

ÉCOLE DOCTORALE Santé, Sciences, Technologies

UMR-CNRS 6234 CeRCA

THÈSE présentée par :

Lionel LANDRE

soutenue le : **10 Septembre 2010**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université François - Rabelais**

Discipline/ Spécialité : **Psychologie**

**ETUDE DES CORRELATS CEREBRAUX DE LA
MEMOIRE EPISODIQUE ET DE LA MEMOIRE
DE TRAVAIL CHEZ DES PATIENTES
SOUFFRANT D'UN TROUBLE DE STRESS POST-
TRAUMATIQUE (PTSD) CONSECUTIF A DES
ABUS SEXUELS**

THÈSE dirigée par :

M. ISINGRINI Michel

Professeur, Université de Tours

RAPPORTEURS :

M^{me}. COLLETTE Fabienne

Maître de recherche, Université de Liège

M^{me}. DESGRANGES Béatrice

Directeur de recherche INSERM, Caen

JURY :

M^{me}. COLLETTE Fabienne

Maître de recherche, Université de Liège

M^{me}. DESGRANGES Béatrice

Directeur de recherche INSERM, Caen

M. VAIVA Guillaume

Professeur, Université de Lille II

M. EL-HAGE Wissam

Praticien hospitalier, HDR, Université de Tours

M. ISINGRINI Michel

Professeur, Université de Tours

En mémoire de

Christian

Dorine

Julien

Nicolas

Eric

*Ce travail est dédié à tous ceux pour qui la violence
n'a pas signé la fin de la poursuite de leurs rêves*

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier Michel Isingrini, professeur à l'université F. Rabelais de Tours pour avoir accepté de m'encadrer au cours de cette thèse et m'avoir assuré de son soutien inconditionnel malgré les difficultés rencontrées. D'une façon plus générale, merci à l'ensemble des membres de l'équipe « ViMe » de l'UMR-CNRS 6234 pour leur accueil et pour m'avoir amené à développer ma rigueur scientifique et à réaliser l'importance du travail collaboratif en sciences, et aux doctorants pour leur présence et leur écoute.

J'aimerais également adresser mes sincères remerciements à Christophe Destrieux, praticien hospitalier en neurochirurgie au CHRU de Tours, auprès de qui j'ai eu un très grand plaisir à apprendre l'essentiel de ce que je sais sur le cerveau et sur le traitement des images IRM, et à Laurent Barantin, ingénieur de recherche INSERM, pour son aide précieuse et la transmission de ses nombreuses compétences techniques en imagerie par résonance magnétique. Leur engagement profond dans la recherche en milieu hospitalier constitue un modèle pour mes aspirations futures.

Un grand merci à Wissam El-Hage, praticien hospitalier à la clinique psychiatrique de Saint Cyr sur Loire, pour sa simplicité, sa disponibilité, sa confiance, et pour les excellents moments passés tout au long de notre collaboration si fructueuse et enrichissante. Merci également à Frédéric Andersson pour son aide et pour nos nombreux et passionnants échanges techniques.

J'aimerais remercier les structures de financement et d'encadrement, et plus particulièrement l'association France Alzheimer, ainsi que l'ensemble des participants à nos travaux pour leur confiance, leur implication et pour leur contribution essentielle et les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont manifesté pour ce travail de thèse.

Enfin, je tiens à remercier mes parents pour leur support constant et leur compréhension, et ma famille pour son soutien indéfectible. Merci aussi à mes amis et tout particulièrement à Guirec, Nico, Fabienne et Mathilde, pour avoir été toujours présents dans les meilleurs moments comme dans les plus durs. Merci à Haruka aux côtés de qui j'ai trouvé tendresse et apaisement.

Résumé

Le PTSD s'accompagne classiquement de troubles de la mémoire verbale et d'une altération de certaines régions cérébrales. Cependant, peu d'études ont porté sur des populations féminines victimes de traumatismes civils. Au cours de trois études utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM), nous avons évalué l'état des corrélats cérébraux des mémoires épisodique et de travail chez des patientes victimes d'abus sexuel. Nos travaux ont mis en évidence une forte correspondance entre les régions cérébrales qui sous-tendent un encodage verbal durable et celles qui sont habituellement affectées au cours du PTSD. De plus, nous avons démontré l'absence de réduction volumétrique de ces régions dans un échantillon de patientes. Enfin, nous avons observé chez ces dernières une modification potentiellement compensatoire du profil d'activation fonctionnelle cérébrale lors du traitement verbal en mémoire de travail d'éléments liés et non-liés au traumatisme vécu. Ces résultats suggèrent une spécificité de mécanismes neurocognitifs du PTSD liée au genre et supportent l'intérêt de l'utilisation de la remédiation cognitive dans sa prise en charge.

Mots-clés : Trouble de stress post-traumatique, imagerie par résonance magnétique, mémoire épisodique, mémoire de travail.

Abstract

PTSD is classically associated with verbal memory impairments and specific brain alterations. However, few studies have investigated the population of female victims of civilian traumas. During three studies using magnetic resonance imaging, we investigated the condition of the brain correlates of episodic and working memory in patients with sexual abuse-related PTSD. Our work has highlighted an important matching between the brain regions underlying strong verbal memories encoding and those that are usually affected by PTSD. Moreover, we demonstrated the absence of volumetric shrinking of these regions in our sample. Finally, we noticed a potentially compensatory alteration of functional activation pattern in this population during verbal working memory processing of trauma-related and unrelated items. These results suggest a gender-dependent specificity of PTSD neurocognitive mechanisms and further support the interest of using cognitive remediation in its treatment.

Keywords: Post-traumatic stress disorder, magnetic resonance imaging, episodic memory, working memory.

Table des matières

AVANT-PROPOS	4
PARTIE THEORIQUE	5
CHAPITRE 1 : LA MEMOIRE	6
1. MODELES COGNITIFS DE LA MEMOIRE	9
1.1. LE MODELE MODAL DE LA MEMOIRE	10
1.2. LE MODELE DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL A COMPOSANTES MULTIPLES	12
1.2.1. <i>La boucle phonologique</i>	13
1.2.2. <i>Le calepin visuo-spatial</i>	14
1.2.3. <i>L'administrateur central</i>	14
1.2.4. <i>Le buffer épisodique</i>	15
1.3. LE MODELE DE TULVING	15
1.3.1. <i>Etats de conscience associés à la mémoire</i>	16
1.3.2. <i>Modélisation hiérarchique des systèmes de mémoire</i>	18
1.3.3. <i>Le modèle SPI</i>	19
1.4. LE MODELE MNESIS	20
2. APPROCHE NEUROCOGNITIVE DE LA MEMOIRE	23
2.1. NEUROPSYCHOLOGIE DE LA MEMOIRE	24
2.1.1. <i>Approche neuropsychologique de la mémoire</i>	24
2.1.1.1. <i>Dissociations neuropsychologiques et dichotomies de la mémoire</i>	25
2.1.1.2. <i>Apport des maladies neurodégénératives</i>	26
2.1.2. <i>Modèles neuropsychologiques de la mémoire</i>	28
2.1.2.1. <i>Le modèle de Moscovitch</i>	28
2.1.2.2. <i>Le modèle de Squire</i>	30
2.2. ELEMENTS D'IMAGERIE CEREBRALE	31
2.2.1. <i>L'électrophysiologie</i>	31
2.2.2. <i>La tomographie par émission de positons (TEP)</i>	33
2.2.3. <i>L'imagerie par résonance magnétique (IRM)</i>	33
2.2.3.1. <i>L'IRM structurelle</i>	34
2.2.3.2. <i>L'IRM fonctionnelle (IRMf)</i>	34
2.3. CORRELATS CEREBRAUX FONCTIONNELS DE LA MEMOIRE EPISODIQUE	36
2.3.1. <i>Corrélat de la récupération épisodique</i>	37
2.3.2. <i>Corrélat de l'encodage épisodique</i>	40
2.4. CORRELATS CEREBRAUX FONCTIONNELS DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL	42

CHAPITRE 2 : LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE.....	46
1. APPROCHE CLINIQUE DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE.....	48
1.1. ETIOLOGIE	48
1.2. SYMPTOMATOLOGIE	49
1.2.1. <i>Symptômes de reviviscence</i>	49
1.2.2. <i>Symptômes d'évitement</i>	49
1.2.3. <i>Symptômes d'activation neurovégétative</i>	50
1.2.4. <i>Autres critères</i>	50
1.3. EPIDEMIOLOGIE	50
1.3.1. <i>Prévalence générale dans les pays industrialisés</i>	50
1.3.2. <i>Effets de genre et d'exposition traumatique</i>	51
1.3.3. <i>Comorbidités</i>	52
2. TROUBLES COGNITIFS ASSOCIES AU STRESS POST-TRAUMATIQUE.....	53
2.1. TROUBLES EXECUTIFS ET ATTENTIONNELS	53
2.2. TROUBLES MNESIQUES.....	55
2.2.1. <i>Altérations de la mémoire épisodique</i>	55
2.2.2. <i>Altérations de la mémoire de travail</i>	58
3. PSYCHOPHYSIOLOGIE DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE	60
3.1. MODIFICATIONS NEUROBIOLOGIQUES LIEES AU PTSD	60
3.2. ALTERATIONS CEREBRALES STRUCTURELLES	62
3.3. ALTERATIONS CEREBRALES FONCTIONNELLES	64
3.3.1. <i>Corrélat de la récupération épisodique traumatique</i>	64
3.3.2. <i>Corrélat de la mémoire de travail</i>	65
CONCLUSION ET PROBLEMATIQUE.....	67
PARTIE EXPERIMENTALE	69
CHAPITRE 1 : CORRELATS CEREBRAUX DE LA MEMOIRE EPISODIQUE	70
1. CORRELATS FONCTIONNELS DE L'ENCODAGE REUSSI EN MEMOIRE VERBALE.....	71
1.1. PRINCIPAUX OBJECTIFS, METHODE ET RESULTATS	71
1.2. ARTICLE 1.....	73
2. ETAT DES CORRELATS CEREBRAUX STRUCTURELS DE LA MEMOIRE EPISODIQUE DANS LE PTSD	95
2.1. PRINCIPAUX OBJECTIFS, METHODE ET RESULTATS	95
2.2. ARTICLE 2.....	98

CHAPITRE 2 : CORRELATS CEREBRAUX DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL	125
1. CORRELATS FONCTIONNELS DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL TRAUMATIQUE DANS LE PTSD	125
1.1. PRINCIPAUX OBJECTIFS, METHODE ET RESULTATS	125
1.2. ARTICLE 3.....	129
DISCUSSION GENERALE.....	149
BIBLIOGRAPHIE.....	158
INDEX DES AUTEURS.....	190
ANNEXES	193
ANNEXE 1. LOCALISATION DES AIRES DE BRODMANN	194
ANNEXE 2. CRITERES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE DU DSM-IV	195
ANNEXE 3. LISTE DES EVENEMENTS VECUS DE L'ECHELLE D'EVALUATION DU PTSD (CAPS)	196
ANNEXE 4. LA CAPS (CLINICIAN-ADMINISTERED PTSD SCALE) SELON LE DSM-IV	197
ANNEXE 5. VERSION FRANÇAISE DE LA DES (DISSOCIATIVE EXPERIENCES SCALE).....	198
ANNEXE 6. LE MINI (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW)	199
ANNEXE 7. FORMULAIRES D'INFORMATION DES SUJETS PARTICIPANT A L'ETUDE.....	200
ANNEXE 8. FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DES SUJETS PARTICIPANT A L'ETUDE.....	202
ANNEXE 9. MATERIEL VERBAL UTILISE LORS DE L'ETUDE EN IRM FONCTIONNELLE.....	204

Avant-propos

Ad augusta per angusta

Ce travail de recherche, réalisé au sein de l'équipe « Vieillesse et Mémoire » du laboratoire UMR-CNRS 6234 CeRCA (Université François Rabelais, Tours), s'inscrit dans le cadre plus large d'un axe transversal de l'unité portant sur les dysfonctionnements de la mémoire lors d'atteintes neurologiques et psychiatriques telles que le trouble cognitif modéré, la maladie d'Alzheimer et la dépression. C'est à cette occasion que l'étude du trouble de stress post-traumatique (PTSD) a fait l'objet d'une collaboration entre l'UMR 6234 et l'unité INSERM U930 (Clinique Psychiatrique Universitaire, CHRU de Tours) lors de la réalisation de la thèse de doctorat de Géraldine Tapia. Ce travail avait permis de préciser les rapports entre les états de conscience, les émotions et les déficits comportementaux de la mémoire observés dans ce trouble.

L'objectif du présent travail s'inscrit dans la continuité de cet axe de collaboration et consiste en l'exploration des corrélats cérébraux structurels et fonctionnels de la mémoire dans le PTSD. A cet effet, nous avons réalisé trois études utilisant la technique de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Lors d'un premier travail, nous avons cherché à caractériser l'implication fonctionnelle des réseaux classiquement affectés par le trouble à l'aide d'une approche méta-analytique quantitative et qualitative. Dans un second travail, nous avons exploré l'état structural de ces réseaux dans une population de patientes ayant été confrontées à des abus sexuels. Enfin, notre troisième étude a porté sur les modifications du fonctionnement cérébral chez ces patientes souffrant de PTSD au cours de la manipulation en mémoire d'éléments ayant trait au traumatisme sexuel vécu.

L'ensemble de ces travaux s'inscrit dans le cadre plus large de la compréhension des bases neurales du fonctionnement de la mémoire par l'étude des altérations pathologiques de celle-ci, qui a suscité un intérêt constant dans les diverses approches de l'étude de l'esprit. Les conceptions qui en découlent sont à la fois le fruit de l'histoire et des interactions qu'ont entretenues la philosophie, la psychologie, la neurologie et la psychiatrie. Aussi, nous tenterons d'aborder cette thématique par une approche chronologique et pluridisciplinaire des rapports entre mémoire, cerveau et troubles psychiatriques.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1 : La mémoire

Depuis l'antiquité et jusqu'à la fin du XIXe siècle, la mémoire a fait l'objet d'une investigation philosophique, principalement basée sur l'introspection et l'expérience de la remémoration consciente d'évènements passés. Ainsi, l'école platonicienne place les sources de la connaissance dans les résurgences d'une âme désincarnée qui a côtoyé l'âme divine, que ravive l'activité de réflexion (*De la mémoire et de la réminiscence*). Aristote y opposera par la suite une vision étonnamment actuelle de la mémoire préfigurant les théories associatives de celle-ci, en laquelle les images du passé s'impriment comme sur de la cire, mais doivent être récupérées de manière délibérée par l'évocation de « quelque chose de semblable, ou de contraire, ou d'étroitement lié ». Dans ses *Confessions*, saint Augustin (354-430) présente ces « trésors des images innombrables » (« *Thesauri innumerabilium imaginum* ») comme des éléments abstraits, dont les reliquats perceptifs ont « cessé d'être ». Ces idées sans son ni odeur, dont l'oubli même peut faire partie, occupent un espace effrayant de gigantisme et pourvu de multiples recoins.

C'est au cours du moyen-âge que ce trésor de la mémoire, ou *Thesaurus*, prendra une place prépondérante dans la vie des membres du clergé pour qui l'apprentissage des textes saints constitue la base de tout savoir. Les clercs redécouvrent la méthode des *loci*¹, attribuée à Simonide dans l'antiquité, et tentent de dégager des méthodes nouvelles pour l'apprentissage des textes saints (Carruthers, 1990). Hugues de Saint-Victor (1096-1141) introduira par exemple le principe de *divisio* ; l'apprentissage ordonné de longs textes passe par la fragmentation de ceux-ci en groupes limités d'idées, que l'on peut garder à l'esprit en une fois pendant un court laps de temps, et qui n'est pas sans rappeler la notion actuelle de mémoire à court terme (Carruthers & Ziolkowski, 2004).

Dans le contexte de la renaissance, et avec la perte de puissance de la théologie au profit du développement des arts et techniques, Pierre de la Ramée (1515-1572) propose de substituer au mode d'apprentissage linéaire réservé à la liturgie un « ordre dialectique » basé sur une catégorisation hiérarchisée des idées, plus adaptée au raisonnement et à la logique.

C'est ainsi qu'on retrouve en règle douzième pour la direction de l'esprit de Descartes (aux alentours de 1628) la mémoire parmi l'intelligence, l'imagination et les sens comme

¹ La méthode des *loci* associe à la liste d'éléments à mémoriser autant de lieux dont le parcours permet par la suite une récupération ordonnée facilitée.

moyens essentiels de raisonnement dont l'homme est pourvu. De la même manière, pour John Locke (1970), la mémoire représente un pouvoir de l'esprit à « raviver des perceptions » indispensable à la formation des savoirs. Selon Maine de Biran (1804; voir Nicolas, 2006), cette capacité de reviviscence consciente qu'est le souvenir ne suffit pourtant pas à caractériser la mémoire humaine. Il y ajoute la possibilité de réminiscences responsables de modifications du comportement liées à l'expérience, sans prise de conscience. Dans son ouvrage *Matière et mémoire*, Bergson (1896) introduira les concepts correspondants de mémoire pure, ou mémoire souvenir, qui permet l'accès de l'âme aux images du passé, et de mémoire habitude, répétition automatique, quasi-mécanique du passé inscrite dans le corps. Pour Bergson, cette dichotomie est au cœur de la question des relations entre corps et esprit. Il défend le concept d'un dualisme temporel entre ceux-ci ; l'esprit est contemplatif et profondément ancré dans le passé, alors que le corps est le lieu du présent et de l'action. Son ouvrage, sous titré « essai sur la relation du corps à l'esprit » est en effet écrit en réaction aux thèses organistes de Théodule Ribot, inventeur de la psychologie française. Dans *les Maladies de la Mémoire* (1881), ce dernier défend la nature biologique de la mémoire et illustre son propos par des observations psychiatriques de cas d'amnésie, dans lesquels il remarque que les souvenirs les plus récents, « mal fixés dans les éléments nerveux, rarement répétés et par conséquent faiblement associés avec les autres », subissent une destruction plus importante que les souvenirs anciens. De même, les souvenirs affectifs et les automatismes moteurs résistent plus longtemps à la détérioration pathologique.

On peut donc remarquer que la fin du XIX^{ème} siècle fait l'objet d'un important changement conceptuel dans l'approche de la mémoire. De visions multiples des propriétés de celle-ci, souvent résumée à son aspect le plus explicite, la mémoire devient un ensemble pluriel, composé d'éléments ayant des caractéristiques propres. De cette conception dériveront les courants dits structuralistes de la mémoire, que nous tenterons de présenter dans une première partie de ce chapitre consacrée aux modèles cognitifs de la mémoire.

Cette évolution de la notion de mémoire est par ailleurs fortement marquée par les progrès parallèles de la médecine et par la remise en cause de la nature spirituelle des phénomènes mentaux, au profit d'une approche mécaniste, biologique de l'esprit.

