en condition de désengagement qu'en condition de facilitation (respectivement F (1, 129) = 11.97, $p < .001$; F (1, 129) = 10.63, $p < .01$; F (1, 129) = 20.26, $p < .001$). Ces résultats de l'analyse globale peuvent être précisés par les analyses par groupe. Notons qu'il existe une interaction significative entre les facteurs Condition et Type de mots pour les groupes SSX : F (2, 40) = 4,51 $p < .05$, PTSS : F (2, 54) = 5,29 $p < .01$ et SANX : F (2, 48) = 6,59 $p < .001$. L'interaction n'est pas significative pour le groupe PTSS+SANX, F (2, 108) = 2.32, *ns*. Notre hypothèse D2 peut

être confirmée sauf pour le groupe PTSS+SANX. Les résultats significatifs des comparaisons planifiées par groupes sont identifiés dans la Figure 46.

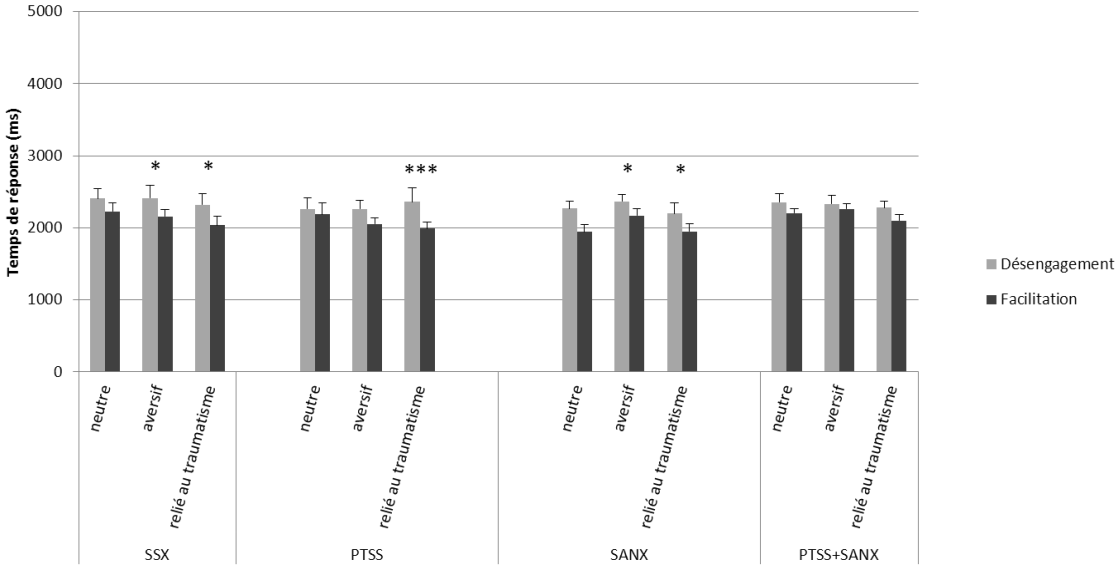


Figure 46 : Temps de réponse à la tâche de RVDL en fonction des facteurs Groupe, Condition et Type de mot. La significativité des comparaisons renvoie aux analyses par groupe de l'effet de condition pour les valences. * : p<.05 ; ** : p<.01 ; *** : p<.001.

Chez les participants du groupe SSX, comme lors de l'analyse globale, le temps de réponse pour les mots aversifs est significativement inférieur dans la condition désengagement que dans la condition facilitation, F (1, 20) = 4.55, p < .05. Le temps de réponse pour les mots reliés au traumatisme est significativement supérieur dans la condition désengagement que dans la condition facilitation, F (1, 20) = 5.83, p < .05. La condition ne modifie pas significativement le temps de réponse pour les mots neutres.

Chez les participants PTSS, le temps de réponse pour les mots reliés au traumatisme est significativement plus long dans la condition désengagement comparativement à la condition facilitation, F (1, 24) = 13.13, p < .001. Le temps de réponse pour les autres types de mots n'est pas significativement modifié par le facteur Condition.

Chez les participants anxieux (groupe SANX), le temps de réponse pour les mots aversifs est significativement plus long en condition désengagement qu'en condition facilitation F (1,

27) = 7.29, $p < .05$. De la même façon, le temps de réponse pour les mots reliés au traumatisme est significativement long en condition désengagement qu'en condition facilitation, F (1, 27) = 7.38, $p < .05$.

7.2.4 Discussion de l'étude 3

Dans cette étude, nous souhaitions mettre en évidence l'existence de biais de traitement de l'information chez des sujets « contrôles », en fonction de leurs symptômes sub-cliniques.

Nous avons mis en évidence que des auto-questionnaires, habituellement utilisés pour des études cliniques (par exemple, Bardeen & Orcutt, 2011), permettent également de caractériser des profils de sujets « contrôles ». La distinction que nous avons opérée entre quatre groupes expérimentaux permet de souligner deux points intéressants. Le premier concerne la répartition de nos participants. Dans notre échantillon étudiant, seulement 16% des individus ne présentent pas de symptômes (groupe SSX), tandis que 20% sont anxieux (SANX), 21,5% ont un vécu traumatique (PTSS) et 42,5% ont un vécu traumatique et des symptômes anxieux (PTSS+SANX). En se basant sur le DSM IV, les études permettent d'envisager que 6% de la population générale serait anxieuse (Lépine et al., 2005) et 8% en ESPT (Boe, Holgersen, & Holen, 2010). Les pourcentages que nous avons obtenus dans cet échantillon sont beaucoup plus élevés que ceux relevés dans les études épidémiologiques. Il est possible que la population estudiantine soit une population particulière et que nos données reflètent un simple biais d'échantillonnage. Cependant, notre étude n'est pas la première à démontrer qu'il existe des participants avec des symptômes cliniques évidents et d'intensité importante dans les populations dites « contrôle » d'étudiants (Elhai et al., 2012). Notons qu'Elhai et collaborateurs (2012) ont pris comme critères pour définir l'ESPT ceux du DSM V, alors que nous avons utilisé l'EDT, basé sur les critères du DSM IV. Ainsi, dans les populations dites « contrôle », il existe toujours des participants avec des symptômes subcliniques voire cliniques, et ce quelle que soit la version du manuel diagnostique. Etant donné les conséquences de l'anxiété et du vécu traumatique sur la cognition, nous recommandons vivement que ces deux paramètres soient pris en compte dans les études. Le second point concerne l'existence même d'un de nos groupes expérimentaux : le groupe PTSS. En effet, les

scores aux auto-questionnaires nous amènent à souligner qu'il est possible d'avoir des symptômes de l'ESPT sans être anxieux. Pourtant, dans la classification du DSM IV, l'ESPT est une pathologie considérée comme anxieuse. Nos résultats justifient la création de la catégorie « trauma et stress ou troubles liés » dans le DSM V (APA, 2013), excluant de fait l'ESPT de la catégorie « trouble anxieux ».

Conformément à nos hypothèses, nous avons mis en évidence l'existence de biais attentionnels spécifiques à chaque groupe expérimental. Schématiquement, les biais classiques ont été retrouvés pour les groupes SSX et SANX et les participants avec un vécu traumatique ont des biais différents selon leur niveau d'anxiété.

Plus précisément, les participants SSX font moins d'erreurs pour les mots aversifs comparativement aux mots neutres, suggérant l'existence d'un biais de traitement de l'information négative. Ce biais de négativité, stipulant la sensibilité des individus pour les stimuli négatifs, a été largement mis en évidence par d'autres études (Carretié, Mercado, Tapia, & Hinojosa, 2001; Mogg & Bradley, 1998). Récemment, Taylor et Fragopanagos (2005) ont proposé que ce soient les émotions négatives qui conduisent à repérer, encoder et traiter l'information négative plus rapidement. Ce biais traduirait donc une perception accrue des stimuli aversifs comparativement aux stimuli neutres, dont l'utilité pour la survie ne fait pas de doute. Le biais de négativité a été mis en évidence via les tâches classiques que sont le Stroop émotionnel et la Dot-probe. Nos résultats pour les participants SSX vont dans le même sens mais avec une tâche différente : la tâche de recherche visuelle à composante de décision lexicale (RVDL).

Chez les participants anxieux, le traitement de l'information a été évalué en manipulant la valence de mots (Mogg & Bradley, 1998), mais également celle d'images (Bar-Haim, Lamy, & Glickman, 2005). Ainsi, à la Dot-probe, les personnes anxieuses repèrent plus rapidement la cible lorsqu'elle se trouve derrière un mot menaçant, que lorsque cette dernière est derrière un mot neutre (Mogg & Bradley, 1998). Avec la VDL, nous avons mis en évidence l'existence de biais attentionnels pour l'information aversive (à valence négative) dans le groupe anxieux. Nos résultats vont dans le sens de ceux de Waters et collaborateurs qui ont mis en évidence un biais de désengagement chez des participants anxieux (Waters, Nitz,

Craske, & Johnson, 2007). Selon Koster et collaborateurs (Koster, Crombez, Verschuere, Van Damme, & Wiersema, 2006) il existe, chez les personnes anxieuses, deux biais qui interfèrent dans le traitement de l'information de façon chronologique. D'abord, les sujets anxieux repèrent les informations négatives plus rapidement que les personnes sans symptômes (biais de facilitation). Ensuite, ils ont des difficultés à désengager leur attention de ces informations négatives (biais de désengagement). Bien que n'ayant pas utilisé les tâches attentionnelles classiques que sont le Stroop émotionnel ou encore la Dot-probe, nous avons pu observer ces biais chez le groupe anxieux. Ces biais semblent être les mêmes que ceux observés dans une population anxieuse pathologique.

Chez les patients ESPT, c'est surtout la tâche de Stroop émotionnel qui a été utilisée. Classiquement, les patients ESPT sont plus lents que les sujets sains pour définir la couleur de mots menaçants (Cassiday, McNally, & Zeitlin, 1992; Field et al., 2001; Fleurkens, Rinck, & van Minnen, 2011; McNally, Amir, & Lipke, 1996; McNally, Kaspi, Riemann, Zeitlin, & Kim, 1990). Utilisant la Dot-probe, les études ont révélé l'existence de biais attentionnels pour les stimuli spécifiquement reliés au traumatisme (Bardeen & Orcutt, 2011; Bryant & Harvey, 1997; El Khoury-Malhame et al., 2011; Koster et al., 2004). La troisième méthode utilisée pour étudier les biais attentionnels chez les patients ESPT est la tâche de recherche visuelle avec une composante de décision lexicale, sur laquelle nous avons basé notre étude (Pineles, Orr, & Orr, 2009; Pineles et al., 2007). Pineles et collaborateurs suggèrent que les patients ESPT ont des difficultés spécifiques à désengager leur attention des stimuli leur rappelant leur traumatisme, ce qui se traduit par une diminution de leur performance à la tâche attentionnelle. Nos résultats chez des individus avec des symptômes de l'ESPT (groupe PTSS) sont cohérents avec ceux des patients ESPT : il existe une altération attentionnelle spécifique pour les mots sémantiquement reliés à leur traumatisme. Notre étude 3, plus généralement concorde avec les études chez les patients ESPT qui rapportent une altération du traitement de l'information (Aupperle, Sullivan, Melrose, Paulus, & Stein, 2011).

De façon intéressante, les individus avec des symptômes de l'ESPT et des symptômes anxieux (PTSS+SANX) présentent des biais attentionnels différents de ceux du groupe PTSS et de ceux du groupe avec des symptômes anxieux (SANX). Nos résultats suggèrent une généralisation des biais. Ainsi, alors que le groupe SANX a une altération du traitement de

l'information aversive, et que le groupe PTSS présente un dysfonctionnent du traitement de l'information relié au traumatisme, les participants du groupe PTSS+SANX ont une altération du traitement de toutes les informations, qu'elles soient neutres, aversives ou reliées à leur traumatisme. Leurs performances sont toujours plus faibles que celles des groupes PTSS ou SANX, particulièrement en terme de rapidité de traitement. Cette co-morbidité conduit donc à une altération généralisée du traitement de l'information : pour les stimuli neutres comme pour l'information émotionnelle (aversive ou reliée au traumatisme). Ces résultats chez des participants avec des symptômes sub-cliniques peuvent éclairer certains de ceux observés chez les patients ESPT. En effet, nos résultats suggèrent un rôle modulateur de l'anxiété sur les biais attentionnels. Une récente méta-analyse a également suggéré que les biais attentionnels puissent être liés à un niveau d'anxiété trait élevé (Cisler & Koster, 2010). Plus précisément, une étude a mis en évidence une généralisation des biais attentionnels avec l'augmentation de la sévérité des symptômes d'ESPT (Fleurkens et al., 2011). Nous soulignons ici que dans leur étude, Fleurkens et collaborateurs n'ont pas mesuré le niveau d'anxiété des participants. Il serait donc possible que ce niveau d'anxiété augmente avec la sévérité de l'ESPT, entrainant de fait une généralisation des biais attentionnels. Nous soulignons plutôt la possibilité d'avoir des symptômes de l'ESPT et soit un niveau d'anxiété fort ou faible. Dans une étude longitudinale, Wald et collaborateurs ont proposé que les biais attentionnels aient un rôle dans la sévérité des symptômes à un an (Wald et al., 2011). Cette étude est à notre connaissance la seule à considérer le niveau d'anxiété alors que ces auteurs étudient principalement les biais attentionnels chez les patients ESPT. Ils soulignent la diminution générale de l'anxiété avec le temps, mais n'ont pas analysé leurs données en fonction de possibles sous-groupes d'ESPT anxieux et non anxieux. La taille des écarts-types sur leur figure 1 laisse envisager une grande variabilité reflétant peut-être cette distinction. De plus, cette hypothèse que nous formulons, à savoir que les symptômes anxieux puissent moduler les biais attentionnels chez les patients ESPT en les exacerbant, peut aider à comprendre les résultats hétérogènes de la littérature sur les biais attentionnels chez les patients ESPT. Il semble en effet pertinent pour les futures études cliniques de prendre en compte le niveau d'anxiété lors des évaluations neuropsychologiques. D'autres études sont nécessaires afin d'explorer le rôle de l'anxiété sur les biais attentionnels parmi des

populations cliniques et sub-cliniques afin de confirmer les spécificités de leur traitement de l'information.

7.3 *Etude 4 : Le risque de rechute de l'état de stress post-traumatique : Identification de marqueurs cliniques, neuropsychologiques et psychophysiologiques*

Cette étude en est à un stade préliminaire et le recrutement des participants est encore en cours. De ce fait, plusieurs hypothèses initiales de ce projet ne pourront pas être testées dans le cadre de cette thèse. Nous avons en effet été confrontés à de grandes difficultés de recrutement. Il n'existe pas de service de consultation du psychotraumatisme à l'hôpital de Nice. Les patients sont, comme le disent nos collègues médecins, « suivis en ville ». Les conséquences de cette organisation de la prise en charge peuvent décourager les recherches, d'autant qu'il n'est pas possible de faire de publicité pour une recherche clinique en France. Il nous a fallu redoubler d'efforts pour réussir à recruter et ce, d'autant plus que notre étude, qui comporte notamment du matériel d'enregistrement physiologique, s'effectue uniquement à l'hôpital. Les participants doivent en effet faire preuve d'une démarche active, volontaire, et venir participer à l'étude pour… la Science. En effet, notre protocole ne teste pas un nouveau traitement pouvant potentiellement bénéficier directement aux participants. Ceux-ci ne sont pas non plus rémunérés. Les possibles applications futures sont nombreuses, mais force est de constater que nous vivons dans une société où la rentabilité immédiate s'exprime facilement chez des participants qui ne sont pas en souffrance: « A moi, ça me rapporte quoi de faire ça[1] ? ». Rappelons également que notre étude est longitudinale. Nous avons de ce fait perdu de vue des participants, d'autres ont déménagé, ou encore n'avaient plus de disponibilités. Ces « détails techniques » reflètent une partie des complications auxquelles nous avons dû faire face afin de pouvoir mener à bien notre travail scientifique. A ce jour, le nombre de participants dans les groupes ESPT et surtout ESPT remis est donc insuffisant. Il n'est pas possible dans ces conditions de tester des hypothèses impliquant des comparaisons de groupes ESPT ou ESPT remis avec des groupes contrôle.

[1] Cette question nous a été régulièrement posée lorsque nous cherchions des participants « contrôles » pour apparier avec le groupe des patients.

Néanmoins, toute une partie de cette étude reste exploitable à ce stade et nous fournit même de nombreuses données dont le traitement, nous allons le voir, s'avère complexe. Nous avons ainsi cherché à identifier les différentes variables (physiologiques, cognitives, cliniques ou sociodémographiques) susceptibles d'être en relation avec les capacités de rappel de l'extinction de la peur conditionnée des participants. Ce travail a été réalisé avec l'objectif de découvrir des indices permettant de prédire des déficits éventuels de rappel de l'extinction et permettant également d'envisager des stratégies de prévention de ce type de déficit, dans le cadre d'approches cliniques.

7.3.1 Objectifs et hypothèses opérationnelles

Seule l'étude de Boe et al. (2010) semble s'être intéressée à la possibilité de prédire la rechute. Cette étude longitudinale auprès d'adultes en ESPT indique que 19% des patients ESPT rechutent dans les 5 ans qui suivent la rémission. Les auteurs ont mis en avant l'importance que peuvent avoir les symptômes résiduels dans la réactivation des symptômes de l'ESPT. Malgré le grand nombre d'études sur les perturbations neuropsychologiques et psychophysiologiques des patients pendant l'ESPT, il n'existe pas à notre connaissance d'étude cherchant à savoir si ces perturbations perdurent après la rémission des symptômes. Nous proposons que la guérison de l'ESPT nécessite tant une rémission des symptômes qu'un retour à un fonctionnement cognitif et physiologique non pathologique. Afin d'approfondir notre compréhension de ce phénomène de guérison de l'ESPT, nous avons élaboré un protocole original d'évaluation du retour de la peur éteinte. En effet, il est admis que la disparition des symptômes psychotraumatiques (en particulier la reviviscence et l'évitement) emprunterait les mécanismes de l'extinction de la peur conditionnée (Peri, Ben-Shakhar, Orr, & Shalev, 2000; Rothbaum & Davis, 2003; Siegmund & Wotjak, 2007). De récents travaux montrent qu'après l'extinction de la peur conditionnée (en situation expérimentale), les patients ESPT présentent des difficultés de rappel de cette extinction, alors que le rappel est normal chez les témoins ayant également vécu un événement traumatogène mais sans ESPT (Milad et al., 2008, 2009). Qu'en est-il chez les patients dont les symptômes de l'ESPT ont disparu depuis plus de 3 mois ou chez les personnes ayant vécu un évènement traumatogène

mais n'ayant jamais développé la pathologie ? Est-il possible de prédire les difficultés de rappel de l'extinction via des évaluations cliniques, physiologiques ou neuropsychologiques ?

Afin d'identifier de possibles marqueurs du risque de retour de la peur, une évaluation clinique, physiologique et cognitive a lieu avant le conditionnement et le jour du test de rétention de l'extinction. Ce protocole nous permet d'explorer les possibles corrélations entre des difficultés de rappel de l'extinction et certaines caractéristiques du fonctionnement cognitif du sujet. Plus précisément, nous nous sommes attachées à ce que l'évaluation cognitive soit principalement orientée sur les fonctions sous tendues par le lobe frontal. C'est ainsi que les altérations du traitement attentionnel des informations émotionnelles, plus marquées quand le matériel expérimental est directement relié au traumatisme vécu (cf. étude 3), comme les éventuelles anomalies des fonctions exécutives ont plus spécifiquement été étudiées.

7.3.2 Méthodologie Générale

7.3.2.1 Les participants

Tous les participants sont des personnes majeures ayant signé un formulaire de consentement éclairé (cf. annexe 36). Les participants doivent pour pouvoir participer à l'étude remplir les critères d'inclusion (cf. annexe 37).

Sur les 44 inclus à ce jour, 6 ont été perdus de vue, 2 ont déménagé, 2 n'ont pas compris les consignes, 1 a dépassé le seuil de stimulation et enfin les données d'une personne n'ont pas été acquises suite à un problème technique. Le nombre total de participants inclus initialement dans nos analyses est de 32. Nous verrons par la suite que selon les échelles cliniques, ou encore les mesures, nous n'avons pas inclus dans les analyses toutes les mesures de chaque participant. Nous le préciserons dans la section Résultats.

En fonction du diagnostic effectué par le médecin investigateur de l'étude, les participants ont été inclus dans un des trois groupes suivants :

- Le groupe ESPT : ESPT en cours (n = 10)
- Le groupe ESPTr : ESPT remis des symptômes depuis au moins 6 mois (n = 2)
- Le groupe C : « contrôle » (n = 20)

Les résultats de l'étude 3, nous ont conduits à prendre en compte le vécu traumatique des participants. Nous avons alors aussi subdivisé le groupe « contrôle » en deux sous-groupes :

- Le groupe SEET : « sans exposition à un évènement traumatique » (n = 8)
- Le groupe EET : « exposé à un évènement traumatique, sans vécu pathologique » (n = 12).

7.3.2.2 Procédure

Les participants des groupes ESPT et ESPTr sont évalués par le Dr A. Stroescu à la clinique psychiatrique de l'hôpital Pasteur du CHU de Nice pour l'entretien de pré-inclusion. Chaque sujet reçoit le formulaire d'information et de consentement éclairé, qu'il signe le jour de son inclusion. Il dispose ainsi d'un délai de réflexion de 7 jours.

L'étude clinique se déroule en six grandes étapes regroupées en visites à l'hôpital. Les visites 1, 4, et 5 ont lieu avec un psychiatre ; les visites 2, 3, 4 et 5, avec le psychologue responsable de l'étude. La ligne temporelle de l'étude se trouve en Figure 47 qui donne un aperçu de la globalité de l'étude clinique en cours.

Etant donné que l'étude est encore en cours, nous présentons ici uniquement les données des visites 1, 2, et 3. Lors de la première visite, les participants bénéficient d'un entretien clinique structuré. Dans un intervalle maximum de 48 heures après l'entretien structuré, tous ceux correspondant aux critères d'inclusion se voient proposer lors de la seconde visite une évaluation clinique via des auto-questionnaires et le protocole de conditionnement et d'extinction de la peur (mesures physiologiques et comportementales). Enfin, trois semaines après les tests de conditionnement et d'extinction, chaque participant est de nouveau reçu au CHU (visite 3) pour une évaluation clinique ainsi qu'une batterie de mesures

comportementales et physiologiques. La composition de chacune de ces trois visites est précisée ci-dessous.

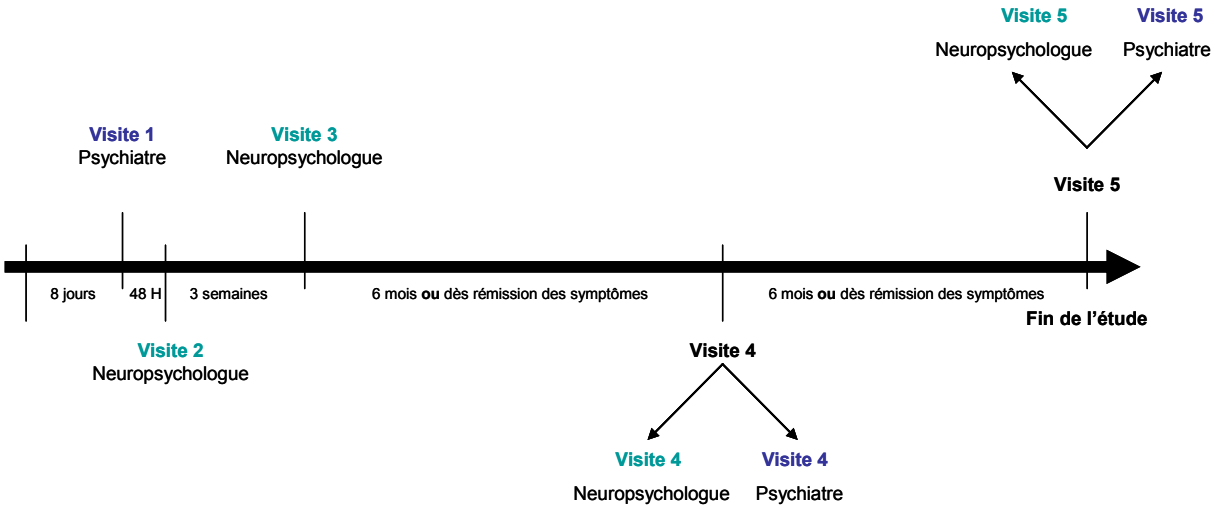


Figure 47 : ligne temporelle de l'étude 4.

La visite 1 comprend :

- La présentation de la séance en termes de contenu ;
- La vérification des critères d'inclusions ;
- La description détaillée du protocole de recherche ainsi que la réponse aux questions du patient à propos de la fiche informative ;
- La lecture conjointe avec le patient du formulaire de consentement éclairé ;
- La signature en 2 exemplaires du formulaire de consentement éclairé ;
- Le renseignement de la feuille d'information sur le patient ;
- L'examen clinique ;
- L'entretien clinique structuré.

La visite 2 comprend :

- La présentation de la séance en termes de contenu ;
- La complétion d'auto-questionnaires cliniques ;

- L'installation du matériel de mesure électrophysiologique sur le participant ;
- La définition du seuil de stimulation tactile ;
- Les tests associatifs de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur ;
- Le débranchement du participant ;
- La complétion d'un auto-questionnaire.

La visite 3 comprend :

- La présentation de la séance ;
- La complétion d'auto-questionnaires ;
- L'installation du matériel de mesure électrophysiologique sur le participant ;
- Le test associatif de rappel de l'extinction de la peur ;
- Le débranchement du participant ;
- Le recueil des mesures neuropsychologiques (comprenant un temps de pause).

Les évaluations et mesures comprises dans chaque visite sont décrites dans les sections suivantes. La synthèse des variables dépendantes se trouve dans le tableau 22.

7.3.2.2.1 La visite 1

Tous les participants à l'étude bénéficient de l'entretien structuré comprenant :

- Le *Minimal International Neuropsychiatric Interview* ou MINI (Lecrubier et al., 1997). Il est utilisé pour rechercher rapidement une psychopathologie actuelle ou passée chez les participants : d'addictions associées (drogues illicites, alcool, médicaments psychotropes) ne sont pas inclus dans la présente recherche.

- *L'Echelle de Dépression de Hamilton* (Meunier &Shvaloff, 1996). C'est un outil qui est internationalement reconnu pour mesurer la symptomatologie dépressive.

- *L'Echelle de Covi*. Il s'agit d'un outil simple de mesure de l'anxiété.

- *L'Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh* (IQSP ; Buysse, Reynolds et al., 1989) est un outil de dépistage pour le sommeil sur le plan quantitatif et qualitatif. L'IQSP comprend 19 items et porte sur le sommeil des participants au cours du mois précédent l'entretien.

Seuls les participants des groupes ESPT et ESPTr bénéficient de l'entretien clinique d'évaluation de l'ESPT : *Clinician-Administered PTSD Scale* (ou CAPS, Blake et al., 1995). Il s'agit d'un instrument validé qui évalue les symptômes de l'ESPT selon le DSM-IV, en tenant compte de la fréquence et de l'intensité sur une échelle de 0 à 4. Il permet d'obtenir une évaluation qualitative (ESPT présent / absent selon le DSM-IV), et des scores quantitatifs de sévérité pour chaque sous-syndrome. Ces participants remplissent également l'échelle de détresse péritraumatique ou PDI[1] (Brunet et al., 2001) qui évalue les réactions émotionnelles d'un sujet, au moment de l'événement traumatique ou immédiatement après.

7.3.2.2.2 La visite 2

La seconde visite se décompose en trois temps expérimentaux. Dans un premier temps, une évaluation clinique a lieu. Elle est suivie de la procédure de tests associatifs et se termine par une nouvelle évaluation clinique.

Visite 2 – temps 1

L'évaluation clinique est ici réalisée via une série d'auto-questionnaires que nous avons déjà décrits (cf. 0, page 257), à savoir :

- *Les versions trait et état de l'auto-questionnaire State-Trait Anxiety Inventory (STAI A & B)* de Spielberger et al. (1983) -traduction française de Gauthier & Bouchard (1993).

[1] Pour Peritraumatic Distress Inventory.

- *Le Beck Depression Inventory (BDI)* de Beck, (1961) -traduction française de Pichot et al. (1964). Les individus avec des scores supérieurs à 10 ont été exclus de notre étude.

Visite 2 – temps 2

Ensuite, le participant va se placer en face de l'ordinateur pour effectuer le test associatif de conditionnement différentiel et de l'extinction de la peur. Les détails de cette procédure sont précisés plus loin. De façon schématique, deux stimuli images (CS[1]) vont être présentées l'un après l'autre à l'écran. Pendant le conditionnement, une des deux images sera renforcée partiellement par un choc électrique (CS+), l'autre ne le sera jamais (CS-). Pendant l'extinction le CS+ et le CS- ne sont jamais associés à un choc électrique. Le matériel informatique a les mêmes caractéristiques que celui décrit dans l'étude 3 (cf. 7.2.2.1.2.1).

Toutes les procédures expérimentales ont été mises au point à l'aide du logiciel E-prime 2 (Psychologie software Tools, INC). Nous avons ainsi mesuré les temps de réponse des participants (ms) et enregistré leurs réponses. Le logiciel E-prime est également couplé au logiciel Biopac (System, INC) qui permet d'enregistrer les réponses physiologiques de façon synchronisée. Ces enregistrements sont réalisés tout au long des différentes parties du protocole que sont la calibration du seuil, la session d'entrainement, la session de conditionnement et enfin celle d'extinction. Il s'agit d'enregistrements, via le pack MP50 de Biopac, de la conductance cutanée ou réponse électrodermale (RED), du rythme cardiaque et de la respiration.

Pour l'enregistrement de la RED, les électrodes sont placées sur les deuxièmes phalanges des index et majeur de la main gauche. Nous avons mesuré l'amplitude de la RED en soustrayant la valeur de base avant chaque pic à la valeur maximum du pic de RED. Nous avons analysé les pics qui débutent environ une seconde et demi après la fin de la présentation de chaque stimulus et qui ne concordent pas avec une augmentation brutale de la respiration. Toute réponse inférieure à .01 microSiemens a été considérée comme une réponse à zéro.

---

[1] Pour Conditioned Stimuli.

Pour l'enregistrement du rythme cardiaque, 3 électrodes sont placées dans le creux de la clavicule droite, sur les côtes flottantes gauches ainsi que sur le haut du sternum. Nous avons mesuré le rythme cardiaque (battements par minute) pendant toute la présentation du stimulus (3 secondes) ainsi que pendant les trois secondes précédant le stimulus. Nous avons alors calculé le rapport pendant la présentation du stimulus sur avant la présentation du stimulus, obtenant ainsi un pourcentage indiquant l'évolution du rythme cardiaque. Une réponse supérieure à 100% signifie l'existence d'une accélération du rythme cardiaque pendant la présentation du CS, un ratio inférieur à 100% signifie que le rythme ralentit pendant la présentation du CS.

Pour la respiration, une ceinture est placée en dessous de la poitrine. Nous enregistrons la respiration pour être certain qu'il n'y a pas de biais lié à cette dernière lors du dépouillement de la RED et du rythme cardiaque. Ceci permet donc d'éliminer une réponse électrodermale si elle coïncide avec une grande respiration.

La stimulation tactile est délivrée par deux électrodes placées sur la face interne du poignet gauche. Les participants doivent répondre avec leur main droite sur le clavier de l'ordinateur lors des sessions d'entrainement, de conditionnement et d'extinction.

- **Calibration du seuil de stimulation**

Une fois le matériel de mesure physiologique mis en place, les participants vont, avec l'aide de l'expérimentateur, commencer par définir le seuil de stimulation tactile qui restera le même pendant toutes les sessions expérimentales. Une fois que le participant est prêt, l'expérimentateur règle le seuil de stimulation tactile à son minimum et lance la procédure expérimentale de définition du seuil. La consigne de la procédure de seuil qui apparaît à l'écran est la suivante :

« Pour activer les réseaux du stress, nous allons vous stresser un peu avec une stimulation électrique au niveau de votre poignet. Vous allez décider avec moi de son intensité.
On va commencer par « tout petit » : imperceptible. On augmentera au fur et à mesure et vous me direz quand c'est désagréable et l'indiquerez à l'aide d'un curseur.
Le but étant que ce soit très désagréable, mais pas douloureux.
On décidera donc ensemble du seuil.
Lorsque l'écran est noir et que vous êtes prêt, vous appuierez sur la barre d'espace et la stimulation sera déclenchée. Cliquez sur la souris pour passer à la phase suivante.»

Le participant décide donc du moment de la stimulation en appuyant lui-même sur la barre d'espace du clavier de l'ordinateur. La stimulation dure 500ms. Une fois la stimulation tactile déclenchée, le participant doit placer un curseur, à l'aide de la souris, entre les bornes d'une échelle allant d'« imperceptible » à « très désagréable ». Cette évaluation de l'intensité de la stimulation permet au chercheur d'augmenter l'intensité de stimulation tactile jusqu'à atteindre le seuil propre à chaque individu ; avec comme seuil maximum, 10mA. Les participants ne trouvant pas la stimulation maximum très désagréable ont été exclus de l'étude.

- **Entraînement**

La consigne que nous donnons à l'oral, avant de lancer le protocole sur l'ordinateur est la suivante :

« Nous allons désormais lancer le protocole. Vous allez voir apparaître sur l'écran 2 images différentes. A chaque présentation d'image, vous allez devoir nous dire, en tapant sur le clavier le plus rapidement possible « N » (pour NON) et « O » (pour OUI), si vous pensez que vous allez recevoir la stimulation à la fin de la présentation de l'image. La présentation des images que vous allez voir dure à chaque fois 3 secondes, votre réponse ne modifie pas ce temps de présentation.
Pendant la première phase, vous allez seulement appuyer sur « N » car vous ne recevrez aucune stimulation tactile. Tenez-moi au courant lorsque cette phase est terminée.
Quand vous êtes prêt on y va. »

Une fois que le participant est calme et prêt, nous lançons la procédure expérimentale. Apparaît alors à l'écran la consigne suivante :

« Regardez bien la croix qui va apparaître, puis la photo de maison.

'Pensez-vous que la photo sera suivie d'une stimulation tactile ?'

Veuillez répondre à cette question en appuyant su « n » pour Non et « o » pour Oui, dès que la photo apparaît.
Pour la première partie de l'expérience, la réponse sera toujours Non, car il n'y aura aucune stimulation tactile.
Cliquez avec la souris quand vous avez fini de lire les instructions. »

Pendant cette session expérimentale il s'agit de présenter deux images (CS). Ces stimuli sont présentés 6 fois, de façon semi-aléatoire.

- **Conditionnement**

Une fois que le participant a terminé la phase d'entrainement, nous donnons à l'oral la consigne suivante :

« Dans cette deuxième phase, vous allez voir les mêmes images mais cette fois ci, une stimulation tactile suivra les images selon une règle. Au départ vous essaierez de deviner cette règle, vous répondrez donc au hasard. »

Nous lisons également avec le participant la consigne suivante qui apparaît à l'écran :

« Regardez bien la croix qui va apparaître puis la photo de maison.

Pensez-vous que la photo sera suivie d'une stimulation tactile ?

Veuillez répondre le plus vite possible à cette question dès que la photo apparaît en appuyant sur « n » ou « o », comme lors de la phase d'entrainement.
Pour cette deuxième partie de l'expérience il y aura parfois une stimulation tactile après une photo, de l'intensité que vous avez choisie.
Votre réponse n'influence pas la génération de stimulation tactile.
Cliquez avec la souris quand vous avez fini de lire les instructions et que vous êtes prêt. »

A partir ce cette session, l'une des deux images deviendra le stimulus conditionné (CS+) alors que l'autre restera neutre (CS-). Les participants sont ainsi soumis à l'apprentissage d'une association (avec 70 % des présentations totales qui seront renforcées) entre le stimulus conditionnel présenté sur l'écran de l'ordinateur et la stimulation tactile. Chaque stimulus est présenté 24 fois de façon pseudo aléatoire avec comme règle de présentation qu'un même

stimulus ne peut pas être présenté plus de deux fois de façon consécutive. Pour les analyses, nous subdivisons cette session en deux moments expérimentaux : le début (12 présentations) et la fin de la session (12 présentations). Les moyennes des variables dépendantes pour chaque moment sont calculées.

- **Extinction**

La session d'extinction débute directement après la session de conditionnement. Elle est composée, comme la session précédente, de la présentation des deux stimuli. Chacun est présenté 24 fois, mais sans renforcement avec la stimulation tactile. Pour l'analyse des résultats, cette session se subdivise en deux moments d'égale durée : le début et la fin de l'extinction.

Visite 2 – temps 3

Après avoir été déconnecté du matériel d'enregistrement physiologique, les participants reviennent au bureau de l'expérimentateur afin de compléter un dernier auto-questionnaire clinique : *l'échelle de Diagnostic de Trouble post traumatique (EDT)* d'après Silva (2008). Cette échelle est proposée en fin de séance, afin de ne pas « amorcer » le participant sur l'évènement qu'il aurait vécu avant la procédure de conditionnement et d'extinction de la peur.

7.3.2.2.3 La visite 3

Cette visite se déroule en cinq temps. Une évaluation clinique a d'abord lieu. Le participant est ensuite soumis au test associatif. Puis, une fois déconnecté du matériel permettant les mesures physiologiques, il repassera au bureau pour effectuer des évaluations et mesures neuropsychologiques. Le quatrième temps est un temps de pause. Pendant le dernier temps, une évaluation de l'anxiété a lieu ainsi que les dernières évaluations et mesures neuropsychologiques.

Visite 3 – temps 1

L'évaluation Clinique est ici réalisée via un seul auto-questionnaire : *le State-Trait Anxiety Inventory A (STAI A) de Spielberger et al. (1983)* -traduction française de *Gauthier et Bouchard (1993).*

Visite 3 – temps 2

Pendant ce second temps, le participant va s'installer en face de l'ordinateur. Comme lors du temps 2 de la visite 2, l'expérimentateur met en place le matériel d'enregistrement des mesures physiologiques.

- **Rappel de l'extinction**

La procédure débute avec la même consigne que celle de la session de conditionnement. Cette session est identique à la session d'extinction (24 présentation de chaque stimulus). Le déficit de rappel de l'extinction se caractérisera par la réactivation des réponses conditionnées lors de la présentation du stimulus conditionné (CS+). Les analyses nous conduiront à subdiviser cette session en deux moments : le début (12 présentations) et la fin (12 présentations).

Visite 3 – temps 3

Après avoir été déconnectés du matériel d'enregistrement physiologique, les participants reviennent au bureau de l'expérimentateur. Une batterie d'évaluation neuropsychologique comprenant les 4 tests suivants est alors administrée.

Le *Trail Making Test (TMT,* Reitan & Wolfson, 1985). Cette épreuve évalue les capacités de flexibilité mentale. Nous souhaitons en utilisant le TMT contrôler les capacités attentionnelles de base du sujet et nous assurer qu'il n'y a pas de ralentissement du traitement de l'information pathologique. Il s'agit, dans un premier temps (TMT-A), de relier le plus rapidement possible et sans faire d'erreur des chiffres, du plus petit au plus grand (de 1 à 25), et dans un second temps (TMT-B), de relier toujours le plus vite possible et sans faire d'erreur

les chiffres, du plus petit au plus grand, mais cette fois le sujet doit alterner avec le classement des lettres dans l'ordre alphabétique (1-A-2-B-3-C...).

La WAIS-III : *Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Adulte*, Troisième édition (2000). Nous faisons passer 3 subtests afin de nous assurer que les participants ne présentent pas de difficultés cognitives pathologiques. Le subtest *Mémoire des chiffres*, afin d'évaluer rapidement la mémoire de travail ; les subtests *Similitudes* et *Matrices* pour évaluer le niveau conceptuel. Les notes brutes sont converties en notes standards.

La version française du *California Verbal Learning Test* (CVLT, Poitrenaud, 2007) est destinée à l'évaluation de la mémoire épisodique verbale. Ce test se subdivise en plusieurs étapes : l'apprentissage d'une liste 1 (16 mots), répétée 5 fois ; l'apprentissage d'une liste 2 (16 mots), répétée une seule fois ; un rappel libre de la liste 1 et un rappel indicé de la liste 1. Le CVLT permet d'étudier les stratégies mises en œuvre au cours de l'apprentissage et d'évaluer la sensibilité aux interférences. Cette évaluation se poursuit au temps quatre avec de nouvelles évaluations de rappel (cf. ci-après).

La Batterie d'Efficience Frontale (BREF) de Dubois et Pillon (2000), traduite par Dartinet et Martinau (2005). Cette batterie permet de détecter un éventuel dysfonctionnement frontal au moyen des épreuves de Similitude, fluence verbale, comportement de préhension, séquence de Luria, consigne conflictuelle et de Go/NoGo.

Visite 3 – temps 4

Une pause de 20 minutes est proposée au participant.

Au retour du participant, nous poursuivons avec la suite du *California Verbal Learning Test.* Environ 30 minutes après la fin du rappel indicé de la liste 1, un rappel libre de la liste 1 et un rappel indicé de la liste 1 ont également lieu. Enfin, une liste de mots est lue au participant qui doit préciser si chaque mot fait partie de la liste 1 ou pas. L'inclusion dans l'épreuve de plusieurs types de rappel (libre, indicé, en reconnaissance) permet de comparer les modalités de récupération de l'information.

Nous demandons à nouveau au participant de remplir l'auto-questionnaire *State-Trait Anxiety Inventory A (STAI A).*

Visite 3 – temps 5

Les participants sont invités à se positionner de nouveau devant l'ordinateur pour effectuer des tâches cognitives informatisées, programmées via le logiciel E-prime 2.

La *tâche de recherche visuelle d'intrus à composante de décision lexicale (RVDL)* (Pineles et al. 2007, traduit et adapté en français par Gindt, Nachon et al., soumis). Cette tâche est précisément décrite dans l'étude 3 de ce travail. Chaque participant ayant vécu une expérience traumatique passe uniquement la version spécifique de la tâche (en termes de mots relié au traumatisme). Pour les participants du groupe contrôle (sans vécu traumatique), la version de la tâche a été choisie en fonction de l'appariement avec les autres groupes. Cette tâche permet d'évaluer les biais de facilitation et de désengagement attentionnels spécifiques à l'ESPT.

Le *Go/No-Go,* créé par notre équipe (Gindt et al., en préparation) sur le modèle du subtest de la batterie TEA de Zimmerman et Fimm *(1994)*. Dans ce test, les sujets doivent appuyer, le plus rapidement possible, sur une touche du clavier lors de la présentation de tout stimulus à l'écran excepté un (prédéfini dans la consigne). A la présentation de ce stimulus, les sujets doivent inhiber leur réponse comportementale et appuyer sur une autre touche. Ce test se divise en deux phases pendant lesquelles le stimulus défini comme entrainant une autre réponse dans la consigne est neutre (phase 1) puis émotionnel (phase 2). Lors de la première phase, les stimuli sont uniquement des formes géométriques (non reliées aux émotions). Dans la phase émotionnelle, les stimuli sont des expressions faciales (peur, joie, colère…etc.). Cette tâche permet d'évaluer les capacités d'inhibition des sujets de manière générale et spécifiquement en lien au traitement émotionnel.

7.3.2.3 Présentation des trois expériences

Afin de faciliter la présentation des résultats de cette étude, nous la présentons en 4 expériences. Toutes mettent en lien l'extinction de la peur conditionnée et son rappel avec différents marqueurs potentiels : les variables sociodémographiques et cliniques, les fonctions mnésiques et les fonctions exécutives attentionnelles et de contrôle.

7.3.3 Prérequis pour l'étude 4

Dans cette étude, les critères d'inclusions sont nombreux. Cependant, au-delà des critères d'inclusion classiques ne nécessitant pas d'analyse statistique (cliniques par exemple), nous avons également des critères d'inclusion statistiques. Les prérequis présentés ici permettent ainsi de sélectionner les sujets pour la suite des analyses lors des expériences 4.1, 4.2 et 4.3.

7.3.3.1 Les variables dépendantes

Dans cette section, nous synthétisons les variables dépendantes (VD) de l'étude qui seront utilisées pour les analyses statistiques des prérequis. Elles sont au nombre de 22 et sont synthétisées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Synthèse des variables dépendantes (VD) utilisées pour la validation des prérequis de l'étude 4. SD : sociodémographique.

VD		Mesures
Caractéristiques S-D	VD1	Genre
	VD2	Age
	VD3	Niveau d'éducation : nombre d'années de scolarité
Mesures psychologiques	VD4	BREF : score z du score total
	VD5	TMT-A : score z du temps total de réalisation (sec)
	VD6	TMT-B : score z du temps total de réalisation (sec)
	VD7	TMT : indice (VD6 – VD5)
	VD8	WAIS : note standard au subtest Similitudes
	VD9	WAIS : note standard au subtest Matrice
	VD10	WAIS : note standard au subtest Mémoire des chiffres (M2C)
	VD11	WAIS : note standard au subtest M2C direct maximum
	VD12	WAIS : note standard au subtest M2C indirect maximum
	VD13	WAIS : note standard au subtest : VD11 – VD12
Mesures pour les tests associatifs	VD14	RED : racine de l'amplitude (mesure répétée)
	VD15	Attente : réponse du sujet (1 : oui ; 0 : non) pour chaque présentation du stimulus
	VD16	RC : pourcentage de variation du rythme cardiaque pour chaque présentation de stimulus
	VD17	TR : temps de réponse (ms) à la question "pensez-vous recevoir une stimulation tactile à la fin de la présentation du stimulus ?"
Mesures cliniques	VD 18	STAI : score total ETAT, répété 3 fois.
	VD 19	STAI : score total TRAIT
	VD 20	EDT : nombre de symptômes
	VD 21	EDT : score de sévérité des symptômes
	VD 22	BDI : score total

7.3.3.2 Hypothèses statistiques

Nous présentons ici les 6 hypothèses des prérequis.

Hypothèse prérequis 1: *Acquisition du conditionnement de la peur (VD14 à 17)*

- Hypothèse statistique P1 : il existe une différence significative entre la réponse moyenne au CS+ à la fin du conditionnement et celle au CS- lors de la fin de la session de conditionnement.

Hypothèse prérequis 2: *Acquisition de l'extinction de la peur conditionnée (VD14 à 17)*

- Hypothèse statistique P2 : il existe une différence significative entre la réponse moyenne au CS+ à la fin du conditionnement et celle au CS- lors de la fin de la session d'extinction.

Hypothèse prérequis 3 : *Absence de difficulté cognitive majeure (VD 4 à 13)*

- Hypothèse statistique P3 : les scores z et notes standard aux évaluations cognitives ne doivent pas être pathologiques.

Hypothèse prérequis 4 : *Les groupes doivent être homogènes sur le plan sociodémographique (VD1 à 3).*

- Hypothèse statistique P4 : il n'existe pas de différence significative entre les groupes en termes d'âge, de ration homme / femme et de niveau d'éducation.

Hypothèse prérequis 5 : *Les groupes doivent se distinguer sur les échelles cliniques (VD 18 à 22).*

- Hypothèse statistique P5 : il n'existe pas de différence significative entre les groupes.

Hypothèse prérequis 6 : *Absence d'effet du matériel expérimental (images ; VD 14, 16 et 17)*

- Hypothèse statistique P6 : il n'existe pas de différence significative entre les réactions au CS+ et au CS- pendant la phase d'entrainement

Plan d'analyse – Prérequis 1, 2 et 6 :

Les variables indépendantes sont :

- Le Groupe expérimental : G {SEET vs ESPT vs ESPTr vs EET}, S <G_4>
- Le Stimulus Image : SI {CS+ vs CS-}, S *SI_2

Les variables dépendantes sont :

- Les variables mesurées lors du test associatif : VD 14, VD 15, VD16, VD 17.

Plan d'expérience : S < G_4*SI_2>

Validation du prérequis 3 :

Aucun plan d'analyse n'est nécessaire. En effet, nous effectuons une analyse qualitative des scores individuels pour chaque VD et nous nous assurons que les scores ne sont pas déficitaires compte tenu des normes les plus récentes (VD 4 à 13).

Plan d'analyse – Prérequis 4 et 5 :

Les variables indépendantes sont :

- Le Groupe expérimental : G {SEET vs ESPT vs ESPTr vs EET}, S <G_4>
- Le Stimulus Image: SI {CS+ vs CS-}, S *SI_2

Les variables dépendantes sont :

- Les variables sociodémographiques : VD1 à 3
- Les mesures cliniques : VD18 à 22

Plan d'expérience : S < G_4*SI_2>

7.3.3.3 Résultats

7.3.3.3.1 Acquisition du conditionnement

Nous présentons ici les analyses pour les différentes variables et pour chaque participant afin de savoir si chacun a bien acquis le conditionnement de la peur. Nous avons conduit une analyse non paramétrique afin de déterminer, sujet par sujet, s'il existe une différence significative entre les valeurs en réaction au stimulus « moins » (CS-) et celles au stimulus « plus » (CS+) pour la deuxième moitié de la session conditionnement (FC-fin).

- **Analyse de l'amplitude de la réponse électrodermale (VD31)**

Nous rappelons ici que les valeurs brutes de conductance cutanée ont été transformées en racine carré et que c'est sur ces valeurs qu'ont lieu les analyses. Nous avons comparé à l'aide d'un test de Wilcoxon s'il existait une différence de réactivité aux stimuli. Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposés en annexe 38.

Ainsi, il apparait que 6 participants ne présentent pas de différence significative entre les présentations du CS- et du CS+ pour les douze présentations de la fin du conditionnement. Parmi ces 6 participants, deux présentent au maximum 3 réponses électrodermales pour le CS+. Nous avons donc choisi de ne pas inclure ces 6 participants pour les analyses du retour de la peur avec la variable dépendante Conductance cutanée (√µSiemens).

Toutes les autres différences étant significatives, nous pouvons valider l'acquisition du conditionnement pour 26 de nos participants, sans généralisation. La généralisation aurait conduit les participants à avoir une RED élevée pour les deux CS.

- **Analyse de l'attente du sujet (VD 36)**

Nous avons déterminé à l'aide d'un test de Wilcoxon s'il existait une différence d'attente face aux stimuli. Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposés en annexe 39.

Ainsi, il apparait que 10 participants ne présentent pas de différence significative entre les attentes lors des présentations du CS- et du CS+ pour les douze présentations de la fin du

conditionnement. Nous ne les incluons pas dans les analyses suivantes de l'extinction et du retour de la peur pour la variable dépendante attente du sujet.

Il existe donc un effet du facteur Stimulus Image chez 22 sujets qui, ont correctement distingué les CS et ont donc acquis le conditionnement.

- **Analyse de la variation de rythme cardiaque (VD34)**

Nous avons testé à l'aide d'un test de Wilcoxon s'il existait une différence de réactivité aux stimuli. Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposés en annexe 40

Ainsi, il apparaît que seul deux participants ont une différence significative de variation de rythme cardiaque lors des présentations du CS- et du CS+ pour les douze présentations de la fin du conditionnement. Nous ne poursuivrons pas les analyses avec cette mesure. Nous reviendrons dans la discussion sur la validité de notre mesure du rythme cardiaque.

- **Analyse du temps de réponse (VD35)**

Nous avons testé à l'aide d'un test de Wilcoxon s'il existait une différence de réactivité aux stimuli. Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposés en annexe 41.