Ainsi, chez Platon (*Phedron*), le cerveau est l'organe des sens, desquels naissent opinion et mémoire, alors que pour Aristote, le cerveau n'agit que comme régulateur des excès du cœur, qui est pour lui le véritable siège de l'âme. Au début du troisième siècle av. J.-C., l'anatomiste Hérophile de Chalcédoine soutient l'hypothèse cérébro-centriste de l'esprit, plaçant le siège des fonctions mentales supérieures dans le cerveau et celui de l'âme

dans le *calamus scriptorius* du quatrième ventricule. Ses travaux et théories seront repris par Galien qui, au deuxième siècle, décrira l'existence d'un *rete mirabile* ou réseau admirable chez l'animal, constitué d'un ensemble de veines et d'artères situées à l'arrière du cerveau, censé convertir les principes vitaux générés par le cœur en principes spirituels ou éthers, qui emplissent les ventricules cérébraux et se diffusent dans les nerfs. Cette vision sera relayée tout au long du moyen-âge, notamment par saint Augustin, pour qui le ventricule postérieur est le siège de la mémoire, pour n'être contestée qu'à la renaissance. C'est à cette période que le retour des dissections humaines, jusqu'ici interdites par l'église, permet à Vésale (1514-1564) de démontrer l'absence de ce réseau chez l'homme, et de décrire avec une précision révolutionnaire pour l'époque l'anatomie du cerveau. Pour autant, l'approche circulatoire persistera jusqu'à Descartes, pour qui la glande pinéale, décrite dès Galien, est frappée par les « esprits animaux » présents dans le sang et vecteurs des sensations, et dont l'orientation influence à son tour l'âme. Dans une même recherche des liens entre âme et cerveau, Thomas Willis (1621-1675), dans son ouvrage sur l'anatomie du cerveau (*Cerebri Anatome*, 1664), proposera que les perceptions se propagent telles des ondes qui, lorsqu'elles heurtent le cortex, s'y « impriment », laissant une image dont le souvenir est le reflet. Il publiera trois ans plus tard un traité sur les maladies psychiatriques convulsives (*Pathologiae Cerebri*, 1667), dont il soutient l'origine cérébrale ou nerveuse. L'approche anatomo-clinique ne sera pourtant développée qu'un siècle plus tard, avec les travaux de Vincenzo Malacarne (1744-1816), qui recueille les signes cliniques de ses patients de leur vivant, pour tenter de les mettre en correspondance avec l'observation *post-mortem* de leur cerveau. L'utilisation de cette méthode permettra à Paul Broca de confirmer l'intuition « organologique » de Franz Joseph Gall (1758-1828) d'une spécialisation fonctionnelle de certaines zones corticales, par l'étude du célèbre cas Leborgne, présenté dans le *Bulletin de la Société d'Anatomie de Paris* en 1861. Bien qu'il faille attendre le XXème siècle pour les premières observations de corrélats cérébraux lésionnels de l'amnésie, ces travaux auront exercé une influence incontestable sur la diffusion de l'hypothèse d'un substrat cérébral de la mémoire, et sur les travaux de Ribot. Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous aborderons donc l'approche neurocognitive de la mémoire et ses théories, telles qu'elles ont pu être élaborées récemment à l'aide des techniques neuropsychologiques et d'imagerie cérébrale.

1. Modèles cognitifs de la mémoire

La mémoire est une fonction mentale essentielle, indispensable à de nombreuses activités de l'humain, qui lui permet l'acquisition, la conservation et la restitution de représentations mentales issues de ses perceptions. Du point de vue de la psychologie cognitive, la fonction mnésique regroupe les opérations correspondantes d'encodage, de stockage et de récupération de l'information.

C'est avec les travaux d'Hermann Ebbinghaus (1885) que la mémoire devient un objet d'étude scientifique. Son paradigme d'apprentissage sériel, qu'il appliquait sur lui-même, consiste en la mémorisation ordonnée de listes de syllabes sans signification (encodage), répétée jusqu'à restitution parfaite. Après un délai de rétention variable (maintien), Ebbinghaus apprenait à nouveau la liste d'items (test). La différence entre le nombre d'apprentissages nécessaires à la restitution complète de la liste lors de la première et deuxième phase constituait alors un indicateur quantitatif de l'« économie au réapprentissage » due à la persistance en mémoire d'une partie de l'information. Cette technique permet à l'auteur de mettre en évidence l'évolution temporelle logarithmique de l'oubli, avec une dégradation très importante de l'information dans les premières heures suivant l'apprentissage, puis un maintien de la plupart des éléments restants pendant plusieurs jours. L'existence d'un fort taux d'oubli peu de temps après l'apprentissage tend à confirmer la théorie de Ribot selon laquelle les souvenirs les plus récents sont les plus fragiles. Brown (1958) et Peterson et Peterson (1959) démontreront en effet à l'aide de leur tâche homonyme que ceux-ci sont extrêmement sensibles à l'interférence d'une tâche empêchant l'autorépétition.

Ebbinghaus remarque en outre que le nombre maximal d'éléments pouvant être immédiatement récité après une seule lecture (ou empan) est de sept et que les premiers et derniers éléments d'une longue liste ont tendance à être mieux rappelés que les autres (voir Nicolas, 1992). Ces observations sont à rapprocher des travaux de James (1890), qui à la même époque postule l'existence de deux mémoires. L'une, dite primaire, permet de maintenir immédiatement disponible à l'esprit un nombre restreint d'éléments, alors que l'autre, dite secondaire, est quasi-illimitée en capacité mais demande un effort de remémoration.

Le lien entre la position sérielle des éléments et les performances en rappel immédiat sera caractérisé expérimentalement par Murdock (1962), qui met en évidence les effets de

récence (meilleure restitution des derniers éléments de la liste) et de primauté (meilleure restitution des premiers éléments) sur des listes de mots de longueur variable. En utilisant le même type de tâche, Postman et Phillips (1965) démontrent que l'effet de récence disparaît dans le cas d'un rappel différé, lorsqu'une tâche de Brown-Peterson est employée entre l'encodage et le rappel, alors que l'effet de primauté subsiste. Ces résultats concordent avec le modèle cognitif de la mémoire et de l'attention proposé quelques années auparavant par Donald Broadbent (1958). Fortement influencé par les théories de James et le développement récent de la cybernétique, celui-ci propose l'existence d'une « mémoire à court terme » dans laquelle transitent les informations perceptives, avant d'être stockées dans une « mémoire à long terme » par le biais de processus de sélection dépendants de l'attention. Dans le cadre de cette théorie, l'effet de primauté serait dû à la réussite de l'encodage à long terme des premiers éléments, qui ne subissent pas l'effet d'interférence attentionnelle des autres éléments de la liste, et l'effet de récence à la persistance en mémoire à court terme des derniers éléments, lorsqu'ils ne sont pas inhibés par une tâche concurrente.

Ce premier modèle modulaire de la mémoire exercera une influence considérable sur les modèles suivants, et en premier lieu sur le modèle modal de la mémoire.

1.1.Le modèle modal de la mémoire

Proposé par Atkinson et Shiffrin en 1968, Il reprend la dichotomie entre mémoire à court et à long terme du modèle de Broadbent, en y ajoutant une composante : le registre sensoriel. Ce modèle (voir Figure 1) est dit sériel, puisque ses trois éléments communiquent entre eux de manière séquentielle. L'information perçue est tout d'abord stockée dans un registre sensoriel dépendant du sens perceptif engagé (ex. visuel, auditif) dans lequel elle sera maintenue pendant un très bref laps de temps, de quelques centaines de millisecondes pour une information visuelle (Sperling, 1960) à quelques secondes pour un stimulus auditif. L'information est ensuite transmise sous le contrôle des processus attentionnels à la mémoire à court terme, dans laquelle elle pourra être maintenue pendant une trentaine de secondes au maximum (Peterson & Peterson, 1959). A ce stade, il est important de noter que la mémoire à court terme présentée dans ce modèle n'est pas une mémoire passive ; les auteurs emploient le terme de « mémoire de travail ». Placée au cœur du modèle, elle permet la manipulation de l'information qu'elle contient : Celle-ci peut être rafraîchie par répétition, donner lieu à des

processus décisionnels ou être encodée en mémoire à long terme. Inversement, la mémoire à court terme permet la mise en œuvre de stratégies de récupération des informations stockées de manière permanente en mémoire à long terme.

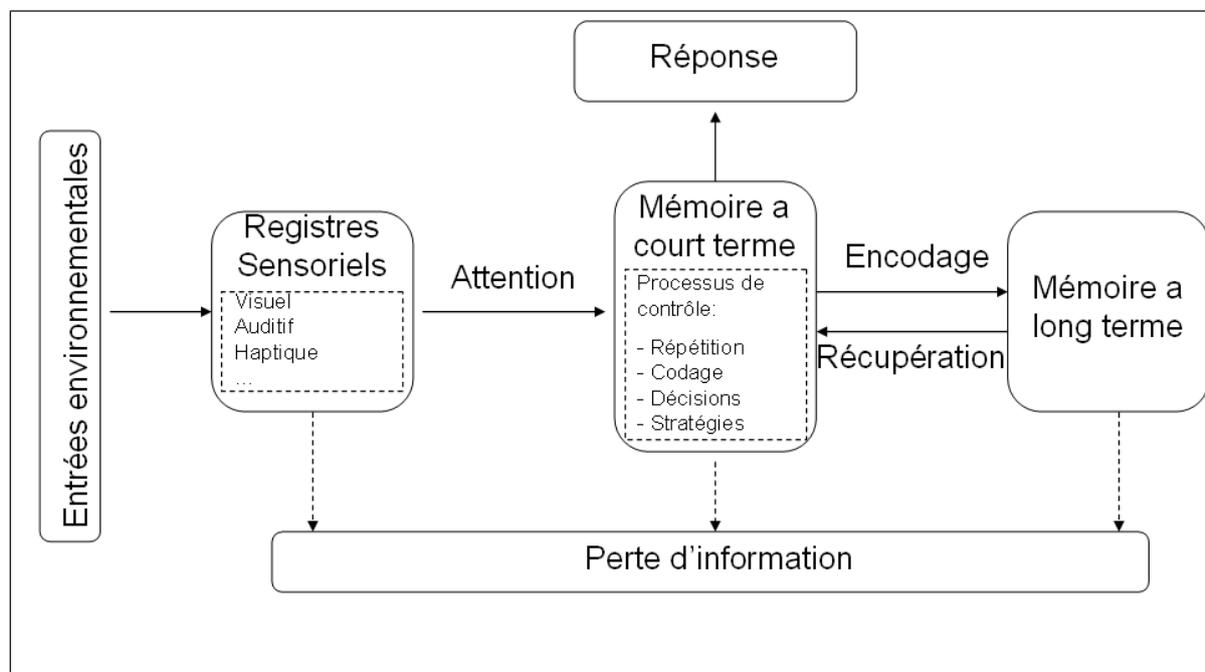


Figure 1 : Modèle modal de la mémoire, adapté d'Atkinson et Shiffrin (1968)

Ce modèle rend bien compte des effets sériels et de cas neuropsychologiques d'atteinte de la mémoire à long terme sans altération sévère de la mémoire à court terme comme le syndrome de Korsakoff ou le célèbre cas H.M. (Milner, 1966) sur lesquels il s'appuie. Il a cependant été fortement remis en cause par les observations d'une dissociation inverse : Le patient K.F., dont le cas est décrit par Shallice et Warrington (1970) présente en effet une forte altération de l'empan à court terme, mais des capacités de mémoire à long terme préservées. Si cette observation confirme la dichotomie des mémoires à long et court terme, elle est directement contradictoire avec la nature sérielle de ces deux processus. Ces auteurs proposent donc un modèle alternatif dans lequel les deux mémoires fonctionnent de manière parallèle. De plus, la vision monolithique de la mémoire à long terme décrite par ce modèle se heurte à une conception nouvelle de celle-ci, également modulaire. En 1972, Tulving propose en effet une dissociation de la mémoire à long terme en deux systèmes de traitement parallèles, complémentaires et interdépendants. L'un, dit épisodique, permet la rétention des événements vécus et d'une partie de leurs caractéristiques perceptives, temporelles et spatiales. L'autre, dit sémantique, permet le maintien de connaissances générales décontextualisées, tels que le sens

des mots ou des concepts abstraits, issues à la fois des perceptions et des pensées qui y ont été associées. Cette dichotomie, à portée heuristique et peu étayée d'un point de vue expérimental dans les premiers temps, suscitera de nombreuses controverses au sein de la communauté scientifique (voir Tulving, 1984), mais aura le mérite d'ouvrir la voie à un modèle tripartite de la mémoire à long terme (Tulving, 1985a ; voir *infra*) dont l'évolution marquera très fortement les théories et terminologies du domaine d'étude de la mémoire.

1.2. Le modèle de la mémoire de travail à composantes multiples

En 1974, Baddeley et Hitch reprennent le concept de mémoire de travail utilisé par Atkinson et Shiffrin dans leur modèle et tentent de le préciser. Ils postulent l'existence en mémoire à court terme de deux systèmes, le calepin visuo-spatial et la boucle phonologique, asservis à un troisième, l'administrateur central (autrement appelé exécutif central, ou centre exécutif). Le calepin visuo-spatial permet le traitement et le maintien des informations visuelles et spatiales, et la boucle phonologique celui des informations verbales, tandis que l'administrateur central contrôle et coordonne les deux systèmes précédents. Un troisième système esclave, le buffer épisodique, sera ajouté plus tard au modèle afin de le compléter (Baddeley, 2000 ; voir Figure 2).

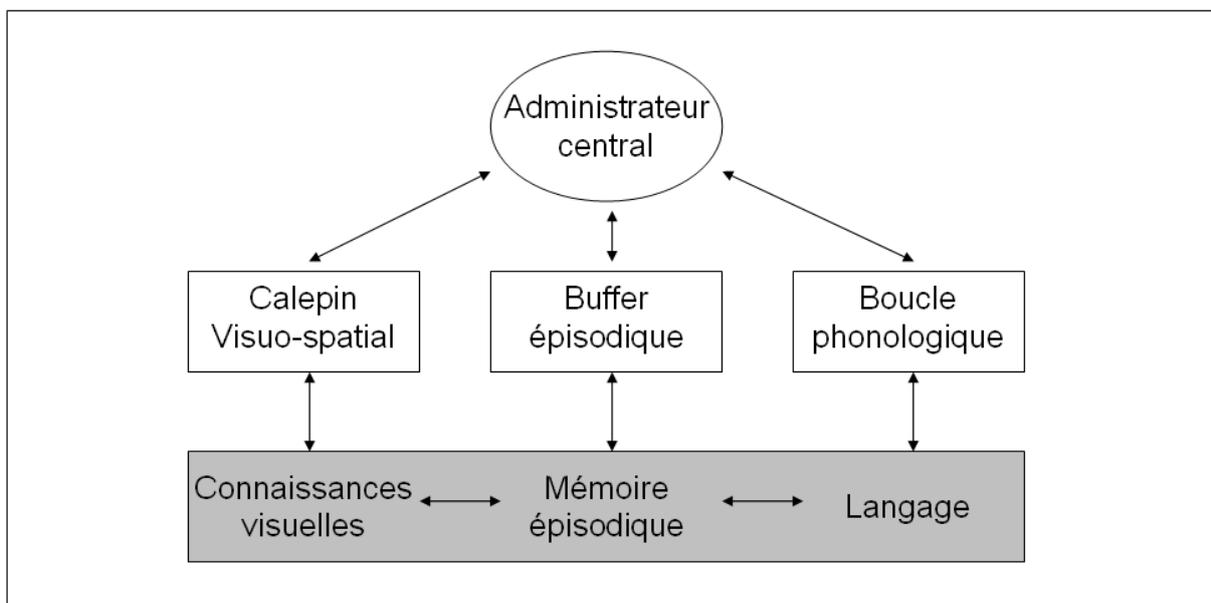


Figure 2 : Modèle de la mémoire de travail selon Baddeley (2000)

1.2.1. La boucle phonologique

La boucle phonologique, ou boucle articulatoire, permet le stockage d'informations sous forme verbale, indépendamment du fait qu'elles aient été présentées par voie visuelle ou auditive. Elle se compose elle-même de deux sous-systèmes, l'unité de stockage phonologique et le processus de contrôle articulatoire. L'*unité de stockage phonologique* permet le maintien sous forme phonologique de l'information pendant une durée estimée à environ deux secondes. Le *processus de contrôle articulatoire* permet quant à lui le rafraîchissement des informations contenues dans l'unité de stockage par récapitulation subvocale. Il est également impliqué dans le recodage sous forme phonologique des informations verbales présentées par voie visuelle. La boucle phonologique a été mise en évidence par l'observation de plusieurs effets en mémoire verbale à court terme. L'effet de similarité phonologique (Conrad & Hull, 1964; Baddeley, 1966) correspond à la diminution observée des performances de rappel lorsque le matériel encodé comporte des similitudes phonétiques, alors que le niveau de rappel est maintenu lorsque les similitudes sont d'ordre sémantique ou visuel. Cet effet peut être expliqué par une moindre discrimination de l'information en unité de stockage, en raison de la proximité acoustique des items. L'auteur remarque également que les séquences de mots courts sont mieux rappelées que les séquences de mots longs (Baddeley, Thomson, & Buchanan, 1975). Cet effet de longueur des mots serait dû au fait que ceux-ci mettent plus de temps à être répétés par le *processus de contrôle articulatoire*, permettant leur dégradation en unité de stockage. Enfin, l'utilisation d'une tâche de suppression articulatoire (répétition constante à haute voix d'une syllabe sans lien avec la tâche de mémoire) réduit considérablement les performances par l'inactivation du processus de contrôle articulatoire. De fait, la longueur des mots n'a plus d'effet dans ces conditions. Un effet similaire à la suppression articulatoire est observé chez les patients présentant une dyspraxie orale d'origine cérébrale (Waters, Rochon, & Caplan, 1992), alors que chez les patients dont les dysfonctions langagières sont périphériques, comme dans la dysarthrie, ne présentent pas d'altération mnésique (Baddeley & Wilson, 1985). Ces derniers résultats tendent donc à attester du rôle des processus cérébraux et mentaux impliqués dans l'articulation et le traitement phonologique dans le maintien à court terme de l'information verbale.

1.2.2. Le calepin visuo-spatial

La notion de calepin visuo-spatial a tout d'abord été développée par opposition à la boucle phonologique, afin de rendre compte de l'absence d'effet de similarité phonétique lors du traitement visuel de l'information en mémoire à court terme (Murray, 1968). Ce système peut être représenté par un espace mental et comprend également deux sous-systèmes : le *cache visuel* et le *scribe interne* (Logie, 1995). Le cache visuel est un système de stockage des informations sous forme d'images statiques, qui conservent des propriétés géométriques et chromatiques. Le scribe interne est responsable du maintien et de l'utilisation d'informations spatiales, qui permettent le parcours et le rafraîchissement de l'information visuelle.

1.2.3. L'administrateur central

L'administrateur central, ou centre exécutif, est un système de régulation complexe placé au cœur du modèle. Il s'inspire du Système de Supervision Attentionnelle (S.A.S.), élaboré par Norman et Shallice (1986), dont l'objet est d'attribuer les ressources attentionnelles aux processus cognitifs contrôlés. De la même manière, l'administrateur central interviendrait dans les processus d'attention sélective, de division de l'attention et dans l'alternance des stratégies de récupération (Baddeley, 1996). Alternativement, on peut rapprocher la notion d'administrateur central à celle des fonctions exécutives telle qu'elles ont été rapportées par Miyake et collaborateurs (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, Howerter et al., 2000). Par le biais d'analyses en variables latentes, l'auteur distingue les fonctions de flexibilité (« *Shifting* »), d'inhibition (« *Inhibition* ») et de mise à jour (« *Updating* »), modérément corrélées entre elles mais différenciables. La *flexibilité mentale*, ou alternance, permet de passer d'une opération cognitive à une autre. Dans le cas de la mémoire de travail, elle pourrait permettre la mise en œuvre des changements stratégiques. Elle est mesurable par les tâches de *trail making test* (A.I.T.B., 1944) ou de *plus-minus* (Jersild, 1927). L'*inhibition* est également essentielle dans les processus attentionnels impliqués dans la mémoire de travail, puisqu'elle permet la sélection des informations et stratégies congruentes et la suppression des informations et stratégies non pertinentes. Elle est classiquement mesurée par le test de Stroop. Enfin, la *mise à jour* permet la modification en continu des informations contenues en mémoire, par l'ajout et la suppression dynamique d'éléments ; Elle peut être mesurée par la tâche de *N-back* (Kirchner, 1958).