Ainsi, il apparaît que seulement 8 participants sur 32 ont une différence significative entre temps de réponse aux CS- et aux CS+ pour les douze présentations de la fin du conditionnement. Nous ne poursuivrons pas les analyses pour cette mesure de temps de réponse en tant qu'indicateur direct d'apprentissage. Nous poursuivrons cependant nos analyses en considérant ce temps de réponse comme un indice du temps nécessaire à la prise de décision lors du pari.

- **Synthèse**

Selon la variable dépendante (VD) considérée, le nombre de participants ayant acquis le conditionnement (prérequis 1) n'est pas identique (cf. Tableau 14).

Tableau 14 : Synthèse des résultats de l'effet du facteur Stimulus Image pour l'acquisition du conditionnement de la peur sur chaque variable dépendante. CC : conductance cutanée ; RC : rythme cardiaque ; BPM : battements par minute ; TR : temps de réaction.

Variables dépendantes	Critères de validation du prérequis 1	Nombre de participants n'ayant pas acquis le conditionnement (/32)
VD14 : CC (√µS)	CS- ≠ CSp	6
VD15 : Attente	CS- ≠ CSp	10
VD16 : RC (BPM)	CS- ≠ CSp	30
VD17 : TR (ms)	CS- ≠ CSp	24

Parmi les participants n'ayant pas acquis le conditionnement, aucun n'est éliminé pour les 4 variables dépendantes. Ainsi, si un participant est considéré comme n'ayant pas acquis le conditionnement selon la variable CC, il ne sera pas inclus dans les analyses sur le rappel de l'extinction relatives à cette variable. Il en est de même pour chaque participant et chaque autre VD.

7.3.3.3.2 Acquisition de l'extinction

Comme pour les analyses permettant d'évaluer le prérequis de l'acquisition du conditionnement, nous avons mené des analyses non paramétriques, participant par participant, afin de nous assurer de l'acquisition de l'extinction, c'est-à-dire qu'il n'existe plus de différence significative entre les réactions pour le CS+ et pour le CS- mesurées par chaque variable dépendante. Les analyses ont été menées pour les 32 participants.

- **Analyse de l'amplitude de la réponse électrodermale (VD31)**

Nous avons testé à l'aide d'un test de Wilcoxon s'il existait un effet du facteur stimulus à la fin de la session d'extinction. Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposés en Annexe 422.

Les résultats montrent que le facteur Stimulus Image a un effet sur la réponse électrodermale pour 7 participants. Pour ces participants, il existe encore une différence significative entre leur réaction au CS- et celle au CS+ lors de la fin de la session d'extinction. Nous ne les avons donc pas inclus pour les analyses suivantes du retour de la peur pour la variable dépendante CC.

Les autres différences n'étant pas significatives, nous pouvons considérer qu'il y a acquisition de l'extinction, pour 25 participants.

- **Analyse de l'attente du participant (VD 36)**

Nous avons testé à l'aide d'un test de Wilcoxon s'il existait une l'attente différente face aux stimuli (CS+ et CS-). Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposés en annexe 43.

Les résultats montrent que 3 participants présentent une différence significative entre les attentes lors des présentations du CS- et du CS+ pour les douze présentations de la fin de l'extinction. Nous ne les avons donc pas inclus pour les analyses suivantes testant nos hypothèses sur le retour de la peur avec la variable dépendante attente.

Les autres différences n'étant pas significatives, nous pouvons valider l'acquisition de l'extinction, selon cette VD, pour 29 participants.

- **Analyse de la variation de rythme cardiaque (VD34)**

Nous avons testé à l'aide d'un test de Wilcoxon s'il existait une différence entre les variations du rythme cardiaque face aux stimuli. Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposé en annexe 44.

Ainsi, il apparait que seulement un sujet présente un effet significatif du facteur stimulus pour les douze présentations de la fin de l'extinction. Nous ne les avons donc pas retenu pour les analyses suivantes testant nos hypothèses sur le retour de la peur pour la variable dépendante RC (rythme cardiaque).

Les autres différences étant significatives, nous pouvons valider l'acquisition de l'extinction, selon cette VD, pour 31 participants.

- **Analyse du temps de réponse (VD35)**

Nous avons testé à l'aide d'un test de Wilcoxon l'hypothèse d'une variation de temps de réponse (TR) en fonction du stimulus présenté. Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposés en annexe 45.

Ainsi, il apparait que 6 participants présentent un effet significatif du facteur stimulus pour les douze présentations de la fin de l'extinction. Nous ne les avons donc pas inclus pour les analyses suivantes testant nos hypothèses sur le retour de la peur pour la variable dépendante TR.

Les autres différences étant significatives, nous pouvons valider l'acquisition de l'extinction, selon cette VD, pour 26 participants.

- **Synthèse**

Selon la variable dépendante (VD) considérée, le nombre de participants ayant acquis l'extinction (prérequis 2) n'est pas identique (cf. Tableau 15).

Tableau 15 : Synthèse des résultats de l'effet du facteur Stimulus Image sur chaque variable dépendante lors de la session d'extinction de la peur pour les variables. CC : conductance cutanée ; RC : rythme cardiaque ; BPM : battements par minute ; TR : temps de réaction.

Variable dépendante	Critères de validation du prérequis 2	Nombre de participants n'ayant pas acquis l'extinction (/32)
VD14 : CC (√µS)	CS- = CS+	7
VD15 : Attente	CS- = CS+	3
VD16 : RC (BPM)	CS- = CS+	1
VD17 : TR (ms)	CS- = CS+	6

Parmi les participants n'ayant pas acquis l'extinction, aucun n'est éliminé pour les 4 variables dépendantes. Ainsi, si un participant est considéré comme n'ayant pas acquis le

conditionnement selon la variable CC, il ne sera pas inclus dans les analyses sur le rappel de l'extinction relatives à cette variable. Il en est de même pour chaque participant et chaque autre VD.

7.3.3.3.3 La session d'entraînement

Afin de vérifier que les analyses relatives à l'acquisition du conditionnement et de l'extinction ne sont pas biaisées, nous avons vérifié dès la phase d'entrainement qu'il n'existe pas d'effet du facteur Stimulus Image (prérequis 6). En effet, si les réponses face au CS+ sont dès la phase d'entrainement significativement supérieures à celles pour le CS-, il sera impossible d'attribuer les évolutions ultérieures de cette mesure à nos facteurs expérimentaux.

- **Analyse de l'amplitude de la réponse électrodermale (VD31)**

Nous avons testé l'effet du facteur stimulus lors de la phase d'entrainement. Les résultats des tests de Wilcoxon, sujet par sujet, sont synthétisés dans l'annexe 46.

Seul un patrticipant présente une RED pour le CS- significativement supérieure à celle pour le CS+. Nous poursuivons les analyses avec ce participant malgré cette différence. Rappelons que lors de la session de conditionnement nous testons si la RED face au CS+ est significativement supérieure à celle pour le CS-.

- **Analyse de la variation de rythme cardiaque (VD34)**

Nous avons testé à l'aide d'un test de Wilcoxon s'il existait une différence entre les variations du rythme cardiaque face aux deux types de stimuli pendant la phase d'entrainement. Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposés en annexe 47.

Ainsi, il apparait que le facteur stimulus n'influence pas les variations du rythme cardiaque pour aucun des sujets. Cette analyse, testant le prérequis 6, nous conduit à prendre en compte les 32 sujets pour la VD 34.

- **Analyse du temps de réponse (VD35)**

Nous avons testé à l'aide d'un test de Wilcoxon s'il existait une différence entre les temps de réponse face aux deux stimuli images. Le seuil de significativité a été défini avec un $p < .05$, les résultats sont exposés en annexe 48.

Ainsi, il apparait que 3 sujets présentent un effet significatif du facteur Stimulus Image. Cependant, seul un de ces trois sujets a un temps de réponse significativement supérieur pour le CS+ que pour le CS-. Nous excluons les mesures de ce sujet définitivement de toutes les analyses pour la VD35.

- **Synthèse**

Selon la variable dépendante (VD) considérée, le nombre de participants pour lesquels il existe un effet du facteur Stimulus Image dès la phase d'entrainement n'est pas identique (cf. Tableau 16).

Tableau 16 : Synthèse des résultats de l'effet du facteur Stimulus Image sur chaque variable dépendante lors de la session d'entrainement. CC : conductance cutanée ; RC : rythme cardiaque ; BPM : battements par minute ; TR : temps de réaction.

Variable dépendante	Critère de validation du prérequis 6	Nombre de sujets non inclus (/32)
VD14 : CC (√µS)	CS- = CS+ CS- > CS+	aucun
VD15 : Attente	CS- = CS+ CS- > CS+	aucun
VD16 : RC (BPM)	CS- = CS+ CS- > CS+	1

Le sujet chez lequel le stimulus a un effet sur la VD dès le départ du protocole n'est pas inclus dans les analyses suivantes relatives à cette VD. L'excluant, nous pouvons alors valider notre prérequis 6 pour les variables dépendantes de réponse électrodermale, rythme cardiaque et temps de réponse.

7.3.3.3.4 Exclusions liées aux fonctions cognitives

Les analyses individuelles des scores au TMT et à la WAIS ne mettent pas en avant l'existence de fonction cognitive déficitaire chez aucun de nos sujets. L'analyse des scores à la BREF (VD 10) suggère qu'un participant présente un déficit des fonctions exécutives. Ce participant est donc exclu de toutes les analyses suivantes.

Le prérequis 3 est donc validé pour 31 participants.

7.3.3.3.5 Variables démographiques et cliniques

Le nombre de sujets inclus dans le groupe ESPT en rémission est à ce jour de deux, ce qui n'est pas suffisant pour des traitements de statistiques inférentielles. Nous n'analyserons pas ces données de façon individuelle pour ces deux participants. Le prérequis 4 ne concernera pas ce groupe.

Les trois autres groupes ont des effectifs faibles mais comparables (entre 8 et 12). Nous avons alors effectué un Khi² sur la variable genre ainsi que des ANOVA de Kruskal-Wallis sur les variables 2 à 8. Les résultats de ces analyses se trouvent synthétisés dans le

Tableau 17. Les analyses nous permettent de valider notre prérequis 4 : les groupes ne diffèrent pas significativement entre eux en termes d'âge, de niveau d'éducation et de genre.

Les analyses révèlent que, conformément à nos attentes, les groupes se distinguent significativement par leurs scores à l'EDT. De plus, le niveau de dépression des sujets est également significativement différent. Nous validons notre prérequis 5 pour les variables évaluant l'exposition traumatique et la dépression.

De façon intéressante, il n'existe pas de différence significative entre les niveaux d'anxiété (trait et état à la première visite) des sujets en fonction de leur groupe.

Tableau 17 : Synthèse des données démographiques et cliniques pour chaque groupe expérimental. ET : écart-type. Les résultats significatifs avec comme seuil $p<.05$ des Tests H de Kruskall-Wallis ou Tests de Chi² (χ^2) sont en rouge.

	ESPT (n=10)		SEET (n=8)		EET (n=12)		H ou χ^2	*p*
	moyenne	ET	moyenne	ET	moyenne	ET		
Genre (M / F)	2 / 8		2 / 6		5 / 6		1,349	0,509
Age	35,9	12,1	25,1	5,5	29,8	11,3	5,244	0,073
Education	15,1	3,8	14,4	1,8	15,4	2,6	0,684	0,710
STAI état 1	35,7	13,7	29,4	5,7	31,1	7,9	0,470	0,791
STAI trait	45,6	8,8	37,8	8,4	38,9	8,2	3,403	0,182
EDT : NB Sx	10,6	2,5	-	-	2,0	3,3	22,236	<, 001
EDT : Severité Sx	39,9	24,1	-	-	2,2	3,6	23,628	<, 001
BDI	6,5	4,6	2,4	2,8	2,8	3,6	6,996	0,030
CAPS (total)	45,33	7,12	-	-	-	-	-	-

Afin de préciser les résultats significatifs, nous avons effectué des comparaisons multiples. Ainsi, le nombre de symptômes rencontrés pas le groupe ESPT est significativement supérieur à ceux des groupes EET et SEET, ces derniers ne différant pas entre eux (cf. Annexe 49). Notons également, au niveau descriptif, que le nombre de symptômes du groupe ESPT est compris entre 14 et 6 alors que celui du groupe EET est compris entre 9 et zéro. Ce qui suppose que certains participants EET ont plus de symptômes que certains des participants du groupe ESPT. Les scores à la CAPS, mesurés uniquement pour les patients, sont également particulièrement faibles pour un groupe de patients ESPT.

De la même façon, la sévérité des symptômes du groupe ESPT est significativement plus élevée que celle des groupes EET et SEET, ces derniers ne différant pas entre eux (cf. annexe 50). Notons au niveau descriptif que la sévérité des symptômes des sujets du groupe ESPT est comprise entre 83 et 12. Ce score bien, que significativement supérieur à celui du groupe EET, n'est pas un score élevé. Ce résultat montre, avec l'EDT, que les participants du groupe ESPT n'ont pas des difficultés particulièrement sévères.

De façon surprenante, aucune des comparaisons multiples n'apparait comme significative pour l'échelle de dépression (cf. annexe 51).

7.3.3.3.6 Synthèse des prérequis

Comme nous venons de le souligner, le fait que tous les prérequis ne soient pas satisfaits ne nous permet pas d'inclure tous les participants dans les analyses pour toutes les mesures.

Pour les mesures de conductance cutanée par exemple, le premier prérequis nous permet de mettre en avant que 6 participants n'ont pas acquis le conditionnement. Selon le second prérequis, 7 personnes n'ont pas acquis l'extinction de la peur conditionnée. Les évaluations cognitives nous conduisent également à ne pas inclure un sujet du groupe ESPT. Cette personne n'avait également pas acquis le conditionnement selon la variable de réponse électrodermale. Comme nous l'avons stipulé en introduction de cette étude, ce travail est encore en cours. Les tests d'hypothèses et analyses statistiques initialement prévus ne peuvent pas être réalisés avec 19 participants répartis comme suit : Groupe ESPT (n= 8) , Groupe SEET (n=4) , Groupe EET (n=7) , Groupe ESPTr (n=2).

Cette illustration avec la conductance cutanée est généralisable pour les 3 autres mesures de l'extinction et du rappel de l'extinction. Nous allons donc dans les expériences suivantes adopter une démarche descriptive d'une part et chercher l'existence de corrélations entre les variables cliniques, neuropsychologiques et cognitives et l'extinction de la peur conditionnée et son rappel.

7.3.4 Expérience 4.1 : Extinction et rappel de l'extinction de la peur conditionnée, leurs relations avec des variables sociodémographiques et cliniques

Dans cette première expérience, nous nous sommes basés sur les prérequis et avons calculé des corrélations afin de tester notre principale hypothèse sur l'existence d'une relation entre les capacités d'extinction et de rappel de cette dernière d'une part et les variables cliniques et sociodémographiques d'autre part. Nous avons également, de façon exploratoire, cherché à savoir s'il existait une relation entre les scores aux mesures neuropsychologiques et l'extinction et le rappel de la peur conditionnée.

7.3.4.1 Les participants

Les participants inclus dans cette expérience sont tous ceux ayant acquis le conditionnement. Ils sont au nombre de 26 pour la VD de conductance cutanée, de 22 pour la VD pari et 31 pour la VD temps de réponse.

Leur groupe d'appartenance au moment de l'inclusion n'est pas un facteur que nous prenons en compte dans les analyses qui suivent. Nous considérons les participants sur un continuum : depuis la non exposition à un évènement traumatique jusqu'à une symptomatologie de plus en plus sévère.

7.3.4.2 Les variables dépendantes

Les variables dépendantes de cette étude corrélationnelle sont au nombre de 34. Elles sont synthétisées dans le Tableau 18.

Notons que pour la VD 4 STAI état, seules les deux premières mesures ont été incluses dans les analyses, la troisième mesure ayant été effectuée après la session de rappel de l'extinction de la peur conditionnée.

Notons également que nos prérequis nous conduisent à ne pas prendre en compte les mesures de rythme cardiaque (VD 12).

Pour les VD 10 à 13, nous avons conservé les valeurs moyennes pour la fin de l'extinction, le début du rappel de l'extinction et la fin du rappel de l'extinction. Ainsi, pour chacune de ces trois variables, nous avons 6 valeurs (3 pour le CS- et 3 pour le CS+).

Les VD 16 à 25 ont été évaluées uniquement pour les patients ESPT (n=9).

Tableau 18 : Synthèse des variables dépendantes (VD) utilisées pour la validation des prérequis de l'étude 4.

VD	**Mesures**
VD1	Genre
VD2	Age : lors du premier RDV
VD3	Niveau d'éducation : nombre d'années de scolarité
VD4	STAI : score total ETAT, répété 3 fois.
VD5	STAI : score total TRAIT
VD6	EDT : critères rencontrés
VD7	EDT : nombre de symptômes
VD8	EDT : Score de sévérité des symptômes
VD9	BDI : Score total
VD10	RED : racine de l'amplitude (mesure répétée)
VD11	% Pari "oui" : nombre de fois où le participant a répondu oui à la question / nombre total de présentation du stimulus x 100
VD12	RC : pourcentage de variation du rythme cardiaque pour chaque présentation de stimulus
VD13	TR : temps de réponse (ms) à la question "pensez-vous recevoir une stimulation tactile à la fin de la présentation du stimulus ?"
VD14	Indice ELI : indice d'extinction
VD15	Indice ERI : indice de rappel de l'extinction
VD16	CAPS_score total

VD17	CAPS_reviv =B
VD18	CAPS_B-freq
VD19	CAPS_B-intensité
VD20	CAPS_Evit-Emouss = C
VD21	CAPS_C-freq
VD22	CAPS_C-intensité
VD23	CAPS_hyper-éveil = D
VD24	CAPS_D-freq
VD25	CAPS_D-intensité
VD26	TMT-A : Score z du temps total de réalisation (sec)
VD27	TMT-B : Score z du temps total de réalisation (sec)
VD28	TMT : indice de flexibilité mentale : (VD12 - VD11)
VD29	WAIS : note standard au subtest Similitudes : conceptualisation
VD30	WAIS : note standard au subtest Matrice : raisonnement logique
VD31	WAIS : note standard au subtest : Mémoire des chiffres (M2C)
VD32	WAIS : note standard au subtest : M2C direct maximum : mémoire à court terme
VD33	WAIS : note standard au subtest : M2C indirect maximum : mémoire de travail
VD34	WAIS : note standard au subtest : VD17 – VD18 : indice de mémoire de travail

7.3.4.3 Résultats de l'expérience 4.1

Dans le cadre de ce travail, nous recherchons quelles pourraient être les variables dont les mesures corrèlent avec l'extinction et le rappel de la peur conditionnée. L'extinction et le rappel de la peur conditionnée sont évalués à l'aide de 3 mesures : la réponse électrodermale, les paris et le temps de réponse. Pour plus de clarté, nous présentons ici les résultats pour chacune de ces trois mesures séparément. Nous considérons les corrélations significatives au seuil $p<.05$, mais également les tendances statistiques ($.05 < p < .10$). En effet, ce travail est

préliminaire et l'observation de tendances statistiques au niveau des groupes de faibles effectifs constitue un résultat intéressant et prometteur.

7.3.4.3.1 Extinction et rappel de l'extinction selon la conductance cutanée

Nous traitons dans cette section le tableau de synthèse des corrélations pour la variable dépendante conductance cutanée, pour les 26 participants ayant effectivement acquis le conditionnement selon cette variable (Annexe 52). Par la suite, selon les mesures avec lesquelles nous recherchons des relations, le nombre de participants peut diminuer. Par exemple, les scores à la CAPS n'ont été recueillis qu'auprès des participants du groupe en état de stress post traumatique et du groupe remis. Le tableau 24 présente le tableau simplifié des résultats.

- Relations entre la réponse électrodermale face au CS- et les variables cliniques, cognitives et sociodémographiques

A la fin de l'extinction, il existe une corrélation négative significative entre les 3 scores à l'EDT et la conductance cutanée en réaction au CS- (VD6 : $p < .01$; VD7 : $p < .01$; VD8 : $p < .01$).

Au début du rappel de l'extinction, il existe une corrélation inverse entre le nombre de critères rencontrés à l'EDT et la conductance cutanée en réponse au CS- ($p < .05$). La réponse électrodermale (RED) au CS-, est également significativement inversement corrélée au score à l'échelle de dépression de Beck ($p < .05$). Nous soulignons également l'existence d'une tendance à une corrélation négative significative entre la RED pendant le rappel de l'extinction face au CS- et le nombre de symptômes selon l'EDT ($p = .09$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Lors de la fin de la session de rappel de l'extinction, la conductance cutanée est significativement corrélée avec le score au TMT B ($p = .08$), ainsi qu'à l'indice de flexibilité mentale (VD 28, $p = .05$). Il existe une tendance pour une corrélation inverse entre la RED en

réaction au CS- et l'échelle de dépression de (Beck p = .06). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Chapitre 7 : Expérimentations chez l'humain – Etude 4 – Expérience 4.1

Tableau 19 : Coéfficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson n (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) pour l'expérience 4.1. Réponse électrodermale (RED), pendant l'extinction de la peur conditionnée (en grisé), et son rappel (en clair) et mesures cliniques, sociodémographiques (SocioD) et cognitives. FEfin : fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel.

		SocioD		évaluation clinique																	Evaluation cognitive								
Expérience 4.1		**Age**	**Niveau d'éducation**	**STAI ETAT 1**	**STAI ETAT 2**	**STAI TRAIT**	**Critères rencontrés**	**NB Sx**	**Severité Sx**	**BDI**	**CAPS_score total**	**CAPS_reviv =B**	**CAPS_B-freq**	**CAPS_B-intensité**	**CAPS_Evit-Emouss = C**	**CAPS_C-freq**	**CAPS_C-intensité**	**CAPS_hyper-éveil = D**	**CAPS_D-freq**	**CAPS_D-intensité**	**TMT-A**	**TMT-B**	**TMT_B-A**	**Similitudes**	**Matrice**	**M2C-directmax_z**	**M2C-indirectmax_z**	**directmax-indirectmax**	**Mémoire de Chiffres**
RED	FEfin_CS-						-0,6	-0,5	-0,5																				
	FEfin_CS+		-0,3				-0,5	-0,4	-0,4																			-0,4	
	ELI						0,3		0,3			0,6																0,5	
	RTdeb_CS-						-0,4	-0,3		-0,4																			
	RTfin_CS-									-0,4												0,4	0,4						
	Rapdeb_CS+					-0,3	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4													0,4						
	Rapfin_CS+						-0,3		-0,3	-0,4													0,5						
	ERI			0,4		0,4				0,4																			

- Réactivité de la RED au CS+ et ses relations avec les variables cliniques, cognitives et sociodémographiques

A la fin de l'extinction, de la même façon que pour la réactivité face au CS-, la RED pour les CS+ est significativement inversement corrélée avec les 3 scores à l'EDT (VD6 : $p < .05$; VD7 : $p < .05$; VD8 : $p < 05$). Il existe également une tendance à la corrélation : plus le niveau d'éducation est élevé, moins la RED, en réponse au CS+ est élevée ($p = .08$). Enfin, la RED tend à être inversement corrélée à l'indice de mémoire de travail (VD34, $p = .10$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Au début de la session de rappel de l'extinction, la RED en réponse au CS+ est significativement inversement corrélée aux scores à l'échelle de Beck ($p < .05$), au nombre de critères rencontrés à l'EDT ($p < .05$) ainsi qu'au nombre de symptômes selon l'EDT ($p < .05$). Cette mesure tend à être inversement corrélée à la sévérité des symptômes selon l'EDT ($p = .06$). La RED, en réponse au CS+, tend à être inversement corrélée à l'indice de flexibilité mentale ($p = .09$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Lors de la fin de la session de rappel, la RED en réponse au CS+ est significativement corrélée à l'indice de flexibilité mentale ($p < .05$). La RED en réponse au CS+ pendant la fin du rappel de l'extinction tend à être corrélée au nombre de critères rencontrés à l'EDT ($p = .08$), à la sévérité des symptômes selon l'EDT ($p = .09$) et au score à l'échelle de dépression de Beck ($p = .06$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

- Indices d'apprentissage de l'extinction et du rappel et leurs relations avec les variables cliniques, cognitives et sociodémographiques

L'indice d'apprentissage de l'extinction est significativement corrélé à l'indice de mémoire de travail ($p < .05$). Cet indice d'extinction tend à être corrélé au nombre de critères rencontrés à l'EDT ($p = .10$) et à la sévérité des symptômes ($p = .10$). Cet indice tend également à être corrélé au score de reviviscences de la CAPS ($p = .06$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

L'indice de rappel de l'extinction est significativement corrélé avec le score d'anxiété trait ($p < .05$). Cet indice tend également à être corrélé à l'état d'anxiété 1 ($p = .06$) et au score à l'échelle de dépression de Beck ($p = .06$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

7.3.4.3.2 Extinction et rappel de l'extinction selon le pari

Le tableau complet des corrélations pour la VD pari, pour les 22 participants ayant acquis le conditionnement selon cette variable, se trouve en annexe 53. Le tableau 20 résume les corrélations significatives et les tendances à la corrélation. La prise en compte des paris « oui » sur le CS- et sur le CS+ n'apporte pas les mêmes informations. Pour plus de clarté, nous présentons les corrélations en fonction des stimuli image.

- Paris lors de la présentation du CS- et leurs relations avec les variables cliniques, cognitives et sociodémographiques

A à la fin de l'extinction, considérant les 22 participants, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre les variables sociodémographiques et cliniques et le pourcentage de pari « oui » pour le CS-. Cependant, considérant les scores à la CAPS, il tend à exister une corrélation inverse entre le pourcentage de pari « oui » lors de la présentation du CS- et la fréquence des symptômes d'hyper-éveil à la CAPS ($p = .07$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Au début de la session de rappel, le pourcentage de pari « oui » pour le CS- est significativement corrélé à l'âge des sujets ($p <.05$). Ce score est également corrélé aux scores de reviviscence global à la CAPS ($p < .05$) ainsi qu'à à la fréquence des reviviscences selon la CAPS ($p < .05$). Ce pourcentage tend à être inversement corrélé au score à l'indice de mémoire de travail ($p = .06$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

A la fin de la session de rappel, le pourcentage de pari « oui » face au CS- est significativement corrélé au niveau d'anxiété au moment du rappel ($p <.05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Chapitre 7 : Expérimentations chez l'humain – Etude 4 – Expérience 4.1

Tableau 20 : Coéfficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson n (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) et des tendances à la corrélation (en bleu) pour l'expérience 4.1. Pourcentage de pari « oui », pendant l'extinction (en grisé) et le rappel (en clair), et mesures cliniques, sociodémographiques (SocioD) et cognitives. FEfin : fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel.

		SocioD		évaluation clinique															Evaluation cognitive								
Expérience 4.1		**Age**	**Niveau d'éducation**	**STAI ETAT 1**	**STAI ETAT 2**	**STAI TRAIT**	**Critères rencontrés**	**NB Sx**	**Severité Sx**	**BDI**	**CAPS_score total**	**CAPS_reviv =B**	**CAPS_B-freq**	**CAPS_B-intensité**	**CAPS_Evit-Emouss = C**	**CAPS_C-freq**	**CAPS_C-intensité**	**CAPS_hyper-éveil = D**	**CAPS_D-freq**	**CAPS_D-intensité**	**TMT-A**	**TMT-B**	**TMT_B-A**	**Similitudes**	**Matrice**	**M2C-directmax_z**	**M2C-indirectmax_z**	**directmax-indirectmax**	**Mémoire de Chiffres**
PARI OUI	FEfin_CS-																		-0,6										
	FEfin_CS+																											-0,4	
	RTdeb_CS-	0,4										0,8	0,7															-0,5	
	RTfin_CS-				0,5																								
	Rapdeb_CS+		-0,7																			0,5	0,5	-0,5					
	Rapfin_CS+		-0,4		0,5	0,4	0,4															0,7	0,7	-0,6	-0,4				

- Paris lors de la présentation du CS+ et leurs relations avec les variables cliniques, cognitives et sociodémographiques

A la fin de la session d'extinction, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre le pourcentage de pari « oui » et les variables sociodémographiques et cliniques. Le pourcentage de pari « oui » tend à être corrélé seulement au score à l'indice de mémoire de travail ($p = .09$).

Au début de la session de rappel, il existe une corrélation négative entre le pourcentage de pari « oui » et le niveau d'éducation ($p < .001$). Ce pourcentage corrèle de façon significative au score au TMT B ($p = .05$) ainsi qu'à celui de l'indice de flexibilité mentale ($p = .05$). Ce pourcentage de pari « oui » face au CS+ pendant le rappel de l'extinction tend à être inversement corrélé au score de conceptualisation ($p < .07$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Lors de la fin de la session de rappel, le pourcentage de pari « oui » face au CS+ est significativement corrélé à l'état d'anxiété lors du rappel ($p < .05$), au score au TMT B ($p < .001$), à l'indice de flexibilité mentale ($p < .01$) ainsi qu'au score de similitude ($p < .05$). Ce pourcentage de pari « oui » tend également à être corrélé au niveau d'éducation ($p = .06$), au niveau d'anxiété trait ($p = .11$) ainsi qu'au nombre de critères rencontrés à l'EDT ($p = .09$). Enfin, il tend à être inversement corrélé au score de raisonnement logique ($p = .09$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

7.3.4.3.3 Extinction et rappel de l'extinction selon les temps de réponse

Les prérequis, visant à évaluer le conditionnement en fonction du temps de réponse, ont été validés uniquement chez 8 participants. Le temps de réponse est ici un indicateur du doute que les participants ont sur la règle. Nous effectuons une analyse de corrélation avec tous les participants sauf celui exclu pour avoir eu un score déficitaire à la Bref. Le tableau récapitulatif des corrélations se trouve en annexe 54.

Tableau 21 : Coéfficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) pour l'expérience 4.1. Temps de réponse (TR), lors de l'extinction (en grisé) et du rappel (en clair) ,et mesures cliniques, sociodémographiques (SocioD) et cognitives. FEfin : fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel.

		SocioD		évaluation clinique																Evaluation cognitive								
Expérience 4.1		**Age**	**Niveau d'éducation**	**STAI ETAT 1**	**STAI ETAT 2**	**STAI TRAIT**	**Critères rencontrés**	**NB Sx**	**Severité Sx**	**BDI**	**CAPS_score total**	**CAPS_reviv =B**	**CAPS_B-freq**	**CAPS_B-intensité**	**CAPS_Evit-Emouss = C**	**CAPS_C-freq**	**CAPS_C-intensité**	**CAPS_hyper-éveil = D**	**CAPS_D-freq**	**CAPS_D-intensité**	**TMT-A**	**TMT-B**	**TMT_B-A**	**Similitudes**	**Matrice**	**M2C-directmax_z**	**M2C-indirectmax_z**	**directmax-indirectmax**	**Mémoire de Chiffres**
TR	FEfin_CS-						-0,4	-0,4	-0,3																		-0,5		
	FEfin_CS+						-0,3	-0,4	-0,4	-0,3		-0,5		-0,6								0,4	0,4		-0,5		-0,6		
	RTdeb_CS-				0,5																								
	RTfin_CS-																												
	Rapdeb_CS+				0,4																								
	Rapfin_CS+				0,4			-0,3																					

- Temps de réponse lors de la présentation du CS- et leurs relations avec les variables cliniques, cognitives et sociodémographiques

A la fin de l'extinction, le temps de réponse face au CS- est inversement corrélé avec le nombre de critères rencontrés selon l'EDT ($p < .05$), le nombre de symptômes à l'EDT ($p < .05$) ainsi que le score en mémoire de travail (mémoire des chiffres – ordre indirect, $p < .05$). Il tend également à être inversement corrélé à la sévérité des symptômes évaluée via l'EDT ($p = .07$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Au début de la session de rappel, le temps de réponse pour le CS- est significativement corrélé à l'état d'anxiété au moment du rappel ($p < .01$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Nous n'avons pas mis en évidence à la fin de la session de rappel, de corrélation significative entre le temps de réponse et les variables sociodémographiques et cliniques. Il ne semble pas non plus exister de tendance à la corrélation pour ces variables, ni pour les variables cognitives qui ont initialement permis l'inclusion ou l'exclusion dans l'étude.

- Temps de réponse lors de la présentation du CS+ et leurs relations avec les variables cliniques, cognitives et sociodémographiques

Lors de la fin de la session d'extinction, le temps de réponse est inversement corrélé au nombre de symptômes selon l'EDT ($p < .05$), à la sévérité des symptômes selon l'EDT ($p < .05$), au score de raisonnement logique ($p < .05$) ainsi qu'au score de mémoire de travail (VD33, $p < .01$). Le temps de réponse face au CS+ tend également à corréler négativement avec le nombre de critères rencontrés selon l'EDT ($p = .06$), le score à l'échelle de dépression ($p = .06$), le score de reviviscences de la CAPS ($p = .10$) ainsi qu'avec l'intensité des symptômes de reviviscences évaluée via la CAPS ($p = .06$). Notons également que le temps de réponse face au CS+ tend à corréler avec les scores de flexibilité mentale ($p = .10$) ainsi qu'avec l'indice de flexibilité mentale ($p = .10$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Lors du début de la session de rappel, à la vue du CS+, le temps de réponse est significativement corrélé à l'état d'anxiété au moment du rappel ($p < .05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Lors de la fin de la session de rappel, le temps de réponse face au CS+ est significativement corrélé à l'état d'anxiété au moment du rappel ($p < .05$). Ce temps de réponse tend à être négativement corrélé au nombre de symptômes à l'EDT ($p = .10$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

RESULTATS PRINCIPAUX

Plus les individus ont des symptômes de l'ESPT, évalués par l'EDT, plus ils ont une faible réponse électrodermale face aux CS tant pendant l'extinction que pendant le rappel et mieux ils éteignent leur peur (ELI).

Les symptômes de l'ESPT, évalués par l'EDT, ne semblent pas être en relation avec la connaissance déclarative de l'extinction et du rappel (% pari « oui ») alors que les scores de reviviscence à la CAPS le seraient au moins au début du rappel.

Les scores d'anxiété sont en lien avec les trois mesures de rappel : plus l'anxiété état est élevée, plus le pari est lent et erroné à la fin de la session de rappel.

Plus le score d'anxiété trait est élevé, plus le rappel de l'extinction est correcte (ERI).

7.3.4.4 Discussion de l'étude 4.1

Nous avons souhaité mettre en évidence les corrélations existant entre la capacité à apprendre l'extinction de la peur conditionnée, son rappel et de nombreuses variables cliniques, sociodémographiques et cognitives. L'analyse des prérequis nous a permis de mettre en évidence que la tâche de conditionnement aversif, que nous avons mise au point, permet en effet d'évaluer l'acquisition de l'extinction et son rappel au travers de trois variables dépendantes. Chacune de ces variables corrèle avec des combinaisons spécifiques d'autres variables. La pertinence de ces dernières est discutée brièvement dans cette section. Les résultats seront également discutés dans la quatrième section de cette étude 4, intégrant l'ensemble de ses résultats.

- L'extinction de la peur conditionnée

Nos résultats mettent en évidence l'existence d'une relation entre les scores à l'échelle de diagnostic de l'état de stress post traumatique (EDT) et les scores de réponse électrodermale ou encore les temps de réponse à la fin de l'extinction.

La littérature sur l'extinction de la peur conditionnée montre que les patients ESPT éteignent la peur de la même façon que des sujets seulement exposés à un évènement traumatique (Blechert, Michael, Vriends, Margraf, & Wilhelm, 2007; Milad et al., 2009). En effet, Blechert et collaborateurs (Blechert et al., 2007) mettent en évidence pendant la session d'extinction que la RED face aux six présentations du CS+ (non renforcées) ne diffère pas entre le groupe ESPT et le groupe exposé à un traumatisme. Par contre, ils montrent qu'il existe une différence significative entre la réponse électrodermale (RED) moyenne pour le groupe ESPT et celle pour le groupe jamais exposé à un évènement. Ces deux équipes mettent en avant l'absence de différence significative entre la RED des sujets ESPT et celle des « traumas exposés ». Pourtant leurs conclusions ne sont pas les mêmes. Milad et collaborateurs, qui dans leur protocole présentent aux participants les stimuli 66% de fois plus que Blechert et collaborateurs, suggèrent que l'extinction a bien eu lieu chez les patients ESPT. Selon Blechert et collaborateurs, la différence significative entre les valeurs de RED

des patients ESPT et des contrôles jamais exposés à un évènement traduirait une difficulté des patients ESPT à éteindre la peur. D'autre part, Peri et collaborateurs (Peri et al., 2000) sont les seuls à montrer l'existence d'une différence significative entre l'amplitude de la RED des patients ESPT et celle des groupes exposés à un évènement traumatique pendant l'extinction de la peur. Les deux études ayant également comparé les groupes ESPT et exposés à un évènement traumatique à des sujets n'ayant jamais été confrontés à un évènement traumatique mettent en évidence une RED significativement inférieur chez ce dernier groupe lors de l'extinction. Tous ces résultats sont hétérogènes et il est difficile de déterminer exactement le rôle de l'intensité des symptômes sur la RED pendant l'extinction. Nos résultats vont également dans le sens de l'existence d'une relation entre la sévérité des symptômes psychotraumatiques et la capacité d'extinction. Cependant, ils suggèrent une relation inverse à celle décrite dans les études précédemment citées. Plus les scores à l'EDT sont élevés, moins l'amplitude de la RED en réponse au CS- comme au CS+, est élevée à la fin de la session d'extinction. Ce résultat semble cohérent avec la tendance statistique à la corrélation que nous soulignons entre l'indice d'extinction, calculé conformément à la méthode employée par Milad et collaborateurs (2005, 2007), et les scores à l'EDT (nombre de critères rencontrés et sévérité des symptômes). Ainsi, plus ces scores sont élevés, plus l'indice d'extinction tend également à l'être. Ce résultat traduirait donc l'existence d'une relation inverse entre la capacité à éteindre la peur, mesurée via la RED, et les scores à l'EDT. On dispose des mesures de l'EDT pour l'échantillon entier des participants. Avant d'interpréter ces corrélations inverses entre RED et scores à l'EDT, il faut s'intéresser à ce qu'il se passe uniquement pour le groupe de patient ESPT. De façon tout aussi surprenante, plus les sujets ont un score total à la CAPS élevé, moins l'amplitude de la RED est élevée à la fin de l'extinction pour le CS-. La RED tend également à être moins élevée pour le CS+. Cette corrélation semble être liée au score d'hyperactivation neurovégétative. En effet, moins la RED face au CS- lors de la fin de l'extinction est élevée, plus les sujets ont des scores total et de fréquence de symptômes d'hyperactivation élevés. Récemment, une distinction entre deux types d'ESPT a été proposée (Lanius et al., 2010). Le premier serait caractérisé par un émoussement émotionnel et la dissociation, le second par l'hyperactivation physiologique et les reviviscences. Nous avons ainsi d'abord pensé que les sujets avec une grande sévérité des symptômes étaient émoussés et de ce fait avaient une faible réactivité physiologique.

L'analyse plus précise des scores à la CAPS pour les items spécifiques à l'évaluation de l'émoussement montre que ceux-ci tendent également à être négativement corrélés à l'amplitude de la RED pendant l'extinction. Ainsi, quel que soit le type d'ESPT des sujets, il semble exister une relation inverse entre des scores élevés à l'EDT et l'amplitude de la RED à la fin de l'extinction face au CS- comme face au CS+. Rappelons ici que seuls les participants du groupe ESPT et ESPTr ont bénéficié de l'entretien clinique via la CAPS. Du fait de ce faible nombre, les résultats sont à considérer avec précaution. Cependant, ces résultats, comme celui impliquant les scores à l'EDT, pourraient trouver leurs explications dans les traitements pharmacologiques prescrits aux patients du groupe ESPT. En effet, dans les études effectués par l'équipe de Milad (2005, 2007, 2009) les participants ESPT avec un traitement psychotrope dans les 4 dernières semaines ou un traitement avec des neuroleptiques au cours de l'année écoulée ont été exclus des analyses. En effet, il est reconnu que les traitements pharmaceutiques modulent la réponse électrodermale. Nous n'avons à ce jour pas suffisamment de participants pour essayer d'analyser les résultats en considérant les spécificités des traitements de chacun des participants des groupes ESPT ou ESPT remis. Cependant, cette piste de recherche peut être envisagée une fois le recrutement terminé.

Une autre interprétation est possible chez les participants dont nous avons les évaluations à la CAPS. En effet, plus la fréquence des symptômes d'hyperactivation est importante, plus les participants tendent à moins parier « oui » face au CS- à la fin de l'extinction. Ce résultat suggère ainsi que les participants avec une fréquence élevée de symptômes d'hypervigilance tendent à avoir bien acquis la règle de l'extinction. Il pourrait alors être cohérent que leur RED face au CS- en soit plus faible.

Prenant en compte les scores à l'EDT, on constate que plus ces scores sont élevés, plus le temps de réponse face au CS+, comme face au CS-, est court. Ces corrélations sont cohérentes avec l'idée que plus les participants ont des symptômes, mieux ils ont appris la règle de l'extinction, plus ils répondent rapidement et moins ils présentent de RED.

De façon attendue, plus les participants ont de bonnes capacités en raisonnement logique et en mémoire de travail, plus leur temps de réponse en présence du CS+ ou du CS- sont réduits. Les capacités en mémoire de travail sont également positivement corrélées à l'indice

d'extinction. Il existe également une tendance statistique à une corrélation entre les capacités de flexibilité mentales et la vitesse de réponse pour le CS+ à la fin de l'extinction. Toutes ces corrélations vont dans le même sens, à savoir que plus les participants ont les capacités cognitives citées plus haut élevées moins ils mettent de temps à répondre et plus ils tendent à avoir compris la règle de l'extinction.

- Le rappel de l'extinction de la peur conditionnée

Nous avons mis en évidence l'existence trois semaines après l'extinction d'une relation positive entre l'indice de rappel de l'extinction et les capacités de conceptualisation. Cet indice tend également à être corrélé aux capacités frontales. Ainsi, plus les participants sont efficients à la BREF et au subtest similitude de la WAIS, plus ils se rappellent l'extinction. Ce résultat est cohérent avec les corrélations négatives que nous avons mises en évidence entre l'expérience consciente des participants face au CS+ et leurs scores à la BREF ainsi que leurs niveaux d'éducation. Le niveau de conceptualisation tend également à être inversement corrélé avec le pourcentage de pari « oui » pour le CS+ pendant le début de l'extinction, soulignant encore le bon rappel de l'extinction.

Les capacités en flexibilité mentale évaluées par le TMT-B et l'indice de flexibilité mentale sont, pour leur part, positivement corrélées au pourcentage de pari « oui » pour le CS+ au début comme à la fin de la session de rappel. Les participants les plus flexibles mentalement seraient ceux qui se rappellent le moins l'extinction. Ce résultat est peut-être à mettre en relation avec la relation négative qu'entretiennent les scores de flexibilité mentale avec ceux au subtest Similitudes de la WAIS, ou encore la tendance statistique à une corrélation positive entre le score au TMT-B et le nombre de critères rencontrés à l'EDT. Notons d'ailleurs que les scores à l'EDT ne sont pas significativement corrélés aux pourcentages de pari « oui », quel que soit le moment de la session ou le CS. Augmenter le nombre de participants par groupe devrait permettre de préciser s'il existe bien un lien entre capacité de flexibilité mentale et mauvais rappel conscient de l'extinction ou si c'est le niveau d'ESPT qui entre en jeu.

La seule variable clinique qui tend à être corrélée au pourcentage de pari « oui » à la fin de la session de rappel est l'état d'anxiété (STAI-état) au moment de la session. En effet, plus les participants sont anxieux, plus ils parient « oui » pour le CS+ comme pour le CS- à la fin de l'extinction. Plus les participants parient oui à la fin de l'extinction face au CS+ (moins ils éteignent), plus ils s'attendent à un changement de règle au début de l'extinction en pariant oui face au CS-. Plus les participants ont généralisés à la fin de l'extinction en pariant oui pour le CS-, plus ils persistent et s'attendent à recevoir une stimulation à la fin de la session de rappel de l'extinction. Le score d'anxiété au moment de la session de rappel est également significativement corrélé au temps de réponse des participants. Ainsi, plus les participants sont anxieux, plus ils mettent du temps à répondre pendant la session de rappel face aux deux stimuli, moins ils se rappellent consciemment l'extinction à la fin de la session. Notons également l'existence de la corrélation existant entre l'état d'anxiété et les scores à l'EDT. Cette corrélation souligne que plus les participants sont en ESPT, plus ils sont anxieux, à moins que ce ne soit l'inverse. Pourtant, il existe une tendance soulignant que plus les participants ont un nombre de symptômes élevés, plus ils sont lents à répondre à la fin du rappel pour le CS+. Des analyses par sous-groupes ESPT, « ESPT+anxieux » et anxieux devraient permettre dans le futur de préciser les liens entre anxiété, ESPT et temps de réponse pendant la phase de rappel de l'extinction.

Notons également que plus les participants sont âgés, plus ils tendent à répondre oui lors du début du rappel face au CS-. On peut faire l'hypothèse que les personnes les plus âgées s'attendent à un changement de règle. Cependant, et de façon intéressante, il ne semble plus y a voir de relation entre l'âge et le pourcentage de pari oui à la fin de la session de rappel de l'extinction. Si le niveau d'éducation est corrélé au pourcentage de pari oui, en début de session de rappel face au CS+, il ne l'est plus à la fin de la session de rappel. Comme pour les participants âgés, les participants peu éduqué semblent sensibles en début de rappel, mais ces variables ne semblent pas influencer les réponses à la fin de la session. Nous avons également mis en évidence que les personnes anxieuses ont tendance à parier oui à la fin de la session d'extinction. Il semble que plus les participants sont anxieux, plus ils mettent du temps et plus leur anxiété va prendre de la place dans leur raisonnement.

A la fin de la session de rappel, l'anxiété trait est négativement corrélée à l'amplitude de la RED face au CS- alors que ce sont les scores à l'EDT qui tendent à être négativement corrélés à la RED face au CS+. De plus, plus les participants ont un score élevé de dépression, plus leur RED à la fin de la session d'extinction est faible. Ces résultats de RED nous laissent penser à l'impact d'un traitement médicamenteux sur la mesure de RED. Lorsque les patients ESPT sont considérés de façon isolée, le score d'intensité de fréquence de l'émoussement est négativement corrélé à la RED face au CS+, lors du début du rappel de l'extinction. Ce résultat, permet d'apporter un argument en faveur de notre méthode de travail qui met en évidence des corrélations attendues et cohérentes. La relation positive entre les mesures de RED pendant l'extinction et lors du test de rappel de l'extinction, en est un autre exemple.

De façon générale, les résultats préliminaires de cette étude tendent à mettre en évidence l'existence d'une relation entre l'acquisition de l'extinction et le rappel de l'extinction et les mesures d'anxiété et d'ESPT. Les mesures d'ESPT sont principalement négativement corrélées avec la capacité à éteindre la peur, l'anxiété état ou trait n'ayant pas de relation apparente. D'un point de vue cognitif, ce sont les capacités en mémoire de travail, en flexibilité mentale et en raisonnement logique qui semblent entretenir une relation avec les capacités d'acquisition de l'extinction et de rappel de cette dernière. Lors du rappel, les scores d'efficience frontale et de conceptualisation viennent s'ajouter à ces corrélations en étant également corrélés aux réactions physiologiques et cognitives face au CS+. D'autres mesures cognitives ont été étudiées, nous y reviendrons dans les expériences 4.2 et 4.2. Au niveau clinique, alors que l'anxiété ne semblait pas avoir d'impact sur l'acquisition de l'extinction, l'état d'anxiété au moment de la session de rappel, comme l'anxiété trait, semblent être liés à la capacité de rappel de l'extinction, tout comme le score de dépression. Les scores d'ESPT tendent, pour leur part, à être en lien uniquement avec l'amplitude de la RED à la fin de la session pour le CS+. Il est possible d'envisager que les patients ESPT sévères soient ceux avec les scores d'anxiété et de dépression les plus élevés et que ces trois facteurs influences le rappel de l'extinction de la peur conditionnée.

7.3.5 Expérience 4.2 : Extinction et rappel de l'extinction de la peur conditionnée, et leurs relations avec les fonctions attentionnelles

Dans cette seconde expérience, nous nous sommes basés sur les prérequis et avons calculé des corrélations afin de tester notre principale hypothèse sur l'existence d'une relation entre les capacités d'extinction et de rappel de cette dernière et les variables collectées via la tâche de recherche visuelle et de décision lexicale (RVDL, cf. étude 3).

Nous avons également, comme lors de l'étude 3, cherché s'il existait une relation entre les scores aux mesures neuropsychologiques et cliniques et les scores à cette tâche.

La méthodologie de cette tâche de RVDL est précisément décrite dans l'étude 3 (cf.7.2.2.1.2.1) de ce travail. Nous rappelons ici qu'il existe deux conditions, le désengagement et la facilitation, ainsi que trois types de mots, les mots neutres, aversifs et sémantiquement reliés au traumatisme.

7.3.5.1 Les participants

Les participants inclus dans cette expérience sont tous ceux ayant acquis le conditionnement et dont nous avons les données pour la tâche de RVDL. Ainsi, ils sont au nombre de 23 pour les variables dépendantes en lien avec l'extinction et son rappel ainsi que pour les mesures sociodémographiques et cliniques. Ils sont au nombre de 10 pour la CAPS, et de 21 pour les évaluations aux tests neuropsychologiques.

Le groupe d'appartenance au moment de l'inclusion n'est pas un facteur que nous prenons en compte dans les analyses qui suivent. Nous considérons les participants sur un continuum : de la non exposition à un évènement traumatique à une symptomatologie élevée.

7.3.5.2 Les variables dépendantes

Les variables dépendantes de cette étude corrélationnelle sont au nombre de 36. Les 34 premières sont exactement les mêmes que celles de l'expérience 4.1. Elles sont synthétisées dans le tableau 27 (cf. étude 4.1). Les deux autres VD sont :

- VD 35 : le temps de réponse à la tâche de RVDL (ms)
- VD 36 : le pourcentage d'erreur à la tâche de RVDL

7.3.5.3 Résultats de l'expérience 4.2

Les analyses effectuées dans cette expérience sont corrélationnelles. Nous rappelons ici que selon les mesures, nous n'avons pas toujours le même nombre de participants. Nous avons ainsi considéré lors des corrélations avec les pourcentages de pari « oui » par exemple, seulement les participants ayant acquis le conditionnement selon cette variable.

7.3.5.3.1 Pourcentage d'erreur à la tâche de RVDL

Le tableau des résultats des corrélations entre le pourcentage d'erreur à la tâche de RVDL et les 34 autres variables se trouve en annexe 55.