1.2.4. Le buffer épisodique

La notion de buffer épisodique a été introduite tardivement dans le modèle de Baddeley (2000). Elle émane d'un processus de lien avec la mémoire à long terme auparavant attribué à l'administrateur central (voir Baddeley, 1996), et de son lien supposé avec la mémoire épisodique (Tulving, 1972, voir *infra*). Ce système, également soumis au contrôle exécutif de l'administrateur central, comporte une mémoire « tampon » limitée en taille et de nature multimodale. Celle-ci permet l'association (« *Binding* ») des informations émanant de la boucle phonologique, du calepin visuo-spatial et de la mémoire à long terme. Le caractère épisodique de ce système de mémoire provient du fait qu'il relie la mémoire de travail à la mémoire épisodique, mais aussi de sa nature associative : les éléments qu'il contient et leurs caractéristiques spatio-temporelles sont agencés selon une structure cohérente et récupérés de manière consciente sous forme d'épisodes (Repovš & Baddeley, 2006). Le concept de buffer épisodique trouve sa justification en ce qu'il permet d'intégrer au champ d'étude de la mémoire de travail des effets jusqu'ici inexplicables, comme l'effet positif du regroupement (« *Chunking* ») du matériel sur la performance (Baddeley, Vallar, & Wilson, 1987). Il constitue cependant une adaptation *ad hoc* du modèle dont la portée et les implications restent en grande partie à démontrer, bien que des éléments récents obtenus auprès de patients souffrant d'amnésie globale transitoire (ictus amnésique) tendent à démontrer son existence et à préciser ses liens avec l'encodage en mémoire épisodique (Quinette, Guillery-Girard, Noël, de la Sayette, Viader et al., 2006).

1.3. Le modèle de Tulving

Le premier modèle de la mémoire proposé par Tulving (1985a) repose sur l'existence de trois systèmes de mémoire à long terme organisés de manière monohiérarchique ; chaque système est compris dans – et repose sur – le système précédent. Ils comprennent, dans l'ordre ascendant, (1) un système d'action, la mémoire procédurale, responsable des réponses adaptatives complexes à l'environnement, et deux systèmes de représentation cognitive, les

mémoires (2) sémantique et (3) épisodique qu'il avait différenciées quelques années plus tôt (Tulving, 1972).

1.3.1. Etats de conscience associés à la mémoire

L'une des principales caractéristiques qui différencie ces systèmes est l'état de conscience associé à la récupération des informations qu'ils contiennent. Les réponses procédurales sont dites *anoétiques*, c'est-à-dire dépourvues de prise de conscience de la part du sujet qui les met en œuvre. La conscience *noétique*, associée à la mémoire sémantique, permet quant à elle la prise de conscience introspective ; le sujet « sait qu'il sait ». Enfin, les souvenirs épisodiques s'accompagnent d'un état *autonoétique* ; le sujet a conscience du lien entre l'information et lui-même, il est donc capable de se remémorer les circonstances de l'encodage de cette information (pour une revue récente, voir Vandekerckhove & Panksepp, 2009).

La même année, l'auteur consacre un article aux liens entre mémoire et conscience (Tulving, 1985b), dans lequel il introduit les termes de « *Remember* » et « *Know* », qui peuvent être traduits approximativement par « se remémorer » et « savoir ». Ces termes désignent respectivement une récupération mnésique autonoétique, nécessitant la mise en œuvre de processus de remémoration et accompagnée d'un souvenir situé dans l'espace et le temps des circonstances de l'encodage, et une récupération noétique, basée sur un sentiment de familiarité, fortement automatisée et dépourvue d'informations sur le contexte d'apprentissage. Ils ont donné lieu à un paradigme expérimental, dit « *Remember/Know* » ou « R/K », au cours duquel on demande au sujet, lors d'une tâche de reconnaissance, de préciser pour chaque item reconnu lequel de ces deux états (R ou K) caractérise le mieux sa récupération (Gardiner, 1988; Gardiner, Ramponi, & Richardson-Klavehn, 2002, pour revue). Dans la pratique, on ajoute généralement une possibilité de réponse « *Guess* » (G), qui peut être traduite par les termes « deviner » ou « supposer » et permet d'éviter la contamination des réponses K par une réponse associée à un faible taux de certitude (voir par exemple Gardiner & Radomski, 1999). L'évaluation est de nature introspective mais se base sur des éléments objectivables : la réponse « K » désigne une récupération dénuée de tout accès à des éléments du contexte d'apprentissage, alors qu'en cas de réponse « R », la reconnaissance de l'item s'accompagne de tout ou partie de la représentation élaborée au moment de son apprentissage, comme les pensées qui y ont été associées, une scène imagée, ou une association faite avec un

item précédent. Dans les faits, ce paradigme est donc proche des paradigmes de mémoire de source (Johnson, Hashtroudi, & Lindsay, 1993; Yonelinas, 2001b), dont l'objet est de caractériser de manière objective la récupération des éléments distinctifs associés à l'origine du stimulus reconnu (localisation temporelle ou spatiale, couleur, etc.). Le lien entre les processus de remémoration et de récupération de source apparaît cependant comme étant essentiellement de nature perceptuelle (Meiser & Sattler, 2007).

La dissociation expérimentale entre les réponses de type R et K trouve son intérêt dans le cadre plus large de la *théorie des deux processus* à laquelle elle est fortement associée (Yonelinas, 2002). Cette théorie, formulée initialement pour rendre compte des différences observées entre le rappel et la reconnaissance (Kintsch, 1970), postule que deux types de processus de récupération sont en jeu dans la tâche de reconnaissance (Jacoby & Dallas, 1981).

L'un, qualifié de *remémoration* ou *recherche* (« recollection ») désigne une récupération intentionnelle et contrôlée de l'information et d'éléments de son contexte. Il sous-tend à la fois les processus de reconnaissance et de rappel libre et indicé.

L'autre, le processus de *familiarité*, serait de nature plus automatique, ne nécessitant pas ou peu de ressources cognitives. En plus des capacités de reconnaissance, la familiarité est impliquée dans les tâches implicites comme la complétion de trigrammes (voir Roediger & McDermott, 1993). Trois éléments plaident en faveur d'une telle distinction des processus. Tout d'abord, les caractéristiques mesurables des réponses : les jugements de familiarité sont émis de manière plus rapide et moins précise que les jugements de remémoration (voir par exemple Hintzman & Caulton, 1997). Ensuite, l'analyse du rapport précision/confiance du jugement par l'intermédiaire de courbes ROC² (« *Receiver Operating Characteristics* ») dans des tâches de reconnaissance perceptive et associative met en évidence une dissociation des processus, bien que tous deux soient susceptibles de participer à l'opération de reconnaissance classique (Kelley & Wixted, 2001). Enfin, les patients amnésiques présentent généralement une atteinte sélective des processus de remémoration sans altération des processus de familiarité (voir par exemple Vann, Tsivilis, Denby, Quamme, Yonelinas et al., 2009).

Ces deux processus de remémoration et de familiarité apparaissent donc comme parallèles et indépendants l'un de l'autre (Yonelinas, 2002), ce qui concorde avec l'indépendance des processus de récupération postulée par le modèle SPI de Tulving (voir

² La courbe ROC, dérivée de la théorie du signal, exprime le rapport entre la proportion d'items anciens reconnus et d'items nouveaux reconnus à tort, en fonction du degré de certitude exprimé. Elle est curvilinéaire pour des reconnaissances basées sur la familiarité et linéaire pour les reconnaissances basées sur la remémoration, et curvilinéaire et asymétrique pour des jugements combinant les deux composantes (voir Yonelinas, 2001a)

infra). De plus, la possibilité de mise en œuvre de processus de récupération dépendants de mécanismes attribués au système sémantique, dans une tâche de nature épisodique, est en accord avec la structure à emboîtement du modèle, puisque la mémoire épisodique est présumée contenue dans la mémoire sémantique. Le fait que les réponses liées à la remémoration donnent lieu à un très fort taux de confiance en celles-ci de la part du sujet et que les réponses liées à la familiarité soient assorties d'un niveau de confiance plus faible a cependant donné lieu à un modèle alternatif à un processus dans lequel la force de la trace mnésique conditionne le type de réponses sans différences qualitatives entre elles (voir Donaldson, 1996).

1.3.2. Modélisation hiérarchique des systèmes de mémoire

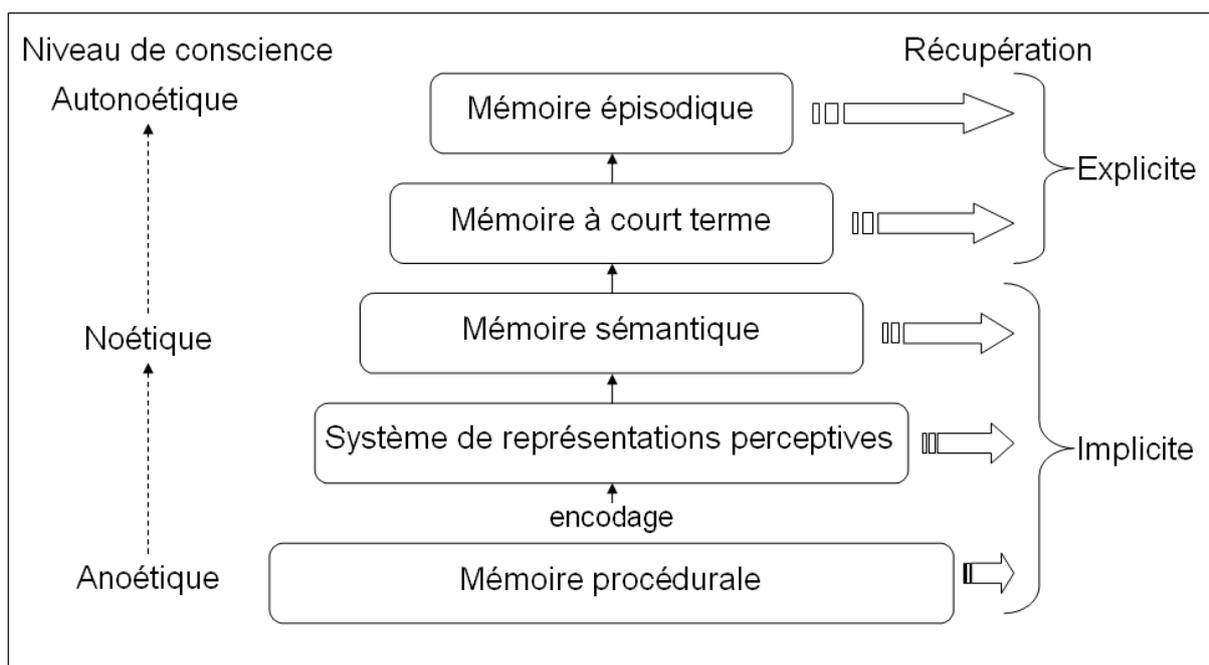


Figure 3 : Modèle SPI de Tulving, adapté de Tulving (1985a, 1991, 1995)

En 1991, Tulving ajoute deux systèmes de représentation à son modèle hiérarchique : le système de représentations perceptives et la mémoire à court terme (voir Figure 3). Le modèle comporte désormais cinq systèmes : la mémoire procédurale, le système de représentations perceptives, la mémoire à court terme, la mémoire sémantique et la mémoire épisodique.

Contrairement aux quatre autres systèmes, la *mémoire procédurale* est décrite comme un système d'action, en raison du fait que ses opérations se traduisent directement dans le

comportement. Elle permet l'exécution de tâches perceptivo-motrices ou cognitives à fort degré d'automatisation, comme la conduite d'un véhicule ou la lecture d'un texte.

Le *système de représentations perceptives* (SRP) est responsable des effets d'amorçage perceptifs, qui permettent la facilitation de l'identification d'un objet précédemment perçu. Il agit à un niveau pré-sémantique, et ne permet donc pas l'accès à la signification. Comme la mémoire procédurale, ce système (comme le suivant) est anoétique et son mode de récupération est implicite (Tulving & Schacter, 1990).

La *mémoire sémantique* (dénomination à laquelle Tulving préfère le terme de « connaissance générale du monde » ; Tulving, 1995) gouverne les capacités d'acquisition, de maintien et de récupération des connaissances factuelles. Ces connaissances génériques sont organisées de manière structurée selon un mode spatial et relationnel et fournissent les éléments nécessaires aux processus de pensée. Bien qu'initialement considérée comme responsable des représentations symboliques, comme les mots (Tulving, 1972, 1991), son rôle dans le langage et l'attribution de sens sera par la suite minoré par l'auteur (Tulving, 1995).

La *mémoire à court terme* (encore appelée mémoire primaire ou mémoire de travail) autorise la rétention de l'information sous une forme très accessible pendant un court laps de temps par la persistance des impressions liées à l'environnement. Elle correspond approximativement à la description qu'en fait Baddeley dans son modèle (voir *supra*).

Enfin, la *mémoire épisodique* permet aux individus de se remémorer des souvenirs personnels. Ceux-ci comprennent des détails perceptifs de modalités variées, organisés entre eux de manière cohérente, sous forme de scène ou d'évènement. Chaque scène ou épisode peut être situé dans le temps par rapport aux autres, ce qui laisse présumer un mode d'organisation temporel. Son mode d'accès est conscient et explicite et demande un effort cognitif significatif, correspondant à un « voyage mental dans le temps », puisqu'il implique le positionnement dans le temps d'une « conscience de soi » ou « *self* » (Conway & Pleydell-Pearce, 2000) concordant avec le passé subjectif.

1.3.3. Le modèle SPI

En 1995, Tulving finalise son modèle (voir Figure 3), auquel il se réfère désormais sous le terme de « modèle SPI » (pour Sériel, Parallèle, Indépendant). Il considère en effet que les processus d'encodage sont sériels, l'encodage dans un système donné étant subordonné à l'encodage dans les systèmes qui le sous-tendent. Les capacités d'encodage au sein d'un ou

plusieurs systèmes peuvent donc être préservées lorsque les systèmes suivants sont dysfonctionnels. Cette hypothèse est par exemple corroborée par la possibilité d'apprentissage sémantique chez des patients atteints d'amnésie antérograde³ (Tulving, Hayman, & Macdonald, 1991).

Le stockage dans chacun des systèmes serait effectué en parallèle ; des traces mnésiques multiples, dont les caractéristiques dépendent du système dans lequel elles sont stockées, sont générées au cours de la phase d'encodage. Enfin, la récupération est indépendante, puisqu'elle peut être effectuée au sein de chaque système et sous-système sans nécessiter la récupération de l'information correspondante dans les autres. Les cas d'amnésie rétrograde³ (de stockage ou de récupération ; voir Kopelman & Kapur, 2001) épisodique et sémantique supportent ce modèle puisque les éléments encodés peuvent être récupérés d'un système alors que l'autre est dysfonctionnel.

1.4.Le modèle MNESIS

Le modèle de Tulving comporte cependant des limitations majeures, en particulier au niveau de l'agencement hiérarchique et séquentiel des systèmes qui le composent. Ainsi, le lien sériel concernant l'encodage entre mémoire sémantique et épisodique se trouve remis en cause par le fait que des patients atteints de démence sémantique présentent des capacités épisodiques préservées dans certains cas (Hodges & Graham, 2001). De la même manière, l'influence de l'amorçage perceptif sur l'encodage épisodique suggère un lien direct entre le système de représentations perceptives et la mémoire épisodique (Gagnepain, Lebreton, Desgranges, & Eustache, 2008). De plus, la place précise de la mémoire procédurale dans le système reste vague, puisque Tulving en fait un système non-représentatif, qui n'est pas explicitement régi par les règles du modèle SPI (voir Tulving, 1995). Enfin, les interactions entre la mémoire de travail et les autres systèmes de mémoire sont très peu décrits, voire contradictoires d'une version à l'autre du modèle (placée entre SRP et mémoire sémantique en 1991 et entre mémoires sémantique et épisodique en 1995) et ne prennent pas en compte l'évolution récente du modèle de Baddeley, dont le buffer épisodique pourrait constituer une approche pertinente du problème des liens entre mémoires à court et à long terme.

³ La dénomination d'amnésie rétrograde désigne l'incapacité de récupération des souvenirs préexistants à l'atteinte mnésique, alors que l'amnésie antérograde concerne les souvenirs nouvellement créés.

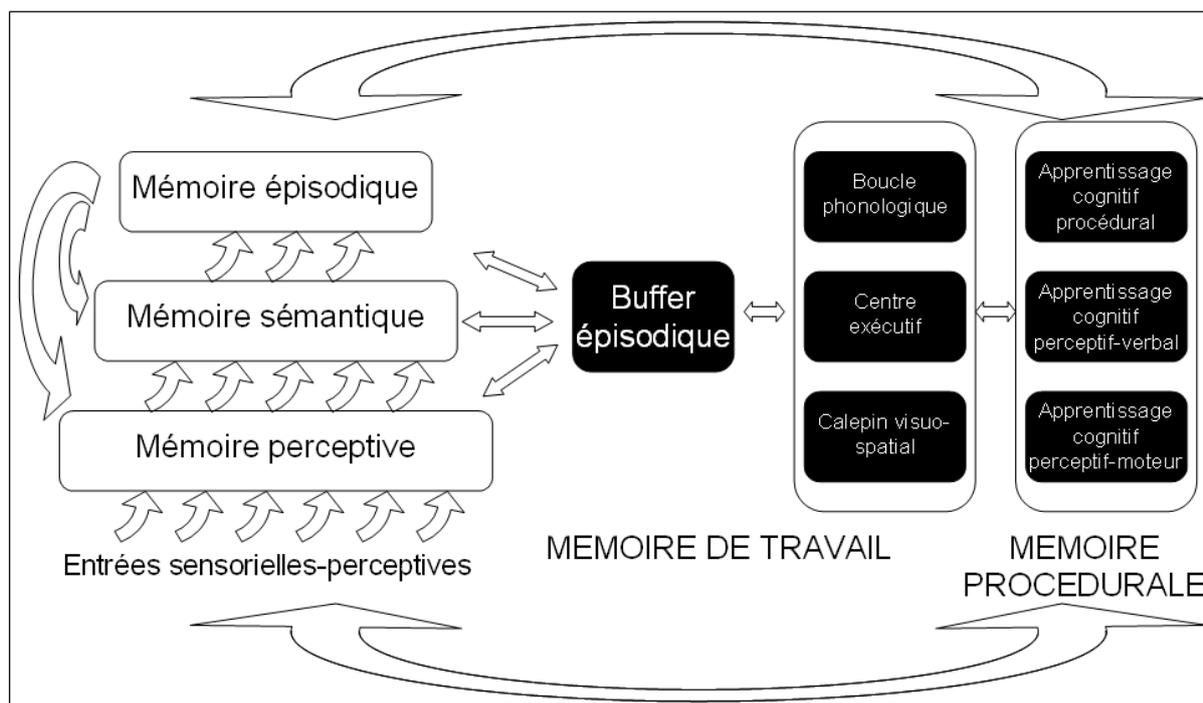


Figure 4 : Modèle MNESIS, adapté de Eustache et Desgranges (2008)

C'est afin de pallier ces limites que Eustache et Desgranges (2008) ont proposé d'unir les modèles de Tulving (1995, 2001) et Baddeley (2000) au sein d'un macromodèle unique, le modèle MNESIS (pour « *Memory NEoStructural Intersystemic model* » ; voir Figure 4).

Ce modèle intègre les trois systèmes de représentation à long terme que sont la mémoire perceptive, la mémoire sémantique et la mémoire épisodique, organisés de manière hiérarchique et sérielle comme dans le modèle SPI. Quelques modifications sont cependant à noter à ce stade. La mémoire perceptive remplace le SRP, dont elle effectue les opérations à la différence près qu'elle permet l'accès conscient. La mémoire épisodique peut être consolidée par une réactivation des traces mnésiques contenues en mémoire perceptive, permettant des phénomènes de reviviscence en état d'éveil ou au cours du sommeil. Enfin, un processus de « sémantisation », actif sur le long terme, entre mémoire épisodique et mémoire sémantique, permet le basculement progressif des souvenirs vers le système sémantique (voir Cermak, 1984).

La mémoire de travail occupe une place centrale dans le modèle puisqu'elle se situe à l'interface de l'ensemble des systèmes de mémoire à long terme. Plus précisément, le buffer épisodique assure le lien avec les systèmes de représentation en raison de son rôle associatif

(ou de « binding »), alors que les autres sous-systèmes communiquent avec la mémoire procédurale.