- Pourcentage d'erreur en condition de désengagement et évaluations cliniques et cognitives

En condition de désengagement, le pourcentage d'erreur pour les mots neutres est inversement corrélé à l'anxiété trait des sujets ($p < .05$), à la note standard de mémoire à court terme ($p = .05$) ainsi qu'au score à la BREF ($p < .05$). Il tend également à être inversement corrélé au score de dépression ($p = .08$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de désengagement, le pourcentage d'erreur pour les mots aversifs est significativement corrélé au niveau d'éducation ($p < .05$), à la sévérité des symptômes selon l'EDT ($p < .05$) ainsi qu'au score de reviviscence à la CAPS ($p < .05$). Il tend à être

positivement corrélé à l'âge des sujets (p = .07), au score de raisonnement logique (p = .10) ainsi qu'à l'intensité des symptômes de reviviscence selon la CAPS (p = .06). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de désengagement, le pourcentage d'erreur pour les mots reliés au traumatisme est significativement corrélé à la sévérité des symptômes selon l'EDT (p < .05). Il tend également à être corrélé à l'anxiété trait des sujets (p = .08). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

- Pourcentage d'erreur en condition de facilitation et évaluations cliniques et cognitives

En condition de facilitation, le pourcentage d'erreur pour les mots neutres tend à corréler avec le score de mémoire à court terme (p < .06) et l'indice de mémoire de travail (p = .07). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de facilitation, le pourcentage d'erreur pour les mots aversifs est positivement corrélé au score total à la CAPS (p = .001), au score d'évitement-émoussement (p < .05), à la fréquence de ces symptômes d'évitement–émoussement (p < .01), au score d'hyper-éveil (p < .05) ainsi qu'à la fréquence de symptômes d'hyper-éveil (p < .01). Le pourcentage d'erreur pour les mots aversifs en condition de facilitation tend également à être corrélé à l'intensité des symptômes d'évitement (p = .08). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de facilitation, le pourcentage d'erreur pour les mots reliés au traumatisme est positivement corrélé avec l'anxiété trait des sujets (p < .01). Il tend à corréler avec le score de dépression (p = .07), le score total à la CAPS (p = .06), la fréquence des symptômes d'hyper-éveil (p = .06) ainsi que la mémoire à court terme (p= .07). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

- Pourcentage d'erreur en condition de désengagement et extinction et rappel de la peur conditionnée

En condition de désengagement, le pourcentage d'erreur pour les mots neutres est inversement corrélé à la réponse électrodermale (RED) face au CS+ à la fin de la session d'extinction ($p < .01$) ainsi qu'à la fin de la session de rappel ($p < .05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de désengagement, le pourcentage d'erreur pour les mots aversifs est inversement corrélé à la RED face au CS- à la fin de la session de rappel ($p < .01$) et au pourcentage de pari « oui » face au CS+ lors du début du rappel de l'extinction ($p < .05$). Il tend à être inversement corrélé à la RED face au CS- à la fin de l'extinction ($p = .07$) ainsi qu'à la RED face au CS+ au début du rappel ($p = .08$). Le pourcentage d'erreur pour les mots aversifs en condition de désengagement tend à être inversement corrélé au pourcentage de paris « oui » pour le CS- à la fin de l'extinction ($p = .08$) et lors du début de la session de rappel ($p = .09$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de désengagement, le pourcentage d'erreur pour les mots sémantiquement reliés au traumatisme est inversement corrélé au pourcentage de pari « oui » pour le CS- à la fin de l'extinction ($p < .05$). Il tend à être inversement corrélé à la RED face au CS+ au début du rappel ($p = .10$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

- Pourcentage d'erreur en condition de facilitation et extinction et rappel de la peur conditionnée

En condition de facilitation, le pourcentage d'erreur pour les mots neutres est inversement corrélé à la RED face au CS- au début du rappel de l'extinction ($p < .05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de facilitation, le pourcentage d'erreur pour les mots aversifs tend à être inversement corrélé à la RED face au CS+ au début de la session de rappel ($p = .06$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de facilitation, le pourcentage d'erreur pour les mots reliés au traumatisme n'est significativement corrélé à aucune des quatre mesures d'extinction et de rappel de l'extinction de la peur conditionnée.

Tableau 22 : Coéfficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) entre le pourcentage d'erreur à la tâche RVDL et les mesures de l'extinction de la peur conditionnée (cases grisées) et son rappel. FEfin (cases claires) : fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. Des : condition de désengagement ; fac : condition de facilitation. Neutre, aversifs et reliés : valence des mots.

		% de bonnes réponses tâche RVDL					
Expérience 4.2		**Des-neutre**	**Fac-neutre**	**Des-aversif**	**Fac-aversif**	**Des-relié**	**Fac-relié**
RED	FEfin_CS-			-0,4			
	FEfin_CS+	-0,6					
	ELI						
	RTdeb_CS-		-0,5				
	RTfin_CS-			-0,6			
	Rapdeb_CS+			-0,4	-0,4	-0,4	
	Rapfin_CS+	-0,4					
	ERI						
PARI OUI	FEfin_CS-			-0,4		-0,5	
	FEfin_CS+			-0,4			
	RTdeb_CS-						
	RTfin_CS-						
	Rapdeb_CS+			-0,4			
	Rapfin_CS+						
TR	FEfin_CS-						
	FEfin_CS+						
	RTdeb_CS-						
	RTfin_CS-						
	Rapdeb_CS+						
	Rapfin_CS+						

7.3.5.3.2 Temps de réponse à la tâche de RVDL

La synthèse des corrélations entre le temps de réponse pour chaque condition expérimentale à la tâche de RVDL et les 34 autres variables se trouve en annexe 56.

Notons que les temps de réponses sont toujours corrélés entre eux mettant en évidence la constante implication des participants au long de la tâche.

- Temps de réponse en condition de désengagement et évaluations cliniques et cognitives

En condition de désengagement de l'attention pour les mots neutres, le temps de réponse est significativement inversement corrélé au score de reviviscences à la CAPS ($p < .05$). Il tend à être inversement corrélé au score de sévérité des symptômes à l'EDT ($p = .08$) ainsi qu'à l'intensité des symptômes de reviviscence selon la CAPS ($p = .08$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de désengagement pour les mots aversifs, le temps de réponse et inversement corrélé au score de reviviscence de la CAPS ($p < .05$) et tend à être inversement corrélé au score d'intensité des symptômes de reviviscences à la CAPS ($p = .08$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de désengagement pour les mots reliés au traumatisme, le temps de réponse est positivement corrélé aux scores de rapidité d'exécution (TMT-A, $p < .05$), de flexibilité mentale (TMT-B, $p < .05$) et de conceptualisation ($p < .05$). Ce temps de réponse est inversement corrélé au score de reviviscences à la CAPS ($p < .05$) et tend à être inversement corrélé au score de raisonnement logique ($p = .07$) ainsi qu'à la fréquence des symptômes de reviviscences selon la CAPS ($p = .08$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

- Temps de réponse en condition de facilitation et évaluations cliniques et cognitives

En condition de facilitation, le temps de réponse pour les mots neutres tend à être positivement corrélé aux scores de rapidité d'exécution (TMT-A, $p = .07$), au score de flexibilité mentale (TMT-B, $p = .06$) et au score de conceptualisation ($p = .10$). Ce temps de réponse est inversement corrélé au score de reviviscence à la CAPS ($p < .05$) et tend à être

inversement corrélé au score de mémoire à court terme (p = .08) et à l'intensité des symptômes de reviviscence selon la CAPS (p = .10). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de facilitation pour les mots aversifs, le temps de réponse est significativement corrélé au score de flexibilité mentale (TMT-B, $p < .05$) et au score de conceptualisation ($p < .05$). Ce temps de réponse est également inversement corrélé au score de reviviscence de la CAPS ($p < .05$) ainsi qu'à la fréquence des symptômes de reviviscence selon la CAPS ($p < .05$). Le temps de réponse tend à être corrélé au score de mémoire de travail (p = .08) ainsi qu'au score de mémoire des chiffres (p = .07). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de facilitation pour les mots reliés, le temps de réponse est négativement corrélé à la sévérité des symptômes selon l'EDT ($p < .05$). Il tend également à être négativement corrélé au nombre de symptômes selon l'EDT (p = .06) ainsi qu'au score de reviviscence à la CAPS (p = .06). Ce temps de réponse tend à être positivement corrélé au score au TMT-B (p = .06). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

- Temps de réponse en condition de désengagement, extinction de la peur conditionnée et son rappel

En condition de désengagement, nous n'avons pas mis en évidence de corrélations significatives entre le temps de réponse pour les mots neutres et les mesures de l'extinction de la peur conditionnée, ni de son rappel.

En condition de désengagement, le temps de réponse pour les mots aversifs est significativement corrélé au pourcentage de pari « oui » face au CS+ au début de la session de rappel ($p < .05$) ainsi qu'à la fin de cette session avec le pourcentage de pari « oui » pour le CS+ (p = .01). Il est inversement corrélé à la variation de RC à la fin de la session d'extinction pour le CS- ($p < .05$). Le temps de réponse pour les mots aversifs tend à corréler, à la fin de la session de rappel de l'extinction, avec le temps de réponse pour le CS+ (p = .09). Enfin, le temps de réponse tend à être inversement corrélé au score à l'indice d'extinction pour la conductance cutanée (p = .06). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de désengagement, le temps de réponse pour les mots sémantiquement reliés au traumatisme est corrélé au pourcentage de pari « oui » pour le CS+ pendant la session de rappel de l'extinction (début : $p < .05$ et fin : $p < .05$). Le temps de réponse est inversement corrélé au pourcentage de variation moyen de RC face au CS-, à la fin de la session d'extinction ($p < .05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

- Temps de réponse en condition de facilitation, extinction de la peur conditionnée et son rappel

En condition de facilitation, le temps de réponse pour les mots neutres est significativement corrélé au pourcentage de pari « oui » face au CS+ lors du rappel de l'extinction (début : $p < .05$; fin : $p < .05$). Il est inversement corrélé à la variation de RC pour le CS- à la fin de la session d'extinction ($p < .05$). Il tend à être inversement corrélé à la variation de RC pour le CS+ au début de la session de rappel ($p = .09$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de facilitation, le temps de réponse pour les mots aversifs tend à être inversement corrélé à la variation de RC face au CS- à la fin de la session d'extinction ($p = .08$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition de facilitation, le temps de réponse pour les mots reliés au traumatisme tend à être inversement relié à la variation de RC pour le CS- à la fin de la session de l'extinction ($p = .09$) et à être corrélé au temps de réponse pour le CS+ à la fin de la session d'extinction ($p = .07$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Tableau 23 : Coefficients de corrélation « r » de Bravais-Pearson (significatives, en rouge ; tendance statistique : en bleu) entre le temps de réponse à la tâche RVDL et les mesures de l'extinction de la peur conditionnée (cases grisées) et son rappel. FEfin (cases claires) : fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. Des : condition de désengagement ; fac : condition de facilitation. Neutre, aversifs et reliés : valence des mots.

		Temps de réponse tâche RVDL					
Expérience 4.2		**Des-neutre**	**Fac-neutre**	**Des-aversif**	**Fac-aversif**	**Des-relié**	**Fac-relié**
RED	FEfin_CS-						
	FEfin_CS+						
	ELI			-0,4			
	RTdeb_CS-						
	RTfin_CS-						
	Rapdeb_CS+						
	Rapfin_CS+						
	ERI						
PARI OUI	FEfin_CS-						
	FEfin_CS+						
	RTdeb_CS-						
	RTfin_CS-						
	Rapdeb_CS+		0,4	0,4		0,4	
	Rapfin_CS+		0,5	0,5		0,4	
TR	FEfin_CS-						
	FEfin_CS+						0,4
	RTdeb_CS-						
	RTfin_CS-						
	Rapdeb_CS+						
	Rapfin_CS+			0,4			

RESULTATS PRINCIPAUX

⇒ Plus les individus sont lent en condition de désengagement pour les mots reliés et aversifs, et en condition de facilitation pour les mots neutre, plus ils se trompent à la fin du rappel de l'extinction face au CS+.

⇒ Le pourcentage de bonnes réponses à la tâche de RVDL est principalement en lien avec la réponse électrodermale pendant l'extinction et le rappel.

⇒ Le pourcentage de bonnes réponses en condition désengagement pour les mots aversif est celui qui est le plus en relation avec les mesures de réponse électrodermale et de pari « oui » lors de l'extinction et du rappel.

7.3.5.4 Discussion de l'étude 4.2

Avec cette expérience, nous avons principalement souhaité explorer les relations entre les biais attentionnels et les capacités d'extinction de la peur conditionnée ainsi que son rappel. Nous avons également observé les corrélations existantes entre les variables cliniques et les scores à la tâche de recherche visuelle à composante de décision lexicale (RVDL). Comme pour toutes les expériences de l'étude 4, nous rappelons que les résultats présentés sont préliminaires et que les interprétations que nous avançons sont à prendre avec précaution. En effet, la littérature dans ce domaine est particulièrement peu fournie. Si des études soulignent la spécificité du traitement de l'information en fonction des profils de symptômes anxieux ou de l'ESPT (voir par exemple Koster et al., 2006; Pineles, Shipherd, Mostoufi, Abramovitz, & Yovel, 2009), il n'existe, à notre connaissance, une seule étude qui tente de faire le lien entre les capacités d'extinction ou de rappel de l'extinction de la peur conditionnée et le traitement de l'information (Van Damme, Crombez, Hermans, Koster, & Eccleston, 2006).

Considérant les participants ESPT, les résultats montrent que plus ces patients ont des reviviscences, plus ils sont rapides à répondre lors de la tâche de RVDL quelles que soient la

condition ou le type de mot. Ce résultat va à l'encontre de tous ceux de la littérature (voir pour revue Constans, 2005). En effet, les reviviscences nécessitent un temps de traitement supplémentaire, et ont pour conséquence de ralentir le temps de réponse global (Weber, 2008). Cependant, le fait d'avoir des reviviscences dans la vie quotidienne n'implique pas forcément que le participant en a eu pendant la tâche de RVDL. Nous n'avons pas posé cette question précise aux participants à la fin de la tâche. De plus, il n'est pas impossible que les patients ESPT soient d'une certaine manière entrainés à devoir effectuer un certain nombre de traitements cognitifs en parallèle. En effet ils doivent régulièrement traiter leurs reviviscences en plus du traitement « normal » et dans un temps qui doit rester raisonnable pour rester adapté. Il est donc difficile d'interpréter ce résultat à ce jour. L'augmentation de l'effectif (n=10 à ce jour) devrait permettre de confirmer ou infirmer ce résultat préliminaire. D'autres études seront alors nécessaires afin de tester les différentes hypothèses interprétatives qui en résulteront.

Les analyses réalisées pour tout l'échantillon révèlent l'existence de corrélations négatives entre les scores à l'EDT et les pourcentages d'erreurs à la tâche de RVDL. Plus précisément, plus les participants ont des symptômes sévères, moins ils se trompent dans la condition de facilitation pour les mots sémantiquement reliés au traumatisme et dans la condition de désengagement pour les mots neutres et plus ils sont lents pour les mots aversifs et reliés en condition de désengagement. L'anxiété trait est positivement corrélée ou tend à l'être aux temps de réponse pour les mots reliés en condition de facilitation et de désengagement. Par contre, plus les participants ont des trait anxieux, plus ils ont des réponses rapides pour les mots neutres en condition de désengagement. Bien que n'ayant pas effectué d'analyse par groupe en fonction des symptômes, ces résultats mettent en évidence, comme dans l'étude 3, l'existence d'une relation entre l'anxiété, les symptômes de l'ESPT et les biais attentionnels.

- Temps de réponse et rappel conscient de l'extinction de la peur

Pendant la session d'extinction de la peur nous avons mesuré, et retenu pour les analyses, trois variables dépendantes que nous supposons comme reflétant son apprentissage : l'amplitude de la réponse électrodermale (RED), les attentes conscientes du participant (% de

pari « oui ») ainsi que le temps de réponse(TR) mis pour prendre cette décision sur le pari. Nous avons effectué les mêmes mesures pendant la session de rappel de l'extinction, qui a lieu 3 semaines plus tard. Nous avons exploré les relations entre ces trois mesures et les biais attentionnels. Pendant l'extinction, les mesures de l'activité autonome (RED), cognitive (TR) et d'expérience consciente (% pari « oui ») ne sont généralement pas en lien avec les temps de réponse pour la tâche de RVDL. Ce temps de réponse semble par contre être spécifiquement lié au rappel conscient de l'extinction.

Ainsi lors de l'extinction, les temps de réponse à la tâche de RVDL ne sont généralement pas significativement corrélés aux mesures physiologiques. Seule une tendance statistique négative est à souligner : plus les participants mettent du temps à répondre pour les mots aversifs dans la condition de désengagement, moins ils ont acquis l'extinction (indice d'extinction). Ainsi, le biais de désengagement de l'attention pour les mots aversifs serait lié aux difficultés d'extinction. Notons également la tendance entre le temps de réponse à la fin de l'extinction face au CS+ et le temps de réponse en condition de facilitation pour les mots reliés. Il semble que les individus qui hésitent le plus sont également ceux qui hésitent le plus sur les conséquences de la présentation du CS+ sont également ceux qui ont un biais de facilitation pour les mots reliés. Les deux seules études ayant recherché l'existence d'un biais de facilitation pour les mots relié chez les patients ESPT ne l'a pas mis en évidence (Pineles, Shipherd, et al., 2009; Pineles et al., 2007). Il semblerait alors que l'hésitation ne soit pas une caractéristique des participants avec des symptômes de l'ESPT. Il existe également une corrélation significative avec le temps de réponse en condition de facilitation pour les mots neutres. Cette dernière corrélation pourrait refléter le fait que plus les participants ont acquis l'extinction (TR pour le CS- rapide) plus ils ont assimilé le CS+ à un élément neutre. C'est alors le temps de réponse pour la tâche cognitive qui deviendrait corrélé au temps de réponse pour une autre tâche cognitive. La tendance statistique peut s'envisager comme reflétant l'impact des participants sans exposition traumatique. En effet, pour ces derniers, les mots de la catégorie reliée au traumatisme ne le sont pas. Ainsi, plus leur temps de réponse en condition facilitation pour les mots dits « reliés » est rapide, plus la réponse face au CS+ à la fin de la session est rapide.

Au moment du rappel, il n'existe pas de corrélation significative entre les mesures de RED et les temps de réponse à la tâche de RVDL. Nos résultats, à la fin du rappel, montrent que les participants qui mettent le plus de temps à désengager leur attention d'un stimulus aversif sont les plus longs pour répondre face au CS+. Notons que le temps de désengagement pour le stimulus aversif est également significativement corrélé au pourcentage de pari « oui » pour le CS+, comme pour le CS-, à la fin du rappel. Au début du rappel, cette corrélation n'est qu'une tendance pour le CS+. La condition de désengagement pour les mots aversifs semble être particulièrement reliée à la capacité de rappel conscient en fin de rappel. Au début de ce dernier, il semble que ce soit le temps de réponse pour les mots reliés en condition de désengagement qui soit corrélé au pourcentage de pari « oui » pour le CS+. Face au CS+, à la fin du rappel, il existe également une tendance à la corrélation entre le pourcentage de pari « oui » et le temps de réponse pour les mots neutres en condition de facilitation. Ces trois conditions expérimentales de la tâche de RVDL - facilitation pour les mots neutres, désengagement pour les mots aversifs et reliés - pourraient indiquer la capacité des participants à se rappeler correctement l'extinction. En effet, si les corrélations ne permettent pas d'envisager de relation causale entre ces différentes mesures, les substrats neuronaux entre ces processus sont partagés. Plus les participants sont rapides dans ces catégories, moins ils devraient parier oui et donc plus ils devraient être capables de se rappeler consciemment l'extinction. Les biais attentionnels envers le stimuli aversifs ont régulièrement été mis en évidence chez les patients ESPT (Bardeen & Orcutt, 2011; Buckley, Blanchard, & Neill, 2000; Constans, 2005). Les biais envers les stimuli menaçants peuvent même prédire les symptômes de l'ESPT à un an (Wald et al., 2011). Nos résultats préliminaires vont dans le même sens, mais nous proposons que ces biais puissent également permettre de prédire les difficultés de rappel de l'extinction. Rappelons ici que l'extinction est le principe de la thérapie d'exposition et que c'est de cette thérapie que le patient va devoir se rappeler pour ne pas rechuter.

- Pourcentage d'erreur à la tâche de recherche visuelle à composante de décision lexicale et mesure du système nerveux autonome du rappel de l'extinction de la peur

Nos résultats sur les pourcentages d'erreur dans les différentes conditions et pour les différents types de mots ne corrèlent jamais avec le temps de réponse à la question « pensez-vous que cette image sera suivie d'une stimulation tactile ? ». Seule la mesure 'consciente' lors du rappel pour le CS+ corrèle négativement avec le pourcentage d'erreur en condition de désengagement pour les mots aversifs. Ainsi, plus les participants mettent du temps à répondre dans la condition de désengagement pour les mots aversifs, moins ils font d'erreurs, mais plus ils se trompent en pariant oui face au CS+ pendant la session de rappel.

Alors que le temps de réponse à la tâche de RVDL est corrélé à la mesure 'consciente' du rappel de l'extinction, le pourcentage d'erreur l'est principalement à la mesure du fonctionnement du système nerveux autonome (conductance cutanée) pendant le rappel. Ainsi, l'indice de rappel est positivement corrélé avec le pourcentage d'erreur pour les mots reliés au traumatisme en condition de désengagement. Plus l'amplitude de la RED est élevée, meilleure est l'exactitude. Ces corrélations significatives et tendances sont également spécifiques aux conditions de la tâche de RVDL. Notons qu'aucune corrélation n'apparaît avec les pourcentages d'erreur pour les mots reliés, suggérant une spécificité pour les deux mesures de la tâche de RVDL.

Le principal intérêt de ces résultats préliminaires réside dans la mise en relation entre les temps de réponse à la tâche de RVDL et le déficit de rappel de l'extinction évalué via la variable pari « oui ». Le second réside dans la mise en avant de la relation entre l'amplitude de la RED pendant le rappel et le pourcentage d'erreur à la tâche de RVDL. Une des limites de notre protocole est que l'évaluation des biais attentionnels n'ait pas lieu avant la session de rappel. Si nous l'avions fait, nous aurions ainsi pu mettre en évidence le caractère prédicteur des biais attentionnels sur le déficit de rappel de l'extinction. Les futures analyses que nous ferons une fois les inclusions terminées devraient permettre de préciser ces résultats. Enfin, il est intéressant également de souligner que les mesures d'extinction, 'consciente' ou pas, ne

corrèlent pas significativement avec les mesures de la tache attentionnelle, soulignant un rôle spécifique des fonctions attentionnelles dans le rappel de l'extinction de la peur conditionnée.

7.3.6 Expérience 4.3 : Extinction et rappel de l'extinction de la peur conditionnée, leurs relations avec les fonctions d'inhibition

Les patients ESPT ont des difficultés exécutives (Aupperle et collaborateur, 2012). La capacité d'inhibition fait partie des fonctions exécutives, sous–tendue par le cortex préfrontal. Cette fonction est classiquement évaluée lors de tâche de go-No-Go. Nous avons ici choisi d'évaluer l'inhibition spécifique aux différentes émotions au travers d'une tâche mise au point et validée par notre équipe de recherche. Nous l'avons également incluse dans le protocole de l'étude afin de participer à un programme de recherche plus large, impliquant d'autres membres de notre équipe. Rapidement, et nous y reviendrons, il s'agit de donner une réponse de façon répétée face à tous les stimuli sauf un. Lorsque les participants font face à ce stimulus cible, il faudra inhiber la réponse 'habituelle' et donner une autre réponse.

Dans cette troisième expérience, nous nous sommes donc basés sur les prérequis de l'expérience 4 et avons effectué des corrélations afin de tester notre principale hypothèse sur l'existence d'une relation entre les capacités d'extinctions et de rappel de cette dernière avec mesures de temps de réponse et de pourcentage de bonne réponse à la tâche d'inhibition à composante émotionnelle.

Nous avons également exploré les possibles relations entre les scores aux mesures neuropsychologiques, mesures cliniques et les scores à cette tâche inhibition.

7.3.6.1 Méthode

7.3.6.1.1 Les participants

Les participants inclus dans cette expérience sont tous ceux ayant acquis le conditionnement et dont nous avons les données pour la tâche d'inhibition de type Go-NoGo. Ainsi, ils sont au nombre de 20 pour les VD en lien avec l'extinction et son rappel ainsi que pour les mesures sociodémographiques et cliniques. Ils sont au nombre de 10 pour la CAPS.

Nous ne prenons pas en compte le groupe d'appartenance au moment de l'inclusion. Ce n'est donc pas un facteur dans les analyses qui suivent. Nous considérons ainsi les participants sur un continuum : depuis la non exposition à un évènement traumatique à une symptomatologie élevée.

7.3.6.1.2 Matériel et procédure de la tâche d'inhibition

La tâche d'inhibition a été mise au point et validée par Morgane Gindt dans le cadre de sa thèse auprès de participants « contrôles » (n=141 ; article en cours de préparation). Il s'agit d'une tâche inspirée de tâches de go-nogo, pendant laquelle le sujet doit inhiber la réponse comportementale la plus fréquente pour en fournir une seconde.

7.3.6.1.2.1 Matériel

Les stimuli sont présentés sur le même écran que les tâches décrites précédemment que pour l'étude 4. La tâche a été programmée avec le logiciel E-prime, qui permet de gérer la présentation des stimuli et l'enregistrement des réponses des participants.

Les types de stimuli sont au nombre de 4 : un neutre et trois émotionnels. Les stimuli neutres sont des formes géométriques, les stimuli émotionnels sont des visages exprimant soit la colère, la peur ou la joie. Ces stimuli ont été choisis dans la base de données française dynemo (http://dynemo.liglab.fr).

7.3.6.1.2.2 Procédure

Dans cette tâche d'inhibition, nous manipulons deux variables indépendantes croisées : le type de stimulus, qui a quatre modalités et la condition qui a deux modalités.

La tâche d'inhibition est divisée en 4 blocs, en fonction des modalités de la variable indépendante : Type de stimulus : non émotionnel, peur, joie et colère. Pour chaque bloc, une

consigne apparaît et un stimulus cible est présenté au sujet. Le stimulus cible neutre est présenté parmi des stimuli neutres. Un stimulus cible émotionnel est toujours présenté parmi des stimuli émotionnels.

Alors que le stimulus cible apparaît à l'écran, le sujet lit la consigne suivante :

« Vous allez voir apparaître une suite d'images. Pour chaque image que vous apercevez, vous devez appuyer le plus rapidement possible sur la touche « d » dès son apparition.

Pour l'image affichée ci-dessous, vous devez appuyer sur la touche « k ».

Vous devez être le plus rapide et le plus exact possible.
Quand vous être prêt, appuyez sur la barre d'espace.»

Chaque bloc comprend 40 présentations de stimulus. La tâche commence toujours par les stimuli neutres. L'ordre de présentation des blocs « émotionnels » est contrebalancé pour l'émotion (peur, joie et colère).

Entre chaque stimulus, une croix de fixation apparaît à l'écran pendant 700ms. Elle est immédiatement suivie d'un stimulus qui reste à l'écran jusqu'à ce que le participant ait répondu.

En fonction du stimulus présent à l'écran, le participant doit donner une réponse qui sera considérée dans la modalité :

- nogo : si le stimulus cible est à l'écran.
- go : si un autre stimulus que le stimulus cible est à l'écran.

Notre équipe est bien consciente que dans la condition nogo, il ne s'agit pas d'une condition nogo classique, dans le sens où nous sollicitons une seconde réponse de la part du participant. Cependant, la tâche que nous utilisons est, à ce jour, nommée ainsi par ses créateurs, nous utiliserons donc pour caractériser nos conditions expérimentales les termes go et nogo.

7.3.6.1.3 Les Variables dépendantes

Les variables dépendantes utilisées dans cette étude corrélationnelle sont au nombre de 37. Les 34 premières sont exactement les mêmes que celles de l'expérience 4.1. Elles sont synthétisées dans le tableau 27 (cf. étude 4.1).

Les trois autres variables dépendantes pour la tâche d'inhibition sont :

- VD 35 : le pourcentage de bonnes réponses à la tâche d'inhibition
- .VD36 : le temps de réponse à la tâche d'inhibition (ms)
- VD37 : l'indice d'interférence : temps mis dans la condition nogo – temps mis en condition go.

7.3.6.2 Résultats de l'expérience 4.3

Le Tableau 24 synthétise les statistiques descriptives des résultats à cette tâche d'inhibition.

Toutes les analyses effectuées dans cette expérience sont corrélationnelles. Les résultats complets sont en annexe 57.

Rappelons ici que selon les mesures prisent en compte, le nombre d'individu considérer pour effectuer les corrélations peut être différent.

Tableau 24 : Synthèse des statistiques descriptives pour la tâche d'inhibition. Les temps de réponse (TR) sont exprimés en millisecondes.

Stimulus	Variables dépendantes	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	écart-type
Non émotionnel (NE)	TR NE	662	630	461	943	119
	TR Go NE	667	638	444	993	138
	TR Nogo NE	637	648	493	758	72
	bonne rep en % NE	98,20%	100,00%	80,00%	100,00%	4,94%
Colère (C)	TR C	577	582	391	775	104
	TR go C	574	579	382	812	113
	TR nogo C	595	585	452	767	89
	bonne rep en % C	99,00%	100,00%	92,00%	100,00%	2,20%
Peur (P)	TR P	557	547	426	753	100
	TR go P	539	532	404	730	102
	TR nogo P	649	578	488	1076	153
	bonne rep en % P	99,20%	100,00%	96,00%	100,00%	1,64%
Joie (J)	TR J	549	557	383	766	99
	TR go J	525	534	374	717	87
	TR nogo J	662	584	101	1695	304
	bonne rep en % J	97,60%	100,00%	76,00%	100,00%	5,41%
Efficience de la capacité d'inhibition	indice NE	-29	-20	-295	169	135
	indice C	21	24	-227	203	96
	indice P	109	103	-200	387	138
	indice J	167	116	-169	1108	262

7.3.6.2.1 Exactitude à la tâche d'inhibition

La synthèse des corrélations entre l'exactitude et les mesures d'extinction et de rappel de l'extinction sont regroupées dans le Tableau 25.

Le pourcentage de bonnes réponses (BR) pour les stimuli non émotionnels est inversement corrélé à la conductance cutanée pour le CS+ à la fin du rappel de l'extinction ($p < .05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Le pourcentage de BR pour la valence 'colère' tend à être inversement corrélé au score de flexibilité mentale ($p = .10$), de conceptualisation ($p = .07$) ainsi qu'à la réponse électrodermale (RED) face au CS+ au début de la session d'extinction ($p = .06$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Le pourcentage de BR pour la valence 'peur' tend à corréler au score à la Bref (p = .09), à la RED face au CS+ au début de la session de rappel de l'extinction de a peur conditionnée (p = .07). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Le pourcentage de BR pour la valence 'joie' tend à corréler avec le score de reviviscence à la CAPS (p = .08). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

Tableau 25 : Synthèse des corrélations significatives (rouge) et tendances à la corrélation (bleu) entre l'exactitude (%BR) à la tâche d'inhibition et aux mesures de l'extinction (grisé) et de rappel de l'extinction (claires). fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. C : colère ; P : peur ; J : joie. RED : réponse électrodermale.

		non émotionnels	Emotionnels		
Expérience 4.2		%BR	%BR C	%BR P	%BR J
RED	FEfin_CS-				
	FEfin_CS+				
	ELI				
	RTdeb_CS-				
	RTfin_CS-				
	Rapdeb_CS+		-0,4	0,4	
	Rapfin_CS+	-0,5			
	ERI				
PARI OUI	FEfin_CS-				
	FEfin_CS+				
	RTdeb_CS-				
	RTfin_CS-				
	Rapdeb_CS+				
	Rapfin_CS+				
TR	FEfin_CS-				
	FEfin_CS+				
	RTdeb_CS-				
	RTfin_CS-				
	Rapdeb_CS+				
	Rapfin_CS+				

7.3.6.2.2 Temps de réponse pour la tâche d'inhibition

A synthèse des coefficients de corrélations de Pearson se trouve en annexe 58.

- Temps de réponse et évaluations cliniques et cognitives

En condition go, le temps de réponse (TR) pour le stimulus non émotionnel tend à être positivement corrélé à l'anxiété trait (p = .06) ainsi qu'à la capacité de mémoire à court terme (p = .07). Il tend à être inversement corrélé à la capacité de raisonnement logique (p = .07). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition go, le temps de réponse pour la cible « colère » est inversement corrélé au score total à la CAPS (p < .05), à la fréquence des symptômes d'évitement et d'émoussement selon la CAPS (p < .05) ainsi qu'à la fréquence des symptômes d'hyper-éveil (p < .05) Il tend également à être inversement corrélé au score pour les symptômes d'évitement de la CAPS (p = .06). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition go, le temps de réponse pour la cible « peur » corrèle significativement avec la capacité de flexibilité mentale (p < .05). Il tend également à corréler avec la capacité de conceptualisation (p = .06). Ce temps de réponse tend à être inversement corrélé au score de raisonnement logique (p = .06) ainsi qu'à la fréquence des reviviscences (p = .08). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition go, le temps de réponse pour la cible « joie » corrèle significativement avec la capacité de flexibilité mentale (p < .01) ainsi qu'avec la capacité de conceptualisation (p < .01). Il temps également à corréler avec l'âge des sujets (p = .09). Le temps de réponse tend à être inversement corrélé au score de de raisonnement logique (p = .09), au score total à la CAPS (p = .06) ainsi qu'à la fréquence des symptômes d'hyper-éveil (p = .07). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition nogo, le temps de réponse pour la cible non émotionnel tend à être corrélé au niveau d'éducation (p = .06) ainsi qu'à l'état d'anxiété au moment de la passation expérimentale (p = .08). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition no-go, le temps de réponse pour la cible émotionnelle « colère », le temps de réponse tend à corréler avec la capacité de flexibilité mentale (p = .06) et à être inversement corrélé au score de mémoire à court terme (p = .09). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition nogo, le temps de réponse pour la cible émotionnelle « effrayée » corrèle significativement avec l'état d'anxiété au moment de la passation (p < .001) ainsi qu'avec l'anxiété trait (p < .01). Le temps de réponse tend à être inversement corrélé à la fréquence des symptômes de reviviscences (p = .08). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition nogo, le temps de réponse pour le stimulus cible « joie » est significativement corrélé à l'état d'anxiété (p < .01). Il tend à être négativement corrélé au score d'évitement et d'émoussement à la CAPS (p = .08) ainsi qu'à l'intensité de ces symptômes (p = .06). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

- Temps de réponse et extinction et rappel de l'extinction

Le tableau 31XX synthétise les résultats corrélationnels.

En condition go, le temps de réponse (TR) pour le stimulus non émotionnel n'est corrélé significativement à aucune des autres variables mesurées.

En condition go, le temps de réponse pour la cible « colère » est inversement corrélé à l'indice d'apprentissage de l'extinction (p < .05). Il tend également à être inversement corrélé au temps de réponse pour le CS6 à la fin de la session de rappel (p = .08). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition go, le temps de réponse pour la cible « effrayée » corrèle significativement avec le pourcentage de pari « oui » pour le CS+, lors de la session de rappel (début : p < .05 ; fin : p < .05). Ce temps de réponse est négativement corrélé à l'indice d'extinction (p < .05) et au pourcentage de pari « oui » pour le CS- au début de la session de rappel de l'extinction (p < .05). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition go, le temps de réponse pour la cible « effrayée » corrèle négativement au pourcentage de pari « oui » pour le CS- au début de la session de rappel de l'extinction ($p < .05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition nogo, le temps de réponse pour la cible non émotionnel corrèle négativement avec le pourcentage de pari « oui » face au CS- à la fin de la session d'extinction ($p < .05$). Il tend à être négativement corrélé à l'indice de rappel de l'extinction ($p = .07$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition nogo, le temps de réponse pour la cible « colère » ne corrèle significativement à aucune des autres mesures.

En condition nogo, le temps de réponse à la cible « effrayée » est corrélé négativement à l'indice d'apprentissage de m'extinction ($p < .05$). Il est également corrélé au pourcentage de pari « oui » pour le CS+, à la fin de la session de rappel de l'extinction ($p < .05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

En condition nogo, le temps de réponse pour la cible « joie » ne corrèle significativement à aucune des autres mesures.

Chapitre 7 : Expérimentations chez l'humain – Etude 4 – Expérience 4.3

Tableau 26 : Synthèse des corrélations significatives (rouge) et tendances à la corrélation (bleu) entre les temps de réponse (TR) à la tâche d'inhibition et aux mesures de l'extinction (grisé) et de rappel de l'extinction (claires). fin de la session d'extinction ; RTdeb : début de la session de rappel ; RTfin : fin de la session de rappel. C : colère ; P : peur ; J : joie. RED : réponse électrodermale.

		Non-émotionnels			Emotionnels								
Expérience 4.2		TR_go	TR_nogo	indice	TR_go C	TR_nogo C	indice C	TR_go P	TR_nogo P	indice P	TR_go J	TR_nogo J	indice J
RED	FEfin_CS-												
	FEfin_CS+						-0,4						
	ELI				-0,5		0,5	-0,5	-0,4				
	RTdeb_CS-												
	RTfin_CS-												
	Rapdeb_CS+												
	Rapfin_CS+												
	ERI		0,4										
PARI OUI	FEfin_CS-		-0,5										
	FEfin_CS+												
	RTdeb_CS-							-0,5			-0,4		
	RTfin_CS-												
	Rapdeb_CS+			-0,5				0,5					
	Rapfin_CS+							0,5	0,5				
TR	FEfin_CS-												
	FEfin_CS+												
	RTdeb_CS-												
	RTfin_CS-			0,5	-0,4		0,4						
	Rapdeb_CS+												
	Rapfin_CS+			0,4									

7.3.6.2.3 Indice d'interférence

- Indice d'interférence et évaluations cliniques et cognitives

L'indice d'interférence pour la cible non émotionnel est significativement corrélé au score de raisonnement logique ($p < .01$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

L'indice pour la cible émotionnelle « colère » n'est significativement corrélé à aucune des variables que nous avons mesurées.

L'indice d'interférence pour la cible émotionnelle « effrayée » est significativement corrélée au nombre de critères rencontrés à l'EDT ($p < .01$) ainsi qu'au nombre de symptômes à l'EDT ($p < .05$). Cet indice tend à corréler avec le score d'anxiété trait ($p = .09$). L'indice pour la cible émotionnelle « effrayée » est inversement corrélé au score général de mémoire à court terme ($p < .05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

L'indice d'interférence pour la cible émotionnelle « joie » est significativement corrélé au nombre de critères rencontrés à l'EDT ($p < .05$). Les autres corrélations ne sont pas significatives.

- Indice d'interférence et Extinction et rappel de l'extinction

La synthèse des corrélations entre indice d'interférence et mesures de l'extinction et du rappel de l'extinction se trouve dans le tableau XX30XX.

L'indice d'interférence pour la cible neutre corrèle négativement avec le pourcentage de pari « oui » pour le CS+ au début de la session de rappel de l'extinction ($p = .05$). Il corrèle positivement, à la fin du rappel de l'extinction, avec le temps de réponse pour le CS- ($p < .05$ et tend à corréler avec le temps de réponse pour le CS+ ($p = .10$).

L'indice d'interférence pour la cible « colère » corrèle significativement avec l'indice d'extinction ($p < .05$) et tend à corréler avec le temps de réponse pour le CS- à la fin de la

session de rappel de l'extinction (p = .10). Cet indice tend à être inversement corrélé à la réponse électrodermale pour le CS- à la fin de la session d'extinction (p = .08).

L'indice pour la cible émotionnelle « joie » n'est significativement corrélé à aucune des variables que nous avons mesurées.

RESULTATS PRINCIPAUX

⇒ Les temps de réponse pour les visages exprimant la peur sont les plus corrélés avec les mesures du système nerveux autonome (RED) pendant l'extinction.

⇒ Les temps de réponse pour les visages exprimant la peur sont les plus corrélés avec les mesures explicite (Pari « oui ») pendant le rappel de l'extinction.

⇒ Il existe une relation entre le temps de traitement des visages exprimant la colère et la RED pendant l'extinction.

7.3.6.3 Discussion de l'étude 4.3

Dans cette expérience, il est question de mettre en lien les scores à une tâche d'inhibition évaluant le traitement émotionnel de l'information et la tâche de conditionnement, d'extinction et de rappel de son extinction. Nous explorons ainsi les liens existant entre un profil de performance particulier à cette tâche et le déficit de rappel de l'extinction.

Tout d'abord, il est important de signaler que nous avons effectivement établi des liens entre les capacités d'inhibition et les marqueurs de l'extinction et du rappel de la peur conditionnée. Il semble en effet cohérent que des personnes avec de bonnes capacités d'inhibition, évaluées ici par la tâche d'inhibition, soient également capable d'inhiber la réponse initialement apprise afin d'acquérir l'extinction et de s'en rappeler correctement. L'extinction est en effet considérée par de nombreux auteurs comme un apprentissage de l'inhibition (voir pour revue, Myers & Davis, 2007). Au sein du classique débat pour savoir si l'acquisition de l'extinction est un affaiblissement de la première association ou l'apprentissage d'une nouvelle inhibition, nos résultats semblent apporter des éléments en faveur de la seconde proposition. Cependant, ces deux propositions ne s'excluent pas mutuellement.

L'intérêt de cette expérience réside dans la possibilité de préciser si ce sont les capacités d'inhibitions, en général ou spécifiques à certaines émotions, qui sont liées à l'extinction ou au rappel de l'extinction. Nous constatons en effet que selon la valence émotionnelle des visages, et selon la mesure de l'extinction et de son rappel (réponse électrodermale, % de pari « oui » et temps de réponse), les relations sont différentes.

Un premier résultat est de constater que lors de l'extinction, c'est principalement les capacités d'inhibition pour les réponses de peur et de colère qui sont en lien avec les mesures de réponses électrodermales (RED). Ainsi, moins un individu acquiert l'extinction (indice ELI), plus il est lent à répondre pour les stimuli exprimant la peur d'une manière générale et pour les stimuli « colère » en condition go. Cependant, des TR lents sont habituellement le signe d'une stratégie de traitement de l'information plus précise et sûr. Ce n'est pas le cas ici, il ne semble pas exister de relation avec le pourcentage de bonnes réponses. Ces résultats traduisent une réelle perturbation du traitement de l'information en lien avec des stimuli

évoquant la colère. Il semble donc que La lenteur des participants traduise l'existence d'un traitement supplémentaire spécifique pour ces deux émotions chez les participants.

Ainsi, plus les sujets ont une diminution de RED à la fin de l'extinction, plus ils mettent de temps pour inhiber la colère. Ce résultat est certainement à mettre en lien avec les résultats de l'expérience 4.1 et 4.2, suggérant que le traitement médicamenteux des patients puisse entrainer une diminution de la RED. Ce serait alors les personnes avec le plus de symptômes de l'ESPT qui mettraient du temps pour d'inhiber le stimulus « colère ». Les corrélations avec les scores à la CAPS, évaluant l'ESPT, vont également dans ce sens. En effet, plus le score total à la CAPS est élevé, plus les réponses pour les visages exprimant la colère sont rapides. Cette corrélation se retrouve également avec les scores d'évitement et d'hyper-éveil. Ainsi tout se passe comme si plus les sujets ont des symptômes, plus ils sont préparés à détecter dans leur environnement des informations significatives et menaçantes. Il est possible que les visages en colère soient potentiellement menaçants. Nous reviendrons sur les relations entre les résultats de l'étude 3 sur le traitement des informations menaçante et les autres expériences de cette étude dans la discussion générale.

Nous avons souligné lors des résultats qu'il existe une différence entre les effectifs pour lesquels nous avons les évaluations à la CAPS (les patients) et les scores à l'EDT (tout l'échantillon). En considérant les scores de l'EDT, la corrélation négative avec le temps de réponse en condition colère n'est plus significative, signifiant que cette relation est spécifique aux patients. Et que la corrélation est masquée par les autres scores des participants.

Les corrélations mettent également en évidence le lien privilégié entre les capacités d'inhibition et le rappel de l'extinction de la peur conditionnée. En effet, plus les sujets se trompent en pariant oui pendant le rappel pour le CS+, plus ils mettent du temps à répondre pour les visages exprimant la peur. Les temps de réponse pour les visages exprimant la peur en condition nogo sont également positivement corrélés à l'état d'anxiété et à l'anxiété trait. L'anxiété trait tend également à être corrélée à l'indice d'inhibition pour les visages exprimant la peur. De plus, plus les sujets parient « oui » à la fin du rappel pour le CS-, plus ils sont anxieux (cf. Expérience 4.1.) et plus ils font des erreurs lors du traitement de visages «exprimant la joie.

Pour conclure, plus les sujets ont des symptômes de l'ESPT, plus leur traitement de l'information menaçante semble à être altéré, tandis que plus les sujets sont anxieux, plus c'est celui de la peur qui est biaisé. Le traitement de l'information de la peur semble être en lien avec l'indice d'extinction et son rappel conscient (pari « oui » pour le CS+). Le traitement de l'information menaçante semble être en lien avec les capacités d'extinction (indice) et la RED au début du rappel. Ainsi, les capacités de traitement de l'information menaçante et effrayante semblent plus spécifiquement en lien avec la capacité d'extinction et de rappel de l'extinction et respectivement. La poursuite de cette expérience devrait nous permettre de spécifier encore les caractéristiques des sujets qui présentent des difficultés de rappel de l'extinction et d'envisager ces caractéristiques comme de possibles marqueurs ou prédicteurs de ce déficit.

7.3.7 Analyse intégrée des résultats préliminaires de l'étude 4 : caractérisation de profils

L'étude 4 est structurée en plusieurs expériences permettant de mettre en relation l'extinction de la peur conditionnée et le rappel de la peur éteinte avec différentes mesures cliniques, sociodémographiques et cognitives. Avant de se focaliser sur les sessions d'extinction et de rappel de l'extinction, nous avons dû nous assurer de la validation de différents prérequis parmi lesquels l'acquisition du conditionnement de la peur. Comme nous venons de l'exposer au PARAGRAPHE PREREQUIS, avons mis en évidence que les participants, qui différencient effectivement le CS+ du CS- à la fin de la session de conditionnement selon leur réponse déclarative (pari « oui »), ne sont pas toujours les mêmes que ceux ayant une réponse électrodermale (RED) supérieure pour le CS+ comparativement au CS-. Ce prérequis nous avait conduits à effectuer une sélection des sujets différente selon les analyses puisque nous avons tenu compte de la variable d'intérêt : RED, pari « oui » ou temps de réponse (TR) dans les expériences 4.1, 4.2 et 4.3.

Afin de pouvoir intégrer les résultats de cette étude, nous avons considéré un nouveau référentiel au sein duquel les participants ont tous acquis le conditionnement selon la RED et le pourcentage de pari « oui ». Ainsi, en modifiant ce point de vue, nous allons mettre en évidence des profils qui ne sont pas toujours identiques à ceux que suggèrent les expériences 4.1, 4.2 et 4.3. Les résultats des expériences précitées ne sont pas pour autant remis en cause étant donné qu'ils sont basés sur un point de vue différent.

Ainsi, afin d'aborder la question des relations entre les différentes mesures de l'extinction et du rappel de la peur conditionnée entre elles, et avec toutes les autres mesures de l'étude, nous avons effectué les analyses avec 19 participants. Comme lors des études précédentes, nous rappelons que le nombre de participants inclus dans le calcul des corrélations peut varier selon la mesure. Par exemple, les analyses de la relation entre l'extinction et le rappel de l'extinction et les mesures à la CAPS ne peuvent être faites que sur les groupes en état de stress post traumatique (ESPT) et ESPT remis de leurs symptômes. Cette analyse devrait nous permettre de dégager des profils physiologiques, comportementaux, cognitifs et cliniques en lien avec les déficits d'extinction et de rappel de la peur éteinte.

Notre objectif nécessite d'admettre différents points, qui devront être éprouvés ultérieurement. Premièrement, parce que cette expérience est encore en cours et, deuxièmement, parce que notre démarche de définition des profils est faite dans un souci heuristique. Ainsi, nous admettons par exemple, que faire spécifiquement très peu d'erreur pour des mots reliés au traumatisme lors de la tâche de RVDL est caractéristique d'une attention particulière pour ce type de mot. Nous présenterons donc, dans les sections suivantes, des profils en lien avec le déficit d'extinction, puis des profils en lien avec le déficit du rappel de l'extinction, caractérisés par différents types de difficultés. Le tableau XXX 36XXX synthétise les sens des corrélations significatives et les tendances à la corrélation de cette analyse.

7.3.7.1 Profils pour l'extinction

Lors de l'extinction, étant donné que les patients ne recevront pas de choc électrique, ceux qui parient « oui » face aux stimuli font un pari erroné. Les résultats nous montrent que plus un participant se trompe lors de l'extinction en faisant des paris erronés (principalement sur le CS-) :

- plus le traitement des mots neutres en condition de désengagement est difficile (% erreur RVDL) ;
- plus il est efficient lors du traitement des mots reliés au traumatisme dans les deux conditions-désengagement et facilitation- et des mots aversifs en condition de désengagement (% erreur, RDVL) ;
- plus il se trompe dans le traitement des visages exprimant la colère (%bonnes réponses go-nogo) ;
- plus il a des difficultés de raisonnement logique (matrice) ;
- plus la fréquence des symptômes d'hyper-vigilance est importante (CAPS).

Nous avons calculé un indice de d'extinction avec les mesures de réponse électrodermale (score ELI). Plus cet indice est élevé, plus les participants ont acquis l'extinction. Les résultats nous montrent que plus un participant a un score ELI faible :

- plus il est efficient pour traiter les mots reliés au traumatisme en condition de facilitation (% erreur RVDL) ;
- plus il est lent, de manière générale, pendant la tâche de RVDL ;
- plus il a des difficultés à traiter et inhiber l'information exprimant la peur (TR en condition nogo longs et faible % de bonnes réponses) ;
- plus il met du temps pour inhiber sa réponse aux visages exprimant la joie (TR condition nogo) ;
- plus il a des difficultés « frontales » (BREF), des difficultés en mémoire de travail (aux subtests mémoire des chiffres) et en conceptualisation (similitude) ;
- plus il a un score élevé de flexibilité mentale (TMT-B et indice de flexibilité mentale) ;
- moins il a de reviviscences (CAPS).

Le temps que le participant met à répondre à la question « pensez-vous recevoir une stimulation tactile à la fin de la présentation de l'image ? » permet d'évaluer le temps mis par les différents processus conduisant à la réponse motrice. A la fin de l'extinction, si un participant met beaucoup de temps à répondre, cela peut traduire une certaine incertitude sur la prise de décision vis-à-vis de la règle. Les résultats nous montrent que plus les participants mettent du temps à répondre :

- plus les participants mettent du temps pour détecter l'information reliée au traumatisme et neutres (moins de facilitation, RVDL) et traitent mal cette information neutre en condition de désengagement ;

- plus ils se trompent et plus ils mettent du temps face à des visages exprimant la colère (TR condition nogo) ;
- plus les scores de conceptualisation et de flexibilité sont élevés (similitude et TMT-B) ;
- plus les capacités de mémoire à court terme et de travail sont altérées ;
- moins l'intensité des symptômes de reviviscences et le score total à la CAPS sont élevés.

7.3.7.2 Profils pour le rappel de l'extinction

Plus un participant ne se rappel pas bien la règle de l'extinction, plus il effectue des réponses erronées en pariant «oui » pendant cette session. Les résultats nous montrent que plus les participants ont des difficultés de rappel de l'extinction :

- plus ils sont lents à la tâche RVDL mais plus ils sont efficients pour les mots aversifs en condition de désengagement (%erreur RVDL) ;
- plus le traitement de l'information « joie » et altéré (indice d'inhibition de la tâche gonogo) ;
- plus ils mettent du temps pour inhiber les informations émotionnelles (condition nogo pour les visages joie, peur et colère), traiter la « joie » et la « peur » (TR condition go), et plus ils se trompent lors de la présentation des visages exprimant la peur ;
- plus le score de flexibilité mentale est élevé mais plus l'efficience frontale(BREF) et la conceptualisation sont faibles ;
- plus l'état d'anxiété est élevé et moins le score total à la CAPS est élevé ;
- plus l'amplitude de la RED est élevée à la fin de la session d'extinction et moins l'indice d'extinction pour la RED est élevé.

Chapitre 7 : Expérimentations chez l'humain – Etude 4 – caractérisation de profils

Tableau 27 : Sens des corrélations significatives (rouge), et des tendances à la corrélation (bleu) lors de l'analyse de synthèse de l'expérience 4.

mesures	extinction							S-D		cliniques														
	FEfin_rCC_CSm	FEfin_rCC_CSp	ELI_calcul_Milad	CSm_pari_FE-fin	CSp_pari_FE-fin	CSm_TR_FE-fin	CSp_TR_FE-fin	Age	Education	ETAT 2	TRAIT	critères rencontrés	NB Sx	Severité Sx	BDI	CAPS_score total	CAPS_reviv =B	CAPS_B-freq	CAPS_B-intensité	CAPS_Evit-Emous = C	CAPS_C-freq	CAPS_C-intensité	CAPS_hyper-éveil = D	CAPS_D-freq	CAPS_D-intensité
FEfin_rCC_CSm												-	-	-		-							-	-	-
FEfin_rCC_CSp									-					-		-									
ELI																	+								
Rapdeb_rCC_CSm	+	+										-	-												
Rapfin_rCC_CSm	+	+	-		-		+																		
Rapdeb_rCC_CSp	+	+				+	+	-				-	-	-	-	-									
Rapfin_rCC_CSp	+	+					+															-			
ERI_calcul_Milad											+				+										
CSm_pari_FE-fin																								-	
CSp_pari_FE-fin																									
CSm_pari_Rap-début					+			+									+	+							
CSm_pari_Rap-fin		+		+						+															
CSp_pari_Rap-début		+	-						-							-									
CSp_pari_Rap-fin		+	-							+															
CSm_TR_FE-fin																	-								
CSp_TR_FE-fin																-			-						
CSm_TR_Rap-début						+				+															
CSm_TR_Rap-fin	+	+	-																						
CSp_TR_Rap-début	+	+				+	+																		
CSp_TR_Rap-fin																									

Chapitre 7 : Expérimentations chez l'humain – Etude 4 – caractérisation de profils

Tableau 36 (suite) : Sens des corrélations significatives (rouge), et des tendances à la corrélation (bleu) lors de l'analyse de synthèse de l'expérience 4.

mesures	neuropsychologiques										tâche d'inhibition à composante émotionnelle																tâche de RVDL											
	TMT-A	TMT-B	TMT_B-A	Similitudes	Matrice	M2C-dirmax	M2C-indmax	dmax-indmax	Mem des chiffres	Bref	TR_Go NE	TR_Nogo NE	indice NE	%BR NE	TR_go C	TR_nogo C	indice C	%BR C	TR_go P	TR_nogo P	indice P	%BR P	TR_go J	TR_nogo J	indice J	%BR J	Err_des neutre	Err_fac neutre	Err_des aversif	Err_fac aversif	Err_des relié	Err_fac relié	TR_des neutre	TR_fac neutre	TR_des aversif	TR_fac aversif	TR_des relié	TR_fac relié
FEfin_rCC_CSm																		-																				
FEfin_rCC_CSp		+	+																							-			-						+			
ELI		-	-	+		+			+	+									-	-		+		-								+	-	-	-	-	-	-
Rapdeb_rCC_CSm							+		+																						-							
Rapfin_rCC_CSm		+	+	-																				+	+				-									
Rapdeb_rCC_CSp		+	+																										-									
Rapfin_rCC_CSp		+	+									+												+	+		-		-									
ERI_calcul_Milad													+																+		+	+						
CSm_pari_FE-fin																		-									+		-		-	-						
CSp_pari_FE-fin					-																																	
CSm_pari_Rap-début								-																												-	-	
CSm_pari_Rap-fin																	+	-		+	+	-				-									+			+
CSp_pari_Rap-début		+	+							-						+			+	+		-	+	+					-					+	+		+	+
CSp_pari_Rap-fin		+	+	-												+			+	+		-		+	+									+	+		+	+
CSm_TR_FE-fin																		-									+											+
CSp_TR_FE-fin		+		+		-		-								+																		+				+
CSm_TR_Rap-début										-											+	-						+							+			+
CSm_TR_Rap-fin													+		-						+																	
CSp_TR_Rap-début																		-										+										
CSp_TR_Rap-fin													+		-		+	-			+		-			-									+			+

Lors du test de rétention de l'extinction, plus l'indice ERI est important, plus le rappel de l'extinction est bon. Les résultats montrent que plus un participant a des difficultés de rappel de l'extinction selon cet indice :

- plus il est efficient pour les mots reliés dans les deux conditions (RVDL) ;
- moins il est efficient en condition de désengagement pour les mots aversifs (RVDL) ;
- plus le temps pour traiter l'information neutre est élevé (indice d'inhibition et TR, tâche nogo) ;
- moins il est déprimé (BDI) et moins l'anxiété trait est élevée.

Pendant le test de rappel de l'extinction, les résultats nous montrent que les participants qui mettent du temps pour répondre face au CS+ :

- mois il y a facilitation pour les mots reliés au traumatisme ;
- plus il a des difficultés à désengager son attention des mots aversifs ;
- moins il est efficient pour les mots neutres en condition de facilitation ;
- plus l'inhibition prend du temps face à la peur, la colère et les stimuli neutres mais plus ils sont rapide pour détecter les visages exprimant la colère ;
- moins ils sont efficients réponses pour les visages exprimant la joie et la colère ;
- plus les participants avaient hésité à la fin de l'extinction (TR élevés) et plus la réactivité physiologique (RED) était élevée à la fin de l'extinction.

7.3.7.3 Discussion de l'analyse intégrée de l'étude 4

L'analyse combinée des résultats de l'étude 4 permet de mettre en évidence les relations entre les capacités d'extinction et de rappel et les caractéristiques du participant pour les différentes mesures que nous avons effectuées. Notons que les mesures reliées aux capacités d'extinction ne sont pas identiques à celles liées à la capacité de rappel de l'extinction.

Le premier résultat permet de mettre en évidence que selon que l'on mesure la réponse déclarative ou les indice de RED, ce ne sont pas les mêmes profils qui sont mis en évidence. Par exemple, pour la mesure déclarative de l'acquisition de l'extinction, ce sont les pourcentages d'erreur lors de la tâche de RVDL qui semblent permettre de discriminer le plus les participants. Alors qu'au regard de l'indice d'extinction, ce sont les temps de réponse à la tâche de RVDL, ainsi que les performances frontales comme l'inhibition ou la flexibilité mentale, qui permettent de discriminer les personnes ayant correctement acquis ou pas l'extinction. Dans la littérature, un dysfonctionnement exécutif est régulièrement observé chez les patients ESPT (Auperle et al., 2012). Nos résultats montrent que ces difficultés sont reliées à la difficulté d'éteindre la peur au niveau implicite. Des difficultés d'inhibition pourraient ainsi renseigner sur l'état de la réactivité physiologique des patients, pas toujours facile à évaluer dans le cadre de l'entretien d'un bilan psychologique. Identifier un déficit d'extinction au niveau physiologique semble fondamental puisque ce dernier prédit le rappel de l'extinction à trois semaines. Nos résultats apportent un argument supplémentaire aux théories considérant l'existence d'une relation entre le déficit de l'extinction et l'ESPT.

De plus, malgré l'absence de relation directe entre l'attente du sujet face au CS+ pendant l'extinction et au moment du rappel, ceux s'attendant toujours à recevoir un choc électrique à la fin de l'extinction s'attendent toujours à le recevoir pendant le test de rétention de l'extinction, mais pour l'autre stimulus. Ainsi, les participants n'ayant pas « correctement éteint » pendant l'extinction ont peut-être, de retour dans la situation, généralisé à l'autre stimulus, ou bien eu peur d'un changement de règle, et semblent toujours se sentir menacés.

Nous interprétons dans le cadre de ce travail les temps mis pour parier comme un indicateur de la certitude ou doute des participants. A la fin de l'extinction, plus les participants doutent (plus ils mettent de temps à répondre), plus ils sont capables de flexibilité

mentale, plus il existe un biais de facilitation pour les mots reliés au traumatisme, et moins leurs symptômes de l'ESPT sont élevés. Ainsi, plus on est ESPT, moins l'on doute de l'issue de la situation. Ce résultat est bien connu des cliniciens en thérapie cognitivo-comportementale notamment qui, via le questionnement socratique, essaient de remettre en question et objectiver les croyances des patients.

Nos résultats sont, à notre connaissance, les premiers à établir une relation entre capacité de rappel de l'extinction et fonctions attentionnelles. En effet, qu'il s'agisse des réponses déclaratives (pari) ou physiologiques, elles sont corrélées de façon spécifiques aux mesures des tâches d'inhibition et de RVDL. Nos résultats confirment ceux de Van Damme et collaborateurs (2006), qui ont également souligné l'apparition puis la disparition et enfin la réapparition de biais attentionnels, respectivement en lien avec le conditionnement, l'extinction et le retour de la peur chez des sujets « sains ».

Les symptômes cliniques, évalué avant les tests d'extinction et de rappel de l'extinction de la peur conditionnée et les capacités d'extinction et de rappel, permettent de nous renseigner sur certaines prédispositions. Par exemple, chez les patients ESPT, il existe une cooccurrence entre des scores élevés de reviviscences à la CAPS et une valeur élevée à l'indice d'extinction ou encore avec le pourcentage d'erreur au début du rappel de l'extinction à la vue du CS-. Les reviviscences, évaluées par la CAPS, prédiraient donc une bonne acquisition de l'extinction (RED), ainsi qu'un mauvais rappel (pari). Cette corrélation peut paraître surprenante, mais seulement si l'on omet que les patients ESPT sont sous traitement pharmacologique et qu'il n'est pas impossible que ce dernier facilite module les capacités d'apprentissage. Une autre possibilité est de considérer qu'il est possible de dissocier ces deux types de réponses. Ainsi, il faudrait pour qu'il y ait un bon rappel de l'extinction, avoir éteint au niveau physiologique et déclaratif. Notons que les symptômes de l'ESPT, évalués avec l'EDT, ne sont jamais en relation avec la réponse déclarative (pourcentage de pari « oui »), ou le temps de réponse, mais avec la RED. Cette mesure physiologique semble être spécifiquement reliée aux symptômes de l'ESPT.

Chapitre 8. Discussion générale

Dans ce travail, nous avons mis au point différents protocoles expérimentaux permettant de provoquer le retour de la peur éteinte chez l'animal et d'observer le retour spontané de la peur chez l'humain. Nous avons ainsi pu tester plusieurs hypothèses concernant l'implication du cortex préfrontal dans l'expression de cette peur, son extinction et le rappel de son extinction. Dans cette discussion générale, nous reviendrons plus particulièrement sur des aspects, certes préliminaires mais encourageants, qui concernent la prédiction du déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée chez l'humain (étude 4). Dans un second temps, nous reviendrons également sur les conditions de prévention de ce déficit, en tenant compte des résultats que nous avons obtenus chez le rongeur en potentialisant l'activité du cortex préfrontal ventromédian. Nous nous interrogerons enfin sur l'importance de la prise en compte des différences interindividuelles dans ce type de protocoles et dans notre domaine de recherche de façon plus générale.

- Peut-on prédire le déficit de rappel de l'extinction de la peur ?

La notion de prédiction nécessite la prise en compte d'un aspect temporel. Concrètement, on prédit un événement à venir sur la base d'informations dont on dispose au moment présent. Cependant, dans le cadre de la recherche elle-même, de telles informations ont pu être collectées à différents moments par rapport à l'événement que l'on cherche à prédire ; avant, pendant et, parfois même, après. Par exemple, le fait d'observer qu'à un moment donné il y a cooccurrence de nuages noirs dans le ciel et qu'il pleut, permet par la suite de prédire qu'il va pleuvoir d'ici peu lorsque l'on voit arriver des nuages noirs à l'horizon. Il faut donc avoir observé cette cooccurrence, à un moment donné, au moins une fois, pour être capable d'effectuer la prédiction de l'événement futur ensuite. D'une autre façon, le fait de collecter des informations sur l'état d'un individu après sa mort, lors de son autopsie, peut aussi permettre de prédire que les individus présentant les mêmes signes anatomopathologiques risquent de décéder à court ou moyen-terme. On est alors capable d'effectuer une prédiction sur un événement futur, bien que les informations permettant la prédiction aient été collectées, après l'événement lui-même, dans le cadre de la recherche.

Notre travail chez l'humain présenté dans le chapitre 7 tient compte de ces aspects temporels. Nous avons cherché dans nos expériences à évaluer les différents types de relations qui pouvaient exister entre l'extinction de la peur et le rappel de cette extinction d'une part et les mesures physiologiques, cognitives, cliniques et sociodémographiques qui ont été collectées avant, pendant et après l'extinction et le rappel de l'extinction de la peur. Prédire le déficit de rappel de l'extinction de la peur chez l'humain et donc, le dépister de manière efficace au sein des populations concernées, ne peut se faire qu'à l'aide de techniques non-invasives. Nos recherches chez l'humain ont ainsi suivi plusieurs stratégies et plusieurs étapes. L'étude 3 nous a permis de montrer que les biais attentionnels sont modulés de diverses manières par l'anxiété et le vécu traumatique des participants. Cependant, les résultats de cette étude constituent surtout une indication indirecte, à la fois quantitative et qualitative, de l'activité du cortex préfrontal. Nous avons ainsi pu inclure cette tâche de recherche visuelle à composante de décision lexicale dans le protocole de recherche clinique plus large de l'étude 4, notamment pour son rôle d'indicateur indirect de l'activité préfrontale. Notons à nouveau qu'à ce stade, le recrutement est toujours en cours dans l'étude 4.

Par ailleurs, les indices liés au rappel de l'extinction auxquels nous nous sommes intéressés peuvent être classés en réponses implicites ou explicites de la part des sujets. En l'occurrence, la réponse électrodermale constitue une mesure de l'état végétatif du sujet en rapport avec son état émotionnel à un moment très précis. Les sujets n'ont pas conscience des variations de cette mesure. Il s'agit donc d'une réponse implicite du sujet au cours du protocole. A côté de cela, le sujet produit des réponses explicites lorsqu'il fait des paris sur l'occurrence des chocs électriques notamment. Ces deux types de mesure peuvent diverger (Sequeira & D'hondt, 2013). En effet, le sujet peut par exemple avoir réalisé une extinction consciente, ses paris montrant qu'il a compris la règle et réalisé l'extinction. Mais dans le même temps, la mesure de la réponse électrodermale peut tout-à-fait montrer que l'extinction n'a pas été réalisée, si l'on s'en réfère à cette réponse implicite. C'est précisément ce type de résultat qui peut permettre de formuler des prédictions, dans le cadre expérimental, sur l'évolution des sujets par rapport au rappel de l'extinction. Par extrapolation, de tels résultats peuvent également fournir aux cliniciens des pistes pour dépister des profils « à risque » de rechute psychotraumatique, de sorte d'appliquer des mesures de prévention et/ou de nouveaux

traitements. Autant de démarches cliniques qu'il faudra développer et mettre en œuvre à l'avenir.

Plus concrètement maintenant, dans l'étude 4, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle des indices physiologiques, cognitifs, cliniques, ou sociodémographiques peuvent prédire les réponses lors du test de rappel de l'extinction. Nos résultats tendent à montrer qu'il existe des paramètres permettant de prédire le déficit de rappel de l'extinction, ainsi que des profils qui semblent prédisposer les sujets à un déficit de rappel de l'extinction.

En psychologie, toute prise en charge passe par la parole. Un patient qui rechute est un patient qui déclare faire l'expérience de nouvelles difficultés. C'est pourquoi nous avons considéré que l'analyse du type de pari fait par les participants, en particulier concernant les paris « oui » lors du rappel de l'extinction (en d'autres termes : « je pense que je vais encore subir un choc électrique »), devait nous informer sur leur vécu subjectif. Rappelons que dans notre protocole expérimental, le fait de répondre « oui » à la question « pensez-vous recevoir une stimulation électrique à la fin de la présentation de l'image ? », est une réponse erronée. Ainsi, notre protocole a permis d'étudier les prédicteurs du déficit de rappel de l'extinction évalués sur la base de l'attente des participants. Nos résultats montrent également que les pourcentages de paris « oui » lors de la fin de la session d'extinction pour les deux stimuli, à savoir le stimulus conditionné (CS+) et le stimulus neutre (CS-), prédisent les pourcentages de pari « oui » pour le CS- lors de la session de rappel. Nous mettons ici en évidence l'influence de la réponse explicite que l'individu a donné trois semaines avant sur sa réponse lors du test de rétention de l'extinction. Nos résultats confirment que la compréhension explicite des participants lors de l'extinction prédit leurs réponses explicites lors du test de rétention. En thérapie, les cliniciens se basent toujours sur ce que leur dit leur patient. Nos résultats expérimentaux appuient et démontre l'existence d'une cohérence entre ce que rapporte le participant sur sa non acquisition de la nouvelle règle d'extinction de la peur : il n'y a plus de choc électrique à la session évaluant son rappel. Il apparaît essentiel en Psychologie de se baser sur le discours du patient lorsqu'il affirme ne pas être en rémission. Mais qu'en est-il quand le patient, de bonne foi, exprime tous les signes semblant montrer qu'il est allé au bout du processus thérapeutique avec succès ? La réponse explicite du patient est-elle toujours suffisante pour décider objectivement de sa rémission ou de sa rechute ? C'est ce que nous

avons étudié dans le reste de notre étude, en élargissant notre perspective à d'autres dimensions de l'individu, tout comme le spectre de nos outils d'investigation.

Nous avons ainsi montré le caractère prédictif de la réponse électrodermale (RED) à la fin de l'extinction vis-à-vis du comportement du sujet au moment du rappel (variable « pari »). Plus précisément nos résultats soulignent en effet que plus un sujet a une réponse électrodermale élevée à la fin de l'extinction, plus il va parier « oui », et de ce fait se tromper, pendant le test de rappel. Nos résultats montrent qu'au-delà des réponses explicites verbales du participant, il faut qu'il ait également éteint au niveau physiologique. Cet indice physiologique pourrait être utilisé pour élaborer un outil permettant au professionnel de santé de déterminer si, à la fin d'une thérapie d'exposition, le patient risque d'avoir des difficultés de rappel de la thérapie.

Ainsi, en se basant sur des variations physiologiques (RED), et comportementales (réponse du participant) lors de la fin de la session d'extinction, il est possible de prédire les variations comportementales lors du test de rappel de l'extinction. L'application de ces résultats en clinique consisterait en prendre en compte les variations du système autonome à la fin de la thérapie d'exposition ainsi que les dires du patient au sujet d'autres stimuli que ceux directement reliés à son traumatisme. Les patients avec une réponse physiologique toujours présente, et/ou avec une inquiétude au sujet d'autres stimuli, pourraient être prédisposés à la rechute. D'autres études devraient permettre d'étayer ces hypothèses.

Une autre démarche a été de mettre en évidence les prédispositions à un certain type de déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée, plus précoce ou plus tardif. Nous avons par exemple mis en évidence que l'âge, le niveau d'éducation et l'état d'anxiété sont des modulateurs au déficit de rappel de l'extinction. Plus précisément, la relation positive entre l'âge et le pourcentage de pari « oui » au début du rappel de l'extinction suggère que les participants âgés puissent plus facilement avoir un retour de la peur dès le début de la réexposition à des stimuli associés à leur traumatisme. C'est également le cas des personnes avec un faible niveau d'éducation. Les difficultés de rappel de l'extinction ne sont plus corrélées à l'âge ou au niveau d'éducation pour la fin de la session de rappel. Dans la pratique, ce résultat souligne la fragilité du rappel de l'extinction chez ces sujets, mais également le caractère passager du déficit de rappel. Par contre, pour les sujets anxieux, c'est

à la fin de la session de rappel que leur état d'anxiété est positivement corrélé aux attentes vis-à-vis la stimulation tactile. Ce résultat nous amène à concevoir l'état d'anxiété comme ayant un rôle particulièrement important sur le déficit de rappel de l'extinction et le processus de généralisation de la peur. Au regard de ce résultat, le praticien devra être particulièrement attentif à l'état d'anxiété dans lequel se trouve le patient lors de la réexposition aux stimuli en lien avec son psychotraumatisme, même après la fin de la thérapie, et même si, au départ, tout semble indiquer une absence de retour de la peur. Le rôle de l'anxiété a été mis en évidence en prenant en compte tout notre échantillon de participants. Lorsque l'on considère seulement les patients ESPT, qui soulignons-le une nouvelle fois n'ont pas des symptômes très sévères, on peut constater que le score total à la CAPS est inversement corrélé au pourcentage de pari « oui » lors du début de la session de rappel de l'extinction pour le CS+. Nous proposons que ce résultat puisse être attribué au traitement pharmacologique que prennent les sujets. Les études ayant mis en évidence un déficit de rappel de l'extinction chez les patients ESPT avaient pour leur part contrôlé que les patients ne soient plus sous médicamentation (Milad et al., 2008, 2009; Orr et al., 2000). Lorsque nous avons mis au point ce protocole, il nous est apparu difficile de demander aux rares patients qui acceptaient de participer à une recherche clinique, longitudinale, pour laquelle nous ne pouvons pas faire de publicité, d'arrêter leur traitement. L'augmentation du nombre de participants devrait, nous l'espérons, permettre de subdiviser les groupes de patients en fonction du type de médicamentation afin de préciser l'effet de ces molécules sur les différentes évaluations que nous avons menées. Pour autant, plus les patients ont un score de reviviscence élevé, plus ils tendent à parier « oui » face au CS- au début du rappel, s'attendant certainement à un changement de règle. Il n'est pas impossible que le traitement permette un bon rappel de la règle (extinction), mais que les sujets avec de fortes reviviscences, notamment en termes de fréquence, s'attendent cependant à recevoir une stimulation électrique.

Les études, peu nombreuses, sur le rappel de l'extinction de la peur conditionnée chez les patients ESPT ont mis en évidence l'existence d'un déficit de rappel de l'extinction, en lien avec l'activation du CPFvm (Milad et al., 2008, 2009) et de l'hippocampe chez le sujet sain (Milad et al., 2007). Nous nous sommes alors interrogés sur la possibilité de définir des

profils caractérisant les sujets avec déficit de rappel de l'extinction en évaluant le fonctionnement de l'activité préfrontale de manière indirecte. C'est ainsi que nous avons mesuré l'efficience de fonctions cognitives reconnues comme impliquant le CPF. Le processus dont les chercheurs font l'hypothèse pour expliquer cette corrélation repose sur le rétrocontrôle inhibiteur du CPF sur l'amygdale, mis en évidence chez l'animal (Quirk, Likhtik, Pelletier, & Paré, 2003). Les études en neuro-imagerie fonctionnelle ont également montré la corrélation existant entre la sévérité des symptômes et l'activité du CPFvm (Shin et al., 2004). Nos résultats mettent en évidence les caractéristiques des sujets présentant un déficit du rappel de l'extinction. Nos analyses montrent par exemple une relation négative entre le pourcentage de pari « oui » face au CS+ lors du début du rappel de l'extinction, le score à la batterie de fonctionnement exécutif (BREF) et le score d'abstraction. Nous retrouvons avec ce résultat le lien entre hypofonctionnement préfrontal, mis en évidence par les études de l'équipe de Milad, et difficulté cognitive pour les fonctions sous-tendues par cette structure. Si l'on considère que les capacités évaluées par la BREF et le subtest de similitude sont stables dans le temps, il est possible que de faibles scores à ces évaluations soit un facteur de risque du déficit de rappel de l'extinction. Ces évaluations sont rapides et peuvent devenir un complément pour le clinicien en charge de patients ESPT. Par exemple, à la fin de la thérapie d'exposition, effectuer une rapide évaluation du fonctionnement cognitif frontal pourrait, peut-être, être un indice permettant au praticien de faire pencher la balance vers la poursuite ou l'arrêt du traitement.

De la même façon, nos résultats ont mis en évidence des relations positives entre les temps de réponse à la tâche de RVDL et le pourcentage de pari « oui » (indiquant un déficit de rappel de l'extinction). Ainsi, il semble que les sujets qui effectuent des paris erronés à la présentation du CS+ , lors du test de rappel de l'extinction, présentent également des temps de réponse longs pour les mots reliés au traumatisme en condition de désengagement comme en condition de facilitation. Van Damme et collaborateurs (2006) ont mis en évidence l'impact du conditionnement, de l'extinction et de la réinstallation sur les biais attentionnels. Ici, nous mettons en évidence la relation entre les biais attentionnels envers les mots reliés au traumatisme avec le déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée. Nous mettons également en évidence la relation existant entre le biais de désengagement de l'information aversive et déficit de rappel de l'extinction. De façon intéressante, il a été suggéré que le biais

de traitement de l'information menaçante soit un facteur favorisant le développement (Aupperle, Melrose, Stein, & Paulus, 2012) et le maintien de l'ESPT (Bardeen & Orcutt, 2011). Il nous apparaît important de tester ces biais attentionnels au fur et à mesure de l'évolution de la thérapie, de façon à observer leurs évolutions, sachant qu'ils sont en lien avec le déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée. En condition de désengagement de l'attention, les auteurs suggèrent que le sujet ait à inhiber sa réponse au stimulus et ensuite à désengager son attention (Aupperle et al., 2012). Cette capacité d'inhibition, nous l'avons également évaluée lors de la présentation des stimuli émotionnels dans l'expérience 4.4. L'indice d'inhibition est calculé en faisant la différence entre le temps de réponse des participants en condition de nogo à laquelle on soustrait celui de la condition go. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence que les sujets avec un déficit de rappel de l'extinction ont également des indices d'inhibition élevés lorsque l'on considère les temps de réponse pour les valences émotionnelles. Plus précisément, plus le sujet se trompe face au CS- à la fin de la session d'extinction, plus il a un indice d'inhibition important pour les valences peur et colère ; et plus le sujet se trompe en pariant « oui » à la fin du rappel de l'extinction face au CS+, plus l'indice d'inhibition est important pour la joie. Les personnes avec un déficit de rappel de l'extinction sont également celles ayant le moins de bonnes réponses pour les visages exprimant la peur. De nombreuses études sur les fonctions exécutives ont mis en évidence des difficultés attentionnelles dans l'ESPT (Bomyea, Risbrough, & Lang, 2012; Koso & Hansen, 2006; Lagarde, Doyon, & Brunet, 2010; Twamley et al., 2009). Ces difficultés attentionnelles sont dues au processus d'interférence, comme lors de la tâche de RVDL ou au processus d'inhibition, comme lors de la tâche d'inhibition. Un dysfonctionnement de ces mécanismes semble être caractéristique de la pathologie. Nous mettons ici en évidence l'existence d'un lien entre l'altération de fonctionnement de ces processus et le déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée. Autrement dit, il faut prendre en compte que l'évaluation indirecte du fonctionnement du cortex préfrontal peut apporter des indications sur un possible déficit de rappel de la thérapie d'exposition.

Nos résultats, chez le rongeur comme chez l'humain, ont conduit à l'apparition de profils. Cette distinction permet d'observer des comportements différents selon la mesure qui est prise

en compte et informe ainsi sur la variabilité des patterns. Chez l'animal par exemple, le profil que nous avons défini comme « apprenant rapidement l'évitement » à partir des scores de latence ne se distingue pas du profil apprenant plus lentement l'évitement sur les mesures de pourcentage d'immobilisation. Pourtant ces deux mesures sont considérées comme permettant d'évaluer l'apprentissage de la peur. Force est de constater que les mécanismes qui sous-tendent l'expression de ces deux indices comportementaux générant une réponse pavlovienne ou une réponse instrumentale sont différents et que prédire le déficit de rappel de l'extinction ne pourra se faire que sur l'une ou l'autre dimension.

L'expression de différentes réponses de peur est également observée chez les patients ESPT. Les résultats de l'étude 4 chez l'humain mettent également en évidence que selon la mesure sur laquelle on se base, le déficit de rappel de la peur conditionnée peut apparaître ou pas. Une telle divergence entre les réponses comportementales et physiologiques a déjà été observée par des auteurs lorsque la réponse physiologique enregistrée est la réaction de sursaut (Norrholm et al., 2006) ou encore le temps de réaction (Dirikx, Hermans, Vansteenwegen, Baeyens, & Eelen, 2007; Hermans et al., 2005). Dans l'interprétation de ce travail, nous avons privilégié la réponse mesurée par le pourcentage de paris « oui » lors du rappel. Nous considérons en effet que la mesure de RED et les temps de réponse, nous donnent accès à des informations complémentaires à cette réponse explicite de pari « oui ». Le temps de réponse par exemple, permet ainsi d'affiner notre interprétation sur les processus de raisonnement des participants. Ces différences, entre les conclusions suggérées pour chaque mesure, viennent nous rappeler que l'animal et l'humain sont complexes et que la psychologie ne peut jamais être réduite à une seule mesure. En clinique par exemple, afin de savoir si un patient ESPT est remis de ses symptômes, le professionnel se basera sur le discours. Dans l'étude 4, l'équivalent de ce discours serait le pourcentage de paris « oui », une mesure explicite de ce que pense le sujet. Nos résultats mettent en évidence que les personnes qui expriment un bon rappel de l'extinction de la peur conditionnée, en ne pariant pas « oui » lors de la session de rappel, ne sont pas toujours celles dont le système nerveux autonome réagit le moins à la vue du CS+ ou du CS-lors de la session de rappel de l'extinction et que le doute, qui se traduit par des temps de réponse plus longs, peut toujours être présent. C'est sur cet ensemble de variables, qui semblent en lien avec le phénomène du rappel de l'extinction, que nous devons nous appuyer pour prédire le déficit de ce rappel. Les résultats de notre étude

sont seulement préliminaires, la question du meilleur indicateur est donc encore en suspens. Notons également que dans certaines études, le degré de certitude du sujet est directement évalué à l'aide d'une échelle de type Likert lors du pari (Lenaert et al., 2012; Meulders et al., 2012; Vansteenwegen et al., 2005; Vervliet, Kindt, Vansteenwegen, & Hermans, 2010) ou via trois choix : oui, non ou incertain (Norrholm et al., 2006; Sevenster, Beckers, & Kindt, 2012). Cette mesure de la certitude des participants serait certainement intéressante à mettre en place pour pouvoir s'assurer de l'existence d'une relation directe entre le degré de certitude lors de l'extinction et le déficit de rappel de l'extinction. Notons que d'après une étude chez les sujets sains, il semble que ce soit la connaissance explicite de la règle du conditionnement qui soit le facteur modulant les réponses électrodermales (Grillon, 2002). Plus précisément, ils ont pu observer une augmentation de la RED, lors des sessions expérimentales, uniquement chez les participants qui avaient acquis la règle (groupe qu'ils ont nommé « aware ») du conditionnement et pas les autres. A ce stade de l'étude 4, nous n'avons pas recruté suffisamment de participants dans les groupes ESPT et « ESPT remis » et n'avons pas pu effectuer d'analyse auprès de participants ayant rechuté. Ceci limite la possibilité, à ce jour, de statuer sur les variables les plus pertinentes pour prédire la rechute psychotraumatique.

Avant d'envisager la rechute psychotraumatique, il est essentiel de définir la rémission du patient, ce qui n'est pas chose aisée. Doit-on se baser sur la diminution significative du score à la CAPS ? Nous ne le croyons pas. Les scores globaux sont bien « pratiques », mais ne nous permettent pas d'analyser finement les résultats. Par exemple il existe une corrélation négative entre la fréquence des symptômes d'évitement et d'émoussement d'une part et l'indice d'extinction d'autre part. Ces deux types de symptômes sont regroupés dans CAPS, qui procurent seulement un score global. Pourtant évitement et émoussement mettent en jeux des processus très différents. Notamment, l'évitement peut être actif et volontaire ou lié à l'émoussement. Il serait donc intéressant de faire une analyse par item de la CAPS. Ceci, bien que couteux en temps, constitue une piste pour approfondir les analyses à venir, une fois les inclusions terminées.

- Implications du cortex préfrontal médian dans la prévention du déficit de rappel de l'extinction de la peur éteinte

Chapitre 8 : Discussion générale

En recherche chez l'animal, la mise en place de protocole dans lesquels mesurer et surtout manipuler l'activité cérébrale est plus aisée que chez l'humain. Nous pourrions entamer une discussion sur le bienfondé de la recherche chez l'animal et toutes les questions éthiques que cela semble parfois poser. Ces réflexions dépassent de très largement le cadre de cette thèse. Nous affirmons simplement que dans le cadre de notre travail, nous avons pu mettre en évidence, chez l'animal des résultats qui sont à visé appliquée. En effet, le transfert de connaissance entre le rongeur et l'animal et particulièrement pertinent dans notre problématique de recherche puisque, comme nous l'avons souligné dans la partie théorique, le conditionnement, l'extinction et le rappel sont des processus qui se retrouvent chez ces deux espèces. Dans chacune des expériences présentées dans le chapitre 7, nous avons testé les conséquences comportementales d'une modulation de l'activité du cortex préfrontal. Principalement, nous avons mis en évidence la possible prévention du retour de la peur en activant, avec une stimulation à haute fréquence (SHF) le cortex préfrontal médian (CPFm). Cependant, le rôle préventif de cette stimulation n'a été mis en évidence que dans certaines conditions et pour certains comportements au nous allons discuter.

La grande majorité des études sur l'extinction et le retour de la peur conditionnée utilisent le pourcentage d'immobilisation comme mesure de l'expression de la peur. Nous commencerons ainsi par discuter nos résultats au regard du pourcentage d'immobilisation. L'étude 1 a mis en évidence que la SHF du CPFm peut prévenir le retour de la peur conditionnée lorsque ce dernier est provoqué par un stress de même nature que le premier conditionnement. La potentialisation du CPFm ne semble pas prévenir le retour de la peur lorsqu'il est induit pas un stress de nature différente. Avec la procédure de subconditionnement, le stimulus conditionnel est réassocié au stimulus inconditionnel, mettant certainement en jeu les mêmes circuits que lors du premier conditionnement. Rappelons que l'ablation du CPFm conduit à un déficit de rappel de l'extinction (Quirk, Russo, Barron, & Lebron, 2000), soulignant ainsi l'importance de cette structure cérébrale pour la consolidation de l'extinction. Il est possible qu'en potentialisant cette structure après l'extinction, nous ayons potentialisé cette consolidation, ce qui a pu, malgré la procédure de subconditionnement, favoriser l'expression de l'extinction de la peur conditionnée. Le réseau potentialisé avant l'induction du second stress l'aurait été suffisamment pour que le second stress n'entrave pas son expression. Il est également possible que le stress induit par la

procédure de stress aigu soit d'une intensité plus grande, ne permettant pas à nos stimulations de « compenser » les modifications de plasticité qu'il aurait induites. Nous retenons ici que pouvons donc prévenir le retour de la peur, en potentialisant l'activité du cortex préfrontal médian avant même qu'un nouveau stress ait eu lieu, si ce dernier est de même nature et/ou de faible intensité. D'autres études devraient permettre de tester les hypothèses sur le rôle de l'intensité du stress après l'extinction sur la prévention du retour de la peur via la potentialisation de l'activité préfrontale. Il apparaît également intéressant d'utiliser différents paradigmes de conditionnement afin de tester si la potentialisation du cortex préfrontal peut prévenir le retour de la peur induit par un stress de nature différente. En effet, si l'on transpose ces résultats à ce qui se passe chez les patients ESPT, force est de noter que ceux-ci risquent de rencontrer des stress de natures différentes après la fin de leur thérapie.

Nous venons de voir que la potentialisation du CPFm après l'extinction peut prévenir le retour de la peur induit par un subconditionnement. Les résultats de l'étude 2 montrent que l'acquisition de l'extinction est nécessaire avant la potentialisation du CPFm pour prévenir le déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée. En effet, lorsque l'extinction n'a pas lieu entre le conditionnement et le reconditionnement, nos résultats ne montrent pas d'effet de la potentialisation du cortex préfrontal (expérience 2.3). Par contre, si l'extinction de la peur a lieu, comme le montre la diminution de l'immobilisation entre la fin du premier conditionnement et avant le reconditionnement ainsi que l'absence de différence significative entre les temps d'immobilisation avant les deux conditionnements, la stimulation du cortex préfrontal effectuée après le second conditionnement prévient le retour de la peur (expérience 2.2). Nous montrons également que la potentialisation de l'activité préfrontale après le conditionnement n'a pas d'effet sur le temps d'immobilisation des animaux (expérience 2.1).

L'ensemble de ces résultats met en exergue l'aspect dynamique du fonctionnement du cortex préfrontal dont la potentialisation, induite par stimulation à haute fréquence effectuée tant avant l'induction du retour de la peur qu'après, peut protéger du déficit de rappel de l'extinction si l'extinction a préalablement eu lieu.

Les processus par lesquels la réémergence de la peur est « contrée » restent cependant à définir. On sait par exemple que le CPFm projette sur les interneurones de l'amygdale, qui inhibent son noyau central. Cette dernière structure est impliquée dans l'expression de la peur

conditionnée et principalement de l'immobilisation via ses connexions avec la substance grise périaqueducale (Amir, Amano, & Pare, 2011; Quirk, Likhtik, Pelletier, & Paré, 2003) . Il n'est donc pas impossible que la potentialisation du CPFm entraine une potentialisation au niveau de ses efférences, dont les interneurones de l'amygdale, conduisant ainsi à une diminution du comportement d'immobilisation. Avec la stimulation à haute fréquence, nous avons certainement participé à l'inhibition de la peur en modulant les circuits impliqués dans son expression au niveau de l'amygdale (Herry et al., 2008), comme cela est observé sans stimulation, de façon spontanée, dans d'autres études. En effet, les études sur le rappel de l'extinction ont également mis en évidence le lien entre potentialisation du CPFm après l'extinction de la peur et rappel de l'extinction chez l'animal comme chez l'humain (Herry & Garcia, 2002; Milad & Quirk, 2002; Milad et al., 2007, 2009).

Nous étudions deux comportements instinctifs fondamentaux que sont l'immobilisation et l'évitement. Ces deux comportements, par définition, n'impliquent pas les même les mêmes circuits cérébraux (Wilensky, Schafe, & LeDoux, 2000). Nos résultats vont dans le sens de l'existence de circuits cérébraux différents entre ceux permettant l'expression du comportement d'immobilisation et ceux conduisant à l'évitement. Nous proposons également que le rôle du cortex préfrontal y soit différent. Alors que classiquement dans les études sur le conditionnement classique, il a été démontré que le CPFm n'est pas directement impliqué dans l'acquisition du conditionnement et son expression, les résultats de l'étude 2.1 sur les mesures de temps de latence tendent à ne pas confirmer cette hypothèse. En effet, chez les animaux qui apprennent rapidement l'extinction, la potentialisation du cortex préfrontal après le conditionnement atténue le temps de latence. Chez les animaux fAE, sans extinction, la stimulation à haute fréquence diminue le temps de latence après le reconditionnement (expérience 2.3). Les résultats de l'expérience 2.2 soulignent l'efficacité de la SHF du CPFm pour la prévention du retour de la peur après le reconditionnement chez les animaux fAE. Ces derniers, au regard de cette mesure, n'ont pas acquis le premier conditionnement et ne semblent pas non plus présenter d'extinction. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant cherché à préciser le rôle du CPFm dans l'expression de l'évitement après un conditionnement ou après un reconditionnement. Notre résultat devra être répliqué. Dans ces trois cas, après le conditionnent et après le reconditionnement, la modulation de l'activité préfrontale semble diminuer la tendance à l'évitement des animaux. Nous émettons

l'hypothèse que la stimulation à haute fréquence du CPFm ait un effet protecteur sur l'évitement à partir du moment où les animaux réagissent mais pas s'ils « re-réagissent ». Plus que la primauté de l'évènement ou sa répétition, c'est la primauté de la réaction d'évitement qu'il induit qui semble être un indicateur de l'efficacité de la prévention. Ainsi, les animaux qui acquièrent rapidement l'extinction réagissent directement après le premier conditionnement et la SHF du CPFm a un effet protecteur (expérience 2.1) ; les animaux n'apprenant pas rapidement l'extinction, réagissent après le reconditionnement et la SHF du CPFm a un effet protecteur (expérience 2.2 et 2.3).

La prise en charge thérapeutique peut cibler certains types de symptômes. Nos résultats montrent qu'il est possible d'agir sur l'expression d'une de ces mesures, sans agir sur l'autre. Nous pouvons apporter des arguments pour traiter les deux types de réponses comportementales que nous avons mesurées, mais dans des conditions différentes. La réplication de nos résultats reste cependant nécessaire. Pour progresser dans des propositions à visée clinique, il faudrait tester dans quelle mesure le même type de stimulation pourrait, chez l'humain, produire les mêmes effets. On peut imaginer que pour prévenir le déficit de rappel de l'extinction des symptômes d'hyper-vigilance (reflétant comme le freezing chez le rongeur une importante activité sympathique) par stimulation cérébrale, l'extinction de ces symptômes soit un facteur primordial. Pour les symptômes d'évitement, l'effet protecteur des stimulations serait efficace dès l'apparition des symptômes. La pertinence du transfert des approches par stimulations cérébrales entre l'animal et l'humain, atteint de maladie de Parkinson ou encore de troubles obsessionnels compulsifs, n'est à ce jour plus à démontrer (Benabid, 2003; Mallet et al., 2008).

- De la nécessité de prendre en compte la diversité des profils cognitifs et comportementaux

Nous souhaitons également aborder dans cette discussion la prise en compte des différences interindividuelles dans la recherche tant chez le rongeur que chez l'Homme. Il est, à notre sens, fondamental que les chercheurs ayant pour ambition de faire de la recherche translationnelle prennent en compte l'existence de ces différences de comportement existant

entre les animaux, qui peuvent refléter ce que l'on peut observer chez l'humain. Des différences interindividuelles dans l'état de stress post traumatique peuvent être observées depuis les réactions des sujets à l'exposition à un évènement jusqu'à leurs réactions à un traitement ou à un nouvel évènement entrainant une rechute.

La démarche expérimentale se base sur le dogme de l'homogénéité des sujets au sein d'un échantillon. La recherche moderne chez le rongeur a permis de s'en approcher avec la production de lignées consanguines. Cependant, malgré les efforts de plusieurs décennies de sélection génétique il est toujours possible, comme nous allons le voir par la suite, d'identifier des profils comportementaux différents au sein d'une même souche. Encore faut-il pour cela que les chercheurs utilisent des protocoles et des analyses ne négligeant pas les spécificités individuelles éventuelles. C'est ce que nous avons tenté de réaliser dans nos recherches.

Dans l'étude 2, nous avons mis en évidence l'existence de deux profils, réagissant différemment lors du conditionnement et sur lesquels la stimulation à haute fréquence du cortex préfrontal semble avoir des effets différents. L'effet protecteur est mis en évidence uniquement sur le profil faiblement réactif (fAE), à moins que ce ne soit plus chez les animaux qui réagissent pour la première fois au conditionnement, comme nous venons de le proposer ci-dessus. De façon intéressante, d'autres auteurs ont récemment souligné l'existence de différences interindividuelles chez les rongeurs lors d'un conditionnement. Plus particulièrement c'est en évaluant le comportement locomoteur des animaux en réaction à la nouveauté, ou dans un labyrinthe, que les chercheurs ont commencé à identifier des profils psychobiologiques « hautement réactif » et « faiblement réactif » (Cordero, Kruyt, & Sandi, 2003; Duclot, Hollis, Darcy, & Kabbaj, 2011; Kabbaj, Devine, Savage, & Akil, 2000). Ces profils peuvent être envisagés comme caractéristiques d'un certain niveau d'anxiété. Cordero et collaborateurs (2003) ont par exemple mis en évidence que le stress chronique facilite le conditionnement contextuel différemment selon le profil considéré. Il existerait en effet une corrélation négative entre la mesure de locomotricité en réaction à la nouveauté et le temps d'immobilisation après le conditionnement contextuel. Le conditionnement est significativement plus important chez les animaux hautement réactifs stressés que chez les animaux faiblement réactifs et stressés ou encore que chez les animaux non stressés. Par

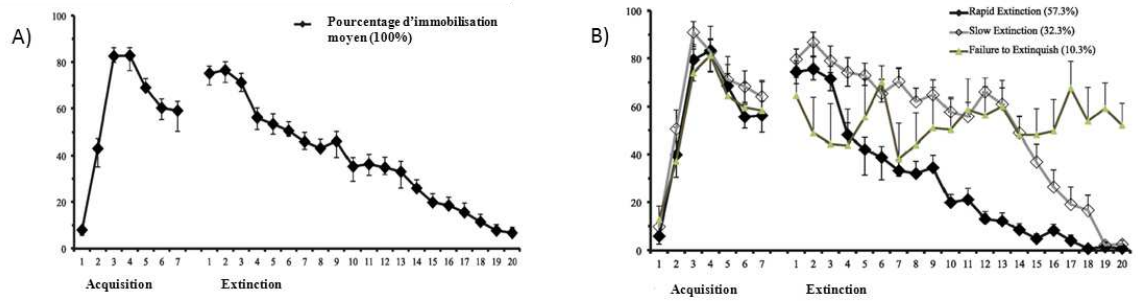
contre, lors du test de rétention du conditionnement, ce sont les animaux stressés et faiblement réactifs qui ont un pourcentage d'immobilisation au contexte significativement supérieur à celui des animaux faiblement réactifs mais non stressés. Nos résultats vont également dans ce sens, suggérant que les profils puissent réagir non seulement différemment dès un premier évènement mais également après un second. En effet, nous mettons en évidence que la SHF du CPFm atténue la réaction de peur pour le profil fortement réactif lors du conditionnement, et qu'elle prévient du retour de la peur pour l'autre profil. Nous n'avons pas travaillé avec des animaux femelles, mais il semble également que l'exposition antérieure à un stress avant une procédure de conditionnement indicé (son/choc) ait un effet différent lors de rappel de l'extinction selon que les animaux soient des mâles ou des femelles (Baran, Armstrong, Niren, Hanna, & Conrad, 2009). La réaction à la nouveauté serait également un trait anxieux intra-souche qui permettrait de prédire les réactions comportementales et notamment addictives. Dans ce domaine de recherche, les scientifiques corrèlent l'attrait pour la nouveauté et la recherche de sensations fortes (Sandi, 2011). Chez les patients ESPT, la recherche de sensations fortes, souvent pour « oublier », se traduit régulièrement par une addiction. Récemment, Peters et son équipe ont mis en évidence un chevauchement entre les circuits cérébraux de l'addiction et ceux de l'extinction de la peur en terme de spécialisations des subdivisions du CPFm (Peters, Kalivas, & Quirk, 2009). Il pourrait être intéressant d'effectuer, avant un protocole de conditionnement, d'extinction et de rappel de l'extinction, une évaluation de la réaction à la nouveauté afin d'observer le rôle de ce « caractère anxieux » dans le retour de la peur conditionnée et sur l'expression des comportements classiques et opérants chez l'animal. C'est ce que nous avons mis en place chez l'humain dans l'étude 4, nous y reviendrons. D'ores et déjà, ces résultats nous permettent de rapprocher de plus en plus les observations cliniques chez l'humain avec celles chez l'animal en laboratoire.

Au-delà des différences de réactivité au sein d'une même souche d'animaux lors d'un conditionnement pavlovien, les chercheurs se sont également intéressés aux différences entre les souches. En effet, Palumbo et collaborateurs ont comparé différentes souches de souris et constaté qu'un stress chronique altère l'apprentissage d'une tâche d'évitement passif pour les unes et pas pour les autres, suggérant différentes vulnérabilités au stress (Palumbo et al. 2009). Comme dans le protocole de Palumbo et collaborateurs, c'est la mesure de l'évitement qui nous a permis de distinguer nos animaux lors des expériences de l'étude 2. Nos résultats

complètent ainsi ceux de cette équipe, en précisant que des différences comportementales peuvent également se manifester au sein d'une même espèce d'animaux lors de l'acquisition de l'évitement.

Historiquement, notre domaine de recherche a privilégié l'analyse de populations considérées comme homogènes en favorisant le nombre de sujets afin d'avoir suffisamment de puissance statistique pour pouvoir permettre l'émergence de caractéristiques collectives. Les résultats d'un certain nombre d'études chez l'humain se basant sur des cas cliniques et chez l'animal (Cohen, Zohar, Matar, Kaplan, & Geva, 2005; Galatzer-Levy, Bonanno, Bush, & Ledoux, 2013), avec les nôtres, incitent à effectuer un traitement plus qualitatif des données afin de voir émerger des phénomènes cruciaux .

Les résultats de la figure XXX illustrent l'intérêt et l'importance des conséquences d'une analyse plus qualitative chez l'animal. Galatzer-Levy et collaborateurs (2013) ont analysé de deux façons différentes les pourcentages d'immobilisation d'animaux lors d'un conditionnement son-choc et de son extinction. D'abord, en calculant la moyenne de leur échantillon, ils démontrent classiquement que le temps d'immobilisation lors de la présentation diminue au fur et à mesure de l'extinction (cf. figure XXX A). Ensuite, ils mettent en évidence l'existence de trois profils : ceux qui éteignent la peur rapidement, lentement ou qui résistent à l'extinction (cf. figure XXX B). Ces trois profils sont répartis de façon inégale au sein de l'échantillon initial, comme le sont les humains lorsqu'il est question de faire face à un évènement ou de répondre à un traitement. Evidemment, leurs résultats, comme ceux présentés dans le chapitre 6, doivent être répliqués. Notre travail, effectué avec un nombre d'animaux plus réduit, ne nous a pas permis de rechercher ces profils pour la mesure de temps d'immobilisation. Pour autant, nos analyses des temps de latence lors du protocole de conditionnement entrainant le comportement d'évitement argumentent dans le même sens. Nous soulignons, comme le font Galatzer-Levy et collaborateurs, que l'identification des mécanismes, génétiques ou épigénétiques, ayant conduit à cette hétérogénéité, dépasse le cadre de notre travail. Il existe toutefois toujours, malgré les précautions que nous avons prises, la possibilité qu'un biais expérimental subtil puisse expliquer ~~ait pu conduire à~~ cette hétérogénéité.



Pourcentage d'immobilisation lors d'une session de conditionnement et d'extinction en réponse au son : mise en évidence de l'existence de 3 profils. D'après les figures 1 et 2 de Galatzer-Levy et collaborateurs (2013). Pourcentage d'immobilisation pour 58 animaux analysés ensemble (A) ou en trois classes (B) en réponse aux présentations du son. Rapid extinction : Extinction rapide ; slow extinction : extinction lente ; failure to extinguish : résistance à l'extinction. (Pourcentage par profil).

Le fait que … a répartition inégale de ces trois profils la non pertinence des approches visant à subdiviser les données par la médiane. C'est ainsi que lors de l'étude 2, nous avons subdivisé les groupes de latence en fonction de la moyenne de latence initiale plus deux écarts-types.