Cette dernière sous-tend les apprentissages perceptifs moteurs (liés à la mémoire perceptive) et verbaux, ainsi que les apprentissages cognitifs procéduraux (liés à la mémoire épisodique), sans que ces capacités ne constituent des sous-systèmes à proprement parler.

Dans leur ensemble, ces modèles mettent une emphase particulière sur l'organisation tantôt sérielle, tantôt parallèle des systèmes de mémoire et de leur fonctionnement.

Ils tendent à accrédi-ter le rôle central de la mémoire à court terme dans les phénomènes mnésiques, par ses nombreuses interactions avec les capacités exécutives et les mémoires à long terme. Enfin, ils ont progressivement distingué au sein de ces dernières des sous-systèmes tels que la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et les systèmes procéduraux dont les caractéristiques varient fortement en fonction de leurs modes d'encodage, d'organisation et de récupération de l'information, ce qui laisse supposer une différence dans les substrats physiologiques qui les sous-tendent.

2. Approche neurocognitive de la mémoire

On remarque aisément que les modèles présentés précédemment, développés à l'aide d'une démarche essentiellement psychologique, sont néanmoins fortement influencés par des observations cliniques issues du champ de la médecine. Cette approche pluridisciplinaire s'illustre bien dans la démarche de Théodule Ribot, qui introduit le chapitre premier, « La mémoire comme fait biologique », de son ouvrage *les maladies de la mémoire* (1881) de la manière suivante :

Ainsi entendue, notre étude comprend une physiologie et une psychologie générales de la mémoire et en même temps une pathologie. Les désordres et les maladies de cette faculté, classés et soumis à une interprétation, cessent d'être un recueil de faits curieux et d'anecdotes amusantes qu'on ne mentionne qu'en passant. Ils nous apparaissent comme soumis à certaines lois qui constituent le fond même de la mémoire et en mettent à nu le mécanisme. (p.2)

Cette méthode de déduction du fonctionnement normal de l'esprit par l'observation attentive de ses dysfonctionnements constituera l'essence même de la démarche neuropsychologique.

L'année de cette publication coïncide avec la description faite par Wernicke (1881) d'une *polio-encéphalite supérieure hémorragique*, caractérisée par des troubles moteurs oculaires et psychiques, qui sera connue plus tard comme l'encéphalopathie de Wernicke. Huit ans plus tard, Korsakoff (1889) décrit sous le terme de *psychopolynévrite* un syndrome confusionnel accompagné de nystagmus (perturbation des mouvements oculaires). Il faudra attendre plus de quarante ans pour que le syndrome de Korsakoff et l'encéphalopathie de Wernicke soient rapprochés entre eux (Neuburger, 1931), peu après la découverte du lien entre ces pathologies et la lésion des corps mamillaires (Gamper, 1928)⁴.

Au cours de cette période, Papez (1937) décrit les corps mamillaires comme l'une des structures principales du circuit cérébral des émotions (ou circuit de Papez). MacLean (1949) se basera sur la description de ce dernier et celle de Broca d'un « grand lobe limbique » pour élaborer sa théorie du système limbique, dont le rôle dans les émotions sera par la suite contrasté pour mettre en évidence son rôle crucial dans les phénomènes de mémoire.

⁴ Bien que Gudden (1896) effectue les premières observations d'altération de ces structures chez des alcooliques présentant des troubles psychiques, voir Brion et Plas (1996) pour un exposé plus complet sur les découvertes liées au syndrome de Korsakoff.

Quelques années plus tard un neurochirurgien, Penfield, tentera de décrire, à côté de ses célèbres homoncules moteur et sensitif, l'implication du lobe temporal dans les phénomènes mnésiques expérimentiels dans son *épilepsie & anatomie fonctionnelle du cerveau* (Penfield & Jasper, 1954), grâce à l'utilisation de la stimulation et de l'enregistrement électrique cortical. Ce dernier collabora également sur l'étude des cas de lésions des régions hippocampiques bilatérales avec Milner (Penfield & Milner, 1958), qui décrit pour la première fois en 1957 le cas le plus connu de la neuropsychologie de la mémoire, le cas H.M. Les descriptions de ce cas et de ceux de syndromes de Korsakoff constitueront un argument essentiel de la distinction des mémoires à court et à long terme reprise par Atkinson et Shiffrin (1968) et dans les modèles suivants. La méthode employée permettra de surcroît de générer des modèles nouveaux, plus à même d'établir un lien entre systèmes de mémoire et structures cérébrales.

2.1. Neuropsychologie de la mémoire

2.1.1. Approche neuropsychologique de la mémoire

L'essentiel de la méthode neuropsychologique d'exploration des fonctions mentales supérieures repose sur l'observation du profil cognitif de patients présentant des lésions cérébrales et sur la mise en correspondance entre les atteintes structurelles attestées ou présumées et les déficits comportementaux observés chez ces derniers. Les cas les plus informatifs concernent préférentiellement des lésions focales, susceptibles de provoquer une atteinte relativement circonscrite d'un système cognitif donné, sans altération d'un second système proche. S'établit alors entre ces derniers une dissociation qui permet de les différencier, mais laisse ouverte la question de leur organisation, sans observation du phénomène inverse. Une *simple dissociation* laisse en effet supposer que les processus correspondants sont distincts mais sériels, et que le système intact est situé en amont du système lésé. La démonstration supplémentaire de cas d'atteinte du second système sans altération du premier permet la mise en évidence d'une *double dissociation*, qui démontre l'indépendance et le parallélisme des processus. C'est par cette méthode que s'établissent les grandes dichotomies permettant la distinction des systèmes et processus de mémoire en

neuropsychologie et la mise en place de modèles intégrant à la fois les données issues de d'observations du fonctionnement normal et pathologique de la mémoire.

2.1.1.1. Dissociations neuropsychologiques et dichotomies de la mémoire

- Dissociation des mémoires à court et à long terme :

Le cas H.M. (Milner, 1966) présente une atteinte massive de la mémoire à long terme consécutive à une résection bilatérale des régions médiotemporales antérieures, avec des capacités de mémoire à court terme relativement préservées. Cette dissociation simple laisse supposer que les processus de mémoire à court et à long terme sont distincts mais potentiellement sériels, et que la mémoire à court terme serait située en amont de la mémoire à long terme. L'observation d'atteintes de la mémoire à court terme sans altération de la mémoire à long terme sera cependant rapportée quelques années plus tard par Scoville et Milner (1957) chez le patient K.F. Ce patient présente un empan verbal très réduit mais des capacités normales de mémoire verbale à long terme. La nature sérielle de ces mémoires postulée par le modèle modal s'en trouve remise en cause, et les auteurs proposent un modèle dans lequel ces systèmes fonctionnent en parallèle, ce qui est également le cas dans des modèles plus récents, comme le modèle MNESIS (Eustache & Desgranges, 2008).

- Dissociation des mémoires sémantique et épisodique :

La proposition de Tulving (1972) selon laquelle la mémoire à long terme se divise en connaissances générales du monde et en souvenirs événementiels précis, assortis d'un contexte spatiotemporel trouve également sa justification dans l'étude de cas d'amnésies à long terme (Kinsbourne & Wood, 1975). Bien que les patients présentent une incapacité à récupérer des souvenirs épisodiques, ils demeurent capables d'acquérir de nouvelles connaissances d'ordre sémantique. L'étude de Glisky, Schacter et Tulving (1986) démontre par exemple que l'apprentissage de vocabulaire nouveau est possible, bien que ralenti, chez les patients amnésiques.

- Dissociation des mémoires explicite et implicite :

La notion de mémoire explicite renvoie au type de mémoire utilisé dans les tâches de rappel libre et indicé ou de reconnaissance, qui nécessite un accès intentionnel aux traces mnésiques. *A contrario*, les tâches de mémoire implicite, comme l'amorçage perceptif ou

conceptuel, mettent en évidence une facilitation de l'identification ou du traitement d'un item ayant été perçu auparavant. La récupération est alors non-intentionnelle et ne s'accompagne pas nécessairement d'une prise de conscience de la présentation antérieure. Cette distinction est supportée par plusieurs études dont celle de Graf, Squire et Mandler (1984) qui démontrent chez 17 patients amnésiques la capacité de récupérer des mots de façon normale lors de l'utilisation d'une tâche implicite de complétion de trigrammes.

- *Dissociation des mémoires déclarative et non-déclarative :*

Cette distinction est proposée par Cohen et Squire (1980). La mémoire déclarative désigne un système de mémoire dont le contenu est parcouru de façon consciente, et est aisément verbalisable, alors que la mémoire non-déclarative regroupe l'ensemble des capacités et habiletés dont l'apprentissage est progressif et la récupération est liée à l'action présente, sans référence au passé. Dans leur étude, les auteurs démontrent que des patients souffrant d'amnésies d'origines diverses (amnésie diencephalique, syndrome de Korsakoff et électroconvulsivothérapie) peuvent apprendre la lecture de mots écrits à l'envers à un rythme comparable à celui des sujets contrôles. Cette capacité d'acquisition de nouvelles habiletés sans possibilité de souvenir conscient de l'apprentissage avait déjà été remarquée chez le patient H.M. (voir Milner, 1966).

2.1.1.2. Apport des maladies neurodégénératives

Ces trente dernières années, la neuropsychologie de la mémoire a connu une expansion considérable en raison de l'intérêt croissant suscité par les maladies neurodégénératives, et en tout premier lieu la maladie d'Alzheimer. L'approche et les théories neuropsychologiques ont joué un rôle capital dans la caractérisation différentielle de pathologies regroupées sous le terme générique de démences, et en retour, l'étude de ces pathologies a permis d'évaluer et d'améliorer la portée des concepts issus de l'observation de cas amnésiques « purs » relativement rares.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'accumulation de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires dans les zones médiotemporales (cortex entorhinal et hippocampe), s'étendant progressivement aux zones associatives temporale, frontale et pariétale (Braak & Braak, 1991). Dès les stades précliniques, la maladie d'Alzheimer s'accompagne de perturbations importantes de la mémoire épisodique (Dubois & Albert,

2004), avec pas ou peu d'altérations détectables des autres fonctions. Avec l'extension des lésions aux zones associatives, des déficits plus globaux (atteinte de la mémoire sémantique, des fonctions exécutives) accompagnent le profil amnésique (voir Salmon, 2000).

Le développement d'un déficit de mémoire caractéristique au moment de l'atteinte lésionnelle des zones médiotemporales, rapproché du cas H.M., souligne l'existence d'un profil amnésique de type hippocampique, affectant principalement la mémoire déclarative épisodique. De plus, le fait que chez ces patients les capacités de rappel ne sont pas améliorées par l'utilisation d'un test de reconnaissance (voir par exemple Delis, Massman, Butters, Salmon, Cermak et al., 1991) invalide l'hypothèse d'un déficit touchant uniquement les processus de récupération et supporte le rôle des zones médiotemporales dans l'encodage et/ou le stockage d'épisodes.

Avec la progression des lésions dans les zones hétéromodales, les patients développent des troubles de la mémoire sémantique qui se caractérisent principalement par une perte des connaissances générales, et une atteinte des fonctions langagières (Nebes, 1989; Hodges & Patterson, 1995). Le fait que les erreurs à différents tests sémantiques concernent les mêmes items indique ici encore une altération des processus d'encodage ou de stockage (Chertkow & Bub, 1990), et est compatible avec l'hypothèse d'indépendance stochastique des systèmes de mémoire.

Les troubles de la mémoire de travail sont initialement restreints à un dysfonctionnement du centre exécutif, qui évolue tardivement vers une atteinte plus globale de la mémoire à court terme (Collette, Van der Linden, Bechet, & Salmon, 1999). Les habiletés procédurales motrices et verbales sont quant à elles relativement préservées jusqu'à des stades plus tardifs de la maladie, alors que les effets d'amorçage sont altérés (voir Eustache, 1996).

A contrario, les effets d'amorçage sont maintenus dans la chorée de Huntington, une forme rare de démence sous-corticale. Dans cette pathologie, les dysfonctionnements sont principalement exécutifs, et le déficit de mémoire observé en rappel libre qui l'accompagne est partiellement compensé par l'usage d'un test de reconnaissance (Delis et al., 1991). Ce résultat suggère que les déficits épisodiques liés à cette maladie sont dus à une altération des processus stratégiques de récupération.

Dans le cas d'une démence mêlant les atteintes sous corticales aux atteintes corticales et limbiques, comme la démence à corps de Léwy, les troubles de mémoire déclarative sont classiquement plus légers que dans la maladie d'Alzheimer, avec cependant des déficits plus

prononcés en mémoire de travail visuo-spatiale (Sahgal, McKeith, Galloway, Tasker, & Steckler, 1995).

Enfin, la dissociation entre mémoire épisodique et sémantique constatée au début de la maladie d'Alzheimer trouve sa réciproque dans le trouble d'aphasie dégénérative (ou aphasie progressive primaire) dans laquelle les capacités sémantiques sont atteintes de façon plus massive que la mémoire épisodique (Westbury & Bub, 1997).

D'une façon générale, on peut donc constater que l'observation des cas de maladies neurodégénératives permet de mettre en évidence des mécanismes similaires à ceux inférés de cas de lésions plus focales, bien que les dissociations obtenues soient moins claires et plus sujettes à la variabilité des cas. La précision actuelle des diagnostics effectués à l'aide de méthodes issues de la neuropsychologie plaide cependant en faveur de la qualité de ses modèles, dont nous présenterons deux exemples dans la partie suivante.

2.1.2. Modèles neuropsychologiques de la mémoire

2.1.2.1. Le modèle de Moscovitch

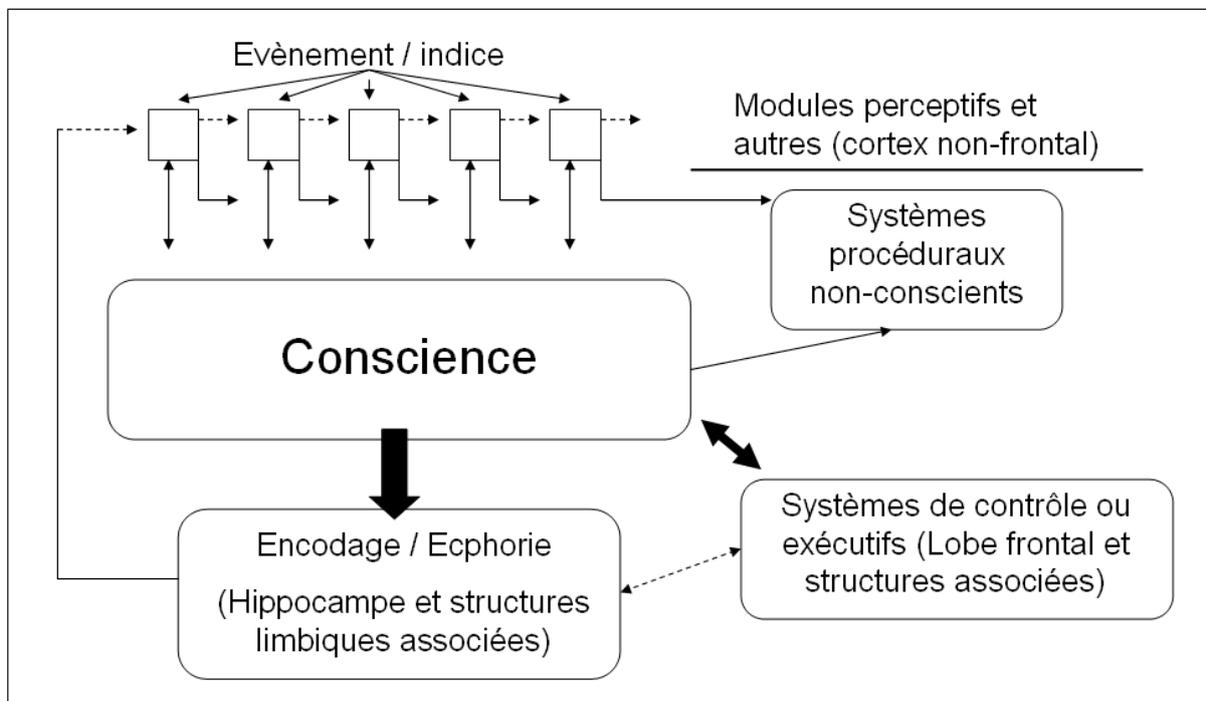


Figure 5 : Modèle de Moscovitch, traduit de Moscovitch (1989)

Ce modèle (voir Figure 5), proposé par Moscovitch en 1989 (voir aussi Moscovitch, 1994), repose sur la différenciation de quatre modules indépendants mais qui entretiennent des interactions entre eux : (1) un premier composant dit cortical non-frontal sous-tend les capacités perceptuelles et sémantiques associées aux situations de test de mémoire implicite ; (2) Un composant associé aux noyaux gris centraux qui permet l'accomplissement de tâches procédurales sensori-motrices ; (3) Un système médiotemporal / hippocampique qui permet l'encodage, le stockage et la récupération des informations dans les tests associatifs de mémoire explicite ; (4) Un système central frontal qui « travaille avec la mémoire » et sous-tend les capacités stratégiques dans la mise en œuvre de la mémoire explicite.

Chacun des modules est assorti d'une *spécificité de domaine*, c'est-à-dire qu'il n'accepte et ne traite qu'une partie restreinte et spécifique des informations disponibles. Cette particularité expliquerait qu'une atteinte lésionnelle d'un système se traduit par un déficit dans le traitement des informations de nature associée, sans perturber le fonctionnement des autres systèmes. De plus, chaque module procède à une *encapsulation de l'information* ; une fois traitée par ce système, elle devient inaccessible aux autres modules et plus généralement à la cognition. Cette information est enfin rendue disponible par le système par un processus de *sortie de surface*, qui rend accessible à la conscience les informations traitées.

L'information perçue peut être transmise *via* les modules perceptifs à la fois à la conscience, où elle sera contrôlée et manipulée (par la mémoire de travail) et aux systèmes procéduraux, responsables des effets d'amorçage. Toute information consciente est par la suite prise en charge par le système hippocampique, qui intègre les informations connexes issues des autres modules en une trace mnésique. Cette trace pourra être récupérée à l'aide d'un indice externe ou généré en interne par un processus de mise en correspondance appelé *ecphorie*.

2.1.2.2. Le modèle de Squire

Alternativement, Squire (1987) propose une taxonomie de la mémoire restreinte aux fonctions mnésiques à long terme, sans caractérisation explicite des systèmes exécutifs (voir Figure 6). Ce modèle repose sur la dichotomie entre mémoire déclarative et non-déclarative établie chez les patients amnésiques (Cohen & Squire, 1980) et sur la connaissance du rôle de certaines structures cérébrales dans des capacités mnésiques de l'animal (Squire, 1992).

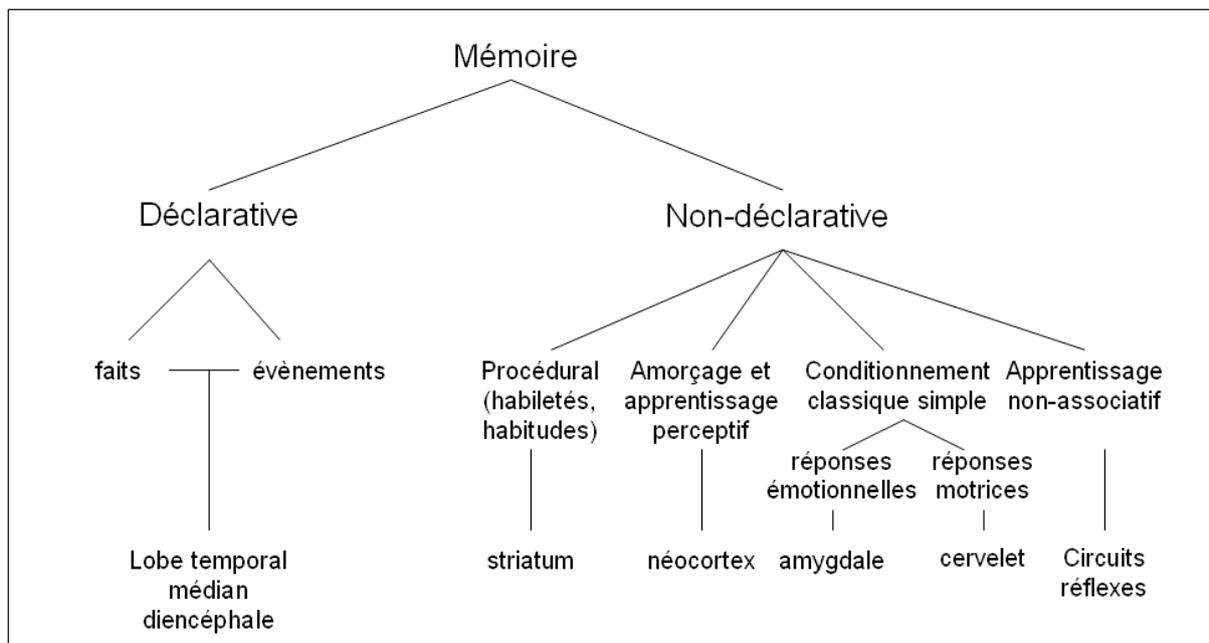


Figure 6 : modèle de Squire, traduit de Squire (2004).