L'expérience 2.1 a été mise au point afin de nous assurer que le CPFm lors d'un protocole de conditionnement entraînant de l'évitement passif, n'est pas impliqué dans les processus d'acquisition de ce conditionnement. En effet, l'acquisition du conditionnement est classiquement attribuée à l'amygdale et l'hippocampe. Le cortex préfrontal a pour sa part été montré comme en activité pendant l'acquisition du conditionnement, mais en raison de ses afférences provenant de l'amygdale (Garcia, Vouimba, Baudry, & Thompson, 1999). Les travaux ayant étudié le rôle du cortex préfrontal lors de l'acquisition du conditionnement l'ont fait via des protocoles de conditionnement classiques, avec un indice (comme un son) ou avec le contexte. Leurs résultats suggèrent la non-implication du CPFm dans l'acquisition du conditionnement classique. Nos enregistrements physiologiques effectués dans la voie CPFm-SL vont également dans le sens de la littérature, soulignant que le conditionnement de la peur n'entraine pas de modifications dans le fonctionnement du CPFm et que, réciproquement, la potentialisation du CPFm ne semble pas avoir de conséquences comportementales sur

l'acquisition du conditionnement classique. Notons que toute cette littérature électrophysiologique, dont nos résultats, ne prennent pas en compte les possibles subdivisions de profils comportementaux que nous venons de discuter. La question de savoir si l'activité du cortex préfrontal peut être corrélée aux comportements des profils apparaît comme une perspective de recherche très intéressante. Cette interrogation ne faisait pas partie de nos hypothèses et n'a pu être testée. Cependant, nous avons pu mettre en évidence que selon le profil comportemental, la potentialisation du CPFm, après le conditionnement, n'a pas les mêmes conséquences. En effet, pour le profil qui acquiert l'évitement rapidement (profil réactif ou FAE), la SHF du CPFm aurait un effet protecteur entrainant une diminution significative du temps de latence lors du test de l'acquisition. Rappelons ici que la SHF n'a pas modifié les temps de latence de l'autre profil pour lequel nous n'avons pas constaté d'augmentation significative de la latence après le conditionnement. Les processus par lesquels le CPFm module l'expression de la peur, mesurée par une réponse active dans une situation de danger, restent à explorer. Ce résultat est, à notre connaissance, le premier mettant en avant une implication directe du CPFm dans l'acquisition de ce type de conditionnement.

Chez l'humain, il semble pertinent d'envisager que certains individus soient plus vulnérables et d'autres plus résistants. En effet, nous avons vu qu'il existe de nombreux facteurs de vulnérabilité à l'ESPT et avons, comme Bonanno (2003), souligné lors de notre introduction théorique la diversité des trajectoires que peuvent suivre les sujets après avoir été exposés à un évènement traumatogène. Parmi les différentes explications à cette vulnérabilité, il y a celle qui invoque un vécu traumatique ou une histoire de vie stressante. Les résultats préliminaires de l'étude 4 ont permis de corréler certaines caractéristiques physiologiques, mais également cognitives et cliniques. Nous pouvons dès lors envisager des profils de sujets, sur lesquels nous reviendrons, avec différents degrés de susceptibilité à un déficit de rappel de l'extinction. Pour mieux comprendre de quoi il s'agit, nous pouvons dire que les sujets qui se rappellent le mieux l'extinction (cf. VD. ERI), par exemple, sont aussi ceux qui sont les plus anxieux, les plus dépressifs, ceux ayant les meilleures capacités d'apprentissage (essais 1 à 5 de la liste A au CVLT), ceux dont l'indice d'inhibition est élevé pour les stimuli non

émotionnels et ceux qui font le plus d'erreurs pour les mots reliés quelle que soit la condition, et pour les mots aversifs en condition de désengagement.

Ce type de protocoles expérimentaux et d'analyses peut donc permettre au chercheur et au clinicien de réaliser une meilleure translation entre les données expérimentales et l'hétérogénéité des observations cliniques, en dégageant des profils individuels complexes qu'il convient d'interpréter. C'est ce que nous avons tenté de faire dans ce travail, à la fois en termes d'identification des différents profils en question et en termes de prédiction du déficit du rappel de l'extinction.

Dans l'étude 3, comme dans l'étude 4, nous avons pu mettre en évidence l'existence d'un lien entre symptômes cliniques et capacités attentionnelles. Le constat de l'interaction entre certains symptômes cliniques et la cognition soulève la question de la cause et de la conséquence. Cette distinction est fondamentale. Il est facilement compréhensible qu'une certaine difficulté cognitive dans le cadre du développement puisse, si elle est perçue par le sujet, entrainer une anxiété par exemple. La question est éminemment plus complexe de savoir dans quelle mesure l'histoire des patients, entrainant des symptômes cliniques, va également entraîner des difficultés cognitives ou réciproquement. Généralement, à l'âge adulte, les symptômes cliniques et les difficultés cognitives semblent intimement liés et il est difficile de distinguer les causes et les conséquences. Cependant, nous avons, avec l'étude 3 chez l'humain mis en évidence des spécificités entre certains symptômes et des patterns de biais attentionnels. En effet, il semble que l'anxiété et le vécu traumatique modulent les biais attentionnels dans un groupe initialement considéré comme contrôle. Ainsi, chaque groupe - sans symptômes, avec des symptômes de l'ESPT, avec des symptômes anxieux et avec des symptômes de l'ESPT plus des symptômes anxieux - a pu être caractérisé par un pattern spécifique de biais attentionnels. Ces caractéristiques ont pu être mises en évidence en effectuant des comparaisons de variance. Ceci apporte selon nous des arguments en faveur d'une relation causale entre les profils cliniques – caractérisés en termes d'anxiété et de symptomatologie traumatique - et la spécificité des biais attentionnels.

Références

Akirav, I., Raizel, H., & Maroun, M. (2006). Enhancement of conditioned fear extinction by infusion of the GABA(A) agonist muscimol into the rat prefrontal cortex and amygdala. *The European journal of neuroscience*, *23*(3), 758–64. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04603.x

Alexander, D. A. (1996). Trauma research: a new era. *Journal of Psychosomatic Research*, *41*(1), 1–5. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8887813

Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., … Vollebergh, W. a M. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, *109*(420), 21–7. doi:10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x

Apfel, B., Ross, J., Hlavin, J., Myerhoff, D. J., Metzler, T. J., Marmar, C. R., … Neylan, T. C. (2011). Hippocampal volume differences in gulf war veterans with current versus lifetime posttraumatic stress disorder symptoms. *Biological psychiatry*, *69*, 541–548. doi:doi: DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.09.044

Aupperle, R. L., Melrose, A. J., Stein, M. B., & Paulus, M. P. (2012). Executive function and PTSD: disengaging from trauma. *Neuropharmacology*, *62*(2), 686–94. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.02.008

Banich, M. T., Mackiewicz, K. L., Depue, B. E., Whitmer, A. J., Miller, G. a, & Heller, W. (2009). Cognitive control mechanisms, emotion and memory: a neural perspective with implications for psychopathology. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *33*(5), 613–30. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.09.010

Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychological bulletin*, *133*(1), 1–24. doi:10.1037/0033-2909.133.1.1

Barnett, K. J., Fairhall, S. L., Badzakova-Trajkov, G., Morton, C., & Kirk, I. J. (2006). Incolvement of Anterior Cingulate and Prefrontal Cortices in the Stroop-Colour-Word Task: EEG and fMRI studies. In C. M. Fletcher-flinn & G. M. Haberman (Eds.), *Cognition and Language : Perspectives from New Zealand Cognition and Language : Perspectives from New Zealand* (Australian., pp. 65–79). Brisbane.

Başoğlu, M., Mineka, S., Paker, M., AKER, T., LIVANOU, M., Gök, S., … GÖK, [Scedil]. (1997). Psychological preparedness for trauma as a protective factor in survivors of torture. *Psychological Medicine*, *27*(6), 1421–1433. Retrieved from http://journals.cambridge.org/abstract_S0033291797005679

Beck, J. G., Freeman, J. B., Shipherd, J. C., Hamblen, J. L., & Lackner, J. M. (2001). Specificity of Stroop interference in patients with pain and PTSD. *Journal of Abnormal Psychology*, *110*(4), 536–543. doi:10.1037//0021-843X.110.4.536

Békaert, J., Masclet, G., & Caron, R. (2012). Validation de l'inventaire des facteurs de résilience (IFR-40). *Psychologie Française*, *57*(1), 51–61. doi:10.1016/j.psfr.2011.10.004

Benabid, A. L. (2003). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, *13*(6), 696–706. doi:10.1016/j.conb.2003.11.001

Benabid, A. L., Wallace, B., Mitrofanis, J., Xia, C., Piallat, B., Fraix, V., … Berger, F. (2005). Therapeutic electrical stimulation of the central nervous system. *Comptes Rendus Biologies*, *328*(2), 177–186. doi:10.1016/j.crvi.2004.10.011

Bensa, A., & Fassin, E. (2002). Les sciences sociales face à l'événement. *Terrain*, *38*.

Berna, G., Vaiva, G., Ducrocq, F., Duhem, S., & Nandrino, J. L. (2012). Categorical and dimensional study of the predictive factors of the development of a psychotrauma in victims of car accidents. *Journal of anxiety disorders*, *26*(1), 239–45. doi:10.1016/j.janxdis.2011.11.011

Berntsen, D., & Rubin, D. C. (2002). Emotionally charged autobiographical memories across the life span: The recall of happy, sad, traumatic and involuntary memories. *Psychology and Aging*, *17*(4), 636–652. doi:10.1037//0882-7974.17.4.636

Blanchard, E. B., & Hickling, E. J. (2004). *After the Crash: Assessment and treatment of Motor Vehicle Accident Survivors*. (E. B. Blanchard & E. J. Hickling, Eds.)*Foreign Policy* (Second.). Washington, DC: American Psychological Association. Retrieved from http://www.jstor.org/stable/10.2307/1149711

Blanchard, E. B., Hickling, E. J., Devineni, T., Veazey, C. H., Galovski, T. E., Mundy, E., … Buckley, T. C. (2003). A controlled evaluation of cognitive behavioural therapy for posttraumatic stress in motor vehicle accident survivors. *Behaviour research and therapy*, *41*(1), 79–96. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488121

Blechert, J., Michael, T., Vriends, N., Margraf, J., & Wilhelm, F. H. (2007). Fear conditioning in posttraumatic stress disorder: evidence for delayed extinction of autonomic, experiential, and behavioural responses. *Behaviour research and therapy*, *45*(9), 2019–33. doi:10.1016/j.brat.2007.02.012

Boals, A., & Schuettler, D. (2009). PTSD symptoms in response to traumatic and non-traumatic events: the role of respondent perception and A2 criterion. *Journal of anxiety disorders*, *23*(4), 458–62. doi:10.1016/j.janxdis.2008.09.003

Boe, H. J., Holgersen, K. H., & Holen, A. (2010). Reactivation of posttraumatic stress in male disaster survivors: the role of residual symptoms. *Journal of anxiety disorders*, *24*(4), 397–402. doi:10.1016/j.janxdis.2010.02.003

Boggio, P. S., Rocha, M., Oliveira, M. O., Fecteau, S., Cohen, R. B., Campanhã, C., … Fregni, F. (2010). Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(8), 992–9. doi:10.4088/JCP.08m04638blu

Bonanno, G. A. (2004). Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *The American psychologist*, *59*(1), 20–8. doi:10.1037/0003-066X.59.1.20

Bonanno, G. A. (2008). Loss, trauma, and human resilience: Have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, *S*(1), 101–113. doi:10.1037/1942-9681.S.1.101

Bonanno, G. A., & Mancini, A. D. (2012). Beyond resilience and PTSD: Mapping the heterogeneity of responses to potential trauma. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, *4*(1), 74–83. doi:10.1037/a0017829

Boschen, M. J., Neumann, D. L., & Waters, A. M. (2009). Relapse of successfully treated anxiety and fear: theoretical issues and recommendations for clinical practice. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, *43*(2), 89–100. doi:10.1080/00048670802607154

Bossini, L., Fagiolini, A., & Castrogiovanni, P. (2007). Neuroanatomical changes After Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Treatment in Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 475–476.

Bottalico, B., & Bruni, T. (2012). Post traumatic stress disorder, neuroscience, and the law. *International journal of law and psychiatry*, *35*(2), 112–20. doi:10.1016/j.ijlp.2011.12.001

Bouton, M. E., & Moody, E. W. (2004). Memory processes in classical conditioning. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *28*(7), 663–74. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.09.001

Bremner, J. D. (2006). Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*, *8*, 445–461. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181836/

Bremner, J. D., Licinio, J., & Darnell, A. (1997). Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*,

154(5), 624–629. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233756/

Bremner, J. D., Scott, T. M., Delaney, R. C., Southwick, S. M., Mason, J. W., Johnson, D. R., … Charney, D. S. (1993). Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *150*, 1015–1019. Retrieved from http://userwww.service.emory.edu/~jdbremn/papers/bremner__deficits_in_memory_PTSD_s_03848.pdf

Bremner, J. D., Staib, L. H., Kaloupek, D., Southwick, S. M., Soufer, R., & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biological psychiatry*, *45*(7), 806–16. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202567

Bremner, J. D., Vermetten, E., Afzal, N., & Vythilingam, M. (2004). Deficits in Verbal Declarative Memory Function in Women With Childhood Sexual Abuse-Related Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *192*(10). Retrieved from http://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/2004/10000/Deficits_in_Verbal_Declarative_Memory_Function_in.1.aspx

Bremner, J. D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., … Charney, D. S. (2005). Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder, *35*(6), 791–806.

Bremner, J. D., Vermetten, E., Vythilingam, M., Afzal, N., Schmahl, C., Elzinga, B. M., & Charney, D. S. (2004). Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *55*(6), 612–20. doi:10.1016/j.biopsych.2003.10.001

Breslau, N., Chilcoat, H. D., Kessler, R. C., & Davis, G. C. (1999). Previous exposure to trauma and PTSD effects of subsequent trauma: results from the Detroit Area Survey of

Trauma. *The American journal of psychiatry*, *156*(6), 902–7. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360130

Breslau, N., Davis, G. C., Andreski, P., & Peterson, E. (1991). Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in an Urban Population of Young Adults. *Archives of general psychiatry*, *48*, 216–222.

Breslau, N., Kessler, R. C., Chilcoat, H. D., Schultz, L. R., Davis, G. C., & Andreski, P. (1998). Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in the Community : The 1996 detroit area survey of trauma. *Archives of general psychiatry*, *55*, 626–632.

Brewin, C. R. (2001). A cognitive neuroscience account of posttraumatic stress disorder and its treatment. *Behaviour research and therapy*, *39*(4), 373–93. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11280338

Brewin, C. R., Andrews, B., Valentine, J. D., Bromet, E., Dekel, R., Green, B., … Schultz, L. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *68*(5), 748–766. doi:10.1037//0022-006X.68.5.748

Brewin, C. R., Dalgleish, T., & Joseph, S. (1996). A dual representation theory of posttraumatic stress disorder. *Psychological review*, *103*(4), 670–86. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8888651

Brewin, C. R., & Holmes, E. A. (2003). Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*, *23*(3), 339–376. doi:10.1016/S0272-7358(03)00033-3

Brewin, C. R., Kleiner, J. S., & Vasterling, J. J. (2007). Memory for emotionally neutral information in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic investigation. *Journal of abnormal*, *116*(3), 448–463. doi:doi: DOI: 10.1037/0021-843X.116.3.448

Brewin, C. R., Lanius, R. A., Novac, A., Schnyder, U., & Galea, S. (2009). Reformulating PTSD for DSM-V : Life After Criterion A. *Journal of Traumatic Stress*, *22*(5), 366–373. doi:10.1002/jts.

Brewin, C. R., & Smart, L. (2005). Working memory capacity and suppression of intrusive thoughts. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *36*(1), 61–8. doi:10.1016/j.jbtep.2004.11.006

Brillon, P., Marchand, A., & Stephenson, R. (1996). Modèles comportementaux et cognitifs du trouble de stress post-traumatique. *Santé mentale au Québec*, *21*(December), 129–144. Retrieved from http://www.erudit.org/revue/SMQ/1996/v21/n1/032383ar.html

Broekman, B. F. P., Olff, M., & Boer, F. (2007). The genetic background to PTSD. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *31*, 348–362. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.10.001

Broman-Fulks, J. J., Ruggiero, K. J., Green, B. a, Kilpatrick, D. G., Danielson, C. K., Resnick, H. S., & Saunders, B. E. (2006). Taxometric Investigation of PTSD: data from two nationally representative samples. *Behavior therapy*, *37*(4), 364–80. doi:10.1016/j.beth.2006.02.006

Brunet, A. (1996). Expositions récurrentes aux événements traumatiques: inoculation ou vulnérabilité croissante? *Santé mentale au Québec*, *21*(1), 145. doi:10.7202/032384ar

Bryant, R. A., Felmingham, K. L., Whitford, T. J., Kemp, A., Hughes, G., Peduto, A., & Williams, L. M. (2008). Rostral anterior cingulate volume predicts treatment response to cognitive-behavioural therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *33*(2), 142–146.

Bryant, R. A., & Harvey, A. G. (1997). Attentional bias in posttraumatic stress disorder. *Journal of traumatic stress*, *10*(4), 635–44. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9391946

Buckley, T. C., Blanchard, E. B., & Neill, W. T. (2000). Information processing and PTSD: a review of the empirical literature. *Clinical psychology review*, *20*(8), 1041–65. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098399

Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current opinion in neurology*. Retrieved from

http://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2000/08000/Neural_bases_of_learning_and_memory__functional.8.aspx?WT.mc_id=HPxADx20100319xMP

Cabeza, R., Prince, S. E., Daselaar, S. M., Greenberg, D. L., Budde, M., Dolcos, F., … Rubin, D. C. (2004). Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. *Journal of cognitive neuroscience*, *16*(9), 1583–94. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622612

Cabeza, R., & St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends in cognitive sciences*, *11*(5), 219–27. doi:10.1016/j.tics.2007.02.005

Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1996). Modulation of memory storage. *Current opinion in neurobiology*, *6*(2), 237–42. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8725966

Canini, F., & Trousselard, M. (2010). Les axes de recherche des états de stress post-traumatiques. *Perspectives Psy*, *49*(1), 31–33. doi:10.1051/ppsy/2010491031

Cassiday, K. L., McNally, R. J., & Zeitlin, S. B. (1992). Cognitive processing of trauma cues in rape victims with post-traumatic stress disorder. *Cognitive Therapy and Research*, *16*(3), 283–295. doi:10.1007/BF01183282

Christianson, S.-A., & Safer, M. A. (1995). Emotional events and emotions in autobiographical memories. In D. C. Rubin (Ed.), *Remembering our past* (pp. 218–243). Cambridge: Cambridge University Press.

Cisler, J. M., & Koster, E. H. W. (2010). Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clinical psychology review*, *30*(2), 203–16. doi:10.1016/j.cpr.2009.11.003

Corcoran, K. a, & Quirk, G. J. (2007). Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *27*(4), 840–4. doi:10.1523/JNEUROSCI.5327-06.2007

Craske, M. G., Liao, B., & Vervliet, B. (2012). Role of Inhibition in Exposure Therapy. *Journal of Experimental Psychopathology*, *3*(3), 322–345. doi:10.5127/jep.026511

Craske, M. G., & Mystkowski, J. L. (2006). Exposure Therapy and Extinction: Clinical Studies. In M. G. Craske, D. Hermans, & D. Vansteenwegen (Eds.), *Fear and learning: From basic processes to clinical implications.* (pp. 217–233). Washington, DC US: American Psychological Association. Retrieved from 10.1037/11474-011

Crowell, T., Kieffer, K., Siders, C. A., & Vanderploeg, R. D. (2002). Neuropsychological findings in combat-related posttraumatic stress disorder. *The Clinical neuropsychologist*, *16*(3), 310–321. Retrieved from http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/clin.16.3.310.13851

Cukor, J., Wyka, K., Jayasinghe, N., & Difede, J. (2010). The nature and course of subthreshold PTSD. *Journal of anxiety disorders*, *24*(8), 918–23. doi:10.1016/j.janxdis.2010.06.017

D'Argembeau, A., Comblain, C., & Van der Linden, M. (2003). Phenomenal characteristics of autobiographical memories for positive, negative, and neutral events. *Applied Cognitive Psychology*, *17*(3), 281–294. doi:10.1002/acp.856

Daniels, J. K., Hegadoren, K., Coupland, N. J., Rowe, B. H., Neufeld, R. W. J., & Lanius, R. A. (2011). Cognitive distortions in an acutely traumatized sample: an investigation of predictive power and neural correlates. *Psychological medicine*, *41*(10), 2149–2157. Retrieved from http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=24520620

Darves-Bornoz, J.-M., Alonso, J., Girolamo, G. De, de Graaf, R., Haro, Josep-MariaKovess-Masfety, V., Lepine, J.-P., … Gasquet, I. (2008). Main Traumatic Events in Europe : PTSD in the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders Survey. *Journal of traumatic stress*, *21*(5), 455–462. doi:10.1002/jts.

Daselaar, S. M., Rice, H. J., Greenberg, D. L., Cabeza, R., LaBar, K. S., & Rubin, D. C. (2008). The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of

recall, emotional intensity, and reliving. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *18*(1), 217–29. doi:10.1093/cercor/bhm048

Davidson, J., Pearlstein, T., Londborg, P., Brady, K. T., Rothbaum, B. O., Ph, D., … Farfel, G. (2001). Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *The American journal of psychiatry*, *158*(12), 1974–81. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729012

De Jong, J. T., Komproe, I. H., Van Ommeren, M., El Masri, M., Araya, M., Khaled, N., … Somasundaram, D. (2001). Lifetime events and posttraumatic stress disorder in 4 postconflict settings. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *286*(5), 555–62. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11476657

Delgado, M. R., Nearing, K. I., Ledoux, J. E., & Phelps, E. a. (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*, *59*(5), 829–38. doi:10.1016/j.neuron.2008.06.029

Deschaux, O., Motanis, H., Spennato, G., Moreau, J.-L., & Garcia, R. (2011). Re-emergence of extinguished auditory-cued conditioned fear following a sub-conditioning procedure: effects of hippocampal and prefrontal tetanic stimulations. *Neurobiology of learning and memory*, *95*(4), 510–8. doi:10.1016/j.nlm.2011.03.002

Deschaux, O., Spennato, G., Moreau, J.-L., & Garcia, R. (2011). Chronic treatment with fluoxetine prevents the return of extinguished auditory-cued conditioned fear. *Psychopharmacology*, *215*(2), 231–7. doi:10.1007/s00213-010-2134-y

Dickie, E. W., Brunet, A., Akerib, V., & Armony, J. L. (2011). Neural correlates of recovery from post-traumatic stress disorder: a longitudinal fMRI investigation of memory encoding. *Neuropsychologia*, *49*(7), 1771–8. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.055

Dirikx, T., Hermans, D., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., & Eelen, P. (2007). Reinstatement of conditioned responses in human differential fear conditioning. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *38*(3), 237–51. doi:10.1016/j.jbtep.2006.04.001

Dirikx, T., Vansteenwegen, D., Eelen, P., & Hermans, D. (2009). Non-differential return of fear in humans after a reinstatement procedure. *Acta Psychologica*, *130*(3), 175–82. doi:10.1016/j.actpsy.2008.12.002

Dubois, N. (2009). *La norme d ' internalité et le libéralisme* (2nd ed.). Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble.

Dudai, Y. (2002). *Memory From A to Z: Keywords, Concepts, and Beyond*. Oxford, UK: Oxford University press.

Duman, R. S., Nakagawa, S., & Malberg, J. (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, *25*(6), 836–844. Retrieved from http://www.nature.com/npp/journal/v25/n6/abs/1395801a.html

Eglo, B., & Hock, M. (2001). Interactive e € ects of state anxiety and trait anxiety on emotional Stroop interference, *31*, 875–882.

Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour research and therapy*, *38*(4), 319–45. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10761279

El Khoury-Malhame, M., Lanteaume, L., Beetz, E. M., Roques, J., Reynaud, E., Samuelian, J.-C., … Khalfa, S. (2011). Attentional bias in post-traumatic stress disorder diminishes after symptom amelioration. *Behaviour research and therapy*, *49*(11), 796–801. doi:10.1016/j.brat.2011.08.006

Elwood, L. S., Hahn, K. S., Olatunji, B. O., & Williams, N. L. (2009). Cognitive vulnerabilities to the development of PTSD: A review of four vulnerabilities and the proposal of an integrative vulnerability model. *Clinical Psychology Review*, *29*(1), 87–100. Retrieved from http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6VB8-4TR384Y-1-

1&_cdi=5920&_user=6853449&_pii=S0272735808001396&_origin=search&_coverDate=02/28/2009&_sk=999709998&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkWz&md5=030e4ea68ca17ec0c5e4e831537e395c&ie=/sdarticle.pdf

Elzinga, B. M., & Bremner, J. D. (2002). Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Journal of affective disorders*, *70*(1), 1–17. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113915

Elzinga, B. M., & Roelofs, K. (2005). Cortisol-induced impairments of working memory require acute sympathetic activation. *Behavioral neuroscience*, *119*(1), 98–103. doi:10.1037/0735-7044.119.1.98

Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American journal of psychiatry*, *164*(10), 1476–88. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07030504

Fani, N., Jovanovic, T., Ely, T. D., Bradley, B., Gutman, D., Tone, E. B., & Ressler, K. J. (2012). Neural correlates of attention bias to threat in post-traumatic stress disorder. *Biological psychology*, *90*(2), 134–142. doi:10.1016/j.biopsycho.2012.03.001

Farinelli, M., Deschaux, O., Hugues, S., Thevenet, A., & Garcia, R. (2006). Hippocampal train stimulation modulates recall of fear extinction independently of prefrontal cortex synaptic plasticity and lesions. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *13*(3), 329–34. doi:10.1101/lm.204806

Feeny, N. C., & Foa, E. B. (2005). Post traumatic Stress Disorder. In M. m. Antony, D. roth Ledley, & R. G. Heimberg (Eds.), *Improving outcomes and preventing relapse in Cognitive behavioral therapy* (pp. 174–203). The guilford press.

Felmingham, K. L., Kemp, A., Williams, L., Das, P., Hughes, G., Peduto, A., & Bryant, R. A. (2007). Changes in anterior cingulate and amygdala after cognitive behavior therapy of posttraumatic stress disorder. *Psychological science*, *18*(2), 127–9. doi:10.1111/j.1467-9280.2007.01860.x

Fernandez, M., Pissiota, A., Frans, O., von Knorring, L., Fischer, H., & Fredrikson, M. (2001). Brain function in a patient with torture related post-traumatic stress disorder before and after fluoxetine treatment: a positron emission tomography provocation study. *Neuroscience letters*, *297*(2), 101–4. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121880

Fleurkens, P., Rinck, M., & van Minnen, A. (2011). Specificity and generalization of attentional bias in sexual trauma victims suffering from posttraumatic stress disorder. *Journal of anxiety disorders*, *25*(6), 783–7. doi:10.1016/j.janxdis.2011.03.014

Foa, E. B., Feske, U., Murdock, T. B., Kozak, M. J., & McCarthy, P. R. (1991). Processing of threat-related information in rape victims. *Journal of abnormal psychology*, *100*(2), 156–62. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2040766

Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (2009). *Effective treatments for PTSD: practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*. (E. B. Foa, T. M. Keane, M. J. Friedman, & J. A. Cohen, Eds.) (Second.). New York: The guilford press. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=MFyEg007YEIC&oi=fnd&pg=PR1&dq=Effective+TReatment+for+PTSD:+practice+guidelines+from+the+international+society+for+traumatic+stress+studies&ots=csRRvy3sSz&sig=tWvgqiNPO2b9vs1o17tDjuiGDtw

Foa, E. B., Molnar, C., & Cashman, L. (1995). Change in rape narratives during exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, *8*(4), 675–690. doi:10.1002/jts.2490080409

Foa, E. B., & Rothbaum, B. O. (2012). *Traiter le traumatisme du viol*. (Dunod, Ed.).

Foa, E. B., Steketee, G., & Rothbaum, B. O. (1989). Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder. *Behavior Therapy*, *20*(2), 155–176. doi:10.1016/S0005-7894(89)80067-X

Forcato, C., & Burgos, V. (2007). Reconsolidation of declarative memory in humans. *Learning & Memory*, *14*, 295–303. doi:10.1101/lm.486107.5

Francati, V., Vermetten, E., & Bremner, J. D. (2007). Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings. *Depression and anxiety*, *24*(3), 202–18. doi:10.1002/da.20208

Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*, *6*(2), 119–130. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1038/nrn1607

Freedman, S. a, Gluck, N., Tuval-Mashiach, R., Brandes, D., Peri, T., & Shalev, A. Y. (2002). Gender differences in responses to traumatic events: a prospective study. *Journal of traumatic stress*, *15*(5), 407–13. doi:10.1023/A:1020189425935

Friedman, M. J., Davidson, H. R. T., & Stein, D. J. (2009). Psychopharmacotherapy for Adults. In E. B. Foa, T. M. Keane, M. J. Friedman, & J. A. Cohen (Eds.), *Effective treatments for PTSD* (second., pp. 245–268). New York: The guilford press.

Friedman, M. J., & Keane, T. M. (2007). *Handbook of PTSD: Science and practice*. (M. J. Friedman, T. M. Keane, & P. A. Resick, Eds.) (p. 2007). New York: The guilford press. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=zCEs1Rn6Dh8C&oi=fnd&pg=PR1&dq=Handbook+of+PTSD:+Science+and+Practice&ots=mdH5vG7vpr&sig=SYkiH3CFmARkzSuNeTqUoRZkxOM

Galinowski, A., & Paillère-Martinot, M. (2002). La stimulation magnétique transcrânienne répétée : vers un nouvel outil thérapeutique en psychiatrie Repetitive transcranial magnetic stimulation : the introduction of a new therapeutic tool in psychiatry, *5*, 155–169.

Garcia, R., Chang, C., & Maren, S. (2006). Electrolytic lesions of the medial prefrontal cortex do not interfere with long-term memory of extinction of conditioned fear. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *13*(1), 14–7. doi:10.1101/lm.60406

Garcia, R., Spennato, G., Nilsson-Todd, L., Moreau, J.-L., & Deschaux, O. (2008). Hippocampal low-frequency stimulation and chronic mild stress similarly disrupt fear extinction memory in rats. *Neurobiology of learning and memory*, *89*(4), 560–6. doi:10.1016/j.nlm.2007.10.005

Gazzaley, A., & D'Esposito, M. (2007). Unifying Prefrontal Cortex Function: executive control, neural networks, and top-down modulation. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders* (second., pp. 187–206). New York: The guilford press.

Gersons, B. P., Carlier, I. V, Lamberts, R. D., & van der Kolk, B. a. (2000). Randomized clinical trial of brief eclectic psychotherapy for police officers with posttraumatic stress disorder. *Journal of traumatic stress*, *13*(2), 333–47. doi:10.1023/A:1007793803627

Gil, T., Calev, A., Greenberg, D., Kugelmass, S., & Lerer, B. (1990). Cognitive functioning in post-traumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, *3*(1), 29–45. doi:10.1002/jts.2490030104

Gilbertson, M. W., Gurvits, T. V, Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2001). Multivariate assessment of explicit memory function in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, *14*, 413–432.

Gilbertson, M. W., Paulus, L. a, Williston, S. K., Gurvits, T. V, Lasko, N. B., Pitman, R. K., & Orr, S. P. (2006). Neurocognitive function in monozygotic twins discordant for combat exposure: relationship to posttraumatic stress disorder. *Journal of abnormal psychology*, *115*(3), 484–95. doi:10.1037/0021-843X.115.3.484

Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature neuroscience*, *5*(11), 1242–7. doi:10.1038/nn958

Gilbertson, M. W., Williston, S. K., Paulus, L. a, Lasko, N. B., Gurvits, T. V, Shenton, M. E., … Orr, S. P. (2007). Configural cue performance in identical twins discordant for

posttraumatic stress disorder: theoretical implications for the role of hippocampal function. *Biological psychiatry*, *62*(5), 513–20. doi:10.1016/j.biopsych.2006.12.023

Glantz, M., & Johnson, J. (2002). *Resilience and development: Positive life adaptations*. Kluwer Academic Publishers. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=glUew65mzRUC&oi=fnd&pg=PA2&dq=Resilience+and+Development+positive+lfe+adaptation&ots=kpfveVeqVr&sig=kypUqRuNSPmMFpIGXXj6xPlE2HI

Goldhammer, F., Moosbrugger, H., & Schweizer, K. (2007). On the Separability of Cognitive Abilities Related to Posner's Attention Components. *European Psychologist*, *12*(2), 103–118. doi:10.1027/1016-9040.12.2.103

Golier, J., Yehuda, R., Cornblatt, B., Harvey, P., Gerber, D., & Levengood, R. (1997). Sustained attention in combat-related posttraumatic stress disorder. *Integrative physiological and behavioral science : the official journal of the Pavlovian Society*, *32*(1), 52–61. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105914

Gorman, J. M. (2004). *Fear and anxiety: The benefits of translational research*. (J. M. Gorman, Ed.) (first.). American Psychiatric Publishing, Inc. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=njMUyIwIipoC&oi=fnd&pg=PR9&dq=Fear+%26+Anxiety:+the+benefits+of+Translational+Research&ots=c1jXCbISOT&sig=JV--8mYdbiV2jYGPwnzhuqj_lOA

Gottfried, J. a, & Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nature neuroscience*, *7*(10), 1144–52. doi:10.1038/nn1314

Graham, B. M., & Milad, M. R. (2011). The study of Fear Extinction: Implications for anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, *168*, 1255–1265. Retrieved from http://focus.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=181040&RelatedWidgetArticles=true

Gratton, A., & Sullivan, R. (2005). Role of prefrontal cortex in stress responsivity. In T. STECKLER, N. Kalin, & J. REUL (Eds.), *Handbook of Stress and the Brain Part 1: The Neurobiology of Stress* (pp. 807–817). Amsterdam: Elsevier B. V.

Greenberg, D. L., & Rubin, D. C. (2003). The neuropsychology of autobiographical memory. *Cortex*, *39*, 687–728.

Guastella, A. J., Lovibond, P. F., Dadds, M. R., Mitchell, P., & Richardson, R. (2007). A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on extinction and fear conditioning in humans. *Behaviour research and therapy*, *45*(4), 663–72. doi:10.1016/j.brat.2006.07.005

Haden, S. C., Scarpa, A., Jones, R. T., & Ollendick, T. H. (2007). Posttraumatic stress disorder symptoms and injury: the moderating role of perceived social support and coping for young adults. *Personality and Individual Differences*, *42*(7), 1187–1198. doi:10.1016/j.paid.2006.09.030

Halligan, S. L., Michael, T., Clark, D. M., & Ehlers, A. (2003). Posttraumatic stress disorder following assault: The role of cognitive processing, trauma memory, and appraisals. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *71*(3), 419–431. doi:10.1037/0022-006X.71.3.419

Harvey, A. G., Bryant, R. A., & Dang, S. T. (1998). Autobiographical memory in acute stress disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *66*(3), 500–506. doi:10.1037/0022-006X.66.3.500

Hellawell, S. J., & Brewin, C. R. (2004). A comparison of flashbacks and ordinary autobiographical memories of trauma: Content and language. *Behaviour Research and Therapy*, *42*(1), 1–12. doi:10.1016/S0005-7967(03)00088-3

Henrich, J., Heine, S. J., & Norenzayan, A. (2010). The weirdest people in the world? *The Behavioral and brain sciences*, *33*(2-3), 61–83; discussion 83–135. doi:10.1017/S0140525X0999152X

Hermans, D., Dirikx, T., Vansteenwegen, D., Vansteenwegenin, D., Baeyens, F., Van den Bergh, O., & Eelen, P. (2005). Reinstatement of fear responses in human aversive conditioning. *Behaviour research and therapy*, *43*(4), 533–51. doi:10.1016/j.brat.2004.03.013

Herry, C., Ferraguti, F., Singewald, N., Letzkus, J. J., Ehrlich, I., & Lüthi, A. (2010). Neuronal circuits of fear extinction. *The European journal of neuroscience*, *31*(4), 599–612. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07101.x

Herry, C., & Garcia, R. (2003). Behavioral and paired-pulse facilitation analyses of long-lasting depression at excitatory synapses in the medial prefrontal cortex in mice. *Behavioural brain research*, *146*(1-2), 89–96.

Horowitz, M. J. (2011). *Stress Response Syndrom*. Jason Aronson, Inc.

Huff, N. C., Hernandez, J. A., Blanding, N. Q., & LaBar, K. S. (2009). Delayed extinction attenuates conditioned fear renewal and spontaneous recovery in humans. *Behavioral neuroscience*, *123*(4), 834–43. doi:10.1037/a0016511

Hugues, S., Deschaux, O., & Garcia, R. (2004). Postextinction infusion of a mitogen-activated protein kinase inhibitor into the medial prefrontal cortex impairs memory of the extinction of conditioned fear. *Learning & Memory*, *11*(5), 540–3. doi:10.1101/lm.77704

Hugues, S., & Garcia, R. (2007). Reorganization of learning-associated prefrontal synaptic plasticity between the recall of recent and remote fear extinction memory. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *14*(8), 520–4. doi:10.1101/lm.625407

Ingram, R. E., & Price, J. M. (2010). *Vulnerability to Psychopathology: Risk across lifespan* (2nd ed.). New York: The guilford press.

Ipser, J., Seedat, S., & Stein, D. (2006). Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder-a systematic review and meta-analysis. *South African Medical Journal*, *96*(10), 1088–1091. Retrieved from http://scholar.sun.ac.za/handle/10019.1/7100

Irish, L., Ostrowski, S. A., Fallon, W., Spoonster, E., Dulmen, M. van, Sledjeski, E. M., & Delahanty, D. L. (2008). Trauma history characteristics and subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Journal of traumatic stress*, *21*(4), 377–84. doi:10.1002/jts.20346

Isaac, C. L., Cushway, D., & Jones, G. V. (2006). Is posttraumatic stress disorder associated with specific deficits in episodic memory? *Clinical Psychology Review*, *26*(8), 939–955. Retrieved from http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6VB8-4J8D96S-1-1&_cdi=5920&_user=6853449&_pii=S0272735805001674&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_coverDate=12/31/2006&_sk=999739991&wchp=dGLbVzz-zSkzk&md5=4cca68a6267ef343e89f807e1f3d7ab5&ie=/sdarticle.pdf

Isserles, M., Shalev, A. Y., Roth, Y., Peri, T., Kutz, I., Zlotnick, E., & Zangen, A. (2013). Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder - a pilot study. *Brain stimulation*, *6*(3), 377–83. doi:10.1016/j.brs.2012.07.008

Jehel, L., Paterniti, S., Brunet, A., Louville, P., & Guelfi, J. (2006). L'intensité de la détresse péritraumatique prédit la survenue des symptômes post-traumatiques parmi des victimes d'agressions. *L'Encéphale*, *32*(1), 2004–2007. Retrieved from http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700606762728

Jenkins, M. A., Langlais, P. J., Delis, D. A., & Cohen, R. A. (2000). Attentional dysfunction associated with posttraumatic stress disorder among rape survivors. *The Clinical neuropsychologist*, *14*(1), 7–12. doi:10.1076/1385-4046(200002)14:1;1-8;FT007

Johnsen, G. E, & AsbjU00F8rnsen, A. E. (2009). Verbal learning and memory impairments in posttraumatic stress disorder: The role of encoding strategies. *Psychiatry research*, *165*(1-2), 68–77. Retrieved from http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6TBV-4V2X6HS-1-5&_cdi=5152&_user=6853449&_pii=S0165178108000036&_origin=search&_zone=rsl

t_list_item&_coverDate=01/30/2009&_sk=998349998&wchp=dGLzVlz-zSkzk&md5=dadac06a2f86a89a010424777e551f83&ie=/sdarticle.pdf

Johnsen, Grethe E, & Asbjørnsen, A. E. (2008). Consistent impaired verbal memory in PTSD: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *111*(1), 74–82. doi:10.1016/j.jad.2008.02.007

Jonas, D. E., Cusack, K., Forneris, C. A., Wilkins, T. M., Sonis, J., Cook Middleton, J., … Gaynes, B. N. (2013). *Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)*. Rockville.

Jovanovic, T., & Ressler, K. J. (2010). How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD. *The American journal of psychiatry*, *167*(6), 648–62. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09071074

Kalisch, R., Korenfeld, E., Stephan, K. E., Weiskopf, N., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *The Journal of …*, *26*(37), 9503–9511. doi:10.1523/JNEUROSCI.2021-06.2006.Context-Dependent

Kaplan, G. B., & Moore, K. a. (2011). The use of cognitive enhancers in animal models of fear extinction. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *99*(2), 217–28. doi:10.1016/j.pbb.2011.01.009

Karam, E. G., Andrews, G., Bromet, E., Petukhova, M., Ruscio, A. M., Salamoun, M., … Kessler, R. C. (2010). The role of criterion A2 in the DSM-IV diagnosis of posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *68*(5), 465–73. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.032

Keane, T. M., & Barlow, D. H. (2002). Post-traumatic stress disorder: In D. H. Barlow (Ed.), *Anxiety and Its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*. New York: The guilford press. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=70zBvWRE1PcC&oi=fnd&pg=PA105&

dq=Anxiety+and+its+disorders&ots=y8rWucbFlU&sig=9bEVXqR4GRxPsNyQkrYJPZ4wdfk

Keane, T. M., Marshall, A. D., & Taft, C. T. (2006). Posttraumatic stress disorder: etiology, epidemiology, and treatment outcome. *Annual review of clinical psychology*, *2*, 161–97. doi:10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095305

Kensinger, E. a, & Corkin, S. (2003). Memory enhancement for emotional words: are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Memory & cognition*, *31*(8), 1169–80. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15058678

Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general*, *52*, 1048–1060. Retrieved from http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.200490137/abstract

Kessler, R. C., Sonnega, A., Nelson, C. B., & Bromet, E. (1995a). posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Archives of general psychiatry*, *52*, 1048–1060.

Kessler, R. C., Sonnega, A., Nelson, C. B., & Bromet, E. (1995b). posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Archives of general psychiatry*, *52*, 1048–1060.

Kim, J., Lee, S., Park, K., Hong, I., Song, B., Son, G., … Choi, S. (2007). Amygdala depotentiation and fear extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(52), 20955–60. doi:10.1073/pnas.0710548105

King, L. A., King, D. W., & Vogt, D. S. (2006). Deployment Risk and Resilience Inventory: a collection of measures for studying deployment-related experiences of military personnel and veterans. *Military Psychology*, *18*(2), 89–120. Retrieved from http://www.psycontent.com/index/N8J21423R5Q5824N.pdf

Kleim, B., Ehlers, A., & Glucksman, E. (2007). Early predictors of chronic post-traumatic stress disorder in assault survivors. *Psychological medicine*, *37*(10), 1457–67. doi:10.1017/S0033291707001006

Klein, S., & Alexander, D. A. (2009). Epidemiology and presentation of post-traumatic disorders. *Psychiatry*, *8*(8), 282–287. doi:10.1016/j.mppsy.2009.05.001

Knight, D. C., Smith, C. N., Cheng, D. T., Stein, E. a, & Helmstetter, F. J. (2004). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, *4*(3), 317–25. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15535167

Koenen, K. C., Driver, K. L., Oscar-Berman, M., Wolfe, J., Folsom, S., Huang, M. T., & Schlesinger, L. (2001). Measures of prefrontal system dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Brain and cognition*, *45*(1), 64–78. doi:10.1006/brcg.2000.1256

Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, *15*(5), 540–8. doi:10.1177/1073858409333072

Kolassa, I.-T., Wienbruch, C., Neuner, F., Schauer, M., Ruf, M., Odenwald, M., & Elbert, T. (2007). Altered oscillatory brain dynamics after repeated traumatic stress. *BMC psychiatry*, *7*, 56. doi:10.1186/1471-244X-7-56

Koso, M., & Hansen, S. (2006). Executive function and memory in posttraumatic stress disorder: a study of Bosnian war veterans. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, *21*(3), 167–73. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.06.004

Kremen, W. S., Koenen, K. C., Afari, N., & Lyons, M. J. (2012). Twin studies of posttraumatic stress disorder: differentiating vulnerability factors from sequelae. *Neuropharmacology*, *62*(2), 647–53. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.03.012

Krystal, J. H., & Neumeister, A. (2009). Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. *Brain research*, *1293*, 13–23. doi:10.1016/j.brainres.2009.03.044

Kubany, E. S., Hill, E. E., Owens, J. a, Iannce-Spencer, C., McCaig, M. a, Tremayne, K. J., & Williams, P. L. (2004). Cognitive trauma therapy for battered women with PTSD (CTT-

BW). *Journal of consulting and clinical psychology*, *72*(1), 3–18. doi:10.1037/0022-006X.72.1.3

Kudo, K., Qiao, C.-X., Kanba, S., & Arita, J. (2004). A selective increase in phosphorylation of cyclic AMP response element-binding protein in hippocampal CA1 region of male, but not female, rats following contextual fear and passive avoidance conditioning. *Brain research*, *1024*(1-2), 233–43. doi:10.1016/j.brainres.2004.08.007

LaBar, K. S., & Phelps, E. a. (2005). Reinstatement of conditioned fear in humans is context dependent and impaired in amnesia. *Behavioral Neuroscience*, *119*(3), 677–86. doi:10.1037/0735-7044.119.3.677

LaGarde, G., Doyon, J., & Brunet, A. (2010). Memory and executive dysfunctions associated with acute posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, *177*(1-2), 144–149. Retrieved from https://frodon.univ-paris5.fr/http/www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6TBV-4YTD7B4-6-1&_cdi=5152&_user=5262028&_pii=S0165178109000730&_origin=search&_coverDate=05/15/2010&_sk=998229998&view=c&wchp=dGLbVlW-zSkWA&md5=c3e355bb9aa3ca33fe688aaafe9caa5e&ie=/sdarticle.pdf

Landry, P., Côté, P., & Mainguy, N. (2006). La phamacothérapie de l'état de stress post traumatique. In S. Guay & A. Marchand (Eds.), *Les troubles liés aux évènement traumatiques: dépistage, évaluation et traitements* (pp. 243–278). Montréal: Les presses de l'Université de Montréal.

Lanius, R. A., Vermetten, E., Loewenstein, R. J., Brand, B., Schmahl, C., Bremner, J. D., & Spiegel, D. (2010). Emotion modulation in PTSD: Clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype. *The American journal of psychiatry*, *167*(6), 640–7. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09081168

Lansing, K., Amen, D. D. G., Hanks, C., & Rudy, L. (2005). High–Resolution Brain SPECT Imaging and Eye Movement Desensitization and Reprocessing in Police Officers With PTSD. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 526–532. Retrieved

from http://ps.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=102021&RelatedWidgetArticles=true

Laurent, V., & Westbrook, R. F. (2009). Inactivation of the infralimbic but not the prelimbic cortex impairs consolidation and retrieval of fear extinction. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *16*(9), 520–9. doi:10.1101/lm.1474609

Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Harnett Sheehan, K., … Dunbar, G. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability ans validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, *12*, 224–231.

Ledoux, J. E. (2000). Emotion Circuits in the Brain. *Annual review of neuroscience*, *23*, 155–184. doi:006X/00/0301–0155

Lee, H. J., Kim, J. W., Yim, S. V, Kim, M. J., Kim, S. a, Kim, Y. J., … Chung, J. H. (2001). Fluoxetine enhances cell proliferation and prevents apoptosis in dentate gyrus of maternally separated rats. *Molecular psychiatry*, *6*(6), 610, 725–8. doi:10.1038/sj.mp.4000947

Leray, E., Camara, a, Drapier, D., Riou, F., Bougeant, N., Pelissolo, a, … Millet, B. (2011). Prevalence, characteristics and comorbidities of anxiety disorders in France: results from the “Mental Health in General Population” survey (MHGP). *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, *26*(6), 339–45. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.12.001

Leskin, L. P., & White, P. M. (2007). Attentional Networks Reveal Executive Function Deficits in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychology*, *21*(3), 275–284. doi:10.1037/0894-4105.21.3.275

Levin, P., Lazrove, S., & van der Kolk, B. (1999). What psychological testing and neuroimaging tell us about the treatment of Posttraumatic Stress Disorder by Eye

Movement Desensitization and Reprocessing. *Journal of anxiety disorders*, *13*(1-2), 159–72. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225506

Levine, L. J., & Safer, M. a. (2002). Sources of Bias in Memory for Emotions. *Current Directions in Psychological Science*, *11*(5), 169–173. doi:10.1111/1467-8721.00193

Liberzon, I., & Sripada, C. S. (2008). The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Progress in brain research*, *167*(07), 151–69. doi:10.1016/S0079-6123(07)67011-3

Lindauer, R. J. L., Booij, J., Habraken, J. B. A., Van Meijel, E. P. M., UYLINGS, H. B. M., OLFF, M., … GERSONS, B. P. R. (2008). Effects of psychotherapy on regional cerebral blood flow during trauma imagery in patients with post-traumatic stress disorder : a randomized clinical trial. *Psychological medicine*, *38*(4), 543–554. Retrieved from http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=20162844

Lindauer, R. J. L., Gersons, B. P. R., van Meijel, E. P. M., Blom, K., Carlier, I. V. E., Vrijlandt, I., & Olff, M. (2005). Effects of brief eclectic psychotherapy in patients with posttraumatic stress disorder: randomized clinical trial. *Journal of traumatic stress*, *18*(3), 205–12. doi:10.1002/jts.20029

Lindauer, R. J. L., Vlieger, E.-J., Jalink, M., Olff, M., Carlier, I. V. E., Majoie, C. B. L. M., … Gersons, B. P. R. (2005). Effects of psychotherapy on hippocampal volume in out-patients with post-traumatic stress disorder: a MRI investigation. *Psychological medicine*, *35*(10), 1421–31. doi:10.1017/S0033291705005246

Liston, C., Miller, M. M., Goldwater, D. S., Radley, J. J., Rocher, A. B., Hof, P. R., … McEwen, B. S. (2006). Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(30), 7870–4. doi:10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006

Litz, B. T. (2005). Has resilience to severe trauma been underestimated? *The American psychologist*, *60*(3), 262; discussion 265–7. doi:10.1037/0003-066X.60.3.262a

López-Romero, L., Alvarado, A., & Vila, Y. J. (2010). La regla del peso temporal y la recuperación espontánea en humanos. *Mexican Journal of behavior analysis*, *36*, 87–98. Retrieved from http://132.247.146.34/index.php/rmac/article/view/18017

Lukey, B. J., & Tepe, V. (2008). *Biobehavioral resilience to stress*. (B. J. Lukey & V. Tepe, Eds.). Boca Raton, FL: CRC Press. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=jslncD9_GNkC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Biobehavioral+resilience+to+stress&ots=JpXGsqWbNO&sig=ZRqawYfweLf4D1gPcU78Bw0ug4w

Luminet, O., & Curci, A. (2009). *Flashbulb memories: New issues and new perspectives*. New York: Psychology Press. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=6QNFdHfe3EcC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Flashbulb+memories+New+issues+and+new+perspectives&ots=6MyRs6Yasu&sig=5UfX8JTLmOvmQHD6VW-YTqloZtQ

Machado, S., Paes, F., Velasques, B., Teixeira, S., Piedade, R., Ribeiro, P., … Arias-Carrión, O. (2012). Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat anxiety disorders? *Neuropharmacology*, *62*(1), 125–34. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.024

Macklin, M. L., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Orr, S. P., Pitman, R. K., & Berry, J. (2000). Five-year follow-up study of eye movement desensitization and reprocessing therapy for combat-related posttraumatic stress disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *41*(1), 24–27. Retrieved from http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010440X00901275

Macklin, M. L., Metzger, L. J., Litz, B. T., McNally, R. J., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (1998). Lower precombat intelligence is a risk factor for posttraumatic stress disorder. *Journal of consulting and clinical psychology*, *66*(2), 323–6. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9583335

Maheu, F. S., & Lupien, S. J. (2003). La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable ? *Médecine Sciences*, *19*, 118–124.