La mémoire déclarative regroupe à la fois la mémoire des faits d'ordre général, le « savoir que », et la mémoire des événements personnellement vécus. Elle est donc subdivisée en deux unités représentationnelles correspondant respectivement à la mémoire sémantique et la mémoire épisodique telles que les définit Tulving (1995). Ces capacités, caractérisées par une récupération consciente de l'information, sont communément sous-tendues par les structures diencephaliques et médiotemporales, bien que l'auteur admette l'implication supplémentaire des structures frontales dans certaines activités de la mémoire épisodique (Squire, 2004).

Par opposition, la mémoire non-déclarative est un terme générique qui désigne un ensemble composé de systèmes d'action spécialisés permettant la mise en œuvre de capacités liées à l'expérience. Elle regroupe donc le sous-système procédural, sous-tendu par le striatum,

les capacités d'amorçage perceptif et conceptuel liées à des structures néocorticales diffuses, les voies réflexes, et les comportements acquis moteurs et émotionnels, respectivement attribués aux fonctions du cervelet et de l'amygdale.

Loin d'être contradictoires, ces deux modèles offrent une vision remarquablement complémentaire des systèmes mis en œuvre dans la mémoire ; alors que le premier met l'accent sur les interactions entre le système exécutivo-frontal et les systèmes impliqués dans les processus de mémoire implicite et explicite, le second détaille avec précision la taxonomie anatomo-cognitive des structures qui les sous-tendent.

2.2.Éléments d'imagerie cérébrale

Les modèles précédemment décrits émettent des suppositions fortes sur le lien existant entre les fonctions cognitives et les structures cérébrales qu'ils y associent. Chez l'humain, ces liens restent difficiles à caractériser par la simple approche anatomo-clinique de cas d'atteintes cérébrales de la mémoire, en raison notamment de l'importante plasticité de cet organe, capable sur le long terme de compenser une atteinte structurelle (voir pour revue Murphy & Corbett, 2009). L'étude des liens entre cognition et cerveau requiert donc des techniques d'exploration cérébrale *in vivo*, idéalement capables de lier l'activité d'une structure à la performance d'une capacité cognitive, en d'autres termes *fonctionnelles*. Nous nous livrerons dans ce chapitre à une brève description des techniques les plus utilisées dans ce domaine.

2.2.1. L'électrophysiologie

Historiquement, l'étude de Penfield et Jasper (1954) fut l'une des premières à caractériser le lien entre différentes zones cérébrales et les capacités sensorielles, motrices et cognitives. A cet effet, les auteurs ont pratiqué l'électrostimulation corticale de l'ensemble des zones du cerveau sur un total de 1132 patients en cours de neurochirurgie correctrice d'une épilepsie focale. Cette manipulation, effectuée sous anesthésie locale, consistait en l'application d'une électrode en un point à la surface du cortex, et en l'observation conjointe

des signes comportementaux et des descriptions du patient. L'application d'un courant électrique à proximité des neurones permet en effet de déclencher des potentiels d'action desquels résulte une « activation » fonctionnelle de la zone correspondante (voir Penfield, 1958). Le pendant passif de cette technique consiste en l'enregistrement des courants de surface générés par ces potentiels d'action lorsque le patient utilise une capacité qui active cette zone.

Dans la pratique, la stimulation et l'enregistrement corticaux offrent une excellente précision spatiotemporelle et sont encore pratiqués, mais leur caractère très invasif limite leur utilisation à des situations préopératoires et opératoires chez des patients présentant de graves troubles cérébraux (comme par exemple dans certains cas d'épilepsies sévères).

La technique d'électroencéphalographie (EEG), mise au point par Hans Berger dans les années 1930, permet l'enregistrement à distance des ondes électriques issues de l'activité cérébrale, sans conséquence dommageable pour le patient. Les électrodes, cette fois disposées directement sur le scalp du sujet, recueillent les courants résiduels issus principalement des potentiels post-synaptiques excitateurs.

Dans les années 1980, l'évolution des méthodes de mesure et de traitement a permis l'émergence de la technique des potentiels évoqués (PE), grâce à laquelle il est possible de mesurer le déroulement temporel des fluctuations de ce signal EEG en fonction d'un événement externe comme un stimulus sensoriel ou interne comme la mise en œuvre d'un processus cognitif. Une variante de cette technique présentant une meilleure résolution spatiale, la magnétoencéphalographie (MEG), consiste en l'enregistrement des courants magnétiques induits par les potentiels post-synaptiques. Enfin, il est possible, à l'instar de la stimulation électrocorticale, de déclencher des potentiels d'action dans une zone souhaitée en utilisant des courants électromagnétiques par l'application d'une stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation*, ou TMS). Ces deux dernières techniques étant plus contraignantes que la première, l'approche électroencéphalographique est cependant majoritairement utilisée.

Le faible rapport signal sur bruit de la mesure en potentiels évoqués impose cependant le moyennage de nombreux événements pour obtenir une information fiable. En outre, et en dépit d'une excellente précision temporelle, cette technique est fortement limitée par sa médiocre résolution spatiale, bien que des améliorations actuelles des traitements par localisation de source tendent à minorer cet inconvénient.

2.2.2. La tomographie par émission de positons (TEP)

Cette méthode, qui a donné lieu aux premières réelles images des corrélats neuronaux fonctionnels d'opérations cognitives à la fin des années 1980 (Petersen, Fox, Posner, Mintun, & Raichle, 1988), repose sur l'injection intraveineuse d'isotopes radioactifs. Ceux-ci émettent des positons, dont la désintégration crée une paire de photons de direction opposée. La récupération de ces photons par des caméras TEP permet de localiser la source, et donc d'imager le parcours de ces traceurs dans le corps. L'augmentation de l'activité d'une zone cérébrale est associée à une augmentation transitoire du débit sanguin appelée *réponse hémodynamique*. Lorsqu'un traceur comme l'eau marquée à l'oxygène 15 est utilisé, sa concentration locale permet donc d'évaluer le *débit sanguin cérébral régional* et par conséquent le niveau d'activité relatif des zones cérébrales. De plus, l'utilisation de traceurs différents, les radio-ligands, ayant la propriété de se lier à un récepteur synaptique spécifique permet d'imager la distribution de ceux-ci et d'apporter des informations qualitatives sur les neurotransmetteurs impliqués dans l'activité des différentes structures (Laruelle, Slifstein, & Huang, 2002, pour revue).

Cette technique reste cependant invasive (nécessite une injection) et potentiellement dommageable (utilisation de composés radioactifs). Sa précision temporelle, de l'ordre de quelques minutes, ne permet pas l'observation de processus cognitifs complexes et sa résolution spatiale reste modérée (de l'ordre du centimètre).

2.2.3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'évolution récente des méthodes issues de la physique quantique a permis le développement, au début des années 1970, de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire. Cette dernière combine une très grande précision spatiale et temporelle, est à même d'effectuer des mesures qualitatives tout en étant non-invasive et garantit une parfaite innocuité dans des conditions normales d'utilisation. Son principe de fonctionnement repose sur une caractéristique des noyaux subatomiques qui leur confère leurs propriétés magnétiques : le spin. L'échantillon à analyser est placé dans un fort champ magnétique, qui oriente tous les spins selon le même axe. Une impulsion radiofréquence est ensuite envoyée, faisant basculer les spins des noyaux d'hydrogène dans un plan transversal. Le relâchement de cette impulsion provoque un retour des spins dans leur position initiale, accompagnée d'une

onde radiofréquence mesurable dont les caractéristiques dépendent de l'entourage proche des protons. L'ajout de gradients magnétiques au moment de l'impulsion et du recueil de l'onde de résonance permet de localiser celle-ci dans l'espace, et donc de réaliser une image.

2.2.3.1.L'IRM structurelle

Des modifications fines des paramètres d'acquisition permettent l'obtention d'une grande variété de contrastes, ou *pondérations*, dont la sensibilité relative à différents composés peut être choisie en fonction des tissus que l'on souhaite différencier. Les types de contraste les plus utilisés en neuroimagerie de recherche sont les pondérations T1 et T2*.

La pondération T1 est caractérisée par une très bonne différenciation des matières blanche et grise et du liquide céphalo-rachidien, qui apparaissent respectivement en hypersignal, signal moyen et hyposignal sur les images reconstruites. Elle est donc adaptée à l'exploration anatomique du cerveau. De plus, les importantes différences de signal entre matière blanche et grise permettent de réaliser une mesure précise de la quantité relative de matière grise dans une structure donnée par morphométrie voxel par voxel (« *Voxel Based Morphometry* » ou VBM), fournissant un indice qualitatif de l'intégrité de celle-ci. Une autre technique de *morphométrie par IRM* consiste en la segmentation de la matière grise constitutive des structures à explorer et le calcul de leur volume ou la détermination de l'épaisseur du ruban cortical. Cette technique, peu utilisée auparavant car nécessitant une segmentation manuelle contraignante et soumise aux erreurs d'interprétation, connaît une forte expansion en raison de son automatisation liée à l'amélioration des capacités de calcul informatique.

2.2.3.2.L'IRM fonctionnelle (IRMf)

La pondération en T2* est quant à elle peu utilisée en imagerie anatomique car très sensible à des artefacts liés aux variations paramagnétiques au sein de l'échantillon. C'est précisément cette sensibilité aux artefacts et l'invention de séquences d'imagerie rapide qui autorise la réalisation de cartes d'activation fonctionnelle cérébrale. La réponse hémodynamique d'une zone cérébrale en activité provoque une variation locale des concentrations en oxyhémoglobine et désoxy-hémoglobine liée à la surconsommation d'oxygène et à la vasodilatation transitoire qui l'accompagne. Ces deux formes de la molécule

ayant des propriétés paramagnétiques différentes, il en résulte un léger artefact sur les images (on parle d'*effet BOLD*, pour «*Blood Oxygen Level Dependent*»). L'utilisation d'un protocole d'imagerie rapide, de l'ordre d'un volume toutes les trois secondes environ, permet de multiplier ces mesures et d'observer le décours temporel de cet effet en tout point du cerveau.

Cette mesure s'effectue dans le cadre d'un paradigme d'activation, au cours duquel le participant doit réaliser un certain nombre de tâches cognitives selon un ordre et dans un temps définis. Il existe deux principaux types de paradigme d'activation : le protocole en blocs et le protocole évènementiel.

Lors d'un *protocole en blocs*, les tâches cognitives sont réalisées par périodes (« blocs ») en alternance avec des périodes de repos. Chaque bloc d'activation comporte plusieurs stimulations ou items à traiter présentés régulièrement et selon un ordre défini, et dure d'une vingtaine de secondes à une minute environ. Suite à l'acquisition, le décours temporel du signal pour chaque voxel du volume est comparé à une modélisation de l'effet BOLD attendu pour une tâche donnée par analyse de variance. Le degré de correspondance entre la mesure et le modèle détermine le niveau d'activation pour ce point sur l'ensemble de la séquence. Ce type de protocole met donc en évidence les corrélats cérébraux d'une tâche ou les différences de mobilisation neuronale entre deux tâches, mais n'apporte pas d'information sur des variations plus transitoires du recrutement neuronal.

Une autre technique, plus récente et inspirée des potentiels évoqués, permet d'améliorer la sensibilité temporelle des mesures en IRMf. Elle repose sur un *protocole évènementiel*, au cours duquel des tâches ou plus classiquement des types d'items différents sont présentés dans un ordre pseudoaléatoire et suivis d'un délai variable, afin de varier les moments de prise de mesure de la réponse hémodynamique. Ici encore, des régresseurs sont modélisés en fonction des caractéristiques de stimulation et de la réponse hémodynamique attendue afin de caractériser le niveau d'activation (voir Miezin, Maccotta, Ollinger, Petersen, & Buckner, 2000, pour des détails techniques). Alternativement, le modèle de régression peut être construit après coup, en fonction des réponses du participant, et fournir des informations sur les bases neurales de sa performance (voir Huettel, Song, & McCarthy, 2004).

2.3. Corrélats cérébraux fonctionnels de la mémoire épisodique

Les nombreuses données issues de l'expérimentation animale confirment le rôle crucial de l'hippocampe et des régions médiotemporales dans la performance de capacités dont les caractéristiques sont proches de celles de la mémoire épisodique (Morris, 2006). Elles soulignent les mécanismes neurobiologiques liés à la formation d'engrammes mnésiques lors de l'encodage de l'information, et la nécessité d'interactions hippocampo-néocorticales dans le maintien à long terme de ceux-ci (Wang & Morris, 2010).

Chez l'humain, l'adaptation des paradigmes d'étude de la mémoire issus du champ de la psychologie cognitive aux techniques de neuroimagerie (voir *supra*) a permis l'exploration *in vivo* du substrat cérébral des capacités mnésiques (pour revue, voir Poeppel & Krause, 2008).

La première étude de neuroimagerie cognitive fonctionnelle (Petersen et al., 1988), portant sur les corrélats cérébraux du traitement de mots en TEP peut être également considérée comme la première étude neurofonctionnelle de la mémoire. L'un des contrastes de cette étude reposait en effet sur la comparaison entre une tâche de répétition du mot présenté et une tâche de génération d'un associé sémantique de celui-ci. Cette tâche fait à la fois appel à la récupération sémantique, mais aussi à l'encodage épisodique, puisque la génération d'associés sémantiques est connue pour promouvoir ce processus (Gardiner, 1988; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch, & Houle, 1994). Si l'étude de Petersen ne met pas en évidence d'activation hippocampique, elle démontre l'activation de la partie du lobe frontal ventrolatéral gauche dont l'implication dans les processus d'encodage épisodique verbal sera effectivement démontrée dans les études suivantes.

L'année de cette publication, Tulving, Risberg, et Ingvar ont présenté au congrès annuel de la Psychonomic Society un exposé intitulé « *Regional Cerebral Blood Flow and Episodic Memory Retrieval* », au cours duquel Tulving remarque une activation plus importante du lobe frontal et préfrontal lors de la récupération épisodique que sémantique (voir Habib, 2009). Ce n'est que quatre ans plus tard que sera publiée la première étude portant explicitement sur les phénomènes de récupération en mémoire (Squire, Ojemann, Miezin, Petersen, Videen et al., 1992), qui démontre l'implication de l'hippocampe et du lobe préfrontal droits dans les processus de rappel indicé. L'asymétrie entre les activations frontales mises en évidence dans ces deux publications, ainsi que de nouvelles études en TEP publiées entre temps inspireront le modèle HERA (pour « *Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry* ») qui postule l'implication préférentielle du cortex frontal gauche dans la récupération sémantique et

l'encodage épisodique, et celle du cortex frontal droit dans la récupération épisodique du matériel verbal (Tulving et al., 1994). Celui-ci sera complété par la suite par un modèle antéropostérieur de l'encodage et de la récupération au niveau hippocampique (HIPER pour « *Hippocampal Encoding/Retrieval* »), sa partie rostrale étant censée sous-tendre les processus d'encodage et sa partie caudale ceux de récupération (Lepage, Habib, & Tulving, 1998).

2.3.1. Corrélats de la récupération épisodique

La plus grande partie des études réalisées à la fin du XX^{ème} siècle a porté sur l'activité cérébrale associée aux processus de récupération, à l'aide de protocoles d'imagerie en blocs. Dans leur revue très complète de 275 études de neuroimagerie publiée en 2000, Cabeza et Nyberg remarquent que sept régions sont associées à la récupération épisodique : Le cortex préfrontal, les régions médiotemporales, le cortex médial pariéto-occipital, la partie latérale du lobe pariétal, le gyrus cingulaire antérieur, les régions occipitales et le cervelet.

Les activations préfrontales sont caractérisées par une asymétrie droite compatible avec le modèle HERA, bien que les auteurs remarquent que certaines études montrent un pattern bilatéral ou inverse, particulièrement prononcé lorsque la récupération demande des efforts cognitifs importants ou que les participants sont âgés. Ces considérations amèneront Cabeza à formuler l'hypothèse de la nature compensatoire de la réduction de l'asymétrie fonctionnelle observée au cours du vieillissement (*modèle HAROLD, pour "Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults"* ; Cabeza, 2002). Les auteurs notent également une disparité dans les zones mises en œuvre lors de la récupération, en fonction du niveau de performance qui y est associé. On peut en effet contraster les activations associées à un niveau donné de performance avec celles obtenues à un niveau plus élevé. Les activations supplémentaires obtenues avec le deuxième contraste reflèteraient alors les processus liés à un taux plus important de réussite (réussite de la récupération) et celles présentes dans la condition de performance moindre les difficultés cognitives (effort de récupération). Les activations également présentes dans les deux conditions seraient quant à elles liées plus globalement aux tentatives de recherche en mémoire (mode de récupération). Il apparaît alors que la recherche en mémoire est liée principalement à une région frontopolaire droite (BA 10⁵), l'effort de

⁵ Aire cytoarchitectonique de l'atlas de Brodmann (se référer à Brodmann & Garey, 2006 pour un descriptif complet).

récupération aux aires frontales polaire et ventrolatérale antérieure gauche (BA 10/47), et la réussite à un large réseau préfrontal bilatéral (BA 9/46/10).

La seconde région la plus typiquement activée dans cette étude correspond à une zone médiale pariéto-occipitale s'étendant du cuneus au gyrus cingulaire postérieur, *via* le précuneus. De façon intéressante, les effets de réussite à la récupération s'y retrouvent dans la partie regroupant gyrus cingulaire postérieur et précuneus, connue pour son rôle dans l'imagerie mentale (Fletcher, Frith, Baker, Shallice, Frackowiak et al., 1995) et le profil amnésique généré par la lésion de ses structures (voir Vogt & Laureys, 2005).

Les activations médiotemporales bilatérales, étonnamment moins présentes, ne sont retrouvées que sur les contrastes reflétant la réussite de récupération, ce qui étaye le rôle des régions hippocampiques dans la récupération efficace de souvenirs.

Enfin, l'implication du lobe pariétal latéral est attribuée aux traitements perceptuels, celle du cingulaire antérieur dans les processus de sélection et de langage, le lobe occipital à l'imagerie et le cervelet aux processus de récupération auto-initiés.

Ce pattern de résultats a été largement confirmé par les études publiées par la suite (voir Figure 7, pour une représentation graphique des résultats de celles-ci). Cependant, et ce malgré la possibilité de contraster des conditions ou des groupes à haut niveau de performances, une part non négligeable de la variabilité observée peut être imputée aux erreurs de récupération. L'utilisation d'un protocole en blocs, comme l'opposition d'une tâche de récupération à une condition de repos, ne permet en effet pas de différencier l'activité spécifique liée aux items correctement récupérés (*versus* les items incorrectement ou non récupérés), ni celle d'éventuels processus non-mnésiques (effets de stimulation perceptive et cognitive globaux). De plus, la nature épisodique de la récupération effectuée est sujette à caution ; la grande majorité des études passées en revue emploie une tâche de reconnaissance sans contrôle des états de conscience ou de l'élaboration associés aux items récupérés, ce qui soulève la possibilité de l'intervention de processus mnésiques non-épisodiques (amorçage, effets de mémoire sémantique, ...).

Des réponses à ces interrogations seront fournies par les études suivantes, avec l'utilisation croissante de protocoles événementiels permettant de contraster l'activité liée à l'item récupéré (*hit*) et non-récupéré (*miss*), ou aux items associés à un état de conscience auto-noétique (R, récupération de source) et noétique (K, familiarité sans récupération de source).

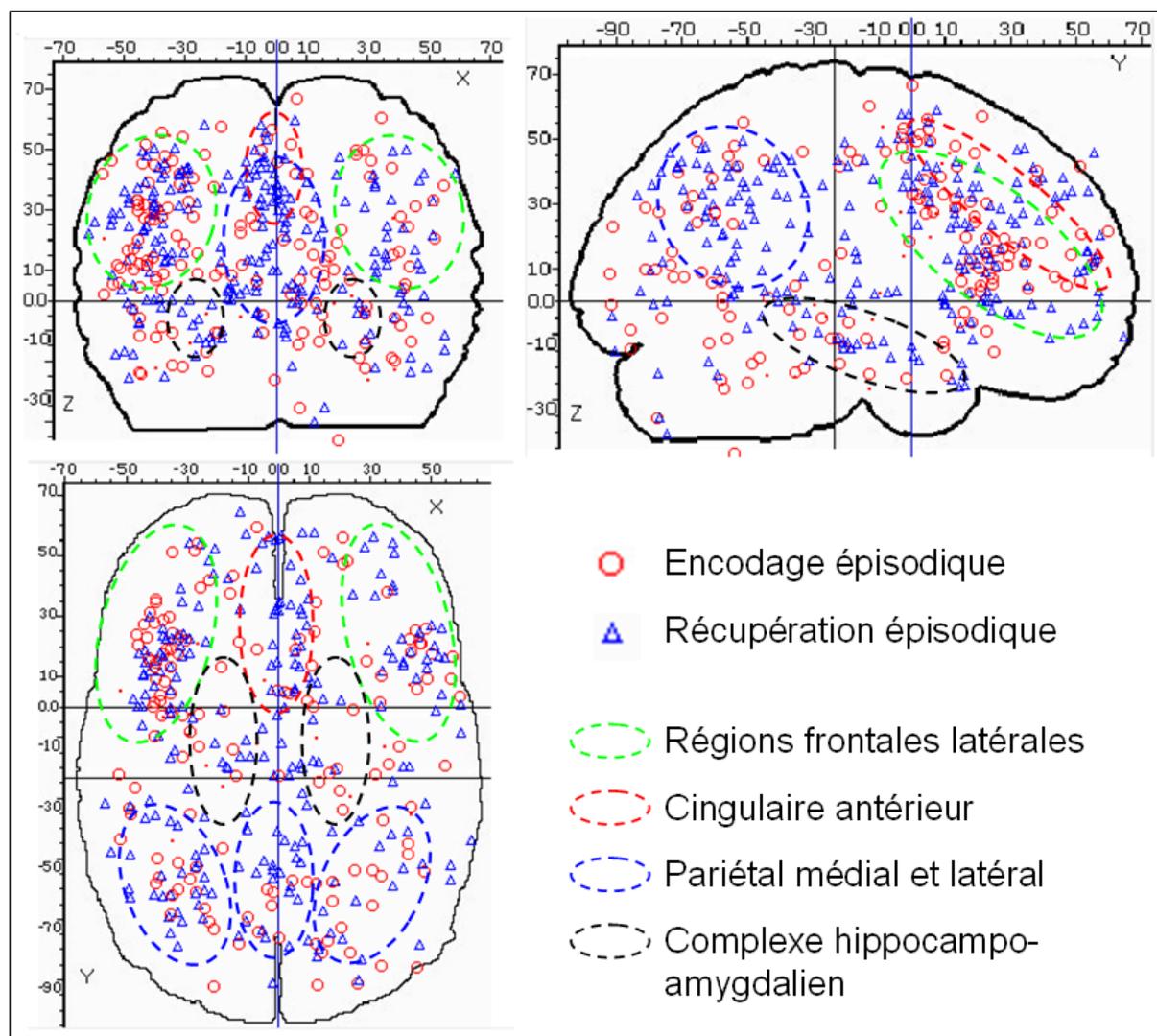


Figure 7 : Représentation stéréotaxique des foci d'activation associés à l'encodage et la récupération épisodiques dans des études récentes d'imagerie fonctionnelle⁶.

⁶ Réalisé à l'aide de Sleuth 1.2 (University of Texas Health Science Center, San Antonio ; Laird, Lancaster, & Fox, 2005b) à partir de 26 études en neuroimagerie chez des sujets sains d'âge moyen, publiées de janvier 2000 à décembre 2009, et comprenant des contrastes d'encodage ou de récupération épisodique / autobiographique (Braver, Barch, Kelley, Buckner, Cohen et al., 2001; Ragland, Gur, Raz, Schroeder, Kohler et al., 2001; Dupont, Samson, Le Bihan, & Baulac, 2002; Halsband, Krause, Sipila, Teras, & Laihininen, 2002; Zysset, Huber, Ferstl, & Yves von Cramon, 2002; Maril, Simons, Mitchell, Schwartz, & Schacter, 2003; Piefke, Weiss, Zilles, Markowitsch, & Fink, 2003; Schacter, Albert, Sperling, Chua, Cocchiarella et al., 2003; Ino, Doi, Kimura, Ito, & Fukuyama, 2004; Lanius, Williamson, Densmore, Boksman, Neufeld et al., 2004; Ragland, Gur, Valdez, Turetsky, Elliot et al., 2004; Lanius, Williamson, Bluhm, Densmore, Boksman et al., 2005; Meltzer & Constable, 2005; Nunez, Casey, Egner, Hare, & Hirsch, 2005; Uncapher & Rugg, 2005; Vandekerckhove, Markowitsch, Mertens, & Woermann, 2005; Fliessbach, Weis, Klaver, Elger, & Weber, 2006; Halsband, 2006; Uncapher, Otten, & Rugg, 2006; Burianova & Grady, 2007; Hassabis, Kumaran, & Maguire, 2007; Lagopoulos, Ivanovski, & Malhi, 2007; Lanius, Frewen, Girotti, Neufeld, Stevens et al., 2007; Otten, 2007; Dannhauser, Shergill, Stevens, Lee, Seal et al., 2008; Summerfield, Hassabis, & Maguire, 2009).

Dans leur publication récente, Spaniol et collaborateurs (Spaniol, Davidson, Kim, Han, Moscovitch et al., 2009) se sont livrés à une méta-analyse de telles études. Les auteurs confirment l'implication cruciale des régions frontales latérales, pariétales postérieures (médiale et latérale) et dans une moindre mesure cingulaires antérieures et médiotemporales dans les processus effectifs de récupération. Cette étude invalide donc le rôle du lobe occipital et du cervelet, qui peut être imputés respectivement aux processus visuels et moteurs mis en jeu dans la tâche, sans effet sur la performance. De plus, l'activation frontale ventrolatérale et dorsolatérale associée à la réussite de récupération apparaît massivement latéralisée à gauche, ce qui remet en question les propositions du modèle HERA.

Enfin, l'isolation des contrastes associés à la récupération des indices de remémoration épisodique confirme le rôle des régions frontales latérales et antéromédiales gauches, pariétales et médiotemporales dans la qualité épisodique des récupérations. L'état de conscience autoonéotique, évalué de manière subjective (paradigme R/K) est associé aux zones frontales latérales gauches, pariétales postérieures médiales et latérales, et au complexe amygdalien gauche alors que l'élaboration objective des scènes récupérées (mémoire de source) est associée principalement aux zones antéromédiale frontale et hippocampique gauches.

Il apparaît donc que les processus épisodiques de récupération sont principalement soutenus par un large réseau hippocampo-fronto-pariétal.

2.3.2. Corrélats de l'encodage épisodique

L'un des apports majeurs de la neuroimagerie fonctionnelle à la psychologie cognitive de la mémoire réside en la précision des processus spécifiques impliqués dans l'encodage épisodique. En effet, si les processus de récupération peuvent être explorés par l'utilisation de différentes tâches ou situations de rappel sur un même groupe d'items et les mesures de performance qui y sont associées, l'évaluation des processus d'encodage nécessite une inférence sur ces mêmes performances de récupération, en fonction de variations des conditions d'apprentissage, qui sont de nature à refléter à la fois encodage et récupération. Dans leur revue de littérature, Cabeza et Nyberg (2000) constatent que l'activité d'encodage s'accompagne d'activations principalement frontales et médiotemporales, et dans une moindre mesure d'activations cérébelleuses. Le pattern d'activation frontale, latéralisé à gauche pour le matériel verbal, ne supporte que partiellement le modèle HERA, puisque

l'usage de matériel non-verbal, comme par exemple des images, tend à activer bilatéralement, ou préférentiellement à droite, cette région (voir aussi Iidaka, Sadato, Yamada, & Yonekura, 2000). Les régions frontales les plus activées correspondent globalement à la partie postérieure et médiane du gyrus frontal inférieur gauche (BA 44, 45, 9/46) et sont supposées sous-tendre des stratégies de répétition (*pars opercularis* du gyrus frontal inférieur, BA 44) et de récupération sémantique (*pars triangularis*, BA 45).

Un effet de latéralisation fonctionnelle supplémentaire est observé au niveau médiotemporal, l'encodage de matériel verbal étant ici encore associé avec un profil d'activation latéralisé à gauche, et celui d'encodage non-verbal avec un profil bilatéral ou latéralisé à droite, chez les participants droitiers (voir aussi Golby, Poldrack, Brewer, Spencer, Desmond et al., 2001). Il sera démontré plusieurs années après que ces deux effets, frontal et médiotemporal, suivent également la distribution des fonctions langagières chez des personnes controlatéralisées (Weber, Fliessbach, Lange, Kügler, & Elger, 2007). Ces éléments plaident en faveur de la nécessité d'interactions fortes entre les structures frontales et médiotemporales au moment de l'encodage, dont dépend la qualité des récupérations futures (Buckner, 2003). On remarquera par exemple que l'inactivation transitoire par TMS des zones frontales inférieures gauches perturbe l'encodage (Kahn, Pascual-Leone, Theoret, Fregni, Clark et al., 2005) au moment même où un pic d'activité peut être observé au niveau antérieur du gyrus parahippocampique (Fernández, Effern, Grunwald, Pezer, Lehnertz et al., 1999).

Enfin, les activations cérébelleuses, latéralisées à droite, sont interprétées par Cabeza et Nyberg (2000) comme le reflet des processus frontaux langagiers (le cervelet étant fonctionnellement controlatéralisé par rapport aux autres structures cérébrales).

Ici encore, l'activation obtenue lors des tentatives d'encodage rend à la fois compte de l'activité liée aux items correctement encodés, qui seront récupérés par la suite, et de celle issue de tentatives inefficaces, sans récupération ultérieure. Les premières études événementielles inspirées du paradigme DM de potentiels évoqués (*Due to Memory* ou *Difference in subsequent Memory*) sont également citées par les auteurs (Brewer, Zhao, Desmond, Glover, & Gabrieli, 1998; Wagner, Schacter, Rotte, Koutstaal, Maril et al., 1998). Ce paradigme permet de contraster l'activité à l'encodage liée aux items selon qu'ils aient été reconnus ou non par la suite en un « effet de mémoire subséquente » (*Subsequent Memory Effect*, SME). A cet effet, pour chacun des participants les items récupérés lors de la phase de reconnaissance sont recodés au niveau des données issues de la phase d'encodage et comparés dans leur ensemble à l'activité liée aux items restants. Dans leur méta-analyse de ces études et des suivantes (voir Figure 7) utilisant un protocole similaire, Spaniol et collaborateurs (2009)

ont confirmé l'implication du cortex frontal latéral et des régions hippocampiques dans l'encodage réussi. Ils remarquent en outre que des régions temporo-occipitales et pariétales supérieures sont également liées à la performance en mémoire. L'activation temporelle postérieure, latéralisée à gauche, comprend une part importante du gyrus fusiforme, dont le rôle est connu dans l'identification visuelle des mots (McCandliss, Cohen, & Dehaene, 2003). Par ailleurs, la majorité des études considérées par les auteurs utilisaient des stimuli verbaux présentés par voie visuelle, et les données de cette analyse dans les régions frontales et médiotemporales montrent une forte latéralisation gauche.

Bien que peu discuté par les auteurs, ce résultat pourrait donc indiquer que le pattern observé comprend pour une large part d'activations spécifiques à l'encodage de matériel visuel par voie verbale, qu'il conviendrait de différencier. De plus, la qualité épisodique de l'encodage pose encore une fois la question, non abordée par les auteurs, des processus capables de promouvoir à ce stade une remémoration élaborée et accompagnée d'un état de conscience autoérotique, et des structures qui sous-tendent ces processus. Nous proposerons en conséquence, au premier chapitre de la partie expérimentale de cet ouvrage, une nouvelle méta-analyse dont l'objet était d'isoler le profil spécifique d'activation lié à l'encodage verbal réussi, et de caractériser les régions liées à différentes qualités de remémoration subséquente.

Enfin, les auteurs remarquent que la performance mnésique dépend également, à l'encodage, d'un réseau pariétal moins activé qu'à la récupération, et situé dans des zones plus dorsales (gyrus intrapariétal, lobule supérieur), qu'ils interprètent comme un corrélat des processus attentionnels mobilisés au cours de l'apprentissage.

Une interprétation alternative, bien que compatible, serait que l'activation de ce réseau, impliqué dans les fonctions exécutives, et celui de certaines régions frontales mises en évidence dans cette étude reflète des opérations de manipulation à court terme de l'information, de nature à améliorer la qualité de l'encodage *via* les capacités de mémoire de travail (Blumenfeld & Ranganath, 2006; pour revue, voir Blumenfeld & Ranganath, 2007).

2.4. Corrélats cérébraux fonctionnels de la mémoire de travail

L'évaluation de la mémoire de travail en neuroimagerie fonctionnelle se heurte nécessairement à la diversité des composants et des fonctions qu'on lui attribue. Outre les deux systèmes esclaves de stockage et de maintien de l'information que sont le calepin visuo-

spatial et la boucle phonologique, dont la mise en œuvre sélective peut être effectuée en fonction du matériel utilisé (respectivement spatial et verbal), une caractéristique principale de la mémoire de travail réside en la multiplicité des opérations imputées au centre exécutif.

Celui-ci est en effet impliqué à la fois dans les fonctions exécutives (mise à jour, inhibition et flexibilité mentale), et dans des processus attentionnels complexes de coordination de double tâche. Dans leur revue de littérature sur les corrélats fonctionnels de l'administrateur central, Collette et Van der Linden (2002) remarquent cependant que ces processus reposent en grande partie sur un substrat commun. Ainsi, les zones frontales dorsolatérales médianes (BA 9/46) sont à la fois associées aux processus de mise à jour, d'inhibition, de flexibilité et de coordination de double tâche. Dans une moindre mesure, les capacités exécutives liées à la mémoire de travail sont attribuées aux régions frontopolaires (BA 10) et pariétales (BA 7, 40). Enfin, les activations médiofrontales situées au niveau dorsal du gyrus cingulaire antérieur sont attribuées à des processus de contrôle et de résolution de conflits.

Ces observations sont globalement confirmées par une méta-analyse parue l'année suivante (Wager & Smith, 2003), qui met en évidence l'implication conjointe des zones frontales dorsolatérales et pariétales dans les capacités de mise à jour, d'ordonnement, et de manipulation de l'information. En outre, la différenciation du type de matériel utilisé dans les études considérées souligne l'existence de différences dans les corrélats du traitement des informations verbales et imagées, plus latéralisés à gauche au niveau frontal et ventraux au niveau pariétal, et des informations spatiales, majoritairement à droite du lobe frontal et au niveau dorsal pariétal.

Les deux tâches les plus classiquement utilisées pour l'évaluation en neuroimagerie fonctionnelle de la mémoire de travail sont la procédure de Sternberg, ou « *Delayed Match-to-Sample* » (DMS), et la tâche de N-back. Dans la première, les participants mémorisent un ensemble de stimuli, et doivent, après un délai, déterminer si un item présenté faisait partie de cet ensemble. La manipulation du nombre d'items à mémoriser et de la durée du délai permet de déterminer les effets de charge du stock phonologique ou spatial (selon le type de matériel utilisé), et d'efficacité du contrôle articulatoire et du scribe interne. Dans la tâche de N-back, les items sont présentés de manière séquentielle, et le participant doit déterminer pour chaque item s'il est identique ou différent de celui présenté N essais auparavant. Cette tâche sollicite de façon intensive le processus de mise à jour, mais aussi celui de coordination de double tâche (Watter, Geffen, & Geffen, 2002).

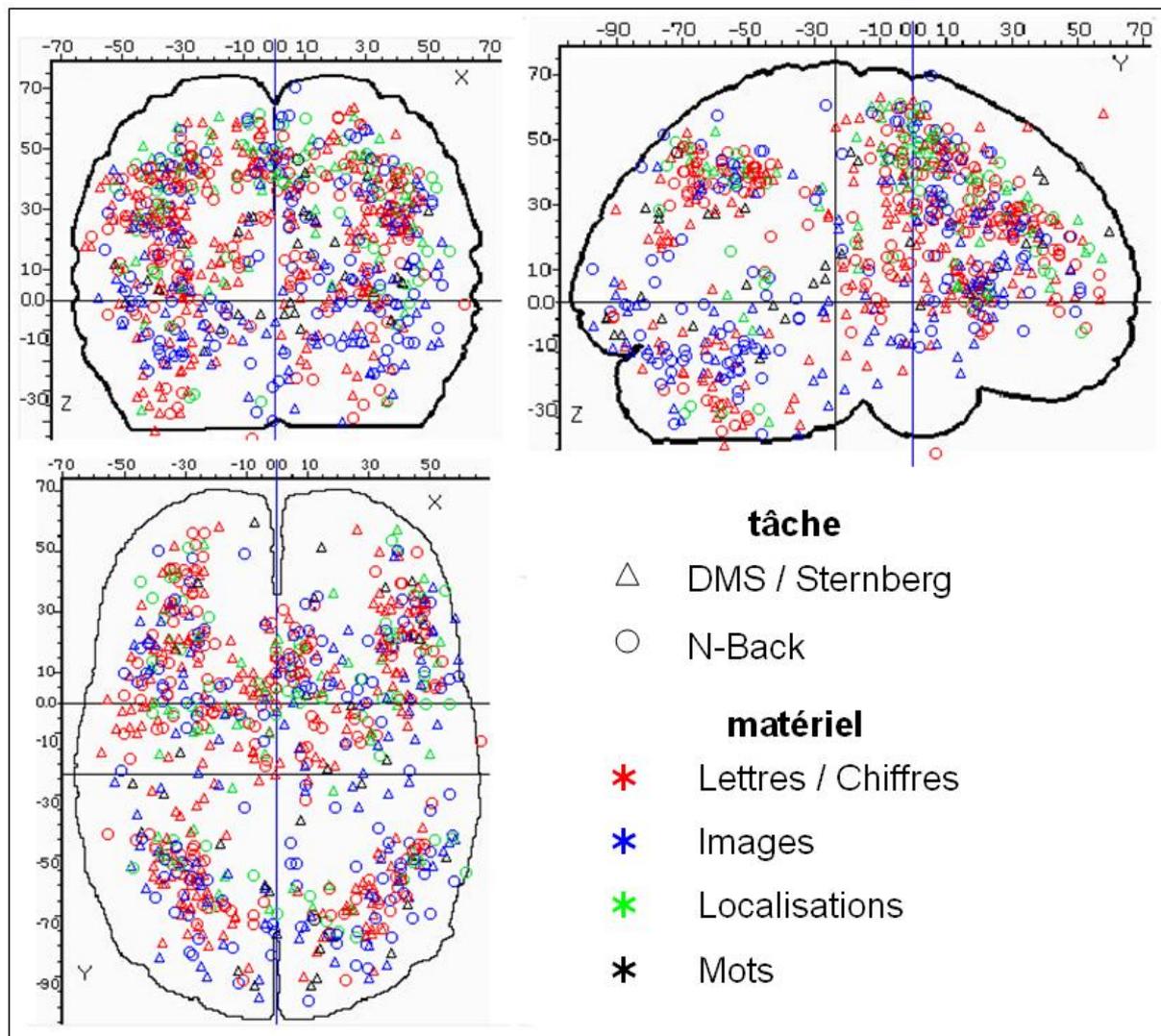


Figure 8 : Représentation stéréotaxique des foci d'activation associés à la mémoire de travail dans des études récentes d'imagerie fonctionnelle⁷.