Malberg, J. E., Eisch, A. J., Nestler, E. J., & Duman, R. S. (2000). Chronic Antidepressant Treatment Increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus, *20*(24), 9104–9110.

Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., … Pelissolo, A. (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *The New England journal of medicine*, *359*(20), 2121–34. doi:10.1056/NEJMoa0708514

Maren, S. (2005). Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. *Neuron*, *47*(6), 783–6. doi:10.1016/j.neuron.2005.08.009

Marklund, P., Fransson, P., Cabeza, R., Petersson, K. M., Ingvar, M., & Nyberg, L. (2003). Sustained and transient neural modulations in prefrontal cortex related to declarative long-term memory , working memory , and attention. *Cortex*, *43*, 22–37.

Markovitsch, H. J. (1995). REVIEWS Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory ? *Brain Research Reviews*, *21*, 117–127.

Markowitsch, H. J., Kessler, J., Van Der Ven, C., Weber-Luxenburger, G., Albers, M., & Heiss, W. D. (1998). Psychic trauma causing grossly reduced brain metabolism and cognitive deterioration. *Neuropsychologia*, *36*(1), 77–82. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9533390

Martenyi, F., Brown, E. B., Zhang, H., Koke, S. C., & Prakash, A. (2002). Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *181*, 315–20. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16356696

Martenyi, F., & Soldatenkova, V. (2006). Fluoxetine in the acute treatment and relapse prevention of combat-related post-traumatic stress disorder: Analysis of the veteran group of a placebo-controlled, randomized clinical trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *16*(5), 340–9. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.10.007

Massar, S. a a, Mol, N. M., Kenemans, J. L., & Baas, J. M. P. (2011). Attentional bias in high- and low-anxious individuals: evidence for threat-induced effects on engagement

and disengagement. *Cognition & emotion*, *25*(5), 805–17. doi:10.1080/02699931.2010.515065

May, F. S., Chen, Q. C., Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., & Pitman, R. K. (2004). Cavum Septum Pellucidum in Monozygotic Twins Discordant for Combat Exposure : Relationship to Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 656 – 658. doi:10.1016/j.biopsych.2003.09.018

Mayou, R. a, Ehlers, A., & Bryant, B. (2002). Posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents: 3-year follow-up of a prospective longitudinal study. *Behaviour research and therapy*, *40*(6), 665–75. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051485

McKeever, V. M., & Huff, M. E. (2003). A diathesis-stress model of posttraumatic stress disorder: Ecological, biological, and residual stress pathways. *Review of General Psychology*, *7*(3), 237–250. doi:10.1037/1089-2680.7.3.237

McNally, R. J. (1998). Experimental approaches to cognitive abnormality in posttraumatic stress disorder. *Clinical psychology review*, *18*(8), 971–82. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9885770

McNally, R. J. (2006). Cognitive abnormalities in post-traumatic stress disorder. *Trends in cognitive sciences*, *10*(6), 271–7. doi:10.1016/j.tics.2006.04.007

McNally, R. J., Amir, N., & Lipke, H. (1996). Subliminal processing of threat cues in posttraumatic stress disorder? *Journal of Anxiety Disorders*, *10*(2), 115–128. Retrieved from http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6VDK-3VW1C8T-3-2&_cdi=5985&_user=6853449&_pii=0887618595000402&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_coverDate=04/30/1996&_sk=999899997&wchp=dGLzVzb-zSkWA&md5=07eaa03e2b2cc43905a09372c543cd9e&ie=/sdarticle.pdf

McNally, R. J., Kaspi, S. P., Riemann, B. C., Zeitlin, S. B., & Kim, E. (1990). Selective processing of threat cues in posttraumatic stress disorder. *Journal of abnormal psychology*, *99*(4), 398–402. doi:DOI: 10.1016/0005-7967(90)90160

McNally, R. J., & Shin, L. M. (1995). Association of intelligence with severity of posttraumatic stress disorder symptoms in Vietnam Combat veterans. *The American journal of psychiatry*. Retrieved from http://psycnet.apa.org/?fa=main.doiLanding&uid=1995-40633-001

Milad, M. R., Orr, S. P., Lasko, N. B., Chang, Y., Rauch, S. L., Pitman, R. K., & L, S. (2008). Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. *Journal of psychiatric research*, *42*(7), 515–520. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.01.017

Milad, M. R., Orr, S. P., Pitman, R. K., & Rauch, S. L. (2005). Context modulation of memory for fear extinction in humans. *Psychophysiology*, *42*(4), 456–64. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00302.x

Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., … Rauch, S. L. (2009). Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *66*(12), 1075–82. doi:10.1016/j.biopsych.2009.06.026

Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, *420*(6911), 70–4. doi:10.1038/nature01144.

Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear Extinction as a Model for Translational Neuroscience : Ten Years of Progress. *Annual Review of Psychology*, *63*, 129–51. doi:10.1146/annurev.psych.121208.131631

Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2007). A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biological psychiatry*, *62*(10), 1191–4. doi:10.1016/j.biopsych.2007.04.032

Milad, M. R., Rauch, S. L., Pitman, R. K., & Quirk, G. J. (2006). Fear extinction in rats: implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biological psychology*, *73*(1), 61–71. doi:10.1016/j.biopsycho.2006.01.008

Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological psychiatry*, *62*(5), 446–54. doi:10.1016/j.biopsych.2006.10.011

Mineka, S., & Oehlberg, K. (2008). The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. *Acta Psychologica*, *127*(3), 567–80. doi:10.1016/j.actpsy.2007.11.007

Mirsky, A., Anthony, B., & Duncan, C. (1991). Analysis of the elements of attention: A neuropsychological approach. *Neuropsychology review*, *2*(2), 109–45. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.unice.fr/pubmed/1844706

Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., Martin, S. F., Yazar-Klosinski, B., … Doblin, R. (2013). Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *27*(1), 28–39. doi:10.1177/0269881112456611

Monson, C. M., Schnurr, P. P., Resick, P. a, Friedman, M. J., Young-Xu, Y., & Stevens, S. P. (2006). Cognitive processing therapy for veterans with military-related posttraumatic stress disorder. *Journal of consulting and clinical psychology*, *74*(5), 898–907. doi:10.1037/0022-006X.74.5.898

Moradi, A. R., Herlihy, J., Yasseri, G., Shahraray, M., Turner, S., & Dalgleish, T. (2008). Specificity of episodic and semantic aspects of autobiographical memory in relation to symptoms of posttraumatic stress disorder (PTSD). *Acta Psychologica*, *127*(3), 645–53. doi:10.1016/j.actpsy.2007.11.001

Naifeh, J. A., & Elhai, J. D. (2010). An experimental comparison of index traumatic event queries in PTSD assessment. *Journal of anxiety disorders*, *24*(1), 155–60. doi:10.1016/j.janxdis.2009.10.003

Nardo, D., Högberg, G., Looi, J. C. L., Larsson, S., Hällström, T., & Pagani, M. (2010). Gray matter density in limbic and paralimbic cortices is associated with trauma load and EMDR outcome in PTSD patients. *Journal of psychiatric research*, *44*(7), 477–85. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.10.014

Nemeroff, C. B., Bremner, J. D., Foa, E. B., Mayberg, H. S., North, C. S., & Stein, M. B. (2006). Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *Journal of psychiatric research*, *40*(1), 1–21. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.07.005

Neuner, F., Schauer, M., Klaschik, C., Karunakara, U., & Elbert, T. (2004). A comparison of narrative exposure therapy, supportive counseling, and psychoeducation for treating posttraumatic stress disorder in an african refugee settlement. *Journal of consulting and clinical psychology*, *72*(4), 579–87. doi:10.1037/0022-006X.72.4.579

Neylan, T. C., Lenoci, M., Rothlind, J., Metzler, T. J., Schuff, N., Du, A.-T., … Marmar, C. R. (2004). Attention, learning, and memory in posttraumatic stress disorder. *Journal of traumatic stress*, *17*(1), 41–46. Retrieved from http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1023/B:JOTS.0000014675.75686.ee/abstract

Nigro, G., & Neisser, U. (1983). Point of View in Personal Memories. *Cognitive Psychology*, *15*, 467–482.

Nigro, G., & Newer, U. (1983). Point of View in Personal Memories, *467482*.

Nolde, S. F., Johnson, M. K., & Raye, C. L. (1998). The role of prefrontal cortex during tests of episodic memory. *Trends in cognitive sciences*, *2*(10), 399–406. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227255

Norrholm, S. D., Jovanovic, T., Olin, I. W., Sands, L. a, Karapanou, I., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2011). Fear extinction in traumatized civilians with posttraumatic stress

disorder: relation to symptom severity. *Biological psychiatry*, *69*(6), 556–63. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.013

Norrholm, S. D., Jovanovic, T., Vervliet, B., Myers, K. M., Davis, M., Rothbaum, B. O., & Duncan, E. J. (2006). Conditioned fear extinction and reinstatement in a human fear-potentiated startle paradigm. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *13*(6), 681–5. doi:10.1101/lm.393906

Norrholm, S. D., Vervliet, B., Jovanovic, T., Boshoven, W., Myers, K. M., Davis, M., … Duncan, E. J. (2008). Timing of extinction relative to acquisition: a parametric analysis of fear extinction in humans. *Behavioral neuroscience*, *122*(5), 1016–30. doi:10.1037/a0012604

Norris, F. H. (1992). SPECIAL POPULATIONS : TRAUMA Epidemiology of Trauma : Frequency and Impact of Different Potentially Traumatic Events on Different Demographic Groups. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *60*(3), 409–418.

Norris, F. H., & Hamblen, L. (2004). Standardized Self-Report Measures of Civilian Trauma and PTSD. In J. P. Wilson & T. M. Keane. (Eds.), *Assessing psychological trauma and PTSD* (2nd ed., pp. 63–102). The guilford press.

Norris, F. H., Murphy, A. D., Baker, C. K., & Perilla, J. L. (2003). Severity, timing, and duration of reactions to trauma in the population: an example from Mexico. *Biological Psychiatry*, *53*(9), 769–778. doi:10.1016/S0006-3223(03)00086-6

Novakovic, V., Sher, L., Lapidus, K. a B., Mindes, J., A Golier, J., & Yehuda, R. (2011). Brain stimulation in posttraumatic stress disorder. *European journal of psychotraumatology*, *2*, 1–12. doi:10.3402/ejpt.v2i0.5609

Nutt, D. J., & Ballenger, J. C. (2002). *Anxiety Disorders*. (D.J. Nutt & J. C. Ballenger, Eds.). Oxford, UK: Blackwell Science Ltd. doi:10.1002/9780470986844

Oh, D.-H., & Choi, J. (2007). Changes in the Regional Cerebral Perfusion After Eye Movement Desensitization and Reprocessing: A SPECT Study of Two Cases. *Journal of EMDR Practice and Research*, *1*(1), 24–30. doi:10.1891/1933-3196.1.1.24

Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Peri, T., & Pitman, R. K. (2000). De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*(2), 290–298. doi:10.1037//0021-843X.109.2.290

Osuch, E. a, Benson, B. E., Luckenbaugh, D. a, Geraci, M., Post, R. M., & McCann, U. (2009). Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study. *Journal of anxiety disorders*, *23*(1), 54–9. doi:10.1016/j.janxdis.2008.03.015

Ozer, E. J., Best, S. R., Lipsey, T. L., & Weiss, D. S. (2003). Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *129*(1), 52–73. doi:10.1037/0033-2909.129.1.52

Paul, L. a, Hassija, C. M., & Clapp, J. D. (2012). Technological advances in the treatment of trauma: a review of promising practices. *Behavior modification*, *36*(6), 897–923. doi:10.1177/0145445512450733

Paulson, D. S., & Krippner, S. (2007). *Haunted by Combat: Understanding PTSD in war veterans*. Westport, CT: Praeger Security International.

Paunovic, N., & Ost, L. G. (2001). Cognitive-behavior therapy vs exposure therapy in the treatment of PTSD in refugees. *Behaviour research and therapy*, *39*(10), 1183–97. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579988

Paxson, C., Fussell, E., Rhodes, J., & Waters, M. (2012). Five years later: recovery from post traumatic stress and psychological distress among low-income mothers affected by Hurricane Katrina. *Social science & medicine (1982)*, *74*(2), 150–7. doi:10.1016/j.socscimed.2011.10.004

Pederson, C. L., Maurer, S. H., Kaminski, P. L., Zander, K. A., Peters, C. M., Stokes-Crowe, L. A., & Osborn, R. E. (2004). Hippocampal volume and memory performance in a community-based sample of women with posttraumatic stress disorder secondary to child abuse. *Journal of traumatic stress*, *17*(1), 37–40. doi:10.1023/B:JOTS.0000014674.84517.46

Perconte, S. T. (1989). Stability of positive treatment outcome and symptom relapse in post-traumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, *2*(2), 127–135. doi:10.1007/BF00974154

Peres, J. F. P., Foerster, B., Santana, L. G., Fereira, M. D., Nasello, A. G., Savoia, M., … Lederman, H. (2011). Police officers under attack: resilience implications of an fMRI study. *Journal of psychiatric research*, *45*(6), 727–34. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.11.004

Peres, J. F. P., Newberg, A. B., Mercante, J. P., Simão, M., Albuquerque, V. E., Peres, M. J. P., & Nasello, A. G. (2007). Cerebral blood flow changes during retrieval of traumatic memories before and after psychotherapy: a SPECT study. *Psychological medicine*, *37*(10), 1481–91. doi:10.1017/S003329170700997X

Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S. P., & Shalev, A. Y. (2000). Psychophysiologic assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *47*(6), 512–519. Retrieved from http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T4S-3YS340W-5-5&_cdi=4982&_user=6853449&_pii=S0006322399001444&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_coverDate=03/15/2000&_sk=999529993&wchp=dGLbVzz-zSkWb&md5=b5af9c491127caa9be59cb0d6d09f9b6&ie=/sdarticle.pdf

Phaf, R. H., & Kan, K.-J. (2007). The automaticity of emotional Stroop: a meta-analysis. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *38*(2), 184–99. doi:10.1016/j.jbtep.2006.10.008

Phelps, E. a. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*, *14*(2), 198–202. doi:10.1016/j.conb.2004.03.015

Phelps, E. a, Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, *43*(6), 897–905. doi:10.1016/j.neuron.2004.08.042

Pineles, S. L., Shipherd, J. C., Mostoufi, S. M., Abramovitz, S. M., & Yovel, I. (2009). Attentional biases in PTSD: More evidence for interference. *Behaviour research and therapy*, *47*(12), 1050–7. doi:10.1016/j.brat.2009.08.001

Pineles, S. L., Shipherd, J. C., Welch, L. P., & Yovel, I. (2007). The role of attentional biases in PTSD: is it interference or facilitation? *Behaviour research and therapy*, *45*(8), 1903–13. doi:10.1016/j.brat.2006.08.021

Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia*, *47*(11), 2314–29. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.020

Pitman, R. (1989). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biological Psychiatry*. Retrieved from http://psycnet.apa.org/psycinfo/1990-01539-001

Polak, a R., Witteveen, A. B., Reitsma, J. B., & Olff, M. (2012). The role of executive function in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, *141*(1), 11–21. doi:10.1016/j.jad.2012.01.001

Pole, N., Neylan, T. C., Otte, C., Henn-Hasse, C., Metzler, T. J., & Marmar, C. R. (2009). Prospective prediction of posttraumatic stress disorder symptoms using fear potentiated auditory startle responses. *Biological psychiatry*, *65*(3), 235–40. doi:10.1016/j.biopsych.2008.07.015

Posner, M. I., Friedrich, J., Walker, A., & Rafal, R. D. (1984). Effects of parietal attention ’injury on coverting of attention. *The Journal of Neuroscience*, *4*, 1863–1874.

Powers, M. B., Halpern, J. M., Ferenschak, M. P., Gillihan, S. J., & Foa, E. B. (2010). A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clinical psychology review*, *30*(6), 635–41. doi:10.1016/j.cpr.2010.04.007

Prieto, N., & Rouillon, F. (2005). Importance de l’enjeu en termes épidémiologiques. In G. Vaiva, F. Lebigot, F. Ducros, & M. Goudemand (Eds.), *Psychotraumatismes : prise en charge et traitements* (pp. 9–14). Paris: Masson.

Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engelien, W., … Stern, E. (2005). Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects. *Biological psychiatry*, *57*(5), 464–73. doi:10.1016/j.biopsych.2004.12.026

Punamäki, R.-L., Komproe, I. H., Qouta, S., Elmasri, M., & de Jong, J. T. V. M. (2005). The role of peritraumatic dissociation and gender in the association between trauma and mental health in a Palestinian community sample. *The American journal of psychiatry*, *162*(3), 545–51. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.545

Quidé, Y., Witteveen, A. B., El-Hage, W., Veltman, D. J., & Olff, M. (2012). Differences between effects of psychological versus pharmacological treatments on functional and morphological brain alterations in anxiety disorders and major depressive disorder: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *36*(1), 626–44. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.09.004

Quirk, G. J. (2002). Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *9*(6), 402–7. doi:10.1101/lm.49602

Quirk, G. J., & Beer, J. S. (2006). Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Current opinion in neurobiology*, *16*(6), 723–7. doi:10.1016/j.conb.2006.07.004

Quirk, G. J., Garcia, R., & González-Lima, F. (2006). Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biological psychiatry*, *60*(4), 337–43. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.010

Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 56–72. doi:10.1038/sj.npp.1301555

Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *The Journal of neuroscience : the*

official journal of the Society for Neuroscience, *20*(16), 6225–31. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10934272

Rao, R. P., Suvrathan, A., Miller, M. M., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). PTSD: from Neurons to Networks. In P. Shiromani, T. Keane, & J. E. LeDoux (Eds.), *Post-Traumatic Stress Disorder: Basic Science and Clinical Practice* (pp. 151–184). Totowa, NJ: Humana Press. doi:10.1007/978-1-60327-329-9

Rau, V., Decola, J. P., & Fanselow, M. S. (2005). Stress-induced enhancement of fear learning: an animal model of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *29*(8), 1207–23. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.04.010

Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. a. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biological psychiatry*, *60*(4), 376–82. doi:10.1016/j.biopsych.2006.06.004

Rauch, S. L., Whalen, P., & Shin, L. M. (2000). Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biological …*, *47*(9), 769–776. doi:doi: DOI: 10.1016/S0006-3223(00)00828-3

Ravindran, L. N., & Stein, M. B. (2009). Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities. *Brain research*, *1293*, 24–39. doi:10.1016/j.brainres.2009.03.037

Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). The Halstead–Reitan Neuropsycholgical Test Battery: Therapy and clinical interpretation. In R. M. Reitan & D. Wolfson (Eds.), *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment.* (Neuropsych., pp. 1–38). Tucson, AZ: John Wiley and Sons.

Reynaud, E. (2012). *Mécanismes cérébraux et psychophysiologiques impliqués dans la variabilité de la réponse émotionnelle*. Aix Marseille Université.

Robins, L. N., Helzer, J. E., Croughan, J., & Ratcliff, K. S. (1981). Diagnostic Interview Schedule: Its History, Characteristics, and Validity. *Arch Gen Psychiatry*, *38*, 381–389. doi:10.1001/archpsyc.1981.01780290015001

Rothbaum, B. O., Astin, M. C., & Marsteller, F. (2005). Prolonged Exposure versus Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) for PTSD rape victims. *Journal of traumatic stress*, *18*(6), 607–16. doi:10.1002/jts.20069

Rothbaum, B. O., Cahill, S. P., Foa, E. B., Davidson, J. R. T., Compton, J., Connor, K. M., … Hahn, C.-G. (2006). Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of traumatic stress*, *19*(5), 625–38. doi:10.1002/jts.20170

Rothbaum, B. O., & Davis, M. (2003). Applying Learning Principles to the Treatment of Post-Trauma Reactions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1008*(1), 112–121. doi:10.1196/annals.1301.012

Roy, M. J., Francis, J., Friedlander, J., Banks-Williams, L., Lande, R. G., Taylor, P., … Rothbaum, B. O. (2010). Improvement in cerebral function with treatment of posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1208*, 142–9. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05689.x

Rubin, D. C., Berntsen, D., & Bohni, M. K. (2008). A memory-based model of posttraumatic stress disorder: evaluating basic assumptions underlying the PTSD diagnosis. *Psychological review*, *115*(4), 985–1011. doi:10.1037/a0013397

Rubin, D. C., & Kozin, M. (1984). Vivid memories. *Cognition*, *16*(1), 81–95. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0010-0277(84)90037-4

Rugg, M., & Wilding, E. (2000). Retrieval processing and episodic memory. *Trends in cognitive sciences*, *4*(3), 108–115. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10689345

Sapolsky, R. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, *273*(August), 9–10. Retrieved from http://www.sciencemag.org/content/273/5276/749.short

Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*, *57*(10), 925–35. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015810

Scali, J., Gandubert, C., Ritchie, K., Soulier, M., Ancelin, M.-L., & Chaudieu, I. (2012). Measuring resilience in adult women using the 10-items Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). Role of trauma exposure and anxiety disorders. *PloS one*, *7*(6), e39879. doi:10.1371/journal.pone.0039879

Schauer, M., & Elbert, T. (2010). Dissociation Following Traumatic Stress. *Zeitschrift für Psychologie / Journal of Psychology*, *218*(2), 109–127. doi:10.1027/0044-3409/a000018

Schiller, D., Cain, C. K., Curley, N. G., Schwartz, J. S., Stern, S. a, Joseph, E., … Ledoux, J. E. (2008). Evidence for recovery of fear following immediate extinction in rats and humans. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *15*(6), 394–402. doi:10.1101/lm.909208

Schiller, D., & Johansen, J. (2009). Prelimbic prefrontal neurons drive fear expression: a clue for extinction--reconsolidation interactions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *29*(43), 13432–4. doi:10.1523/JNEUROSCI.4299-09.2009

Schiller, D., Monfils, M.-H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. a. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, *463*(7277), 49–53. doi:10.1038/nature08637

Seedat, S., Warwick, J., van Heerden, B., Hugo, C., Zungu-Dirwayi, N., Van Kradenburg, J., & Stein, D. J. (2004). Single photon emission computed tomography in posttraumatic stress disorder before and after treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. *Journal of affective disorders*, *80*(1), 45–53. doi:10.1016/S0165-0327(03)00047-8

Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., … Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological medicine*, *41*(4), 789–98. doi:10.1017/S0033291710001248

Sequeira, H., & D'Hondt, F. (2013). L'activité électrodermale dans l'étude de la cognition. in P. Hot & Delplanque S. (éds). *Electrophysiologie de la cognition*. Paris : Dunod

Shalev, A. Y., Sahar, T., Freedman, S., Peri, T., Glick, N., Brandes, D., … Pitman, R. K. (1998). A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Archives of general psychiatry*, *55*(6), 553–9. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9633675

Sharot, T., Martorella, E. a, Delgado, M. R., & Phelps, E. a. (2007). How personal experience modulates the neural circuitry of memories of September 11. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(1), 389–94. doi:10.1073/pnas.0609230103

Shin, L. M., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Karpf, R. D., Milad, M. R., Orr, S. P., … PITMAN, R. K. (2009). Resting metabolic activity in the cingulate cortex and vulnerability to posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, *66*(10). doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.138 P 1099-107

Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 169–91. doi:10.1038/npp.2009.83

Shin, L. M., Orr, S. P., Carson, M. a, Rauch, S. L., Macklin, M. L., Lasko, N. B., … Pitman, R. K. (2004). Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Archives of general psychiatry*, *61*(2), 168–76. doi:10.1001/archpsyc.61.2.168

Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. a, Wedig, M. M., McMullin, K., Martis, B., … Rauch, S. L. (2005). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of general psychiatry*, *62*(3), 273–81. doi:10.1001/archpsyc.62.3.273

Skelton, K., Ressler, K. J., Norrholm, S. D., Jovanovic, T., & Bradley-Davino, B. (2012). PTSD and gene variants: New pathways and new thinking. *Neuropharmacology*, *62*(2), 628–637. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.02.013

Soeter, M., & Kindt, M. (2011). Noradrenergic enhancement of associative fear memory in humans. *Neurobiology of learning and memory*, *96*(2), 263–71. doi:10.1016/j.nlm.2011.05.003

Solomon, S. D., & Davidson, J. R. T. (1997). Trauma: Prevalence, impairment, service use, and cost. *Journal of Clinical Psychiatry*, *58*(Suppl 9), 5–11. Retrieved from http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=1997-35809-001&lang=fr&site=ehost-live

Solomon, Z., Mikulincer, M., & Avitzur, E. (1988). Coping, locus of control, social support, and combat-related posttraumatic stress disorder: a prospective study. *Journal of personality and social psychology*, *55*(2), 279–85. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3171908

Sotgiu, I. (2010). The occurrence of happy and traumatic events in the life of common people. *The Social Science Journal*, *47*(1), 189–204. doi:10.1016/j.soscij.2009.09.002

Sotres-Bayon, F., & Quirk, G. J. (2010). Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Current opinion in neurobiology*, *20*(2), 231–5. doi:10.1016/j.conb.2010.02.005

Southwick, S. M., Ozbay, F., Charney, D. S., & McEwen, B. S. (2008). Adaptation to Stress and Psychobiological Mecanisms of Resilience. In B. J. Lukey & V. Tepe (Eds.), *Behavioral Resilience to Stress*. Boca Raton, FL: CRC Press.

Spennato, G., Zerbib, C., Mondadori, C., & Garcia, R. (2008). Fluoxetine protects hippocampal plasticity during conditioned fear stress and prevents fear learning potentiation. *Psychopharmacology*, *196*(4), 583–9. doi:10.1007/s00213-007-0993-7

Steckler, T., & Risbrough, V. (2012). Pharmacological treatment of PTSD - established and new approaches. *Neuropharmacology*, *62*(2), 617–27. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.06.012

Stein, M. B., Kennedy, C. M., & Twamley, E. W. (2002). Neuropsychological function in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress

disorder. *Biological psychiatry*, *52*(11), 1079–88. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460691

Stote, D. L., & Fanselow, M. S. (2004). NMDA receptor modulation of incidental learning in Pavlovian context conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *118*(1), 253–7. doi:10.1037/0735-7044.118.1.253

Sui, L., Wang, Y., Ju, L.-H., & Chen, M. (2012). Epigenetic regulation of reelin and brain-derived neurotrophic factor genes in long-term potentiation in rat medial prefrontal cortex. *Neurobiology of learning and memory*, *97*(4), 425–40. doi:10.1016/j.nlm.2012.03.007

Sutherland, K., & Bryant, R. a. (2007). Autobiographical memory in posttraumatic stress disorder before and after treatment. *Behaviour research and therapy*, *45*(12), 2915–23. doi:10.1016/j.brat.2007.08.009

Sylvester, C. M., Corbetta, M., Raichle, M. E., Rodebaugh, T. L., Schlaggar, B. L., Sheline, Y. I., … Lenze, E. J. (2012). Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. *Trends in Neurosciences*, 1–9. doi:10.1016/j.tins.2012.04.012

Talarico, J. M., LaBar, K. S., & Rubin, D. C. (2004). Emotional intensity predicts autobiographical memory experience. *Memory & cognition*, *32*(7), 1118–32. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15813494

Tapia, G., Clarys, D., El-Hage, W., & Isingrini, M. (2007). Les troubles cognitifs dans le Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): une revue de la littérature. *L'Année psychologique*, *107*(03), 489–523. Retrieved from http://www.necplus.eu/download.php?file=/APY/APY107_03/S0003503307003065a.pdf&code=12287e0522db87584579326df0a7aa58

Tarrier, N., & Sommerfield, C. (2004). Treatment of Chronic PTSD by Cognitive Therapy and Exposure : 5-Year Follow-Up. *Behavior Therapy*, *35*, 231–246. Retrieved from http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005789404800376

Tarrier, N., Sommerfield, C., Pilgrim, H., & Humphreys, L. (1999). Cognitive therapy or imaginal exposure in the treatment of post- traumatic stress disorder. Twelve-month follow-up. *The British Journal of Psychiatry*, *175*(6), 571–575. doi:10.1192/bjp.175.6.571

Twamley, E. W., Allard, C. B., Thorp, S. R., Norman, S. B., Hami Cissell, S., Hughes Berardi, K., … Stein, M. B. (2009). Cognitive impairment and functioning in PTSD related to intimate partner violence. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *15*(6), 879–87. doi:10.1017/S135561770999049X

Uylings, H. B. M., Groenewegen, H. J., & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioural Brain Research*, *146*(1-2), 3–17. doi:10.1016/j.bbr.2003.09.028

Vaiva, G., Boss, V., Ducrocq, F., Fontaine, M., Devos, P., Brunet, A., … Thomas, P. (2006). Relationship between Posttrauma GABA Plasma Levels and PTSD at 1-Year Follow-Up. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 1446–1448.

Vaiva, G., Jehel, L., Cottencin, O., Ducrocq, F., Duchet, C., Omnes, C., … Roelandt, J.-L. (2008). Prevalence of trauma-related disorders in the French WHO study: Santé mentale en population générale (SMPG). *L'Encéphale*, *34*(6), 577–83. doi:10.1016/j.encep.2007.11.006

Vansteenwegen, D., Hermans, D., Vervliet, B., Francken, G., Beckers, T., Baeyens, F., & Eelen, P. (2005). Return of fear in a human differential conditioning paradigm caused by a return to the original acquistion context. *Behaviour research and therapy*, *43*(3), 323–36. doi:10.1016/j.brat.2004.01.001

Vasterling, J. J., & Brailey, K. (2005). Neuropsychological Findings in adults with PTSD. In J. J. Vasterling & C. R. Brewin (Eds.), *Neuropsychology of PTSD: Biological, Cognitive, and Clinical Perspectives* (pp. 178–207). New York: The guilford press.

Vasterling, J. J., Brailey, K., Constans, J. I., & Sutker, P. B. (1998). Attention and memory dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*, *12*(1), 125–133. doi:10.1037/0894-4105.12.1.125

Vasterling, J. J., & Brewin, C. R. (Eds.). (2005a). *Neuropsychology Of Ptsd: Biological, Cognitive, And Clinical Perspectives*. The guilford press. Retrieved from http://books.google.fr/books?id=WW6bmGCzHvEC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

Vasterling, J. J., & Brewin, C. R. (2005b). *Neuropsychology of PTSD: Biological, Cognitive, and Clinical Perspectives*. (J. J. Vasterling & C. R. Brewin, Eds.). New York: The guilford press.

Vasterling, J. J., Duke, L. M., Brailey, K., Constans, J. I., Allain, A. N., & Sutker, P. B. (2002). Attention, learning, and memory performances and intellectual resources in Vietnam veterans: PTSD and no disorder comparisons. *Neuropsychology*, *16*(1), 5–14. doi:10.1037//0894-4105.16.1.5

Vermetten, E., & Bremner, J. D. (2002). Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depression and anxiety*, *16*(1), 14–38. doi:10.1002/da.10017

Vermetten, E., Vythilingam, M., Schmahl, C., DE Kloet, C., Southwick, S. M., Charney, D. S., & Bremner, J. D. (2006). Alterations in stress reactivity after long-term treatment with paroxetine in women with posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1071*, 184–202. doi:10.1196/annals.1364.014

Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S. M., Charney, D. S., & Bremner, J. D. (2003). Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *54*(7), 693–702. doi:10.1016/S0006-3223(03)00634-6

Vervliet, B., Craske, M. G., & Hermans, D. (2013). Fear extinction and relapse: state of the art. *Annual review of clinical psychology*, *9*, 215–48. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185542

Vervliet, B., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., Hermans, D., & Eelen, P. (2005). Return of fear in a human differential conditioning paradigm caused by a stimulus change after

extinction. *Behaviour research and therapy*, *43*(3), 357–71. doi:10.1016/j.brat.2004.02.005

Vidal-Gonzalez, I., Vidal-Gonzalez, B., Rauch, S. L., & Quirk, G. J. (2006). Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *13*(6), 728–33. doi:10.1101/lm.306106

Wald, I., Shechner, T., Bitton, S., Holoshitz, Y., Charney, D. S., Muller, D., … Bar-Haim, Y. (2011). Attention bias away from threat during life threatening danger predicts PTSD symptoms at one-year follow-up. *Depression and anxiety*, *28*(5), 406–11. doi:10.1002/da.20808

Williams, J. M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin*, *120*(1), 3–24. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711015

Wiltgen, B. J., Sanders, M. J., Anagnostaras, S. G., Sage, J. R., & Fanselow, M. S. (2006). Context fear learning in the absence of the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(20), 5484–91. doi:10.1523/JNEUROSCI.2685-05.2006

Winocur, G., Moscovitch, M., & Bontempi, B. (2010). Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia*, *48*(8), 2339–56. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.016

Yehuda, R., Bell, A., Bierer, L. M., & Schmeidler, J. (2008). Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors. *Journal of psychiatric research*, *42*(13), 1104–11. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.01.002

Yehuda, R., Golier, J. a, Bierer, L. M., Mikhno, A., Pratchett, L. C., Burton, C. L., … Mann, J. J. (2010). Hydrocortisone responsiveness in Gulf War veterans with PTSD: effects on

ACTH, declarative memory hippocampal [(18)F]FDG uptake on PET. *Psychiatry research*, *184*(2), 117–27. doi:10.1016/j.pscychresns.2010.06.010

Yehuda, R., Golier, J. a, Halligan, S. L., Meaney, M., & Bierer, L. M. (2004). The ACTH response to dexamethasone in PTSD. *The American journal of psychiatry*, *161*(8), 1397–403. doi:10.1176/appi.ajp.161.8.1397

Yehuda, R., Keefe, R. S. E., Harvey, P. D., Levengood, R. A., Gerber, D. K., Geni, J., & Siever, L. J. (1995). Learning and memory in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *152*(1), 137–139. Retrieved from http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=1995-17718-001&lang=fr&site=ehost-live

Yehuda, R., & LeDoux, J. E. (2007). Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, *56*(1), 19–32. doi:10.1016/j.neuron.2007.09.006

Yehuda, R., McFarlane, a C., & Shalev, A. Y. (1998). Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biological psychiatry*, *44*(12), 1305–13. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9861473

Yiend, J. (2010). The effects of emotion on attention: A review of attentional processing of emotional information. *Cognition & Emotion*, *24*(1), 3–47. doi:10.1080/02699930903205698

Zlotnick, C., Johnson, J., Kohn, R., Vicente, B., Rioseco, P., & Saldivia, S. (2006). Epidemiology of trauma, post-traumatic stress disorder (PTSD) and co-morbid disorders in Chile. *Psychological medicine*, *36*(11), 1523–33. doi:10.1017/S0033291706008282

Annexes

Chapitre 9. Annexes

Nous attirons l'attention ici sur le fait que les tableaux d'ANOVA ont été directement importés du logiciel Statistica. Les synthèses des effets peuvent parfois avoir mis zéro dans les cases pour les valeurs de *p*. Il est entendu que c'est un arrondi du logiciel et qu'il serait plus juste de voir $p < .001$.

1) CHAPITRE 6 : EXPERIMENTATIONS SUR LE RETOUR DE LA PEUR CHEZ LE RAT

a. PRE-EXPERIENCE 1

Annexe 1. Validation de la procédure de sub-conditionnement. Valeur des F de Fisher pour d'une interaction significative entre les facteurs présentation du son et groupe, F (8, 92) = 3.15, $p < .01$. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Annexe 2. Validation de la procédure de stress aigu. Valeur des F de Fisher pour d'une interaction significative entre les facteurs présentation du son et groupe, F (8, 108) = 2.25, $p < .05$. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Annexes

b. EXPERIENCE 1.1

Annexe 3. Synthèse des statistiques descriptives pour l'étude 1.1. SCP : procédure de Subconditionnement ; Session : facteur expérimental session. Anova significative (rouge) selon le niveau p<.005.

Annexe 4. Expérience 1.1 : Synthèse de l'analyse de variance à mesure répétées réalisée sur le pourcentage d'immobilisation. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (PSCa) Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	**p**
Ord.Orig.	62126,61	1	62126,61	372,4046	0,000000
SCP	1722,96	1	1722,96	10,3279	0,004815
Erreur	3002,86	18	166,83		
SESSION	50110,05	2	25055,03	153,3343	0,000000
SESSION*SCP	2379,71	2	1189,85	7,2818	0,002210
Erreur	5882,45	36	163,40		

Annexe 5. Expérience 1.1 : Synthèse de l'analyse de variance à mesure répétées réalisée sur le pourcentage d'immobilisation. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Annexes

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (PSC) Extinction pour les 4 groupes Décomposition efficace de l'hypothèse SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	439343,6	1	439343,6	294,2876	0,000000
Groupe	1735,8	3	578,6	0,3876	0,762750
Erreur	44787,2	30	1492,9		
SESSION	272571,4	1	272571,4	210,6158	0,000000
SESSION*Groupe	9836,3	3	3278,8	2,5335	0,075693
Erreur	38824,9	30	1294,2		
SON	1735,3	4	433,8	1,8450	0,124662
SON*Groupe	1878,9	12	156,6	0,6659	0,780945
Erreur	28217,4	120	235,1		
SESSION*SON	2569,9	4	642,5	3,2620	0,014067
SESSION*SON*Groupe	1820,9	12	151,7	0,7704	0,679593
Erreur	23635,1	120	197,0		

Annexe 6. Expérience 1.1 : Synthèse de l'analyse de variance à mesure répétées réalisée sur le pourcentage d'immobilisation. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (Test_SCP) Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	70903,84	1	70903,84	116,1448	0,000000
Groupe	28540,87	3	9513,62	15,5839	0,000003
Erreur	18314,34	30	610,48		
SON	7240,06	4	1810,01	10,3002	0,000000
SON*Groupe	3889,51	12	324,13	1,8445	0,048367
Erreur	21087,03	120	175,73		

Annexe 7. Expérience 1.1 : Comparaison post hoc de Fisher pour le facteur Fréquence de Stimulation. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

N°Cellu.	Test LSD ; variable VD_1 (retention_SCP) Probabilités des Tests Post-Hoc Erreur : MCE Inter = 610,48, dl = 30,000 Groupe	{1} 6,6260	{2} 35,699	{3} 31,878	**{4}** **10,002**
1	NS-NPSC		0,000003	0,000078	0,508372
2	NS-PSC	0,000003		0,526829	0,000062
3	STBF-PSC	0,000078	0,526829		0,000948
4	SHF-PSC	0,508372	0,000062	0,000948	

Annexes

Annexe 8. Expérience 1.1 : Comparaison post hoc de Fisher pour l'effet principal significatif du facteur Présentation du son *F* (4, 120) = 10.30, *p* < .001. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Test LSD ; variable VD_1 (retention_SCP)
Probabilités des Tests Post-Hoc
Erreur : MCE Intra = 175,73, dl = 120,00

N°Cellu.	SON	{1} 26,462	{2} 25,731	{3} 15,157	{4} 12,964	**{5} 13,271**
1	Ret_Trial1		0,820555	0,000619	0,000052	0,000075
2	Ret_Trial2	0,820555		0,001320	0,000122	0,000174
3	Ret_Trial3	0,000619	0,001320		0,496446	0,558409
4	Ret_Trial4	0,000052	0,000122	0,496446		0,924218
5	Ret_Trial5	0,000075	0,000174	0,558409	0,924218	

Annexe 9. Expérience 1.1 Comparaison post hoc de Fisher pour l'interaction significative entre le facteur Groupe et le facteur Session, *F* (12, 120) = 1.85, *p* < .05 Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Annexe 10. Expérience 1.1 Comparaison post hoc de Fisher pour l'interaction significative entre le facteur Groupe et le facteur Session, *F* (12, 120) = 1.85, *p* < .05. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

c. EXPERIENCE 1.2

Annexe 11. Expérience 1.2 ANOVA à mesures répétée sur le temps d'immobilisation. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (AS) Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	91569,75	1	91569,75	421,6637	0,000000
Group	6585,26	1	6585,26	30,3240	0,000022
Erreur	4343,26	20	217,16		
SESSION	61627,38	2	30813,69	221,2270	0,000000
SESSION*Group	9867,23	2	4933,62	35,4209	0,000000
Erreur	5571,42	40	139,29		

Annexe 12. Expérience 1.2 ANOVA à mesures répétée sur le temps d'immobilisation. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (AS) Extinction 4 groupes Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	484769,9	1	484769,9	381,6832	0,000000
Group	2338,3	3	779,4	0,6137	0,611134
Erreur	40642,7	32	1270,1		
SESSION	459268,7	1	459268,7	377,4769	0,000000
SESSION*Group	3427,5	3	1142,5	0,9390	0,433253
Erreur	38933,8	32	1216,7		
SON	3597,6	4	899,4	5,5131	0,000397
SON*Group	2237,4	12	186,5	1,1429	0,331805
Erreur	20881,7	128	163,1		
SESSION*SON	3765,2	4	941,3	5,7907	0,000257
SESSION*SON*Group	2223,3	12	185,3	1,1398	0,334211
Erreur	20807,1	128	162,6		

Annexes

Annexe 13. Expérience 1.2 ANOVA à mesures répétée sur le temps d'immobilisation. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (AS) Rétention, 4 groupes Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	**p**
Ord.Orig.	355905,2	1	355905,2	398,0642	0,000000
Group	110716,2	3	36905,4	41,2770	0,000000
Erreur	28610,9	32	894,1		
SON	16284,8	4	4071,2	11,4917	0,000000
SON*Group	15645,7	12	1303,8	3,6802	0,000091
Erreur	45346,9	128	354,3		

Annexe 14. Expérience 1.2 : Comparaison post hoc de Fisher pour l'effet principal du facteur Groupe, F (3, 32) = 41.27, p < .001. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

N°Cellu.	Test LSD ; variable VD_1 (retention_AS) Probabilités des Tests Post-Hoc Erreur : MC Inter = 894,09, dl = 32,000				
	Group	{1} 6,6260	{2} 60,560	{3} 62,067	**{4} 54,625**
1	NS-NSA		0,000000	0,000000	0,000000
2	NS-SA	0,000000		0,828670	0,356450
3	STBS-SA	0,000000	0,828670		0,310531
4	HFS-SA	0,000000	0,356450	0,310531	

Annexe 15. Expérience 1.2 : Comparaison post hoc de Fisher pour l'effet principal du facteur Présentation du son F (4, 120) = 10.30, p < .001. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

N°Cellu.	Test LSD ; variable VD_1 (retention_AS) Probabilités des Tests Post-Hoc Erreur : MC Intra = 354,27, dl = 128,00					
	SON	{1} 40,900	{2} 53,008	{3} 49,466	{4} 36,997	**{5} 27,202**
1	Ret_son1		0,007243	0,055719	0,380629	0,002474
2	Ret_son2	0,007243		0,426129	0,000440	0,000000
3	Ret_son3	0,055719	0,426129		0,005723	0,000002
4	Ret_son4	0,380629	0,000440	0,005723		0,029035
5	Ret_son5	0,002474	0,000000	0,000002	0,029035	

Annexe 16. Expérience 1.2 : Comparaison post hoc de Fisher pour l'effet d'interaction significative entre le facteur Groupe et le facteur Sessions, F (12, 128) = 3.68, p < .001. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

d. Experience 2.2

i. Analyses de l'amplitude du signal de la voie CPFvm - SL

Annexe 17. Expérience 2.1.. Synthèse des résultats de l'ANOVA à mesure répétée sur l'amplitude du signal de la voie CPFvm-SL dans l'expérience 2.1. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

	Analyse de la Variance Mesures Répétées (expe2-1) Paramétrisation sigma-restreinte Décomposition efficace de l'hypothèse				
Effet	SC	Degr. de Liberté	MC	F	**p**
ord. origine	3,432056	1	3,432056	276,9798	0,000000
"FC1"	0,001426	1	0,001426	0,1151	0,736271
"SHF1"	0,133810	1	0,133810	10,7990	0,002190
"FC1"*"SHF1"	0,000055	1	0,000055	0,0044	0,947284
Erreur	0,470858	38	0,012391		
SESSION	0,003834	1	0,003834	3,6292	0,064362
SESSION*"FC1"	0,000277	1	0,000277	0,2624	0,611460
SESSION*"SHF1"	0,006308	1	0,006308	5,9704	0,019304
SESSION*"FC1"*"SHF1"	0,000803	1	0,000803	0,7603	0,388711
Erreur	0,040149	38	0,001057		

Annexes

ii. ANALYSE DU TEMPS DE LATENCE

Annexe 18. Expérience 2.1.. Résultat des analyses de variance de l'expérience 2.1 pour la VD2 : temps de latence. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (lat-2.1 Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
Effet	SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	265801,4	1	265801,4	19,44603	0,000054
FC	77467,1	1	77467,1	5,66749	0,021056
SHF	6441,9	1	6441,9	0,47129	0,495506
FC*SHF	20726,1	1	20726,1	1,51632	0,223825
Erreur	697102,3	51	13668,7		
SESSION	77343,0	1	77343,0	6,41841	0,014411
SESSION*FC	88372,7	1	88372,7	7,33373	0,009188
SESSION*SHF	8175,7	1	8175,7	0,67847	0,413948
SESSION*FC*SHF	10433,9	1	10433,9	0,86587	0,356484
Erreur	614559,1	51	12050,2		

iii. ANALYSE DU TEMPS D'IMMOBILISATION

Annexe 19. Tableau récapitulatif des résultats de l'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation lors de l'expérience 2.1. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (Freez) Paramétrisation sigma-restreint expé 2.1 Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	0,720517	1	0,720517	28,00037	0,000003
"FC1"	0,711394	1	0,711394	27,64584	0,000003
SHF	0,006595	1	0,006595	0,25631	0,614848
"FC1"*SHF	0,005749	1	0,005749	0,22341	0,638469
Erreur	1,312353	51	0,025732		
SESSION	0,719622	1	0,719622	27,96435	0,000003
SESSION*"FC1"	0,711691	1	0,711691	27,65614	0,000003
SESSION*SHF	0,006510	1	0,006510	0,25298	0,617149
SESSION*"FC1"*SHF	0,005776	1	0,005776	0,22444	0,637700
Erreur	1,312411	51	0,025734		
MINUTE	0,006189	1	0,006189	2,54643	0,116723
MINUTE*"FC1"	0,007007	1	0,007007	2,88311	0,095607
MINUTE*SHF	0,004645	1	0,004645	1,91104	0,172872
MINUTE*"FC1"*SHF	0,003983	1	0,003983	1,63887	0,206273
Erreur	0,123949	51	0,002430		
SESSION*MINUTE	0,006189	1	0,006189	2,54643	0,116723
SESSION*MINUTE*"FC1"	0,007007	1	0,007007	2,88311	0,095607
SESSION*MINUTE*SHF	0,004645	1	0,004645	1,91104	0,172872
SESSION*MINUTE*"FC1"*SHF	0,003983	1	0,003983	1,63887	0,206273
Erreur	0,123949	51	0,002430		

iv. NOUVELLES ANALYSE DU TEMPS DE LATENCE

Annexe 20. Expérience 2.1. Synthèse des effets de l'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence pour l'expérience 2.1 modifiée par latini. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (Latini) Paramétrisation sigma-restreint - expé2.1 Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	512785,9	1	512785,9	95,12847	0,000000
SHF	24864,3	1	24864,3	4,61264	0,036709
LattenceGroup	449624,4	2	224812,2	41,70559	0,000000
SHF*LattenceGroup	63330,4	2	31665,2	5,87431	0,005166
Erreur	264132,4	49	5390,5		
SESSION	220823,2	1	220823,2	45,98821	0,000000
SESSION*SHF	23353,8	1	23353,8	4,86362	0,032151
SESSION*LattenceGroup	412278,9	2	206139,5	42,93020	0,000000
SESSION*SHF*LattenceGroup	49702,0	2	24851,0	5,17542	0,009138
Erreur	235285,0	49	4801,7		

Annexe 21. Expérience 2.1. Synthèse des Tests post hoc de Fisher. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Annexes

V. NOUVELLES ANALYSE DU TEMPS D'IMMOBILISATION

Annexe 22. Résultats de l'ANOVA à mesure répétée sur le pourcentage d'immobilisation pour l'expérience 2.1. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001. SHF : Facteur Fréquence de stimulation ; Lattence group : facteur AE ; Session : session expérimentale. Minute : minute d'enregistrement du temps d'immobilisation, ce facteur n'est pas pris en compte dans nos analyses.