⁷ Réalisé à l'aide de Sleuth 1.2 (Laird et al., 2005b) à partir de 35 études en neuroimagerie chez des sujets sains d'âge moyen, publiées de janvier 2005 à décembre 2009, et comprenant des contrastes de mémoire de travail (Bedwell, Horner, Yamanaka, Li, Myrick et al., 2005; Caldwell, Mu, Smith, Mishory, Caldwell et al., 2005; Cannon, Glahn, Kim, Van Erp, Karlsgodt et al., 2005; Harvey, Fossati, Pochon, Levy, LeBastard et al., 2005; Kirschen, Chen, Schraedley-Desmond, & Desmond, 2005; Malisza, Allman, Shiloff, Jakobson, Longstaffe et al., 2005; Mendrek, Kiehl, Smith, Irwin, Forster et al., 2005; Mu, Mishory, Johnson, Nahas, Kozel et al., 2005; Mu, Nahas, Johnson, Yamanaka, Mishory et al., 2005; Volle, Pochon, Lehericy, Pillon, Dubois et al., 2005; Yoo, Choi, Juh, Park, Pae et al., 2005; Allen, Cleare, Lee, Fusar-Poli, Tunstall et al., 2006; Dolcos & McCarthy, 2006; Drobyshevsky, Baumann, & Schneider, 2006; Kumari, Aasen, Taylor, Ffytche, Das et al., 2006; Meisenzahl, Scheuerecker, Zipse, Ufer, Wiesmann et al., 2006; Ricciardi, Bonino, Gentili, Sani, Pietrini et al., 2006; Altamura, Elvevåg, Blasi, Bertolino, Callicott et al., 2007; Beneventi, Barndon, Ersland, & Hugdahl, 2007; Lagopoulos et al., 2007; Matsuo, Glahn, Peluso, Hatch, Monkul et al., 2007; Mayer, Bittner, Nikolic, Bledowski, Goebel et al., 2007; Postle & Hamidi, 2007; Sheridan, Hinshaw, & D'Esposito, 2007; Walter, Wolf, Spitzer, & Vasic, 2007; Deckersbach, Rauch, Buhlmann, Ostacher, Beucke et al., 2008; Dohnel, Sommer, Ibach, Rothmayr, Meinhardt et al., 2008; Drapier, Surguladze, Marshall, Schulze, Fern et al., 2008; Frangou, Kington, Raymont, & Shergill, 2008; Koppelstaetter, Poeppel, Siedentopf, Ischebeck, Verius et al., 2008; Koshino, Kana, Keller, Cherkassky, Minshew et al., 2008; LoPresti, Schon, Tricarico, Swisher, Celone et al., 2008; Sanchez-Carrion, Gomez, Junque, Fernandez-Espejo, Falcon et al., 2008; Shamosh, Deyoung, Green, Reis, Johnson et al., 2008; Hamilton, Altschuler, Townsend, Bookheimer, Phillips et al., 2009).

Elle est donc utilisée pour évaluer de façon plus directe l'implication du centre exécutif dans les opérations de mémoire à court terme, bien que la manipulation du rang N permette également de faire varier la charge mnésique.

Les effets de charge verbale obtenus avec la tâche de Sternberg sont liés à l'activation du cortex frontal dorsolatéral, et ceux de capacité de récapitulation articulatoire aux régions ventrolatérales gauches (Altamura et al., 2007). De la même manière, les régions frontales ventrolatérales gauches sont impliquées dans le N-back verbal, alors que pour le matériel non-verbal l'effet est latéralisé à droite (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005), ce qui tend à accréditer l'hypothèse de voies différenciées de traitement de l'information verbale et spatiale. Cependant, le fort degré de correspondance entre les réseaux impliqués dans diverses tâches et modalités de mémoire de travail (Majerus, D'Argembeau, Perez, Belayachi, Van der Linden et al., 2009; voir aussi figure 8) questionne son aspect modulaire au niveau cérébral. De plus, de nombreuses questions restent ouvertes à propos de la cohérence structurelle et fonctionnelle du buffer épisodique et de son rôle dans les interactions des mémoires à court et à long terme. De récentes études soulignent cependant l'implication potentielle de l'hippocampe et des régions temporales dans les processus qui y sont associés (Berlingeri, Bottini, Basilico, Silani, Zanardi et al., 2008; voir aussi Rudner & Rönnerberg, 2008).

Il apparaît donc que l'encodage et la récupération en mémoire épisodique dépendent principalement d'interactions frontales ventrolatérales et médiotemporales, tandis que la mémoire de travail est essentiellement liée à un réseau frontal dorsolatéral et pariétal. Cependant, les observations d'activations frontales dorsolatérales et pariétales dans des tâches de mémoire épisodique, et frontales ventrolatérales et médiotemporales dans des tâches de mémoire de travail (voir Wagner, 1999; Davachi & Wagner, 2002; Öztekin, McElree, Staresina, & Davachi, 2009) tendent à indiquer une interdépendance de ces systèmes compatible avec les modèles cognitifs de la mémoire énoncés dans la première partie de cet ouvrage.

Chapitre 2 : Le trouble de stress post-traumatique

Les premières descriptions d'un syndrome apparenté au trouble de stress post-traumatique sont effectuées par deux médecins au cours de la guerre de sécession américaine (1861-1865). Un neurologue, Silas Weir Mitchell, observe chez certains combattants une asthénie accompagnée de mise en retrait et de crises nerveuses (O'Brien, 1998). Un autre médecin, Jacob Mendes Da Costa, laissera son nom à un syndrome observé chez ces combattants et également appelé « cœur de soldat », caractérisé par une fatigue générale, un rythme respiratoire rapide, une transpiration excessive et des douleurs de poitrine (Da Costa, 1871).

A la même époque, un Chirurgien anglais, John Eric Erichsen, publie une série d'observations sur les conséquences traumatiques sur le système nerveux d'accidents ferroviaires (Erichsen, 1867). Il remarque dans son troisième chapitre consacré aux blessures légères que certains cas ne présentant pas d'atteinte physiologique manifeste développent, le plus souvent après un long laps de temps, une symptomatologie nerveuse qu'il est difficile de lier avec l'accident (bien qu'il soutienne son origine traumatique physiologique). Dans son cinquième chapitre, il détaille ces troubles, qui comprennent une altération de la mémoire, des difficultés de concentration, des cauchemars récurrents, une altération du caractère (anxiété, irritabilité) et une perte globale d'énergie.

C'est également par l'observation des conséquences d'accidents ferroviaires et industriels auprès de 41 patients qu'Oppenheim affine sa notion de *névrose traumatique*, introduite dès 1884. Comme Erichsen, il remarque des cas de patients ayant subi peu de préjudice physique, qui développent néanmoins d'importants troubles du sommeil et de la personnalité après un temps de latence variable, et attribue une part importante de ces altérations au choc psychologique ressenti et à ses conséquences physiologiques sur le système nerveux central (Oppenheim, 1889; voir Micale & Lerner, 2001). Au cours de leur correspondance, Oppenheim et Charcot se disputèrent la nosologie et l'étiologie du trouble, ce dernier y voyant une manifestation d'une hystérie neurasthénique latente chez les patients, dont l'évènement traumatique n'est qu'un déclencheur (Birmes & Schmitt, 1999; Micale & Lerner, 2001). Ces travaux sur l'hystérie traumatique marqueront profondément Janet et

Freud dans le développement de leurs théories sur l'hystérie et les mécanismes de dissociation (pour revue, Thoret, Giraud, & Ducerf, 1999), dont Freud attribue l'origine au refoulement inconscient des souvenirs traumatiques.

C'est avec l'avènement de la première guerre mondiale que la question des traumatismes psychologiques prend une importance de premier plan. Face aux horreurs de la guerre de tranchées, de très nombreux soldats développent un syndrome d'obusite (« shell shock » en anglais), tout d'abord imputé aux lésions internes provoquées par les explosions et au monoxyde de carbone. Il s'avèrera par la suite que cette pathologie combinant perte de mémoire, hyperréactivité émotionnelle aux éléments traumatiques, confusion et troubles moteurs est en large partie attribuable au stress intense provoqué par les combats. Ainsi, Rivers (1918) postule que la remémoration douloureuse des événements passés et sa répression sont au cœur du trouble. Il observe chez ses patients des reviviscences involontaires sous forme de rêves, ou de visions intrusives en état d'éveil des scènes traumatiques, avec une volonté forte de répression de celles-ci, qui se traduit en un évitement (ou un refoulement) des pensées associées. Il amène alors ses patients à s'approprier mentalement ces expériences en parlant avec eux et en les poussant à s'exprimer à ce sujet, et observe une nette amélioration de leur état.

Cette symptomatologie axée sur l'intrusion des souvenirs traumatiques et leur répression sera à nouveau constatée à la fin de la guerre du Vietnam, avec le retour des vétérans américains, dont on estime que 20 à 60 % souffraient d'un « syndrome post-Vietnam » (Friedman, 1981). A cette occasion, les auteurs de la troisième version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III ; APA, 1980) y réintroduiront la névrose traumatique, d'où elle avait disparu en 1968, sous le nom de *Post Traumatic Stress Disorder* (PTSD), ou trouble de stress post-traumatique. On y retrouve, outre la présence préalable d'un événement traumatique, les symptômes de reviviscence, les phénomènes d'évitement et l'activation neurovégétative décrits précédemment.

1. Approche clinique du trouble de stress post-traumatique

1.1.Étiologie

Le trouble de stress post-traumatique (plus communément désigné par la sigle anglo-saxon PTSD) est la seule catégorie nosographique des classifications internationales des troubles mentaux dont la définition repose sur son étiologie. Dans la quatrième édition révisée du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (APA, 2000, voir Annexe 2), la première caractéristique du PTSD, nécessaire à son diagnostic, est l'exposition antérieure au développement des symptômes à un facteur de stress traumatique extrême. Cet événement potentiellement traumatique consiste en l'expérience (en tant que victime ou témoin) d'une menace vitale ou de l'intégrité physique (Critère A1), vécue avec un sentiment de peur intense, de désespoir ou d'horreur (Critère A2).

Ainsi, des situations comme le combat militaire, la torture, les violences personnelles physiques ou sexuelles, les accidents graves ou les catastrophes naturelles sont susceptibles de provoquer ce syndrome. Certains événements ne mettant pas nécessairement en jeu l'intégrité physique, comme l'enlèvement, la séquestration, la découverte inattendue de cadavre, ou des expériences sexuelles inappropriées chez l'enfant peuvent également être à l'origine du trouble.

Bien que la sévérité objective de ces événements conditionne en partie la probabilité de développer un stress post-traumatique, de nombreuses études mettent en évidence l'importance du ressenti subjectif et des réponses émotionnelles associés à l'évènement (voir Ozer, Best, Lipsey, & Weiss, 2003, pour une méta-analyse). De plus, toute personne exposée ne développe pas nécessairement le trouble, et une symptomatologie de stress post-traumatique peut être constatée sans que le critère A1 ne soit validé (Long, Elhai, Schweinle, Gray, Grubaugh et al., 2008). Ces observations ont par conséquent amené certains auteurs à remettre récemment en question l'usage de ce critère, pour lui préférer une évaluation subjective de l'évènement (Weathers & Keane, 2007)⁸.

⁸ Ce point est d'autant plus important pour les diagnostics effectués sur la base de la *Classification Internationale des Maladies*, dixième édition (CIM-10 ; WHO, 1992), qui ne comporte pas de critère d'évaluation subjective de l'évènement potentiellement traumatique.

1.2.Symptomatologie

1.2.1. Symptômes de reviviscence

Outre la présence d'un évènement traumatique, la caractéristique la plus saillante du PTSD est l'expérience, par le patient, de souvenirs intrusifs de cet évènement. Elle peut se manifester sous la forme de remémorations répétitives et envahissantes, au cours de rêves ou de l'état d'éveil, ou d'une réactivité physiologique anormale et une souffrance psychologique intense lors de la présence d'indices environnementaux évoquant, même de façon indirecte, le traumatisme. Dans certains cas, les reviviscences s'accompagnent d'un état dissociatif dit de « flash-back », dont la durée varie de quelques secondes à plusieurs heures, durant lesquelles le patient semble revivre l'évènement et agit comme si il se trouvait à nouveau dans les conditions du traumatisme (DSM-IV TR et CIM-10 ; pour revue, voir Ehlers, Hackmann, & Michael, 2004).

Il a été proposé que ces reviviscences traumatiques, et les mécanismes mnésiques qui les sous-tendent, pourraient être au cœur de la symptomatologie du PTSD (Brewin, Dalgleish, & Joseph, 1996; Rubin, Berntsen, & Bohni, 2008a). Les dysfonctionnements observés pourraient alors être liés à l'intensité émotionnelle associée aux souvenirs (Rubin, Boals, & Berntsen, 2008b), ou à la prédominance de leurs caractéristiques perceptives (Brewin, Gregory, Lipton, & Burgess, 2010).

1.2.2. Symptômes d'évitement

Ces symptômes concernent à la fois les conduites volontaires d'évitement des circonstances (activités, personnes, lieux) rappelant le traumatisme, et des pensées, sentiments ou conversations qui y sont associés (DSM-IV TR et CIM-10), susceptibles de provoquer des reviviscences traumatiques. Un autre de ces symptômes fréquemment observé consiste en une amnésie portant sur un aspect important de l'évènement traumatique.

Ils peuvent également se traduire chez les patients par un repli général sur soi, caractérisé par un émoussement affectif, un manque d'intérêt pour des activités précédemment appréciées, un sentiment de retrait vis-à-vis des autres, ou des difficultés de projection dans l'avenir (DSM-IV TR).

1.2.3. Symptômes d'activation neurovégétative

Les sujets souffrant de PTSD montrent également une réactivité exacerbée, liée à la perception ou crainte de perception de stimuli menaçants dans l'environnement immédiat. Celle-ci se traduit par un état de vigilance quasi constant, des difficultés d'endormissement ou de sommeil, une irritabilité accrue ou des accès de colère, ou des réactions excessives de sursaut. D'un point de vue cognitif, ces symptômes d'activation neurovégétative se traduisent en d'importantes difficultés à se concentrer ou à accomplir des tâches nécessitant une attention soutenue (DSM-IV TR). Il est à noter que ces symptômes ne sont nécessaires pour un diagnostic sur la base des recommandations de la CIM-10 que lorsque le patient ne présente pas d'incapacité à se rappeler un aspect important de l'évènement traumatique.

1.2.4. Autres critères

Dans le DSM-IV TR, les symptômes précédemment décrits doivent persister depuis au moins un mois. Ils donnent lieu à un diagnostic de forme aiguë de PTSD lorsqu'ils ne dépassent pas trois mois, et de PTSD chronique au-delà. De plus, le trouble est considéré comme étant « à survenue différée » si les symptômes apparaissent dans un délai excédant six mois après exposition à l'évènement stressant. Dans tous les cas, il ne sera reconnu comme pathologique que si il s'accompagne d'une souffrance psychique cliniquement significative ou d'une altération importante du fonctionnement social, professionnel ou familial.

Dans la classification CIM-10, le diagnostic de PTSD est classiquement effectué lorsque les symptômes se déclarent dans un délai de six mois, et ne sera validé que de manière différentielle et dans ses formes les plus typiques passé ce délai.

1.3.Epidémiologie

1.3.1. Prévalence générale dans les pays industrialisés

Le taux de prévalence du trouble de stress post-traumatique dans la population générale aux Etats Unis est estimé entre 5 et 10 % sur la vie entière, et 2 à 5 % sur un an (Kessler,

Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson, 1995; pour revue, voir Jolly, 2000; Kessler, Berglund, Demler, Jin, Merikangas et al., 2005). En Europe, l'étude ESEMeD (pour "European Study of the Epidemiology of Mental Disorders"; Alonso, Angermeyer, Bernert, Bruffaerts, Brugha et al., 2004) a cependant mis en évidence des taux considérablement plus bas, de 1,9 % vie entière et 0,9 % sur 12 mois.

En Allemagne, ces taux ont été estimés à 1,3 % vie entière et 0,7 % sur un an (Perkonigg, Kessler, Storz, & Wittchen, 2000), cependant, cette étude ne portant que sur des jeunes âgés de 14 à 24 ans, ils pourraient être largement sous-estimés. En France, l'étude « Santé Mentale en Population Générale » a mis en évidence la présence d'un syndrome complet de PTSD actuel chez 0,7 % de la population, avec un taux de PTSD partiel de 5,3 % (Vaiva, Jehel, Cottencin, Ducrocq, Duchet et al., 2008). Toutefois cette étude a été critiquée en raison du fait qu'elle ne comprenait pas de personnes institutionnalisées, incarcérées ou sans domicile fixe, dont la proportion de PTSD est présumée beaucoup plus forte que pour le reste de la population. Dans une autre étude récente, le taux de PTSD actuel dans la population française a été révisé à 2,3 %, à partir de données issues de l'étude ESEMeD (Darves-Bornoz, Alonso, de Girolamo, de Graaf, Haro et al., 2008). Malgré les divergences liées aux différentes méthodes de mesure, il apparaît donc que le trouble de stress post-traumatique concerne une part importante de la population des pays industrialisés. Les nombreux troubles comorbides qui l'accompagnent (voir *infra*) et son association avec un usage intensif des services de santé non-psychiatriques (Solomon & Davidson, 1997) en fait également une des pathologies psychiatriques ayant le plus fort coût social (voir Kessler, Zhao, Katz, Kouzis, Frank et al., 1999).

1.3.2. Effets de genre et d'exposition traumatique

Un des points les plus remarquables dans les études épidémiologiques portant sur le PTSD est la disparité des taux d'exposition traumatique et de développement du trouble observable entre hommes et femmes. Dans leur méta-analyse, Tolin et Foa (2006) ont démontré que si les femmes sont globalement moins susceptibles de rencontrer un événement potentiellement traumatisant que les hommes (de l'ordre de 50 versus 60 %, vie entière; voir par exemple Kessler et al., 1995), elles présentent approximativement deux fois plus de chances que ces derniers de développer un trouble de stress post-traumatique. Cet effet peut être en partie expliqué par des différences de vécu traumatique dans ces deux populations. Alors que les

hommes sont plus susceptibles d'être victimes d'accidents, d'agression physique, de combats, d'incendies ou d'être témoins de décès ou de blessures sévères, les femmes présentent un risque très accru par rapport à ces derniers d'être victimes d'agression ou d'abus sexuels, et ce durant l'enfance et à l'âge adulte. Cependant, Tolin et Foa constatent que le contrôle de cet effet d'exposition, s'il réduit l'effet du genre sur la prédisposition à développer un PTSD, ne suffit pas à le supprimer. Ceci pourrait être expliqué à la fois par des différences psychobiologiques et éducationnelles, une exposition plus précoce, une plus grande réactivité émotionnelle ou encore une tendance plus marquée à la dissociation péritraumatique chez les femmes (Breslau, Davis, Andreski, Peterson, & Schultz, 1997; Becker, Monteggia, Perrot-Sinal, Romeo, Taylor et al., 2007; Olf, Langeland, Draijer, & Gersons, 2007; Rubin et al., 2008a), dont on sait qu'elle conditionne fortement le développement du trouble (Murray, Ehlers, & Mayou, 2002; Ozer et al., 2003).