	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (latini.2 Paramétrisation sigma-restreint Freezing expé 2.1 Décomposition efficace de l'hypothèse				
Effet	SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	1,436050	1	1,436050	55,21170	0,000000
{1}SHF	0,025696	1	0,025696	0,98793	0,325133
{2}LattenceGroup	0,732666	2	0,366333	14,08437	0,000015
SHF*LattenceGroup	0,016884	2	0,008442	0,32456	0,724384
Erreur	1,274484	49	0,026010		
{3}SESSION	1,434899	1	1,434899	55,16851	0,000000
SESSION*SHF	0,025629	1	0,025629	0,98538	0,325752
SESSION*LattenceGroup	0,733045	2	0,366522	14,09193	0,000015
SESSION*SHF*LattenceGroup	0,016883	2	0,008441	0,32455	0,724393
Erreur	1,274460	49	0,026009		
{4}MINUTE	0,012254	1	0,012254	5,11648	0,028170
MINUTE*SHF	0,013014	1	0,013014	5,43373	0,023910
MINUTE*LattenceGroup	0,007206	2	0,003603	1,50428	0,232259
MINUTE*SHF*LattenceGroup	0,006440	2	0,003220	1,34442	0,270137
Erreur	0,117358	49	0,002395		
SESSION*MINUTE	0,012257	1	0,012257	5,11786	0,028150
SESSION*MINUTE*SHF	0,013073	1	0,013073	5,45846	0,023608
SESSION*MINUTE*LattenceGroup	0,007203	2	0,003601	1,50365	0,232396
3*4*1*2	0,006383	2	0,003192	1,33266	0,273166
Erreur	0,117355	49	0,002395		

Annexe 23. Expérience 2.1. Valeur des p des tests post-hoc de Fisher précisant l'effet principal du facteur AE, F (1, 51) = 14.08, p < .001. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

	Facteur AE	**{1} ,11247**	**{2} ,13433**	**{3} ,00040**
1	**fAE**		0,426381	0,000061

2	**FAE**	0,426381		0,000015
3	**NFC**	0,000061	0,000015	

Annexe 24. Expérience 2.1. Valeur des p des tests post-hoc de Fisher précisant l'effet d'interaction significative entre le facteur AE et le facteur Session, F (1, 51) = 27.66, p < .001. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001. C1 : Conditionnement 1

	Facteur AE	**Session**	**{1} ,00005**	**{2} ,22488**	**{3} 0,0000**	**{4} ,26866**	**{5} ,00005**	**{6} ,00075**
1	fAE	PreC1		0,000	0,999	0,000	1,000	0,984
2	fAE	PostC1	0,000		0,000	0,259	0,000	0,000
3	FAE	PreC1	0,999	0,000		0,000	0,999	0,985
4	FAE	PostC1	0,000	0,259	0,000		0,000	0,000
5	NFC	PreC1	1,000	0,000	0,999	0,000		0,985
6	NFC	PostC1	0,984	0,000	0,985	0,000	0,985	

Annexes

a. EXPERIENCE 2.2

vi. ANALYSE DU TEMPS DE LATENCE

Annexe 25. Expérience 2.2. Synthèse des résultats de l'ANOVA à mesure répétée sur les temps de latence pour valider les prérequis. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

	Analyse de Variance avec Mesures Répétées(latini2 Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
Effet	SC	Degré de Liberté	MC	F	**p**
Ord.Orig.	1756516	1	1756516	83,29100	0,000000
latence group (AE)	1248792	1	1248792	59,21559	0,000000
SHF (F)	35589	2	17795	0,84379	0,440030
latence group (AE)*SHF (F)	28749	2	14375	0,68162	0,513457
Erreur	632667	30	21089		
SESSION	522993	3	174331	9,98239	0,000010
SESSION*latence group (AE)	541773	3	180591	10,34085	0,000006
SESSION*SHF (F)	110979	6	18497	1,05913	0,393083
SESSION*latence group*SHF (F	118531	6	19755	1,13120	0,350770
Erreur	1571746	90	17464		

Annexe 26. Expérience 2.2. Synthèse des résultats de l'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence pour la validation des hypothèses. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

	Analyse de Variance avec Mesures Répétées(lat-xp2- Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
Effet	SC	Degré de Liberté	MC	F	**p**
Ord.Orig.	10946907	1	10946907	285,6837	0,000000
latence group (AE)	2867219	1	2867219	74,8264	0,000000
SHF (F)	325644	1	325644	8,4984	0,007584
latence group*SHF	75290	1	75290	1,9649	0,173796
Erreur	919639	24	38318		
SESSION	3854678	7	550668	31,7929	0,000000
SESSION*latence group	504580	7	72083	4,1617	0,000300
SESSION*SHF	408237	7	58320	3,3671	0,002185
SESSION*latence group*SHF	485424	7	69346	4,0037	0,000445
Erreur	2909838	168	17320		

Annexes

Annexes

i. ANALYSE DU TEMPS D'IMMOBILISATION

Annexe 27. Synthèse des résultats de l'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation pour les prérequis de l'expérience2.2. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (freezir Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	**p**
Ord.Orig.	7,485871	1	7,485871	89,36319	0,000000
{1}LattenceGroup	0,159920	1	0,159920	1,90906	0,177272
{2}SHF	0,526038	2	0,263019	3,13981	0,057793
LattenceGroup*SHF	0,101158	2	0,050579	0,60379	0,553245
Erreur	2,513072	30	0,083769		
{3}SESSION	3,168614	3	1,056205	24,94050	0,000000
SESSION*LattenceGroup	0,135307	3	0,045102	1,06502	0,368052
SESSION*SHF	0,333906	6	0,055651	1,31410	0,259049
SESSION*LattenceGroup*SHF	0,358129	6	0,059688	1,40943	0,219699
Erreur	3,811408	90	0,042349		
{4}MINUTE	0,010204	1	0,010204	3,34619	0,077317
MINUTE*LattenceGroup	0,003464	1	0,003464	1,13581	0,295042
MINUTE*SHF	0,015699	2	0,007850	2,57399	0,092964
MINUTE*LattenceGroup*SHF	0,005329	2	0,002664	0,87370	0,427757
Erreur	0,091487	30	0,003050		
SESSION*MINUTE	0,013613	3	0,004538	2,34093	0,078574
SESSION*MINUTE*LattenceGroup	0,005687	3	0,001896	0,97800	0,406804
SESSION*MINUTE*SHF	0,020944	6	0,003491	1,80071	0,107808
3*4*1*2	0,008750	6	0,001458	0,75231	0,609195
Erreur	0,174462	90	0,001938		

Annexe 28. Synthèse de résultats de l'ANOVA à mesure répétée sur le pourcentage d'immobilisation des animaux. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (freezin Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	16,24885	1	16,24885	78,95357	0,000000
{1}LattenceGroup	1,16244	1	1,16244	5,64835	0,025794
{2}SHF	0,09214	1	0,09214	0,44770	0,509814
LattenceGroup*SHF	0,13379	1	0,13379	0,65007	0,428005
Erreur	4,93926	24	0,20580		
{3}SESSION	4,84211	6	0,80702	22,14137	0,000000
SESSION*LattenceGroup	0,78184	6	0,13031	3,57511	0,002480
SESSION*SHF	0,90400	6	0,15067	4,13371	0,000733
SESSION*LattenceGroup*SHF	0,18425	6	0,03071	0,84253	0,539079
Erreur	5,24857	144	0,03645		
{4}MINUTES	0,00000	1	0,00000	0,00000	1,000000
MINUTES*LattenceGroup	0,00000	1	0,00000	0,00000	1,000000
MINUTES*SHF	0,00000	1	0,00000	0,80672	0,378014
MINUTES*LattenceGroup*SHF	0,00000	1	0,00000	0,80672	0,378014
Erreur	0,00000	24	0,00000		
SESSION*MINUTES	0,00000	6	0,00000	0,00000	1,000000
SESSION*MINUTES*LattenceGroup	0,00000	6	0,00000	0,00000	1,000000
SESSION*MINUTES*SHF	0,00000	6	0,00000	0,80672	0,566264
3*4*1*2	0,00000	6	0,00000	0,80672	0,566264
Erreur	0,00000	144	0,00000		

Annexes

Annexe 29. Expérience 2.2. Valeur des p des tests post-hoc de Fisher précisant l'effet d'interaction significatif entre les facteurs SE et AE, *F* (6, 144) = 3.58, *p* < .01. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

	Facteur AE	SESSION	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	FAE	1		0,000	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000	1,000	0,001	0,003	0,544	0,000	0,037	0,062
2	FAE	2	0,000		0,184	0,022	0,010	0,039	0,482	0,000	0,421	0,213	0,000	0,763	0,029	0,017
3	FAE	3	0,000	0,184		0,327	0,000	0,001	0,043	0,002	0,767	0,882	0,011	0,162	0,269	0,187
4	FAE	4	0,004	0,022	0,327		0,000	0,000	0,003	0,018	0,269	0,507	0,075	0,029	0,767	0,606
5	FAE	5	0,000	0,010	0,000	0,000		0,597	0,059	0,000	0,004	0,001	0,000	0,066	0,000	0,000
6	FAE	6	0,000	0,039	0,001	0,000	0,597		0,172	0,000	0,013	0,004	0,000	0,159	0,000	0,000
7	FAE	7	0,000	0,482	0,043	0,003	0,059	0,172		0,000	0,167	0,069	0,000	0,779	0,006	0,003
8	NFAE	1	1,000	0,000	0,002	0,018	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,398	0,000	0,004	0,009
9	NFAE	2	0,001	0,421	0,767	0,269	0,004	0,013	0,167	0,000		0,535	0,000	0,123	0,051	0,025
10	NFAE	3	0,003	0,213	0,882	0,507	0,001	0,004	0,069	0,000	0,535		0,001	0,032	0,182	0,102
11	NFAE	4	0,544	0,000	0,011	0,075	0,000	0,000	0,000	0,398	0,000	0,001		0,000	0,038	0,076
12	NFAE	5	0,000	0,763	0,162	0,029	0,066	0,159	0,779	0,000	0,123	0,032	0,000		0,001	0,000
13	NFAE	6	0,037	0,029	0,269	0,767	0,000	0,000	0,006	0,004	0,051	0,182	0,038	0,001		0,760
14	NFAE	7	0,062	0,017	0,187	0,606	0,000	0,000	0,003	0,009	0,025	0,102	0,076	0,000	0,760	

Annexes

a. EXPERIENCE 2.3

vii. ANALYSES DU TEMPS DE LATENCE

Annexe 30. Expérience 2.3. Synthèse des résultats de l'ANOVA à mesure répétée sur le temps de latence de l'expérience 2.3. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (lat.2- Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
Effet	SC	Degré de Liberté	MC	F	**p**
Ord.Orig.	8992096	1	8992096	334,6671	0,000000
LattenceGroup	409514	1	409514	15,2413	0,000458
SHF	34895	1	34895	1,2987	0,262909
LattenceGroup*SHF	38117	1	38117	1,4186	0,242387
Erreur	859801	32	26869		
SESSION	4351696	3	1450565	102,9461	0,000000
SESSION*LattenceGroup	327550	3	109183	7,7487	0,000109
SESSION*SHF	85115	3	28372	2,0135	0,117170
SESSION*LattenceGroup*SHF	65648	3	21883	1,5530	0,205872
Erreur	1352691	96	14091		

Annexes

Annexe 31. Synthèse des résultats de l'ANOVA à mesure répétée sur les pourcentages d'immobilisation pour l'expérience 2.3. Les effets significatifs sont en rouge dans le tableau. Pour les valeurs 0,0000 dans la colonne de p, comprendre p<.001.

	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (freezin Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
Effet	SC	Degré de Liberté	MC	F	**p**
Ord.Orig.	15,73371	1	15,73371	130,1570	0,000000
LattenceGroup	0,04620	1	0,04620	0,3822	0,540823
SHF	0,08322	1	0,08322	0,6885	0,412833
LattenceGroup*SHF	0,08286	1	0,08286	0,6855	0,413848
Erreur	3,86824	32	0,12088		
SESSION	7,40525	4	1,85131	46,2049	0,000000
SESSION*LattenceGroup	0,21404	4	0,05351	1,3355	0,260316
SESSION*SHF	0,34614	4	0,08653	2,1597	0,077210
SESSION*LattenceGroup*SHF	0,45207	4	0,11302	2,8207	0,027754
Erreur	5,12864	128	0,04007		
MIN	0,93811	1	0,93811	64,1235	0,000000
MIN*LattenceGroup	0,00278	1	0,00278	0,1900	0,665821
MIN*SHF	0,01683	1	0,01683	1,1505	0,291461
MIN*LattenceGroup*SHF	0,00055	1	0,00055	0,0377	0,847233
Erreur	0,46815	32	0,01463		
SESSION*MIN	0,28399	4	0,07100	4,1809	0,003243
SESSION*MIN*LattenceGroup	0,03097	4	0,00774	0,4560	0,767856
SESSION*MIN*SHF	0,06143	4	0,01536	0,9044	0,463535
SESSION*MIN*LattenceGroup*SHF	0,04127	4	0,01032	0,6076	0,657853
Erreur	2,17359	128	0,01698		

2) CHAPITRE 7 : EXPERIMENTATIONS CHE L'HUMAIN : IDENTIFICATION DE MARQUEURS DE LA RECHUTE PSYCHOTRAUMATIQUE

a. ETUDE 3

Annexe 32. Synthèse des résultats des ANOVA réalisées par groupe sur les pourcentages d'erreur. * : p<.05 ; ** : p<.01 ; *** : p<.001.

Erreur (%)	SSX (n = 21)	PTSS (n = 26)	SANX (n = 28)	PTSS+SANX (n = 55)
Effet principal CONDITION	F(1, 20) = 14,13 **	ns	ns	ns
Effet principal TYPE DE MOT	F (2, 40) = 11,87 ***	F (2, 48) = 34,32 ***	F (2, 54) = 26,95 ***	F (2,108) = 16,81 ***
Interaction C x T	F (2, 40) = 5,75 ***	F (2, 48) = 4,84 *	F (2, 54) = 4,14 *	ns

Annexe 33. Synthèse de tous les effets des facteurs Type de mot et condition sur le pourcentage d'erreur pour le groupe SSX.

SSX (%Err)	SC	Degré de Liberté	MC	F	*p*
Ord.Orig.	19,841	1	19,841	46,729	0,000
Erreur	8,492	20	0,425		
type de mot (1)	7,635	2	3,817	11,717	0,000
Erreur	13,032	40	0,326		
Condition (2)	0,508	1	0,508	1,565	0,225
Erreur	6,492	20	0,325		
1*2	7,349	2	3,675	11,619	0,000
Erreur	12,651	40	0,316		

Annexes

Annexe 34.

Annexe 35. Synthèse des résultats des ANOVA réalisées par groupe sur les temps de réponse. * : p<.05 ; ** : p<.01 ; *** : p<.001.

TR (ms)	**SSX (n = 21)**	**PTSS (n = 26)**	**SANX (n = 28)**	**PTSS+SANX (n = 55)**
Effet principal CONDITION	ns	ns	F (1,24) = 4,55 *	F (1, 54) = 5,47 *
Effet principal TYPE DE MOT	ns	ns	F (2, 48) = 4,47 *	ns
Interaction C x T	F(2, 40) = 4,51 *	F(2, 54) = 5,29 **	F(2, 48) = 6,59 ***	ns

Annexes

Annexe 36. Formulaire de consentement éclairé pour l'étude 4.

Formulaire de Consentement éclairé

« Risque de rechute de syndrome de stress post-traumatique : relations entre marqueurs cliniques, neuropsychologiques, et déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée»

Promoteur de l'étude : CHU de Nice - Département de la Recherche Clinique - 4, avenue Reine Victoria - BP 1179 - 06003 Nice Cedex1 - Tel: 04 92 03 43 94 - Fax: 04 92 03 40 75

Investigateur principal : Dr. Michel BENOIT
Clinique de Psychiatrie et de Psychologie Médicale
CHU Pasteur - Pavillon M
30 avenue de la Voie Romaine
Tel: 04 92 03 77 53

N° ID-RCB : 2011-A00547-34

Je soussigné(e) ----------
Né(e) le -----/------/---------
demeurant à (adresse complète)----------

---

déclare avoir compris le but et les modalités de l'étude intitulée "Effets du traitement du stress post-traumatique sur le déficit de rappel de l'extinction de la peur conditionnée" qui m'ont été pleinement expliqués par Docteur Benoit.

Les informations relatives au principe de l'étude, et son intérêt m'ont bien été communiquées dans la Note d'information (Version 1 du 07/06/2010). J'ai eu la possibilité de l'étudier attentivement. Des réponses ont été apportées à toutes mes questions. J'ai disposé d'un délai de réflexion avant de prendre ma décision.

J'accepte de participer volontairement à cette étude pour une durée évaluée **à 10 mois**. Il m'a bien été précisé que je pouvais refuser d'y participer et que dans le cas d'une participation à celle-ci, je pouvais revenir sur ma décision à tout moment. On m'a expliqué également que j'ai la possibilité de contacter l'un des investigateurs de l'étude *(Dr Benoit - Tél. : 04 92 03 77 53)* pour poser des questions à tout moment avant et en cours d'étude.

J'ai reçu toutes les réponses à mes questions et bénéficierai d'un délai de réflexion si je le souhaite.

J'ai bien noté que le CHU de Nice, promoteur de l'étude, peut arrêter à tout moment ma participation à l'étude s'il le juge nécessaire.

J'atteste être affilié ou bénéficiaire d'un régime français de sécurité sociale.

J'ai été informé(e) de la nature du projet de recherche et de ses buts conformément à la Déclaration d'Helsinki (1964), modifiée à Tokyo (1975), Venise (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996) et Edimbourg (2000).

J'ai bien compris les bénéfices et les risques éventuels liés à cette étude. J'ai reçu toutes les réponses souhaitées à mes questions.

Paraphe du patient :

Annexes

J'ai bien noté que cette étude est réalisée conformément à la Loi de Santé Publique 2004-806 du 9 août 2004, relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales et conformément aux bonnes pratiques cliniques et que cette recherche a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Nice le 03/08/2011.

J'ai bien noté que les données me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par Dr Benoit et éventuellement un représentant des Autorités de Santé.

J'ai été informé(e) conformément à la Loi Informatique et Liberté n°2004-801 du 6/08/2004 que certaines données à caractère personnel me concernant feront, pour cette étude, l'objet d'un traitement informatisé et que cette étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Liberté.

J'ai été informé(e) :

- de la nature des informations transmises (âge, sexe, traitements médicaux…),
- de la finalité du traitement des données.
- que, pour cette étude, le promoteur a souscrit une assurance en responsabilité Civile auprès de la SHAM, sous le numéro de contrat 131215, conformément à l'article L-1122-1 du Code de la Santé Publique.
- que, conformément à l'article 1121-11 du Code de la Santé Publique un examen préalable ainsi que l'affiliation à un régime de Sécurité Sociale sont obligatoires.
- que certaines données nominatives me concernant feront l'objet d'un traitement informatisé dans le respect du secret médical.
- de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données nominatives me concernant.
- que toutes les données resteront confidentielles.
- que, conformément à la loi du 09 août 2004, à la fin de l'étude je peux demander à l'investigateur une synthèse des résultats globaux de la recherche. Il m'a été garanti que toute information nouvelle survenant en cours d'essai me sera transmise.
- de mon droit d'accès et de rectification à ces données directement ou indirectement par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix désigné à cet effet
- de mon droit d'obtenir les résultats globaux de la recherche si je le demande

Le -	Le -
NOM de l'intéressé	NOM de l'investigateur
Signature de l'intéressé(e) précédée de la mention "lu et approuvé"	Signature du médecin précédée de la mention "lu et approuvé"

NB : fait en deux exemplaires dont un remis au patient.

Paraphe du patient :

Annexes

Annexe 37. Critères d'inclusion et d'exclusion pour l'étude 4.

Critères d'inclusion Généraux

- Langue maternelle française
- Age : 18-50 ans
- Signature du formulaire d'Information et du formulaire de consentement éclairé
- Les sujets doivent être affiliés au régime de Sécurité Sociale.
- Diagnostic au MINI

Critères d'inclusion Spécifiques : Pour les patients ESPT et en rémission,

- diagnostic à la CAPS

Critères de non inclusion :

- Dysthymie selon les critères du DSM IV
- Abus de et/ou dépendance à substance psychoactive (alcool, drogues, psychotropes)
- Psychose aiguë ou chronique
- Trouble patent de la personnalité
- Antécédents cardiaques ou neurologiques
- Sujet ayant participé à une recherche biomédicale dans les trois mois précédant l'inclusion
- Incapacité à comprendre le protocole d'étude, ses risques et effets latéraux, ou de donner un consentement
- Sujet ayant des antécédents de comitialité
- Femmes enceintes et allaitantes
- Personnes sous tutelle et curatelle
- Personnes protégées par la loi
- Personnes privées de liberté.

Critères d'exclusion (ou critères de sortie d'étude) :

- Sujet retirant son consentement éclairé
- Sur décision du promoteur ou de l'investigateur
- Sujet pour lesquels le test d'apprentissage associatif n'a pas fonctionné (selon les données objectives et subjectives).

Annexe 38. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les RED pour le CS- à celles pour le CS+, à la fin du conditionnement.

CC (√µS)	FC-fin			
	Valid N	T	Z	p
CSm_02RA & CSp_02RA	12	3	0,000	1,000
CSm_05GI & Csp_05GI	12	0	2,666	0,008
CSm_06GY & CSp_06GY	12	0	2,521	0,012
CSm_09PC & CSp_09PC	12	0	3,059	0,002
CSm_11SJ & CSp_11SJ	12	1	2,845	0,004
CSm_12CS & CSp_12CS	12	0	2,366	0,018
CSm_18PJ & CSp_18PJ	12	0	2,666	0,008
CSm_21PN & CSp_21PN	12	2	2,599	0,009
CSm_22CS & CSp_22CS	12	0	3,059	0,002
CSm_26CC & CSp_26CC	12	0	2,934	0,003
CSm_03BJ & CSp_03BJ	12	0		
CSm_10GM & CSp_10GM	12	0	2,666	0,008
CSm_17CA & CSp_17CA	12	3	2,824	0,005
CSm_25CJ & CSp_25CJ	12	0	2,803	0,005
CSm_3002 & CSp_3002	12	14	1,066	0,286
CSm_3005 & CSp_3005	12	0	2,934	0,003
CSm_3006 & CSp_3006	12	0	2,666	0,008
CSm_3010 & CSp_3010	12	18	1,378	0,168
CSm_07SS & CSp_07SS	12	1	2,981	0,003
CSm_27LS & CSp_27LS	12	0	2,934	0,003
CSm_13MB_ & CSp_13MB	12	0	3,059	0,002
CSm_14CM & CSp_14CM	12	0	2,666	0,008
CSm_15MM & CSp_15MM	12	0	1,826	0,068
CSm_16OG & CSp_16OG	12	3	2,824	0,005
CSm_2002 & CSp_2002	12	22	0,561	0,575
CSm_23CJ & CSp_23CJ	12	7	2,510	0,012
CSm_24Pc & CSp_24PC	12	1	2,845	0,004
CSm_3001 & CSp_3001	12	8	2,432	0,015
CSm_3004 & CSp_3004	12	4	2,446	0,014
CSm_3007 & CSp_3007	12	3	2,170	0,030
CSm_3008 & CSp_3008	12	0	2,521	0,012
CSm_3009 & CSp_3009	12	0	2,934	0,003

Annexes

Annexe 39. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les attentes pour le CS- à celles pour le CS+, à la fin du conditionnement.

Attente	FC-fin			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+	12	0	2,666	0,008
05GI_CS- & 05GI_CS+	12	0	2,201	0,028
06GY_CS- & 06GY_CS+	11	0	2,666	0,008
09PC_CS- & 09PC_CS+	12	0	2,666	0,008
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	12	0	1,604	0,109
12CS_CS- & 12CS_CS+	12	4	1,690	0,091
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	12	0	2,521	0,012
21PN_CS- & 21PN_CS+	12	0	2,666	0,008
22SM_CS- & 22SM_CS+	12	0	2,023	0,043
26CC_CS- & 26CC_CS+	12	0	3,059	0,002
3002_CS- & 3002_CS+	12	3	1,214	0,225
3005_CS- & 3005_CS+	11	0	2,666	0,008
3006_CS- & 3006_CS+	12	0	2,366	0,018
3010_CS- & 3010_CS+	12	5	1,890	0,059
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	12	0	2,803	0,005
10GM_CS- & 10GM_CS+	12	0	1,826	0,068
17CA_CS- & 17CA_CS+	12	3	1,214	0,225
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	12	0	2,803	0,005
07SS_CS- & 07SS_CS+	12	0	2,934	0,003
27LS_CS- & 27LS_CS+	12	0	2,023	0,043
2002_CS- & 2002_CS+	12	9	1,26025	0,20758
3001_CS- & 3001_CS+	12	7	0,7338	0,46307
3004_CS- & 3004_CS+	12	0	2,66557	0,00769
3007_CS- & 3007_CS+	12	0	2,2014	0,02771
3008_CS- & 3008_CS+	12	0	2,2014	0,02771
3009_CS- & 3009_CS+	12	0	2,0226	0,04312
13MB_CS- & 13MB_CS+	12	0	2,36643	0,01796
14CM_CS- & 14CM_CS+	12	4	1,69031	0,09097
15MM_CS- & 15MM_CS+	12	0	2,80306	0,00506
16OG_CS- & 16OG_CS+	12	0	2,80306	0,00506
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	12	0	2,0226	0,04312
24PC_CS- & 24PC_CS+	12	6	0,40452	0,68583

Annexes

Annexe 40. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant la variation de rythme cardiaque pour le CS- à celles pour le CS+, à la fin du conditionnement.

BPM	FC-fin			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+	12	0	3,059	0,002
05GI_CS- & 05GI_CS+	12	38	0,078	0,937
06GY_CS- & 06GY_CS+	12	24	1,177	0,239
09PC_CS- & 09PC_CS+	12	19	1,569	0,117
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	12	35	0,314	0,754
12CS_CS- & 12CS_CS+	12	18	1,647	0,099
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	12	38	0,078	0,937
21PN_CS- & 21PN_CS+	12	27	0,941	0,347
22SM_CS- & 22SM_CS+	12	38	0,078	0,937
26CC_CS- & 26CC_CS+	12	25	1,098	0,272
3002_CS- & 3002_CS+	12	34	0,392	0,695
3005_CS- & 3005_CS+	12	9	2,353	0,019
3006_CS- & 3006_CS+	12	21	1,412	0,158
3010_CS- & 3010_CS+	12	20	1,490	0,136
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	12	29	0,784	0,433
10GM_CS- & 10GM_CS+	12	23	1,255	0,209
17CA_CS- & 17CA_CS+	12	15	1,883	0,060
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	12	35	0,314	0,754
07SS_CS- & 07SS_CS+	12	28	0,863	0,388
27LS_CS- & 27LS_CS+	12	29	0,784	0,433
2002_CS- & 2002_CS+	12	39	0,000	1,000
3001_CS- & 3001_CS+	12	20	1,490	0,136
3004_CS- & 3004_CS+	12	38	0,078	0,937
3007_CS- & 3007_CS+	12	36	0,235	0,814
3008_CS- & 3008_CS+	12	37	0,157	0,875
3009_CS- & 3009_CS+	12	18	1,647	0,099
13MB_CS- & 13MB_CS+	12	28	0,863	0,388
14CM_CS- & 14CM_CS+	12	25	1,098	0,272
15MM_CS- & 15MM_CS+	12	31	0,628	0,530
16OG_CS- & 16OG_CS+	12	26	1,020	0,308
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	12	21	1,412	0,158
24PC_CS- & 24PC_CS+	12	28	0,863	0,388

Annexes

Annexe 41. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les Temps de réponse pour le CS- à celles pour le CS+, à la fin du conditionnement.

TR (ms)	FC-fin			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+	12	0	3,059	0,002
05GI_CS- & 05GI_CS+	12	38	0,078	0,937
06GY_CS- & 06GY_CS+	12	24	1,177	0,239
09PC_CS- & 09PC_CS+	12	19	1,569	0,117
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	12	35	0,314	0,754
12CS_CS- & 12CS_CS+	12	18	1,647	0,099
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	12	38	0,078	0,937
21PN_CS- & 21PN_CS+	12	27	0,941	0,347
22SM_CS- & 22SM_CS+	12	38	0,078	0,937
26CC_CS- & 26CC_CS+	12	25	1,098	0,272
3002_CS- & 3002_CS+	12	33	0,471	0,638
3005_CS- & 3005_CS+	11	15	1,600	0,110
3006_CS- & 3006_CS+	12	6	2,589	0,010
3010_CS- & 3010_CS+	12	23	1,255	0,209
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	12	31	0,628	0,530
10GM_CS- & 10GM_CS+	12	35	0,314	0,754
17CA_CS- & 17CA_CS+	12	33	0,471	0,638
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	12	13	2,040	0,041
07SS_CS- & 07SS_CS+	12	31	0,628	0,530
27LS_CS- & 27LS_CS+	12	22	1,334	0,182
2002_CS- & 2002_CS+	12	21	1,412	0,158
3001_CS- & 3001_CS+	12	36	0,235	0,814
3004_CS- & 3004_CS+	12	30	0,706	0,480
3007_CS- & 3007_CS+	12	19	1,569	0,117
3008_CS- & 3008_CS+	12	11	2,197	0,028
3009_CS- & 3009_CS+	12	13	2,040	0,041
13MB_CS- & 13MB_CS+	12	4	2,746	0,006
14CM_CS- & 14CM_CS+	12	33	0,471	0,638
15MM_CS- & 15MM_CS+	12	6	2,589	0,010
16OG_CS- & 16OG_CS+	12	7	2,510	0,012
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	12	24	1,177	0,239
24PC_CS- & 24PC_CS+	12	16	1,804	0,071

Annexes

Annexe 42. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les RED pour le CS- à celles pour le CS+, à la fin de la session d'extinction.

CC (√µS)	**FE-fin**			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+	12	4	0,365	0,715
05GI_CS- & 05GI_CS+	12	0		
06GY_CS- & 06GY_CS+	12	0	2,023	0,043
09PC_CS- & 09PC_CS+	12	0		
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	12	9	1,659	0,097
12CS_CS- & 12CS_CS+	12	12	0,840	0,401
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	12	0		
21PN_CS- & 21PN_CS+	12	4	0,365	0,715
22SM_CS- & 22SM_CS+	12	0		
26CC_CS- & 26CC_CS+	12	7	1,610	0,107
3002_CS- & 3002_CS+	12	0		
3005_CS- & 3005_CS+	12	12	0,910	0,363
3006_CS- & 3006_CS+	12	6	0,943	0,345
3010_CS- & 3010_CS+	12	0	2,023	0,043
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	12	0		
10GM_CS- & 10GM_CS+	12	12	2,118	0,034
17CA_CS- & 17CA_CS+	12	28	0,863	0,388
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	12	17	0,652	0,515
07SS_CS- & 07SS_CS+	12	10	2,275	0,023
27LS_CS- & 27LS_CS+	12	16	0,280	0,779
2002_CS- & 2002_CS+	12	15	0,420	0,674
3001_CS- & 3001_CS+	12	5	1,890	0,059
3004_CS- & 3004_CS+	12	5	2,132	0,033
3007_CS- & 3007_CS+	12	0	1,604	0,109
3008_CS- & 3008_CS+	12	1	2,547	0,011
3009_CS- & 3009_CS+	12	2	0,535	0,593
13MB_CS- & 13MB_CS+	12	0	2,201	0,028
14CM_CS- & 14CM_CS+	12	8	0,629	0,529
15MM_CS- & 15MM_CS+	12	10	0,761	0,447
16OG_CS- & 16OG_CS+	12	8	0,524	0,600
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	12	13	0,169	0,866
24PC_CS- & 24PC_CS+	12	3	0,267	0,789

Annexe 43. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les attentes pour le CS- à celles pour le CS+, à la fin de la session d'extinction.

Attente	FE-fin			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+		0		
05GI_CS- & 05GI_CS+	12	0		
06GY_CS- & 06GY_CS+	12	0		
09PC_CS- & 09PC_CS+	12	0		
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	12	0		
12CS_CS- & 12CS_CS+	11	0		
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	12	0	2,934	0,003
21PN_CS- & 21PN_CS+	12	0		
22SM_CS- & 22SM_CS+	12	0		
26CC_CS- & 26CC_CS+	12	0		
3002_CS- & 3002_CS+	12	0		
3005_CS- & 3005_CS+	11	0		
3006_CS- & 3006_CS+	12	0		
3010_CS- & 3010_CS+	12	0		
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	12	0		
10GM_CS- & 10GM_CS+	12	0	2,023	0,043
17CA_CS- & 17CA_CS+	12	0		
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	12	0		
07SS_CS- & 07SS_CS+	10	0		
27LS_CS- & 27LS_CS+	12	2	0,535	0,593
2002_CS- & 2002_CS+	12	0		
3001_CS- & 3001_CS+	12	0		
3004_CS- & 3004_CS+	12	0		
3007_CS- & 3007_CS+	12	0		
3008_CS- & 3008_CS+	12	0	2,666	0,008
3009_CS- & 3009_CS+	12	0		
13MB_CS- & 13MB_CS+	12	0		
14CM_CS- & 14CM_CS+	12	0		
15MM_CS- & 15MM_CS+	12	0		
16OG_CS- & 16OG_CS+	12	0		
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	12	2	0,535	0,593
24PC_CS- & 24PC_CS+	11	0		

Annexes

Annexe 44. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les variations du rythme cardiaque pour le CS- à celles pour le CS+, à la fin de la session d'extinction.

BPM	FE-fin			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+	12	38	0,078	0,937
05GI_CS- & 05GI_CS+	12	34	0,392	0,695
06GY_CS- & 06GY_CS+	12	36	0,235	0,814
09PC_CS- & 09PC_CS+	12	14	1,961	0,050
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	12	37	0,157	0,875
12CS_CS- & 12CS_CS+	12	25	1,098	0,272
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	12	35	0,314	0,754
21PN_CS- & 21PN_CS+	12	26	1,020	0,308
22SM_CS- & 22SM_CS+	12	28	0,863	0,388
26CC_CS- & 26CC_CS+	12	37	0,157	0,875
3002_CS- & 3002_CS+	12	15	1,883	0,060
3005_CS- & 3005_CS+	12	19	1,569	0,117
3006_CS- & 3006_CS+	12	19	1,569	0,117
3010_CS- & 3010_CS+	12	19	1,569	0,117
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	12	30	0,706	0,480
10GM_CS- & 10GM_CS+	12	38	0,078	0,937
17CA_CS- & 17CA_CS+	12	37	0,157	0,875
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	12	24	1,177	0,239
07SS_CS- & 07SS_CS+	12	32	0,549	0,583
27LS_CS- & 27LS_CS+	12	35	0,314	0,754
2002_CS- & 2002_CS+	12	39	0,000	1,000
3001_CS- & 3001_CS+	12	26	1,020	0,308
3004_CS- & 3004_CS+	12	29	0,784	0,433
3007_CS- & 3007_CS+	12	20	1,490	0,136
3008_CS- & 3008_CS+	12	19	1,569	0,117
3009_CS- & 3009_CS+	12	16	1,804	0,071
13MB_CS- & 13MB_CS+	12	33	0,471	0,638
14CM_CS- & 14CM_CS+	12	18	1,647	0,099
15MM_CS- & 15MM_CS+	12	29	0,784	0,433
16OG_CS- & 16OG_CS+	12	29	0,784	0,433
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	12	29	0,784	0,433
24PC_CS- & 24PC_CS+	12	35	0,314	0,754

Annexes

Annexe 45. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les TR (ms) pour le CS- à celles pour le CS+, à la fin de la session d'extinction.

TR (ms)	FE-fin			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+	12	38	0,078	0,937
05GI_CS- & 05GI_CS+	12	34	0,392	0,695
06GY_CS- & 06GY_CS+	12	36	0,235	0,814
09PC_CS- & 09PC_CS+	12	14	1,961	0,050
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	12	37	0,157	0,875
12CS_CS- & 12CS_CS+	12	25	1,098	0,272
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	12	35	0,314	0,754
21PN_CS- & 21PN_CS+	12	26	1,020	0,308
22SM_CS- & 22SM_CS+	12	28	0,863	0,388
26CC_CS- & 26CC_CS+	12	37	0,157	0,875
3002_CS- & 3002_CS+	12	6	2,589	0,010
3005_CS- & 3005_CS+	11	31	0,178	0,859
3006_CS- & 3006_CS+	12	18	1,647	0,099
3010_CS- & 3010_CS+	12	19	1,569	0,117
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	12	34	0,392	0,695
10GM_CS- & 10GM_CS+	12	6	2,589	0,010
17CA_CS- & 17CA_CS+	12	26	1,020	0,308
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	12	30	0,706	0,480
07SS_CS- & 07SS_CS+	11	4	2,578	0,010
27LS_CS- & 27LS_CS+	12	26	1,020	0,308
2002_CS- & 2002_CS+	12	37	0,157	0,875
3001_CS- & 3001_CS+	12	34	0,392	0,695
3004_CS- & 3004_CS+	12	29	0,784	0,433
3007_CS- & 3007_CS+	12	27	0,981	0,327
3008_CS- & 3008_CS+	12	8	2,432	0,015
3009_CS- & 3009_CS+	12	38	0,078	0,937
13MB_CS- & 13MB_CS+	12	38	0,078	0,937
14CM_CS- & 14CM_CS+	12	37	0,157	0,875
15MM_CS- & 15MM_CS+	12	37	0,157	0,875
16OG_CS- & 16OG_CS+	12	13	2,040	0,041
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	12	36	0,235	0,814
24PC_CS- & 24PC_CS+	11	21	1,067	0,286

Annexe 46. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les RED pour le CS- à celles pour le CS+, pendant la phase d'entrainement.

CC (√µS)	**Entrainement**			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+	6	5	0,674	0,500
05GI_CS- & 05GI_CS+	6	7	0,135	0,893
06GY_CS- & 06GY_CS+	6	0		
09PC_CS- & 09PC_CS+	6	7	0,135	0,893
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	6	3	1,214	0,225
12CS_CS- & 12CS_CS+	6	3	0,000	1,000
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	6	3	0,000	1,000
21PN_CS- & 21PN_CS+	6	0		
22SM_CS- & 22SM_CS+	6	0		
26CC_CS- & 26CC_CS+	6	4	0,944	0,345
3002_CS- & 3002_CS+	6	2	0,535	0,593
3005_CS- & 3005_CS+	6	3	0,000	1,000
3006_CS- & 3006_CS+	6	5	0,674	0,500
3010_CS- & 3010_CS+	6	4	0,365	0,715
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	6	6,5	0,270	0,787
10GM_CS- & 10GM_CS+	6	0		
17CA_CS- & 17CA_CS+	6	0	2,201	0,028
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	6	2	1,782	0,075
07SS_CS- & 07SS_CS+	6	7	0,135	0,893
27LS_CS- & 27LS_CS+	6	9	0,314	0,753
2002_CS- & 2002_CS+	6	0		
3001_CS- & 3001_CS+	6	4	0,944	0,345
3004_CS- & 3004_CS+	6	0		
3007_CS- & 3007_CS+	6	0		
3008_CS- & 3008_CS+	6	6	0,405	0,686
3009_CS- & 3009_CS+	6	3	0,730	0,465
13MB_CS- & 13MB_CS+	6	2,5	0,267	0,789
14CM_CS- & 14CM_CS+	6	0		
15MM_CS- & 15MM_CS+	6	8	0,524	0,600
16OG_CS- & 16OG_CS+	6	2,5	1,348	0,178
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	6	9	0,314	0,753
24PC_CS- & 24PC_CS+	6	0		

Annexes

Annexe 47. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les variations de rythme cardiaque pour le CS- à celles pour le CS+, pendant la phase d'entrainement.

BPM	**Entrainement**			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+	6	10	0,105	0,917
05GI_CS- & 05GI_CS+	6	10	0,105	0,917
06GY_CS- & 06GY_CS+	6	6	0,943	0,345
09PC_CS- & 09PC_CS+	6	2	1,782	0,075
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	6	5	1,153	0,249
12CS_CS- & 12CS_CS+	6	10	0,105	0,917
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	6	6	0,943	0,345
21PN_CS- & 21PN_CS+	6	10	0,105	0,917
22SM_CS- & 22SM_CS+	6	10	0,105	0,917
26CC_CS- & 26CC_CS+	6	3	1,572	0,116
3002_CS- & 3002_CS+	6	3	1,572	0,116
3005_CS- & 3005_CS+	6	9	0,314	0,753
3006_CS- & 3006_CS+	6	10	0,105	0,917
3010_CS- & 3010_CS+	6	2	1,782	0,075
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	6	7	0,734	0,463
10GM_CS- & 10GM_CS+	6	9	0,314	0,753
17CA_CS- & 17CA_CS+	6	3	1,572	0,116
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	5	4	0,944	0,345
07SS_CS- & 07SS_CS+	6	7	0,734	0,463
27LS_CS- & 27LS_CS+	6	8	0,524	0,600
2002_CS- & 2002_CS+	6	9	0,314	0,753
3001_CS- & 3001_CS+	6	7	0,734	0,463
3004_CS- & 3004_CS+	6	3	1,572	0,116
3007_CS- & 3007_CS+	6	5	1,153	0,249
3008_CS- & 3008_CS+	6	10	0,105	0,917
3009_CS- & 3009_CS+	6	7	0,734	0,463
13MB_CS- & 13MB_CS+	6	8	0,524	0,600
14CM_CS- & 14CM_CS+	6	8	0,524	0,600
15MM_CS- & 15MM_CS+	6	10	0,105	0,917
16OG_CS- & 16OG_CS+	6	5	1,153	0,249
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	6	5	1,153	0,249
24PC_CS- & 24PC_CS+	6	4	1,363	0,173

Annexes

Annexe 48. Tableau de synthèse des analyses non paramétriques de Wilcoxon, comparant les temps de réponse pour le CS- à celles pour le CS+, pendant la phase d'entrainement.

TR (ms)	Entrainement			
	Valid N	T	Z	p
02RA_CS- & 02RA_CS+	6	10	0,105	0,917
05GI_CS- & 05GI_CS+	6	0	2,201	0,028
06GY_CS- & 06GY_CS+	6	9	0,314	0,753
09PC_CS- & 09PC_CS+	6	0	2,201	0,028
11SJ_CS- & 11SJ_CS+	6	8	0,524	0,600
12CS_CS- & 12CS_CS+	6	2	1,782	0,075
18PJ_CS- & 18PJ_CS+	6	6	0,943	0,345
21PN_CS- & 21PN_CS+	6	6	0,943	0,345
22SM_CS- & 22SM_CS+	6	3	1,572	0,116
26CC_CS- & 26CC_CS+	6	9	0,314	0,753
3002_CS- & 3002_CS+	6	4	1,363	0,173
3005_CS- & 3005_CS+	4	5	0,000	1,000
3006_CS- & 3006_CS+	6	4	1,363	0,173
3010_CS- & 3010_CS+	5	7	0,135	0,893
03BJ_CS- & 03BJ_CS+	6	7	0,734	0,463
10GM_CS- & 10GM_CS+	6	9	0,314	0,753
17CA_CS- & 17CA_CS+	6	3	1,572	0,116
25CJ_CS- & 25CJ_CS+	6	10	0,105	0,917
07SS_CS- & 07SS_CS+	6	10	0,105	0,917
27LS_CS- & 27LS_CS+	6	5	1,153	0,249
2002_CS- & 2002_CS+	6	10	0,105	0,917
3001_CS- & 3001_CS+	6	1	1,992	0,046
3004_CS- & 3004_CS+	6	10	0,210	0,834
3007_CS- & 3007_CS+	5	3	1,214	0,225
3008_CS- & 3008_CS+	6	9	0,314	0,753
3009_CS- & 3009_CS+	6	7	0,734	0,463
13MB_CS- & 13MB_CS+	6	10	0,105	0,917
14CM_CS- & 14CM_CS+	6	9	0,314	0,753
15MM_CS- & 15MM_CS+	6	9	0,314	0,753
16OG_CS- & 16OG_CS+	6	6	0,943	0,345
23CJ_CS- & 23CJ_CS+	6	7	0,734	0,463
24PC_CS- & 24PC_CS+	6	10	0,105	0,917

Annexes

Annexe 49. Tableau de synthèse des comparaisons multiples pour la variable dépendante 6 : Nombre de symptômes à l'EDT. Kruskal-Wallis test: H (2, N= 30) =22,23606 p <.001. Le seuil de significativité est défini avec p<.05 (rouge).

Nb Sx	ESPT	SEET	EET
ESPT	-	3,987	3,455
SEET	3,987	-	0,902
EET	3,455	0,902	-

Annexe 50. Tableau de synthèse des comparaisons multiples pour la variable dépendante 7 : Sévérité des symptômes à l'EDT. Kruskal-Wallis test: H (2, N= 30) =23,62794 p <.001. Le seuil de significativité est défini avec p<.05 (rouge).

Sévérité des Sx	ESPT	SEET	EET
ESPT	-	4,071	3,626
SEET	4,071	-	0,83
EET	3,626	0,83	-

Annexe 51. Tableau de synthèse des comparaisons multiples pour la variable dépendante 8 : score à l'échelle de dépression de Beck. Kruskal-Wallis test: H (2, N= 30) =6,996044 p =,030. Le seuil de significativité est défini avec p<.05 (rouge).

BDI	ESPT	SEET	EET
ESPT	-	2,173	2,341
SEET	2,173	-	0,062
EET	2,341	0,062	-

Annexes

Annexe 52. Tableau de synthèse des corrélations pour l'expérience 4.1 : VD cliniques et conductance cutanée. Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	FEfin_rCC_CS-	Rappeldebut_rCC_CS-	Rappelfin_rCC_CS-	FEfin_rCC_CS+	Rappeldebut_rCC_CS+	Rappelfin_rCC_CS+
Age VD2	-,2729 p=,177	-,1513 p=,461	-,1475 p=,472	-,3178 p=,114	-,2704 p=,182	-,2117 p=,299
Niveau d'éducation VD3	-,1171 p=,569	,0718 p=,727	-,1782 p=,384	-,3453 p=,084	-,2012 p=,324	-,0148 p=,943
STAI ETAT 1 VD4	-,2956 p=,143	-,2965 p=,141	-,1109 p=,590	-,0942 p=,647	-,2392 p=,239	-,2105 p=,302
STAI ETAT 2 VD4	-,1407 p=,493	-,2351 p=,248	,0642 p=,756	,0375 p=,856	-,2623 p=,196	-,1066 p=,604
STAI TRAIT VD5	-,2611 p=,198	-,2836 p=,160	-,2144 p=,293	-,1015 p=,622	-,3436 p=,086	-,2157 p=,290
Critères rencontrés VD6	-,5607 p=,003	-,4070 p=,039	-,2653 p=,190	-,4701 p=,015	-,4151 p=,035	-,3473 p=,082
NB Sx VD7	-,5001 p=,009	-,3307 p=,099	-,1776 p=,386	-,4093 p=,038	-,3862 p=,051	-,3131 p=,119
Severité Sx VD8	-,4889 p=,011	-,3067 p=,128	-,1994 p=,329	-,4180 p=,034	-,3811 p=,055	-,3382 p=,091
BDI VD9	-,2385 p=,241	-,4144 p=,035	-,3803 p=,055	-,1136 p=,580	-,3992 p=,043	-,3783 p=,057

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations pour l'expérience 4.1 : VD cliniques et conductance cutanée (suite 1). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	ELI	ERI
Age VD2	,1516 p=,460	,0216 p=,917
Niveau d'éducation VD3	,2825 p=,162	-,0651 p=,752
STAI ETAT 1 VD4	,0179 p=,931	,3770 p=,058
STAI ETAT 2 VD4	-,1005 p=,625	,2494 p=,219
STAI TRAIT VD5	,0928 p=,652	,4445 p=,023
Critères rencontrés VD6	,3271 p=,103	,1287 p=,531
NB Sx VD7	,2850 p=,158	,1286 p=,531
Severité Sx VD8	,3308 p=,099	,1793 p=,381
BDI VD9	,0717 p=,728	,3681 p=,064
CAPS_score total	,4463 p=,196	,1609 p=,657
CAPS_reviv =B	,6119 p=,060	,1420 p=,696
CAPS_B-freq	,4282 p=,217	-,0926 p=,799
CAPS_B-intensité	,4911 p=,149	,3498 p=,322
CAPS_Evit-Emouss = C	,2945 p=,409	-,1237 p=,734
CAPS_C-freq	,1773 p=,624	-,2260 p=,530
CAPS_C-intensité	,3509 p=,320	-,0223 p=,951
CAPS_hyper-éveil = D	-,0495 p=,892	,2780 p=,437
CAPS_D-freq	,1135 p=,755	,1613 p=,656
CAPS_D-intensité	-,1918 p=,595	,3544 p=,315

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations pour l'expérience 4.1 : VD cliniques et conductance cutanée (suite 2). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	FEfin_rCC_CSm	Rappeldebut_rCC_CSm	Rappelfin_rCC_CSm	FEfin_rCC_CSp	Rappeldebut_rCC_CSp	Rappelfin_rCC_CSp	ELI_calcul_Milad	ERI_calcul_Milad
TMT-A	-,1888 p=,439	-,3624 p=,127	-,1920 p=,431	,0881 p=,720	-,1134 p=,644	-,0081 p=,974	-,2588 p=,285	,1335 p=,586
TMT-B	-,0203 p=,934	,1869 p=,444	,4148 p=,077	,1069 p=,663	,3827 p=,106	,4794 p=,038	-,1432 p=,559	-,1630 p=,505
TMT_B-A	,0052 p=,983	,2364 p=,330	,4479 p=,054	,0959 p=,696	,3999 p=,090	,4861 p=,035	-,1090 p=,657	-,1816 p=,457
Similitudes	,1866 p=,444	,1751 p=,473	-,3066 p=,202	,0768 p=,755	,0563 p=,819	-,1352 p=,581	,1493 p=,542	,2838 p=,239
Matrice	-,2397 p=,323	-,0670 p=,785	-,3565 p=,134	-,2745 p=,255	-,0369 p=,881	-,2601 p=,282	,3387 p=,156	,0124 p=,960
M2C-directmax	,3259 p=,173	,2398 p=,323	-,0729 p=,767	,3647 p=,125	,0744 p=,762	,0594 p=,809	-,1032 p=,674	,1595 p=,514
M2C-indirectmax	-,3672 p=,122	,0614 p=,803	-,2152 p=,376	-,2580 p=,286	,1446 p=,555	-,0055 p=,982	,2279 p=,348	-,1447 p=,554
directmax-indirectmax	-,1472 p=,547	,1354 p=,580	-,0792 p=,747	-,3943 p=,095	,3407 p=,153	-,1699 p=,487	,4743 p=,040	-,2830 p=,240
Mémoire de Chiffres	-,1106 p=,652	,2390 p=,324	-,1421 p=,562	,0014 p=,996	,1878 p=,441	,1174 p=,632	,0859 p=,727	-,0831 p=,735

Annexes

Annexe 53. Tableau de synthèse des corrélations pour l'expérience 4.1 : VD cliniques et pari « oui ». Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

pari "oui"	Age	Education	ETAT 1	ETAT 2	TRAIT	Critères rencontrés	NB Sx	Sévérité Sx	BDI
CSm_pari_FE-fin	,0809 p=,720	-,3374 p=,125	-,1235 p=,584	-,1748 p=,437	-,1839 p=,413	-,0691 p=,760	-,1733 p=,441	-,1901 p=,397	-,0847 p=,708
CSm_pari_RT-début	,4344 p=,043	-,1894 p=,399	-,0431 p=,849	,0497 p=,826	,1278 p=,571	,3371 p=,125	,3016 p=,172	,3250 p=,140	,1575 p=,484
CSm_pari_RT-fin	-,0939 p=,678	-,3374 p=,125	,3148 p=,154	,5136 p=,014	,3173 p=,150	,0576 p=,799	,0054 p=,981	-,0063 p=,978	,2646 p=,234
CSp_pari_FE-fin	,2935 p=,185	-,3093 p=,161	-,1906 p=,396	-,1195 p=,596	-,2981 p=,178	,0624 p=,783	-,0141 p=,951	,0841 p=,710	-,0417 p=,854
CSp_pari_RT-début	-,0976 p=,666	-,7404 p=,000	,0662 p=,770	,2083 p=,352	,0581 p=,797	,1924 p=,391	,0484 p=,831	-,1915 p=,393	,0263 p=,908
CSp_pari_RT-fin	-,1505 p=,504	-,4143 p=,055	,2085 p=,352	,4708 p=,027	,3531 p=,107	,3664 p=,093	,2778 p=,211	,0248 p=,913	,2941 p=,184

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations pour l'expérience 4.1 : VD cliniques et pari « oui » (suite 1). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

pari "oui"	CAPS_score total	CAPS_reviv =B	CAPS_B-freq	CAPS_B-int	CAPS_Evit-Emouss = C	CAPS_C-freq	CAPS_C-int	CAPS_hyper-éveil = D	CAPS_D-freq	CAPS_D-int
CSm_pari_FE-fin	-,3926 p=,296	,0764 p=,845	-,0852 p=,827	,2140 p=,580	-,2618 p=,496	-,3318 p=,383	-,1698 p=,662	-,5562 p=,120	-,6350 p=,066	-,4231 p=,256
CSm_pari_RT-début	,2424 p=,530	,7565 p=,018	,7430 p=,022	,3652 p=,334	-,1352 p=,729	-,0218 p=,956	-,2068 p=,593	-,1909 p=,623	-,0481 p=,902	-,3193 p=,402
CSm_pari_RT-fin	,0120 p=,976	-,3657 p=,333	-,2943 p=,442	-,2482 p=,520	-,0057 p=,988	,0948 p=,808	-,0849 p=,828	,4045 p=,280	,3175 p=,405	,4557 p=,218
CSp_pari_FE-fin	,1302 p=,738	,4369 p=,240	,4598 p=,213	,1770 p=,649	-,1052 p=,788	-,0726 p=,853	-,1165 p=,765	-,1018 p=,794	-,0842 p=,829	-,1102 p=,778
CSp_pari_RT-début	-,5277 p=,144	-,1374 p=,725	-,1366 p=,726	-,0645 p=,869	-,4773 p=,194	-,3943 p=,294	-,4775 p=,194	-,3765 p=,318	-,4936 p=,177	-,2211 p=,567
CSp_pari_RT-fin	-,4841 p=,187	-,3067 p=,422	-,2517 p=,514	-,2029 p=,601	-,4616 p=,211	-,4141 p=,268	-,4357 p=,241	-,1359 p=,727	-,2405 p=,533	-,0159 p=,968

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations pour l'expérience 4.1 : VD cliniques et pari « oui » (suite 2). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

pari "oui"	TMT-A	TMT-B	TMT_B-A	Similitudes	Matrice	M2C-directmax	M2C-indirectmax	directmax-indirectmax	Mémoire de Chiffres
CSm_pari_FE-fin	-,3176 p=,231	-,0651 p=,811	-,0147 p=,957	,1027 p=,705	,2462 p=,358	,1677 p=,535	-,1857 p=,491	,2166 p=,420	-,0772 p=,776
CSm_pari_RT-début	-,3278 p=,215	-,1746 p=,518	-,1177 p=,664	-,0280 p=,918	-,3412 p=,196	-,0343 p=,900	-,1152 p=,671	-,4786 p=,061	-,0657 p=,809
CSm_pari_RT-fin	,1544 p=,568	,1196 p=,659	,1034 p=,703	-,0467 p=,864	,1605 p=,553	-,1326 p=,624	-,3483 p=,186	-,0991 p=,715	-,3858 p=,140
CSp_pari_FE-fin	-,3484 p=,186	-,1423 p=,599	-,0838 p=,758	-,0463 p=,865	-,3395 p=,198	,0945 p=,728	-,1995 p=,459	-,4412 p=,087	-,0956 p=,725
CSp_pari_RT-début	,1148 p=,672	,4911 p=,053	,4965 p=,050	-,4601 p=,073	-,3670 p=,162	-,2691 p=,313	-,1006 p=,711	-,0797 p=,769	-,2083 p=,439
CSp_pari_RT-fin CSm_pari_FE-fin	,4180 p=,107	,7286 p=,001	,6911 p=,003	-,5969 p=,015	-,4344 p=,093	-,3976 p=,127	-,3081 p=,246	-,2220 p=,409	-,3840 p=,142

Annexe 54. Tableau de synthèse des corrélations pour l'expérience 4.1 : VD cliniques et temps de réponse. Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

TR	Age	education	ETAT 1	ETAT 2	TRAIT	critères rencontrés	NB Sx	Severité Sx	BDI
CSm_TR_FE-fin	,0143 p=,939	,0050 p=,979	-,1306 p=,484	,0422 p=,822	-,1508 p=,418	-,4266 p=,017	-,4009 p=,025	-,3264 p=,073	-,2925 p=,110
CSm_TR_rappel-début	,1676 p=,367	-,1020 p=,585	,2863 p=,118	,5217 p=,003	,1882 p=,311	-,1208 p=,517	-,0945 p=,613	,0070 p=,970	,1003 p=,591
CSm_TR_rappel-fin	,0421 p=,822	,0129 p=,945	,1630 p=,381	,4039 p=,024	,0672 p=,719	-,2173 p=,240	-,2410 p=,191	-,2404 p=,193	-,0003 p=,999
CSp_TR_FE-fin	,0623 p=,739	-,1315 p=,481	-,2290 p=,215	,0197 p=,916	-,2111 p=,254	-,3408 p=,061	-,3700 p=,040	-,3756 p=,037	-,3373 p=,064
CSp_TR_rappel-début	,0243 p=,897	-,2246 p=,224	,2069 p=,264	,3926 p=,029	,1599 p=,390	-,1991 p=,283	-,1927 p=,299	-,0725 p=,698	,0613 p=,743
CSp_TR_rappel-fin	,1019 p=,585	-,0566 p=,762	,2299 p=,213	,4361 p=,014	,1850 p=,319	-,2691 p=,143	-,3011 p=,100	-,2625 p=,154	-,0099 p=,958

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations pour l'expérience 4.1 : VD cliniques et temps de réponse (suite 1). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

TR	**CAPS_score total**	**CAPS_reviv =B**	**CAPS_B-freq**	**CAPS_B-intensité**	**CAPS_Evit-Emouss = C**	**CAPS_C-freq**	**CAPS_C-intensité**	**CAPS_hyper-éveil = D**	**CAPS_D-freq**	**CAPS_D-intensité**
CSm_TR_FE-fin	-,0362 p=,921	-,4449 p=,198	-,2393 p=,505	-,4455 p=,197	,2170 p=,547	,2349 p=,514	,1726 p=,634	,1362 p=,708	,2118 p=,557	,0532 p=,884
CSm_TR_rappel-début	,2605 p=,467	,0786 p=,829	,0314 p=,931	,0921 p=,800	,2025 p=,575	,2185 p=,544	,1615 p=,656	,1994 p=,581	,2676 p=,455	,1165 p=,749
CSm_TR_rappel-fin	-,1147 p=,752	-,1531 p=,673	-,1664 p=,646	-,0502 p=,891	-,0629 p=,863	-,0461 p=,899	-,0681 p=,852	-,0035 p=,992	,0007 p=,999	-,0069 p=,985
CSp_TR_FE-fin	-,4971 p=,144	-,5476 p=,101	-,2475 p=,490	-,6060 p=,063	-,2702 p=,450	-,2154 p=,550	-,2784 p=,436	-,1251 p=,731	-,1749 p=,629	-,0668 p=,855
CSp_TR_rappel-début	,2688 p=,453	,2418 p=,501	,1464 p=,686	,2221 p=,537	,1342 p=,712	,1555 p=,668	,0983 p=,787	,1294 p=,722	,1925 p=,594	,0586 p=,872
CSp_TR_rappel-fin	-,0470 p=,897	-,2286 p=,525	-,2244 p=,533	-,1044 p=,774	,0098 p=,979	,0632 p=,862	-,0357 p=,922	,1177 p=,746	,0890 p=,807	,1311 p=,718

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations pour l'expérience 4.1 : VD cliniques et temps de réponse (suite 2). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

TR	TMT-A	TMT-B	TMT_B-A	Similitudes	Matrice	M2C-directmax	M2C-indirectmax	directmax-indirectmax	Mémoire de Chiffres
CSm_TR_FE-fin	,0336 p=,885	-,0046 p=,984	-,0107 p=,963	,1799 p=,435	-,2915 p=,200	,1721 p=,456	-,4857 p=,026	-,0091 p=,969	-,2510 p=,272
CSm_TR_rappel-début	,2018 p=,380	-,0998 p=,667	-,1243 p=,591	-,0760 p=,744	-,1895 p=,411	-,0530 p=,820	-,2631 p=,249	-,2479 p=,279	-,2667 p=,242
CSm_TR_rappel-fin	,1271 p=,583	,0003 p=,999	-,0138 p=,953	,0497 p=,830	-,0428 p=,854	-,1512 p=,513	-,2590 p=,257	-,1543 p=,504	-,3032 p=,182
CSp_TR_FE-fin	,0193 p=,934	,3675 p=,101	,3654 p=,103	-,0786 p=,735	-,4780 p=,028	,1552 p=,502	-,5773 p=,006	-,1410 p=,542	-,3172 p=,161
CSp_TR_rappel-début	,0262 p=,910	-,1721 p=,456	-,1720 p=,456	,1207 p=,602	-,0508 p=,827	,0305 p=,896	-,2853 p=,210	-,1472 p=,524	-,2607 p=,254
CSp_TR_rappel-fin	,0938 p=,686	-,0243 p=,917	-,0337 p=,885	,1263 p=,585	-,0509 p=,827	-,0517 p=,824	-,2763 p=,225	-,1808 p=,433	-,2686 p=,239

Annexes

Annexe 55. Tableau de synthèse des corrélations du pourcentage d'erreur à la tâche de RVDL pour l'expérience 4.2. Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	Age	education	ETAT 3	TRAIT	critères rencontrés	NB Sx	Severité Sx	BDI2
Err_des neutre	,0468 p=,832	-,0327 p=,882	,1762 p=,421	-,4225 p=,045	,0765 p=,729	,0672 p=,761	,0221 p=,920	-,3784 p=,075
Err_fac neutre	-,0816 p=,711	-,1796 p=,412	,1775 p=,418	,1046 p=,635	,0707 p=,749	,0809 p=,714	,1870 p=,393	,3254 p=,130
Err_des aversif	,3904 p=,066	,4270 p=,042	,2017 p=,356	,1615 p=,462	,2963 p=,170	,3146 p=,144	,4746 p=,022	,0535 p=,809
Err_fac aversif	,2140 p=,327	,1137 p=,606	,1981 p=,365	,0948 p=,667	,0299 p=,892	,0427 p=,847	,1700 p=,438	,2408 p=,268
Err_des relié	,2336 p=,283	,2907 p=,178	,2699 p=,213	,3732 p=,079	,2685 p=,215	,2828 p=,191	,4354 p=,038	,1199 p=,586
Err_fac relié	-,0484 p=,826	,1061 p=,630	-,2644 p=,223	,5704 p=,004	-,1965 p=,369	-,1833 p=,402	,0373 p=,866	,3802 p=,073

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du pourcentage d'erreur à la tâche de RVDL pour l'expérience 4. 2 (suite 1). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	TMT-A (s)	TMT-B (s)	Similitudes	Matrice	M2C-direct	M2C-indirect	Direct - indirect	Mémoire de Chiffres	Bref
Err_des neutre	-,1938 p=,400	-,1907 p=,408	-,1644 p=,476	,1583 p=,493	,0211 p=,928	-,4126 p=,063	-,3146 p=,165	,4305 p=,051	-,4495 p=,041
Err_fac neutre	,1580 p=,494	-,1937 p=,400	-,2137 p=,352	-,1724 p=,455	,4156 p=,061	-,1158 p=,617	,4040 p=,069	-,0143 p=,951	,1634 p=,479
Err_des aversif	,0571 p=,806	-,0893 p=,700	-,1007 p=,664	,3719 p=,097	,1692 p=,463	,0980 p=,673	,2357 p=,304	-,1692 p=,464	,2921 p=,199
Err_fac aversif	,1515 p=,512	-,2983 p=,189	-,3214 p=,155	,2865 p=,208	,3271 p=,148	,1895 p=,411	,1765 p=,444	,0353 p=,879	,1654 p=,474
Err_des relié	,2302 p=,316	,1280 p=,580	,0960 p=,679	,2247 p=,328	-,0700 p=,763	,2005 p=,384	-,1359 p=,557	-,1522 p=,510	-,0107 p=,963
Err_fac relié	-,0411 p=,860	-,1628 p=,481	-,1557 p=,500	,2728 p=,231	,3995 p=,073	,2258 p=,325	,0547 p=,814	-,1898 p=,410	,0563 p=,808

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du pourcentage d'erreur à la tâche de RVDL pour l'expérience 4. 2 (suite 2). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	CAPS_score total	CAPS_reviv =B	CAPS_B-freq	CAPS_B-int	CAPS_Evit-Emouss = C	CAPS_C-freq	CAPS_C-int	CAPS_hyper-éveil = D	CAPS_D-freq	CAPS_D-int
Err_des neutre	-,3507 p=,320	-,1531 p=,673	-,2176 p=,546	,0127 p=,972	-,2264 p=,529	-,3285 p=,354	-,1110 p=,760	-,2693 p=,452	-,2817 p=,430	-,2296 p=,523
Err_fac neutre	,3279 p=,355	,1616 p=,656	,1374 p=,705	,0998 p=,784	,2950 p=,408	,2612 p=,466	,2826 p=,429	,1539 p=,671	,3822 p=,276	-,0692 p=,849
Err_des aversif	,3572 p=,311	,6380 p=,047	,3615 p=,305	,6164 p=,058	,0600 p=,869	-,0697 p=,848	,1589 p=,661	-,0063 p=,986	,0313 p=,932	-,0397 p=,913
Err_fac aversif	,8639 p=,001	,1554 p=,668	,1068 p=,769	,1272 p=,726	,7367 p=,015	,7976 p=,006	,5855 p=,075	,6952 p=,026	,8359 p=,003	,4941 p=,147
Err_des relié	,0271 p=,941	,3468 p=,326	,2362 p=,511	,2862 p=,423	-,3125 p=,379	-,4151 p=,233	-,1849 p=,609	,0310 p=,932	,0440 p=,904	,0159 p=,965
Err_fac relié	,6225 p=,055	,3508 p=,320	,2397 p=,505	,2888 p=,418	,2964 p=,406	,2672 p=,455	,2799 p=,434	,5073 p=,134	,6148 p=,059	,3563 p=,312

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du pourcentage d'erreur à la tâche de RVDL pour l'expérience 4. 2 (suite 3). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	FEfin_rCC_CSm	Rappeldebut_rCC_CSm	Rappelfin_rCC_CSm	FEfin_rCC_CSp	Rappeldebut_rCC_CSp	Rappelfin_rCC_CSp	CSm_pari_FE-fin	CSm_pari_RT-début	CSm_pari_RT-fin	CSp_pari_FE-fin	CSp_pari_RT-début	CSp_pari_RT-fin
Err_des neutre	-,2713 p=,211	-,2464 p=,257	-,2612 p=,229	-,5565 p=,006	-,0719 p=,745	-,4188 p=,047	,2358 p=,279	-,0530 p=,810	-,0374 p=,866	-,2748 p=,204	-,1763 p=,421	-,1056 p=,632
Err_fac neutre	-,2837 p=,190	-,4978 p=,016	-,2520 p=,246	-,1332 p=,545	-,1083 p=,623	-,2356 p=,279	,1050 p=,634	,1510 p=,492	-,1446 p=,510	,2570 p=,237	,2253 p=,301	,0862 p=,696
Err_des aversif	-,3810 p=,073	-,3225 p=,133	-,5555 p=,006	-,3093 p=,151	-,3788 p=,075	-,3389 p=,114	-,3729 p=,080	-,3595 p=,092	-,0245 p=,912	,0808 p=,714	-,4378 p=,037	-,3064 p=,155
Err_fac aversif	-,0899 p=,683	-,1529 p=,486	-,3193 p=,138	-,1277 p=,562	-,4056 p=,055	-,3284 p=,126	-,1251 p=,570	,0955 p=,665	,0427 p=,847	,2009 p=,358	-,2775 p=,200	-,3568 p=,095
Err_des relié	-,0907 p=,681	-,3211 p=,135	-,2988 p=,166	,0108 p=,961	-,3507 p=,101	-,2642 p=,223	-,4585 p=,028	-,2083 p=,340	,0374 p=,866	,0746 p=,735	-,0641 p=,771	,1056 p=,632
Err_fac relié	,1863 p=,395	,0095 p=,966	-,0633 p=,774	,2142 p=,326	-,1190 p=,589	-,0489 p=,825	-,1489 p=,498	,1644 p=,454	,0508 p=,818	,2391 p=,272	-,1132 p=,607	-,0892 p=,686

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du pourcentage d'erreur à la tâche de RVDL pour l'expérience 4. 2 (suite 4). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	CSm_RC_FE-fin	CSm_RC_rappel-début	CSm_RC_rappel-fin	CSp_RC_FE-fin	CSp_RC_rappel-début	CSp_RC_rappel-fin	CSm_TR_FE-fin	CSm_TR_rappel-début	CSm_TR_rappel-fin	CSp_TR_FE-fin	CSp_TR_rappel-début	CSp_TR_rappel-fin
Err_des neutre	,1777 p=,417	-,2122 p=,331	-,0718 p=,745	-,2185 p=,316	,2255 p=,301	-,1005 p=,648	,1279 p=,561	-,0276 p=,901	-,0059 p=,979	-,1146 p=,603	,0507 p=,818	-,0079 p=,971
Err_fac neutre	,1350 p=,539	,1321 p=,548	-,1516 p=,490	,2763 p=,202	,1731 p=,430	,1170 p=,595	-,2553 p=,240	,1564 p=,476	,0320 p=,885	-,2249 p=,302	,1179 p=,592	,0182 p=,934
Err_des aversif	,3714 p=,081	,1751 p=,424	,2975 p=,168	,4339 p=,039	,1598 p=,466	,2516 p=,247	-,0730 p=,741	-,1427 p=,516	-,2076 p=,342	-,2466 p=,257	-,2487 p=,252	-,1353 p=,538
Err_fac aversif	-,2603 p=,230	-,0048 p=,983	-,2141 p=,327	,3478 p=,104	-,2414 p=,267	-,0208 p=,925	,0121 p=,956	,1060 p=,630	,0816 p=,711	-,1307 p=,552	,0944 p=,668	,1034 p=,639
Err_des relié	-,1559 p=,478	,0304 p=,891	-,1063 p=,629	,3446 p=,107	-,1891 p=,388	,1061 p=,630	,1415 p=,520	,1343 p=,541	,1362 p=,535	,1355 p=,538	,0439 p=,842	,0779 p=,724
Err_fac relié	-,0787 p=,721	,0392 p=,859	-,2382 p=,274	,3327 p=,121	-,2571 p=,236	,0730 p=,740	-,0228 p=,918	,0829 p=,707	,0995 p=,652	,0126 p=,954	,2547 p=,241	,1255 p=,568

Annexes

Annexe 56. Tableau de synthèse des corrélations du Temps de réponse à la tâche de RVDL pour l'expérience 4. 2. Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	TR_des neutre	TR_fac neutre	TR_des aversif	TR_fac aversif	TR_des relié	TR_fac relié
Age	-,0237 p=,914	,0060 p=,978	-,0124 p=,955	,2107 p=,335	-,1304 p=,553	,2301 p=,291
education	-,1273 p=,563	-,0770 p=,727	-,1678 p=,444	,0319 p=,885	-,1523 p=,488	-,0332 p=,880
ETAT 3	-,0086 p=,969	-,0314 p=,887	,2383 p=,274	-,0616 p=,780	-,0966 p=,661	,0781 p=,723
TRAIT	,1634 p=,456	,0750 p=,734	,2770 p=,201	,2028 p=,353	,1617 p=,461	,2527 p=,245
critères rencontrés	-,2752 p=,204	-,1462 p=,506	-,1475 p=,502	-,2583 p=,234	-,1680 p=,443	-,3920 p=,064
NB Sx	-,2685 p=,215	-,1509 p=,492	-,1427 p=,516	-,2512 p=,248	-,1627 p=,458	-,3984 p=,060
Severité Sx	-,3787 p=,075	-,3279 p=,127	-,2760 p=,202	-,3095 p=,151	-,2977 p=,168	-,4835 p=,019
BDI2	,1741 p=,427	,0025 p=,991	,1334 p=,544	,1958 p=,371	,2321 p=,287	,1727 p=,431
TMT-A (s)	,3348 p=,138	,3978 p=,074	,2844 p=,212	,3927 p=,078	,4774 p=,029	,3475 p=,123
TMT-B (s)	,3174 p=,161	,4249 p=,055	,3453 p=,125	,5298 p=,013	,5506 p=,010	,4162 p=,061
Similitudes	,2709 p=,235	,3687 p=,100	,3088 p=,173	,4714 p=,031	,4827 p=,027	,3677 p=,101
Matrice	-,2405 p=,294	-,2075 p=,367	-,1832 p=,427	-,1858 p=,420	-,4005 p=,072	-,2734 p=,231
M2C-direct	-,2412 p=,292	-,3871 p=,083	-,1969 p=,392	-,2371 p=,301	-,2733 p=,231	-,1214 p=,600
M2C-indirect	-,2077 p=,366	-,0282 p=,903	-,2541 p=,266	,0119 p=,959	-,0926 p=,690	-,3052 p=,179
Direct - indirect	-,0989 p=,670	-,1833 p=,427	-,0706 p=,761	,0005 p=,998	,0442 p=,849	-,2371 p=,301
Mémoire de Chiffres	,2634 p=,249	,2848 p=,211	,0317 p=,892	,4014 p=,071	,2213 p=,335	,2017 p=,381
Bref	-,2052 p=,372	-,1393 p=,547	-,2030 p=,378	-,0221 p=,924	-,0236 p=,919	-,3156 p=,163

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du Temps de réponse à la tâche de RVDL pour l'expérience 4. 2 (suite 1). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	TR_des neutre	TR_fac neutre	TR_des aversif	TR_fac aversif	TR_des relié	TR_fac relié
CAPS_score total	,0329 p=,928	-,4608 p=,180	-,0362 p=,921	-,0098 p=,979	-,2337 p=,516	-,1426 p=,694
CAPS_reviv =B	-,7356 p=,015	-,6948 p=,026	-,6922 p=,027	-,6414 p=,046	-,7258 p=,017	-,6064 p=,063
CAPS_B-freq	-,5295 p=,115	-,4921 p=,149	-,4692 p=,171	-,6637 p=,036	-,5821 p=,077	-,4231 p=,223
CAPS_B-int	-,5723 p=,084	-,5503 p=,099	-,5743 p=,083	-,2509 p=,485	-,4914 p=,149	-,4882 p=,152
CAPS_Evit-Emouss = C	,4033 p=,248	-,0776 p=,831	,1736 p=,631	,3406 p=,336	,1564 p=,666	,2470 p=,491
CAPS_C-freq	,5039 p=,138	-,0416 p=,909	,3375 p=,340	,2587 p=,470	,1577 p=,663	,3161 p=,374
CAPS_C-int	,2650 p=,459	-,0967 p=,790	,0145 p=,968	,3616 p=,305	,1339 p=,712	,1561 p=,667
CAPS_hyper-éveil = D	,3488 p=,323	-,1104 p=,761	,4072 p=,243	,2455 p=,494	,0998 p=,784	,0650 p=,858
CAPS_D-freq	,2749 p=,442	-,2292 p=,524	,2900 p=,416	,0419 p=,909	-,0285 p=,938	,0358 p=,922
CAPS_D-int	,3788 p=,280	,0088 p=,981	,4703 p=,170	,4040 p=,247	,2054 p=,569	,0846 p=,816

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du Temps de réponse à la tâche de RVDL pour l'expérience 4. 2 (suite 2). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	TR_des neutre	TR_fac neutre	TR_des aversif	TR_fac aversif	TR_des relié	TR_fac relié
FEfin_rCC_CSm	,1560 p=,477	,2160 p=,322	,0754 p=,732	,0490 p=,824	,0871 p=,693	,0259 p=,906
Rappeldebut_rCC_CSm	-,0028 p=,990	-,0035 p=,987	-,1066 p=,628	,0430 p=,846	,0484 p=,826	-,1056 p=,632
Rappelfin_rCC_CSm	,0688 p=,755	,1297 p=,555	,2610 p=,229	-,0246 p=,911	,1192 p=,588	-,0555 p=,801
FEfin_rCC_CSp	,0786 p=,722	,2176 p=,319	,2816 p=,193	,0136 p=,951	,1851 p=,398	-,0638 p=,772
Rappeldebut_rCC_CSp	,0137 p=,950	,1980 p=,365	,0294 p=,894	,0884 p=,688	,2182 p=,317	,0776 p=,725
Rappelfin_rCC_CSp	,0281 p=,899	,1472 p=,503	,1624 p=,459	-,0316 p=,886	,2558 p=,239	-,0331 p=,881
ELI	-,0482 p=,827	-,2720 p=,209	-,3961 p=,061	-,0658 p=,765	-,1943 p=,374	,0143 p=,948
ERI	-,1271 p=,563	-,2191 p=,315	,0690 p=,754	-,2206 p=,312	-,2614 p=,228	-,2335 p=,284
CSm_pari_FE-fin	-,1094 p=,619	-,0857 p=,697	-,3130 p=,146	-,1320 p=,548	-,0924 p=,675	,2568 p=,237
CSm_pari_RT-début	-,1716 p=,434	-,2485 p=,253	-,2913 p=,177	-,3262 p=,129	-,3344 p=,119	-,1385 p=,529
CSm_pari_RT-fin	,0705 p=,749	,1945 p=,374	,2205 p=,312	-,1609 p=,463	-,0586 p=,791	,0531 p=,810
CSp_pari_FE-fin	-,0980 p=,656	-,1745 p=,426	-,2355 p=,279	-,1356 p=,537	-,1267 p=,565	-,0065 p=,976
CSp_pari_RT-début	,3140 p=,145	,4374 p=,037	,4230 p=,044	,2352 p=,280	,4463 p=,033	,2681 p=,216
CSp_pari_RT-fin	,3160 p=,142	,4624 p=,026	,5262 p=,010	,2012 p=,357	,4462 p=,033	,3377 p=,115

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du Temps de réponse à la tâche de RVDL pour l'expérience 4. 2 (suite 3). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	TR_des neutre	TR_fac neutre	TR_des aversif	TR_fac aversif	TR_des relié	TR_fac relié
CSm_RC_FE-fin	-,5005 p=,015	-,4306 p=,040	-,4375 p=,037	-,3745 p=,078	-,4663 p=,025	-,3590 p=,093
CSm_RC_rappel-début	-,1653 p=,451	-,1001 p=,650	,1210 p=,582	-,0492 p=,823	-,1092 p=,620	,0735 p=,739
CSm_RC_rappel-fin	-,3237 p=,132	-,1046 p=,635	-,1901 p=,385	-,2560 p=,238	-,1472 p=,503	-,3000 p=,164
CSp_RC_FE-fin	-,2111 p=,334	-,3668 p=,085	-,2909 p=,178	-,3136 p=,145	-,3067 p=,155	-,2400 p=,270
CSp_RC_rappel-début	-,3246 p=,131	-,2238 p=,305	-,1803 p=,410	-,1353 p=,538	-,1885 p=,389	-,2570 p=,237
CSp_RC_rappel-fin	-,1010 p=,647	-,1552 p=,479	-,1329 p=,546	-,2249 p=,302	-,1585 p=,470	-,1439 p=,512
CSm_TR_FE-fin	,1402 p=,523	,2843 p=,189	,0368 p=,868	,0627 p=,776	,0101 p=,964	,2712 p=,211
CSm_TR_rappel-début	,2632 p=,225	,2647 p=,222	,2911 p=,178	,0514 p=,816	,0509 p=,817	,3181 p=,139
CSm_TR_rappel-fin	,2447 p=,261	,2040 p=,351	,2927 p=,175	,1178 p=,592	,1115 p=,613	,3324 p=,121
CSp_TR_FE-fin	,2510 p=,248	,4414 p=,035	,1719 p=,433	,2483 p=,253	,2764 p=,202	,3883 p=,067
CSp_TR_rappel-début	,1577 p=,472	,1586 p=,470	,1499 p=,495	-,0679 p=,758	-,0876 p=,691	,2629 p=,226
CSp_TR_rappel-fin	,2697 p=,213	,2384 p=,273	,3648 p=,087	,0516 p=,815	,0576 p=,794	,3465 p=,105

Annexes

Annexe 57. Tableau de synthèse des corrélations du pourcentage de bonnes réponses à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3. Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	bonne rep en % NE	bonne rep en % C	bonne rep en % P	bonne rep en % J
Age	,2787 p=,234	-,3281 p=,158	,3208 p=,168	,2213 p=,349
education	-,0944 p=,692	,0498 p=,835	,0305 p=,898	-,1804 p=,447
ETAT 3	,1087 p=,648	,2508 p=,286	-,1614 p=,497	,1865 p=,431
TRAIT	,2131 p=,367	,2572 p=,274	-,1684 p=,478	-,1796 p=,449
critères rencontrés	,0022 p=,993	,0054 p=,982	-,0586 p=,806	,2357 p=,317
NB Sx	,0321 p=,893	,0135 p=,955	-,0600 p=,802	,2363 p=,316
Severité Sx	,1729 p=,466	,0923 p=,699	-,0267 p=,911	,2343 p=,320
BDI2	,1952 p=,410	,2759 p=,239	,0060 p=,980	-,0403 p=,866
TMT-A (s)	,1602 p=,500	,2431 p=,302	-,2428 p=,302	,0101 p=,966
TMT-B (s)	,1344 p=,572	-,3837 p=,095	,1254 p=,598	,1616 p=,496
Similitudes	,1113 p=,640	-,4161 p=,068	,1584 p=,505	,1601 p=,500
Matrice	-,1173 p=,622	-,2468 p=,294	-,1875 p=,429	-,1037 p=,664
M2C-direct	-,1893 p=,424	,2568 p=,274	,1502 p=,527	-,1290 p=,588
M2C-indirect	,0623 p=,794	,0157 p=,948	,2459 p=,296	,1610 p=,498
Direct - indirect	-,2773 p=,237	,2286 p=,332	,3395 p=,143	,1332 p=,576
Mémoire de Chiffres	,1763 p=,457	-,1515 p=,524	-,1292 p=,587	-,0682 p=,775
Bref	-,1918 p=,418	,0973 p=,683	,3943 p=,085	,2180 p=,356

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du pourcentage de bonnes réponses à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3 (suite 1). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	bonne rep en % NE	bonne rep en % C	bonne rep en % P	bonne rep en % J
CAPS_score total	-- p= ---	-,1996 p=,580	,0105 p=,977	-,1221 p=,737
CAPS_reviv =B	-- p= ---	,1276 p=,725	,3318 p=,349	,5742 p=,083
CAPS_B-freq	-- p= ---	,0760 p=,835	,2832 p=,428	,3730 p=,288
CAPS_B-int	-- p= ---	,1188 p=,744	,2036 p=,573	,4963 p=,145
CAPS_Evit-Emouss = C	-- p= ---	-,1412 p=,697	,0535 p=,883	-,3213 p=,365
CAPS_C-freq	-- p= ---	-,2290 p=,525	-,0299 p=,935	-,4928 p=,148
CAPS_C-int	-- p= ---	-,0493 p=,892	,1151 p=,752	-,1356 p=,709
CAPS_hyper-éveil = D	-- p= ---	-,3402 p=,336	-,3402 p=,336	-,4395 p=,204
CAPS_D-freq	-- p= ---	-,1878 p=,603	-,2817 p=,430	-,4226 p=,224
CAPS_D-int	-- p= ---	-,4423 p=,201	-,3572 p=,311	-,4082 p=,242

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du pourcentage de bonnes réponses à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3 (suite 2). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	bonne rep en % NE	bonne rep en % C	bonne rep en % P	bonne rep en % J
FEfin_rCC_CSm	-,0691 p=,772	,0120 p=,960	-,0116 p=,961	,0791 p=,740
Rappeldebut_rCC_CSm	-,2990 p=,200	-,3727 p=,106	,1224 p=,607	-,0754 p=,752
Rappelfin_rCC_CSm	-,0823 p=,730	-,2441 p=,300	,0861 p=,718	,0682 p=,775
FEfin_rCC_CSp	,0516 p=,829	,1293 p=,587	,0584 p=,807	,1152 p=,629
Rappeldebut_rCC_CSp	-,1587 p=,504	-,4248 p=,062	,4176 p=,067	,1514 p=,524
Rappelfin_rCC_CSp	-,4875 p=,029	-,1716 p=,469	,1572 p=,508	-,0202 p=,932
ELI	-,1689 p=,477	-,1717 p=,469	-,0244 p=,919	-,0889 p=,709
ERI	,0653 p=,785	,2649 p=,259	-,2831 p=,227	-,2258 p=,338
CSm_pari_FE-fin	-,0761 p=,750	-,2039 p=,389	,2323 p=,324	,0404 p=,866
CSm_pari_RT-début	,0291 p=,903	-,0930 p=,696	,1311 p=,582	,0753 p=,752
CSm_pari_RT-fin	,1442 p=,544	,0078 p=,974	-,0377 p=,875	,0356 p=,882
CSp_pari_FE-fin	,1004 p=,674	,1533 p=,519	,1933 p=,414	,1612 p=,497
CSp_pari_RT-début	,2376 p=,313	,2144 p=,364	-,0923 p=,699	,1095 p=,646
CSp_pari_RT-fin	,1485 p=,532	,0922 p=,699	-,2167 p=,359	,0169 p=,943

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du pourcentage de bonnes réponses à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3 (suite 3). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	bonne rep en % NE	bonne rep en % C	bonne rep en % P	bonne rep en % J
CSm_RC_FE-fin	-,1895 p=,424	,1056 p=,658	,4197 p=,065	,1194 p=,616
CSm_RC_rappel-début	-,3548 p=,125	-,0254 p=,915	,1626 p=,493	,0536 p=,823
CSm_RC_rappel-fin	-,2150 p=,363	,2210 p=,349	,3253 p=,162	,1824 p=,442
CSp_RC_FE-fin	,0921 p=,699	,2237 p=,343	,1704 p=,473	,1939 p=,413
CSp_RC_rappel-début	-,1538 p=,517	,1270 p=,594	,1948 p=,410	,1051 p=,659
CSp_RC_rappel-fin	-,0387 p=,871	,2377 p=,313	,1390 p=,559	,1520 p=,522
CSm_TR_FE-fin	,2006 p=,396	-,0418 p=,861	,1058 p=,657	,1644 p=,489
CSm_TR_rappel-début	,2675 p=,254	,2317 p=,326	-,0321 p=,893	,2901 p=,215
CSm_TR_rappel-fin	-,2096 p=,375	,1226 p=,607	-,2170 p=,358	,2128 p=,368
CSp_TR_FE-fin	,1542 p=,516	-,0911 p=,703	,1754 p=,459	,2910 p=,213
CSp_TR_rappel-début	,2083 p=,378	,0315 p=,895	-,0302 p=,899	,1557 p=,512
CSp_TR_rappel-fin	-,0992 p=,677	,1001 p=,675	-,1225 p=,607	,1671 p=,481

Annexes

Annexe 58. Tableau de synthèse des corrélations temps de réponses et des indices d'interférence à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3. Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	moyenne Go NE	moyenne Nogo NE	moyenne go C	moyenne nogo C	moyenne go P	moyenne nogo P	moyenne go J	moyenne nogo J	indice NE	indice C	indice P	indice J
Age	-,0057 p=,981	-,0556 p=,816	,1534 p=,519	,1902 p=,422	,1825 p=,441	-,1185 p=,619	,3940 p=,086	,0620 p=,795	-,0522 p=,832	,0133 p=,957	-,2625 p=,278	-,1132 p=,644
education	,2109 p=,372	,4264 p=,061	-,0093 p=,969	,2366 p=,315	-,2345 p=,320	-,0924 p=,698	-,0287 p=,904	,1459 p=,539	,0933 p=,704	,1949 p=,424	,0615 p=,802	,3474 p=,145
ETAT 3	,2411 p=,306	,4036 p=,078	,1142 p=,632	,0848 p=,722	,3738 p=,105	,7750 p=,000	,1567 p=,510	,6032 p=,005	-,1994 p=,413	-,1211 p=,621	,2255 p=,353	,1698 p=,487
TRAIT	,4318 p=,057	,3754 p=,103	,2159 p=,361	,3161 p=,175	,2930 p=,210	,6274 p=,003	,2312 p=,327	,2431 p=,302	-,0706 p=,774	,0817 p=,740	,4044 p=,086	,1852 p=,448
critères rencontrés	-,2449 p=,298	,0999 p=,675	,2411 p=,306	,0008 p=,997	-,0428 p=,858	-,0286 p=,905	-,1919 p=,418	-,1716 p=,470	-,0971 p=,693	-,0185 p=,940	,6053 p=,006	,5602 p=,013
NB Sx	-,2212 p=,349	,0933 p=,696	,2619 p=,265	,0075 p=,975	-,0232 p=,923	-,0306 p=,898	-,1640 p=,490	-,1842 p=,437	-,1924 p=,430	,0016 p=,995	,4801 p=,037	,3418 p=,152
Severité Sx	-,1136 p=,633	,1055 p=,658	,3152 p=,176	,0044 p=,985	,0456 p=,849	-,0667 p=,780	-,0630 p=,792	-,2394 p=,309	,2852 p=,237	-,2702 p=,263	,0047 p=,985	-,2011 p=,409

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du temps de réponses et indices d'interférence à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3 (suite 1). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	moyenne Go NE	moyenne Nogo NE	moyenne go C	moyenne nogo C	moyenne go P	moyenne nogo P	moyenne go J	moyenne nogo J	indice NE	indice C	indice P	indice J
BDI2	,3426 p=,139	-,0039 p=,987	,1475 p=,535	,0287 p=,904	,3286 p=,157	,3327 p=,152	,1936 p=,413	-,1000 p=,675	,2582 p=,286	-,2900 p=,228	-,0123 p=,960	-,2215 p=,362
TMT-A (s)	,4108 p=,072	,2270 p=,336	,1137 p=,633	,3302 p=,155	,3744 p=,104	,3251 p=,162	,1909 p=,420	,0273 p=,909	,1671 p=,494	-,3663 p=,123	-,1055 p=,667	-,2867 p=,234
TMT-B (s)	,3159 p=,175	,1401 p=,556	,3155 p=,175	,4253 p=,062	,4868 p=,030	,2222 p=,346	,5938 p=,006	,2368 p=,315	-,3513 p=,140	-,1585 p=,517	,1231 p=,616	-,1574 p=,520
Similitudes	,2569 p=,274	,1083 p=,650	,2976 p=,203	,3773 p=,101	,4328 p=,057	,1791 p=,450	,5655 p=,009	,2364 p=,316	-,2530 p=,296	,0246 p=,920	-,1166 p=,635	,0161 p=,948
Matrice	-,4203 p=,065	,2980 p=,202	-,2266 p=,337	-,0692 p=,772	-,4251 p=,062	-,2021 p=,393	-,3931 p=,086	-,1037 p=,664	,6631 p=,002	,1807 p=,459	,0846 p=,731	,0969 p=,693
M2C-direct	-,1320 p=,579	-,0705 p=,768	-,1713 p=,470	-,3860 p=,093	-,0350 p=,883	,0138 p=,954	-,1450 p=,542	-,1882 p=,427	,1299 p=,596	-,1787 p=,464	,0369 p=,881	-,1209 p=,622
M2C-indirect	,1337 p=,574	,2577 p=,273	,1861 p=,432	-,0772 p=,746	,0330 p=,890	-,1890 p=,425	,0682 p=,775	,0531 p=,824	-,0281 p=,909	-,2797 p=,246	-,2298 p=,344	-,0151 p=,951
Direct - indirect	,2966 p=,204	,1552 p=,514	,0029 p=,990	-,2074 p=,380	,1377 p=,563	-,1226 p=,606	,1030 p=,666	,0428 p=,858	-,2636 p=,276	-,1806 p=,459	-,2336 p=,336	-,0482 p=,845
Mémoire de Chiffres	,1171 p=,623	-,0815 p=,733	-,2384 p=,312	-,0395 p=,869	,0933 p=,696	-,3551 p=,124	,1400 p=,556	-,0889 p=,709	-,1629 p=,505	,2442 p=,314	-,4619 p=,047	-,1414 p=,564
Bref	,2843 p=,225	,2799 p=,232	,1393 p=,558	-,0610 p=,798	,1242 p=,602	-,1650 p=,487	,1385 p=,560	,1250 p=,600	-,1912 p=,433	-,2007 p=,410	-,2704 p=,263	,0206 p=,933

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du temps de réponses et indices d'interférence à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3 (suite 2). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	moyenne Go NE	moyenne Nogo NE	moyenne go C	moyenne nogo C	moyenne go P	moyenne nogo P	moyenne go J	moyenne nogo J	indice NE	indice C	indice P	indice J
CAPS_score total	-,3584	-,1480	-,6972	-,4863	-,4948	-,0537	-,6076	-,5426	,3019	,1463	,2201	-,2992
	p=,309	p=,683	p=,025	p=,154	p=,146	p=,883	p=,062	p=,105	p=,397	p=,687	p=,541	p=,401
CAPS_reviv =B	-,3320	,1227	-,1328	-,2776	-,3708	-,4632	-,3932	-,2374	,4118	-,1885	-,2579	-,0798
	p=,349	p=,736	p=,715	p=,437	p=,291	p=,178	p=,261	p=,509	p=,237	p=,602	p=,472	p=,826
CAPS_B-freq	-,4097	-,0739	-,0921	-,0549	-,5863	-,3242	-,4229	,0914	,3935	,0302	,0003	,2610
	p=,240	p=,839	p=,800	p=,880	p=,075	p=,361	p=,223	p=,802	p=,261	p=,934	p=,999	p=,466
CAPS_B-int	-,0487	,2947	-,1076	-,3939	,1038	-,3717	-,1341	-,5069	,2011	-,3504	-,4290	-,4533
	p=,894	p=,408	p=,767	p=,260	p=,775	p=,290	p=,712	p=,135	p=,578	p=,321	p=,216	p=,188
CAPS_Evit-Emouss = C	-,2061	-,4114	-,6088	-,3387	-,3235	,0408	-,3881	-,5803	,0078	,2282	,2198	-,4249
	p=,568	p=,238	p=,062	p=,338	p=,362	p=,911	p=,268	p=,079	p=,983	p=,526	p=,542	p=,221
CAPS_C-freq	-,3687	-,5532	-,7251	-,3191	-,4862	,1436	-,4865	-,4465	,1068	,3705	,4127	-,2516
	p=,294	p=,097	p=,018	p=,369	p=,154	p=,692	p=,154	p=,196	p=,769	p=,292	p=,236	p=,483
CAPS_C-int	-,0437	-,2380	-,4294	-,3086	-,1448	-,0497	-,2537	-,6114	-,0750	,0795	,0304	-,5099
	p=,905	p=,508	p=,216	p=,386	p=,690	p=,891	p=,479	p=,060	p=,837	p=,827	p=,934	p=,132
CAPS_hyper-éveil = D	-,1372	,0195	-,5403	-,2890	-,2329	,2926	-,3522	-,1930	,1543	,2162	,4214	-,0518
	p=,705	p=,957	p=,107	p=,418	p=,517	p=,412	p=,318	p=,593	p=,670	p=,549	p=,225	p=,887
CAPS_D-freq	-,2810	-,1227	-,6533	-,3087	-,4921	,2595	-,5968	-,1754	,2333	,3091	,5318	,0638
	p=,432	p=,736	p=,041	p=,386	p=,149	p=,469	p=,069	p=,628	p=,517	p=,385	p=,114	p=,861
CAPS_D-int	,0075	,1463	-,3808	-,2406	,0266	,2916	-,0934	-,1885	,0665	,1092	,2768	-,1511
	p=,984	p=,687	p=,278	p=,503	p=,942	p=,414	p=,797	p=,602	p=,855	p=,764	p=,439	p=,677

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du temps de réponses et indices d'interférence à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3 (suite 3). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	moyenne Go NE	moyenne Nogo NE	moyenne go C	moyenne nogo C	moyenne go P	moyenne nogo P	moyenne go J	moyenne nogo J	indice NE	indice C	indice P	indice J
FEfin_rCC_CSm	-,2270	,1572	-,1040	-,1921	-,2604	-,0596	-,2552	,1703	,2812	-,0260	,1364	,1941
	p=,336	p=,508	p=,662	p=,417	p=,267	p=,803	p=,277	p=,473	p=,243	p=,916	p=,578	p=,426
Rappeldebut_rCC_CSm	-,1641	,0715	-,3476	-,2197	-,2091	-,3317	-,1076	-,0467	,2114	,2093	-,2118	-,0229
	p=,489	p=,765	p=,133	p=,352	p=,376	p=,153	p=,652	p=,845	p=,385	p=,390	p=,384	p=,926
Rappelfin_rCC_CSm	,0767	,0162	-,1219	-,1707	,1158	,1206	,0670	,2898	-,1309	,0194	,0576	,2193
	p=,748	p=,946	p=,609	p=,472	p=,627	p=,612	p=,779	p=,215	p=,593	p=,937	p=,815	p=,367
FEfin_rCC_CSp	,0825	,1375	,3033	-,0710	,1981	,3723	,0778	,2110	-,0607	-,4068	,2767	,1339
	p=,729	p=,563	p=,194	p=,766	p=,402	p=,106	p=,744	p=,372	p=,805	p=,084	p=,251	p=,585
Rappeldebut_rCC_CSp	,0412	-,1521	-,0642	,0564	,2197	-,0242	,2220	,2055	-,1896	,1698	-,1839	,0593
	p=,863	p=,522	p=,788	p=,813	p=,352	p=,919	p=,347	p=,385	p=,437	p=,487	p=,451	p=,809
Rappelfin_rCC_CSp	,0727	,2201	-,1618	-,0536	-,0007	,0161	-,0121	,1392	,0158	,1617	,0228	,1151
	p=,761	p=,351	p=,496	p=,822	p=,998	p=,946	p=,960	p=,558	p=,949	p=,508	p=,926	p=,639
ELI	-,2538	,0025	-,4699	-,0676	-,4513	-,4484	-,2733	-,0556	,2912	,4874	-,1659	,0655
	p=,280	p=,992	p=,037	p=,777	p=,046	p=,047	p=,244	p=,816	p=,226	p=,034	p=,497	p=,790
ERI	,0956	,4152	,1950	-,0103	,0381	,2673	,0228	,0031	,2095	-,3000	,2657	,1435
	p=,688	p=,069	p=,410	p=,966	p=,873	p=,255	p=,924	p=,990	p=,389	p=,212	p=,272	p=,558

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du temps de réponses et indices d'interférence à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3 (suite 4). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	moyenne Go NE	moyenne Nogo NE	moyenne go C	moyenne nogo C	moyenne go P	moyenne nogo P	moyenne go J	moyenne nogo J	indice NE	indice C	indice P	indice J
CSm_pari_FE-fin	-,3535	-,5261	-,2886	-,1059	-,0796	-,0547	-,2229	-,1524	,0553	,2649	,0028	-,1629
	p=,126	p=,017	p=,217	p=,657	p=,739	p=,819	p=,345	p=,521	p=,822	p=,273	p=,991	p=,505
CSm_pari_RT-début	-,3491	-,3616	-,2788	-,2713	-,4812	-,2451	-,4492	-,0227	,1312	,1033	,0912	,0482
	p=,131	p=,117	p=,234	p=,247	p=,032	p=,298	p=,047	p=,924	p=,592	p=,674	p=,710	p=,845
CSm_pari_RT-fin	-,1468	,0013	-,1144	-,0630	,1726	,1937	-,0021	-,0191	,1327	,0927	,0907	-,0690
	p=,537	p=,996	p=,631	p=,792	p=,467	p=,413	p=,993	p=,936	p=,588	p=,706	p=,712	p=,779
CSp_pari_FE-fin	-,1444	-,2427	,1563	,0308	-,1477	-,0135	-,1004	-,0702	-,0114	-,1400	,0991	-,1087
	p=,544	p=,303	p=,511	p=,897	p=,534	p=,955	p=,674	p=,769	p=,963	p=,567	p=,686	p=,658
CSp_pari_RT-début	,3260	-,0829	,2048	,1190	,5189	,3445	,3615	,2174	-,4515	-,1022	,0060	,0363
	p=,161	p=,728	p=,386	p=,617	p=,019	p=,137	p=,117	p=,357	p=,052	p=,677	p=,981	p=,883
CSp_pari_RT-fin	,3724	,2062	,1258	,2734	,5251	,4877	,3492	,3068	-,3070	,1241	,1559	,1995
	p=,106	p=,383	p=,597	p=,244	p=,017	p=,029	p=,131	p=,188	p=,201	p=,613	p=,524	p=,413

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du temps de réponses et indices d'interférence à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3 (suite 5). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	moyenne Go NE	moyenne Nogo NE	moyenne go C	moyenne nogo C	moyenne go P	moyenne nogo P	moyenne go J	moyenne nogo J	indice NE	indice C	indice P	indice J
CSm_RC_FE-fin	-,1228	-,2396	,1220	-,2116	,0030	-,3247	-,0051	-,2495	-,0013	-,3468	-,3609	-,2937
	p=,606	p=,309	p=,608	p=,370	p=,990	p=,162	p=,983	p=,289	p=,996	p=,146	p=,129	p=,222
CSm_RC_rappel-début	-,0280	,1435	,1776	,0512	-,1559	,3064	-,2225	,1415	,0985	-,1577	,4551	,2242
	p=,907	p=,546	p=,454	p=,830	p=,512	p=,189	p=,346	p=,552	p=,688	p=,519	p=,050	p=,356
CSm_RC_rappel-fin	-,0533	-,0195	,2697	-,1972	,3059	-,1587	,1998	-,2349	,0150	-,4935	-,3985	-,4100
	p=,823	p=,935	p=,250	p=,405	p=,190	p=,504	p=,398	p=,319	p=,951	p=,032	p=,091	p=,081
CSp_RC_FE-fin	-,1145	-,0244	,1596	,0735	-,2215	-,0456	-,0928	-,0059	,0871	-,1088	,1165	-,0162
	p=,631	p=,919	p=,501	p=,758	p=,348	p=,849	p=,697	p=,980	p=,723	p=,657	p=,635	p=,948
CSp_RC_rappel-début	-,0830	-,1144	,1874	-,3341	,2509	-,1825	,1093	-,2229	,0101	-,5323	-,3847	-,3314
	p=,728	p=,631	p=,429	p=,150	p=,286	p=,441	p=,646	p=,345	p=,967	p=,019	p=,104	p=,166
CSp_RC_rappel-fin	-,1107	-,0536	,0867	,0066	-,0658	-,0897	-,0067	-,0300	,0636	-,0827	-,0470	-,0809
	p=,642	p=,822	p=,716	p=,978	p=,783	p=,707	p=,978	p=,900	p=,796	p=,736	p=,849	p=,742

Annexes

Tableau de synthèse des corrélations du temps de réponses et indices d'interférence à la tâche de Go-NoGo, Expérience 4. 3 (suite 6). Rouge : seuil de significativité p < .05 ; Bleu : tendance statistique : .05<p<.10.

	moyenne Go NE	moyenne Nogo NE	moyenne go C	moyenne nogo C	moyenne go P	moyenne nogo P	moyenne go J	moyenne nogo J	indice NE	indice C	indice P	indice J
CSm_TR_FE-fin	-,1793	-,0372	-,0160	,1867	-,0464	,1293	-,0206	,2201	,1259	,2270	,1865	,1842
	p=,449	p=,876	p=,947	p=,431	p=,846	p=,587	p=,931	p=,351	p=,608	p=,350	p=,445	p=,450
CSm_TR_rappel-début	-,1252	-,0096	-,1408	-,0243	,1093	,3030	-,0902	,2650	,0335	,2191	,2869	,1718
	p=,599	p=,968	p=,554	p=,919	p=,646	p=,194	p=,705	p=,259	p=,892	p=,368	p=,234	p=,482
CSm_TR_rappel-fin	-,3481	,3274	-,4041	-,1873	-,0920	,2113	-,3486	,2172	,4845	,3915	,3375	,2042
	p=,133	p=,159	p=,077	p=,429	p=,700	p=,371	p=,132	p=,358	p=,036	p=,097	p=,158	p=,402
CSp_TR_FE-fin	-,0845	,0223	,1648	,2656	,0953	,2265	,1251	,3320	,0165	,1132	,2033	,1966
	p=,723	p=,926	p=,488	p=,258	p=,689	p=,337	p=,599	p=,153	p=,946	p=,644	p=,404	p=,420
CSp_TR_rappel-début	-,3327	-,0927	-,3030	-,1288	-,0585	,1851	-,2392	,1380	,2421	,2908	,2656	,1208
	p=,152	p=,697	p=,194	p=,588	p=,806	p=,435	p=,310	p=,562	p=,318	p=,227	p=,272	p=,622
CSp_TR_rappel-fin	-,3060	,2322	-,3425	-,1553	-,0325	,2878	-,2479	,2506	,3869	,3318	,3729	,2307
	p=,189	p=,325	p=,139	p=,513	p=,892	p=,219	p=,292	p=,287	p=,102	p=,165	p=,116	p=,342