Ces effets sont également présents dans les études épidémiologiques européennes. Alors que les hommes présentent un taux d'exposition légèrement supérieur à celui des femmes, ces dernières représentent 80 % des participants ayant manifesté une symptomatologie PTSD au cours des 12 mois précédant l'étude (Darves-Bornoz et al., 2008). En Allemagne, ce ratio avoisine les 85 % (Perkonigg et al., 2000). Dans ces deux études, l'évènement traumatique de type viol concerne quasi-exclusivement des femmes, et apparaît comme étant la cause la plus importante de développement du trouble. En France, la prévalence de développement d'un PTSD est estimée à près de trois quarts des cas dans les mois suivant un viol (Darves-Bornoz, 1997).

1.3.3. Comorbidités

Dans une étude portant sur les consultations ambulatoires dans un service de psychiatrie français, El-Hage et collaborateurs ont montré une très forte incidence d'évènements traumatiques (plus de 70 %) et de PTSD présent ou passé (environ 55%) chez les usagers des services de psychiatrie (El-Hage & Gaillard, 2003). Cette observation souligne l'important taux de comorbidité entre le stress post-traumatique et les autres troubles psychiatriques. Dans l'étude américaine du *National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R; Kessler, Chiu, Demler, & Walters, 2005), le taux relevé de comorbidité du PTSD est de 75 %, avec une association préférentielle avec l'épisode dépressif majeur et les autres troubles anxieux et thymiques. Ce taux atteint 95% dans une étude prospective de cohorte (Koenen, Moffitt,

Caspi, Gregory, Harrington et al., 2008), qui met en évidence l'antériorité de la dépression et des troubles anxieux chez la plupart des patients. Les comorbidités anxieuses s'expliquent principalement par leur recouvrement sémiologique avec le PTSD, alors que l'occurrence fréquente de dépression chez les patients pose la question de son origine. Elle pourrait être liée aux symptômes du PTSD, qui augmenterait les risques de trouble dépressif (Breslau, Davis, Peterson, & Schultz, 1997) ou *a contrario* avoir un effet facilitateur sur la déclaration du PTSD (Kessler et al., 1995; Koenen et al., 2008). Alternativement, l'état dépressif comme le PTSD pourraient trouver une origine commune dans le vécu traumatique des patients (McFarlane & Papay, 1992). Cette dernière hypothèse se trouve partiellement infirmée par le fait que des personnes exposées à des événements traumatiques sans développer de PTSD ne présentent pas un risque accru de dépression (Breslau, Davis, Peterson, & Schultz, 2000). Cependant, une étude récente démontre le rôle capital de la spécificité des souvenirs autobiographiques dans les semaines suivant le traumatisme, dans le développement ultérieur de la dépression comme du PTSD (Kleim & Ehlers, 2008), indiquant un effet du vécu subjectif commun aux deux pathologies.

2. Troubles cognitifs associés au stress post-traumatique

Dans les situations de consultation clinique, les patients atteints de stress post-traumatique reportent très fréquemment des difficultés de mémoire et de concentration. Ces troubles, profondément inscrits dans la symptomatologie du PTSD (APA, 2000), handicapent considérablement les patients au cours de leur vie quotidienne, et renvoient à la dimension cognitive de cette pathologie. Ils se traduisent par une altération des capacités attentionnelles, exécutives et mnésiques, portant à la fois sur le traitement des éléments liés au traumatisme et indépendants de celui-ci (voir, pour revue Weber, 2008).

2.1. Troubles exécutifs et attentionnels

Le trouble de stress post-traumatique a été régulièrement associé à une perturbation des fonctions exécutives (Beckham, Crawford, & Feldman, 1998; Sachinvala, Von Scotti, McGuire, Fairbanks, Bakst et al., 2000; Gilbertson, Gurvits, Lasko, Orr, & Pitman, 2001;

Stein, Kennedy, & Twamley, 2002; Koso & Hansen, 2006; Leskin & White, 2007; Twamley, Allard, Thorp, Norman, Hami et al., 2009) et attentionnelles (Vasterling, Brailey, Constans, & Sutker, 1998; Jenkins, Langlais, Delis, & Cohen, 2000; Gilbertson et al., 2001; Vasterling, Duke, Brailey, Constans, Allain et al., 2002; Samuelson, Neylan, Metzler, Lenoci, Rothlind et al., 2006; Leskin & White, 2007). 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, Clarys, El-Hage, & Insingrini, 2007a), seraient liés à l'altération des capacités attentionnelles (Twamley et al., 2009).

En effet, les différences observées chez les patients se retrouvent principalement dans des tâches mettant l'accent sur la rapidité d'exécution et nécessitant une attention soutenue, comme le *Trail Making Test* (Beckham et al., 1998; Jenkins et al., 2000; Gilbertson et al., 2001; Stein et al., 2002; Koso & Hansen, 2006). Or, on observe une réduction de la vitesse de traitement et du maintien attentionnel chez les patients, dont une partie importante des ressources de traitement sont supposément mobilisées par les symptômes d'hypervigilance et d'évitement (Vasterling et al., 1998; Jenkins et al., 2000; Stein et al., 2002; Vasterling et al., 2002; Samuelson et al., 2006).

Ce lien entre les caractéristiques cliniques du trouble et les capacités de traitement cognitif est d'autant plus manifeste lorsque les patients sont amenés à manipuler des informations en lien avec le traumatisme. De nombreuses études à ce sujet ont utilisé une variante dite émotionnelle du test de Stroop, dans laquelle les sujets sont amenés à verbaliser le plus vite possible le nom de la couleur des mots, liés ou non au trauma, qui leur sont présentés.

Chez les patients victimes de faits de guerre comme d'accidents de la circulation ou de viols, un ralentissement significatif des réponses est observé pour les mots évoquant l'évènement traumatique, alors que la latence des réponses ne diffère pas entre mots traumatiques et neutres pour des sujets témoins non exposés et des sujets exposés ne présentant pas le trouble (McNally, Kaspi, Riemann, & Zeitlin, 1990; Foa, Feske, Murdock, Kozak, & McCarthy, 1991; Cassiday, McNally, & Zeitlin, 1992; Beck, Freeman, Shipherd, Hamblen, & Lackner, 2001). Cet effet est spécifique au type de traumatisme vécu, et n'apparaît pas pour des mots globalement menaçants (Foa et al., 1991). De plus, il permet de différencier les patients présentant un PTSD complet de ceux qui présentent une forme incomplète (Thrasher, Dalglish, & Yule, 1994), une phobie portant sur le même type d'évènements (Bryant & Harvey, 1995), ou des sujets simulant le trouble (Buckley, Galovski, Blanchard, & Hickling, 2003).

Une récente méta-analyse a démontré que cet effet de Stroop émotionnel était fortement lié aux difficultés de désengagement attentionnel envers les stimuli aversifs (Phaf & Kan, 2007). La focalisation de l'attention sur ces stimuli permet habituellement aux personnes d'adapter leur comportement à un environnement menaçant. Dans le stress post-traumatique, cette réaction est exacerbée, et provoque chez les patients un biais attentionnel envers des éléments de l'environnement qui ne comportent pas de risque en eux-mêmes, mais évoquent le souvenir d'une situation vécue de danger imminent (voir Weber, 2008). Cette réponse inadaptée, qui a été liée aux symptômes intrusifs de reviviscence (McNally et al., 1990; Cassiday et al., 1992) est de nature à interférer fortement avec les traitements cognitifs concomitants (Pineles, Shipherd, Welch, & Yovel, 2007; Pineles, Shipherd, Mostoufi, Abramovitz, & Yovel, 2009).

Il apparaît donc que les difficultés de concentration reportées par les patients renvoient à deux mécanismes distincts. L'un, principalement lié aux symptômes d'hypervigilance et d'évitement, provoquerait une réduction des ressources attentionnelles (et exécutives) disponibles lors du traitement des éléments de l'environnement non-liés à l'évènement traumatique. L'autre, lié aux phénomènes de reviviscence, s'accompagnerait d'une focalisation excessive de l'attention sur des éléments évoquant l'expérience traumatique, et renvoie inévitablement à la dimension mnésique de cette pathologie.

2.2. Troubles mnésiques

2.2.1. Altérations de la mémoire épisodique

Les perturbations de la mémoire déclarative occupent une place centrale dans le trouble de stress post-traumatique, en raison du profil mnésique contrasté qui accompagne les symptômes de reviviscence ; la récupération quasi-automatique des souvenirs traumatiques, lors de l'exposition à des indices environnementaux, évoque une hypermnésie sélective pour ceux-ci, alors que les difficultés qu'éprouvent les patients à verbaliser l'ensemble des scènes revécues laisse supposer l'existence d'une amnésie partielle portant sur ces mêmes éléments.

Il a été proposé que le syndrome de PTSD trouve précisément son origine dans la nature déficitaire des souvenirs de l'évènement traumatique, en raison d'un état de dissociation lié au stress intense éprouvé lors de celui-ci (van Der Kolk & Fisler, 1995). Cet état, dit de

dissociation péritraumatique, perturberait les opérations d'élaboration et de consolidation de du souvenir, dont il ne resterait que des éléments partiels et fragmentaires, axés principalement sur les caractéristiques sensorielles et émotionnelles de l'évènement. Ces éléments, de par leur nature perceptive et leur défaut d'organisation, ne seraient alors accessibles que par amorçage, ce qui expliquerait à la fois l'aspect incomplet des récupérations traumatiques, mais aussi leur nature involontaire. Ce *modèle cognitif du trouble de stress post-traumatique* (Ehlers & Clark, 2000) est qualifié comme tel en raison de sa compatibilité avec les théories cognitives de la mémoire. Il est accrédité par le fait que la présence d'indicateurs d'une dissociation péritraumatique constitue l'un des prédicteurs les plus fiables du développement de la pathologie (pour une méta-analyse, voir Ozer et al., 2003). De plus, la persistance dans le temps de cet état dissociatif, qu'il soit évalué de manière rétrospective ou prospective, conditionne fortement l'évolution du trouble, ce qui laisse supposer un effet de celui-ci sur les opérations de consolidation mnésique épisodique (Murray et al., 2002; Briere, Scott, & Weathers, 2005).

Une conception similaire des troubles de la mémoire traumatique dans le PTSD, dite *théorie de la représentation double* (Brewin et al., 1996), postule que les souvenirs traumatiques des patients se différencient des autres par leur mode d'accès (voir aussi Brewin & Holmes, 2003; Dalgleish, 2004). Les auteurs supposent que les souvenirs peuvent être maintenus en mémoire sous deux formes différentes. L'une, accessible verbalement (*VAM*, pour « *Verbally Accessible Memories* »), permet la récupération délibérée des souvenirs, qui sont régulièrement réévalués par l'individu et replacés dans son contexte autobiographique. L'autre, non-verbale (*SAM*, pour « *Situationally Accessible Memories* »), ne permet la récupération des éléments que de manière implicite, lorsque des stimuli associés, présents dans l'environnement, les réactivent. En temps normal, ces deux modes de représentation seraient utilisés en parallèle, et la récupération d'un souvenir situationnel s'accompagnerait d'une recherche consciente des éléments verbalisables correspondants. Dans le PTSD, l'accès conscient et verbal serait mis en défaut par les symptômes d'évitement, empêchant à la fois la mise en place du contexte autobiographique et la réévaluation des souvenirs traumatiques.

Cette théorie trouve un important support dans les études portant sur la mémoire non-traumatique dans le PTSD. En effet, il ressort des nombreuses études portant sur les capacités générales de mémoire verbale dans le PTSD que celle-ci est à la fois clairement déficitaire par rapport à des sujets témoins non exposés, mais aussi par rapport à des sujets exposés n'ayant pas développé de PTSD (voir Johnsen & Asbjørnsen, 2008, pour une méta-analyse). De plus, cette atteinte de la mémoire verbale apparaît significativement plus importante de celle de la

mémoire visuelle, pour laquelle les déficits restent légers (pour une méta-analyse, voir Brewin, Kleiner, Vasterling, & Field, 2007).

Il a cependant été récemment opposé à ces modèles une théorie selon laquelle la trace mnésique de l'évènement traumatique est renforcée à la fois dans les systèmes de mémoire à accès volontaire et involontaire, en raison des fortes réactions émotionnelles engendrées par l'évènement traumatique (Talarico, LaBar, & Rubin, 2004; Hall & Berntsen, 2008). Les symptômes du PTSD ne seraient alors pas dus à un dysfonctionnement des systèmes mnésiques, mais à une disponibilité accrue de souvenirs pathogènes, liés à un ou des évènements négatifs, leur conférant une place plus centrale dans le discours autobiographique de l'individu (Rubin et al., 2008a). Conformément à ce *modèle mnémorique du PTSD*, Rubin, Boals et Berntsen (2008b) ont démontré auprès de lycéens que le degré de concordance des sujets avec les symptômes du PTSD était corrélé avec leur réactivité émotionnelle, et que les souvenirs involontaires n'étaient pas qualitativement différents des récupérations volontaires de ceux-ci. Toutefois la pertinence de ce modèle reste à démontrer auprès de patients psychiatriques, alors que la profusion de données disponibles mettant en évidence un déficit mnésique verbal chez les patients tend à l'infirmier.

Le modèle cognitif du PTSD comme celui de la double représentation mettent l'accent sur la dissociation pathologique de deux systèmes, portant à la fois sur les souvenirs traumatiques et non-traumatiques. Un système de mémoire explicite et déclaratif, mettant en œuvre un lien conscient entre les informations et la personne serait perturbé chez les patients, et un système représentationnel perceptif non-déclaratif, ne permettant pas la manipulation consciente de l'information en référence à soi, dont le fonctionnement serait relativement intact, voire exacerbé dans le cas du traitement d'informations traumatiques. Cette dichotomie est compatible avec les modèles modulaires de la mémoire qui postulent l'existence de processus de stockages ou de récupérations différenciés entre un système épisodique, caractérisé par l'accès conscient et volontaire à des souvenirs intégrés d'un point de vue spatio-temporel et autobiographique, et des systèmes perceptifs et sémantiques, fragmentaires par nature et accessibles par des effets d'amorçage fortement automatisés (Tulving, 1995; Eustache & Desgranges, 2008). Or, une étude récente a démontré chez les patients PTSD un déficit des processus auto-noétiques de récupération de l'information non-traumatique, et une préservation des capacités de récupération noétique, qui tend à accréditer la nature pathologique des processus épisodiques chez ces patients (Tapia, Clarys, El Hage, Belzung, & Isingrini, 2007b). De plus, les récupérations des souvenirs traumatiques apparaissent peu

spécifiques (Moradi, Herlihy, Yasseri, Shahraray, Turner et al., 2008), potentiellement en raison de difficultés de référence à soi (Sutherland & Bryant, 2008).

De nombreuses questions se posent cependant sur les mécanismes des altérations non trauma-spécifiques de la mémoire épisodique. Elles pourraient préexister à l'évènement traumatique, et constituer une prédisposition forte à la déclaration du trouble. Alternativement, l'exposition traumatique ou la période de stress aigu consécutive pourraient provoquer une altération durable des processus impliqués, ou des structures cérébrales qui les sous-tendent (voir *infra*). Enfin, l'homogénéité des altérations verbales dans le PTSD en fonction du type de traumatisme vécu a été récemment remise en question par la rareté d'observation de celles-ci chez les victimes d'abus sexuel (Johnsen & Asbjørnsen, 2008).

2.2.2. Altérations de la mémoire de travail

L'existence d'un déficit de la mémoire à court terme chez les patients souffrant de PTSD a été suspectée dès la fin des années 1980 (Everly & Horton, 1989). Au cours des années suivantes, de nombreuses études portant sur les mémoires à court et long terme ont effectivement mis en évidence un déficit touchant à la fois le rappel immédiat et différé en mémoire verbale chez ces patients (Bremner, Scott, Delaney, Southwick, Mason et al., 1993; Bremner, Randall, Scott, Capelli, Delaney et al., 1995b; Bremner, Randall, Vermetten, Staib, Bronen et al., 1997; Jenkins, Langlais, Delis, & Cohen, 1998; Vasterling et al., 1998; Gilbertson et al., 2001; Bremner, Vermetten, Afzal, & Vythilingam, 2004; Winter & Irle, 2004; Yehuda, Golier, Halligan, & Harvey, 2004), bien qu'un déficit touchant uniquement le rappel différé (Jenkins, Langlais, Delis, Jernigan, Matloff et al., 1995) ou une absence complète de déficits observables de la mémoire verbale (Yehuda, Keefe, Harvey, Levengood, Gerber et al., 1995; Stein et al., 2002) aient été notés dans certains cas (pour revue, voir Tapia et al., 2007a).

L'observation conjointe des altérations de la mémoire immédiate et différée laisse supposer l'existence d'un lien entre les déficits de la mémoire verbale à court et à long terme. Par ailleurs, le rapprochement des altérations de la mémoire à court terme des déficits exécutifs observés dans ce trouble va dans le sens d'une altération plus globale de la mémoire de travail. Ce déficit a été récemment mis en évidence à l'aide de plusieurs tests de mémoire de travail dans une population de patients psychiatriques présentant un historique potentiellement traumatique et dont la plupart (85%) a développé un PTSD, comparés à des

patients exempts d'antécédents traumatiques (El-Hage, Gaillard, Isingrini, & Belzung, 2006). Il a également été confirmé chez des patients souffrant de PTSD suite à des traumatismes de guerre, comparés à des sujets exposés n'ayant pas développé le trouble (Koso & Hansen, 2006). De plus, il apparaît que les troubles de la mémoire de travail verbale sont observables chez les patients dès les premières phases de la maladie (LaGarde, Doyon, & Brunet, 2010) et sont indépendants des effets délétères des symptômes de reviviscence, puisque l'évocation des souvenirs traumatiques avant la tâche de mémoire n'aggrave pas le déficit observé (Jelinek, Moritz, Randjbar, Sommerfeldt, Püschel et al., 2008).

Il a été récemment proposé qu'une moindre capacité de mémoire de travail puisse constituer un facteur prédisposant au trouble de stress post-traumatique plutôt qu'une conséquence de celui-ci (Verwoerd, Wessel, & de Jong, 2009). En effet, une capacité de mémoire de travail élevée a été associée à une meilleure aptitude de suppression des souvenirs personnels intrusifs (Brewin & Smart, 2005), alors qu'une capacité faible est liée à une présence plus importante de symptômes intrusifs et d'évitement chez des personnes ayant expérimenté des événements stressants (Klein & Boals, 2001). Dans cette dernière étude, les participants reportant les taux de stress lié au vécu les plus importants étaient plus particulièrement déficitaires dans les tâches impliquant l'inhibition. Or, l'étude de Verwoerd et collaborateurs (2009) a mis en évidence un lien potentiel entre les capacités d'inhibition en mémoire de travail et la fréquence des récupérations mnésiques intrusives, avec un effet particulièrement marqué chez les femmes.

Il apparaît donc que les perturbations de la mémoire de travail occupent une place importante dans le PTSD, qui pourrait être liée au rôle de la mémoire à court terme dans l'encodage à long terme des informations non-traumatiques, mais aussi à celui de la mémoire de travail dans l'encodage ou la récupération d'éléments liés à des événements potentiellement traumatiques. De plus, l'altération des systèmes de mémoire à court terme dans le PTSD est principalement observée lors de la manipulation d'informations verbales, et pourrait présenter des particularités en fonction du genre des participants, ce qui correspond aux résultats observés dans les épreuves de mémoire épisodique chez ces patients.

3. Psychophysiology du trouble de stress post-traumatique

3.1. Modifications neurobiologiques liées au PTSD

Du point de vue physiologique, l'expérience d'un épisode de stress aigu s'accompagne en premier lieu de la libération rapide de catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine) dans l'organisme, qui ont pour effet d'augmenter le rythme cardiaque et la pression artérielle afin de faciliter les réactions adaptatives de *flight or fight* (fuite ou combat). Parallèlement, la réaction au stress provoque une activation de l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénalien (ou HPA pour *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* en anglais, également appelé axe corticotrope), qui entraîne la libération de glucocorticoïdes dans le système sanguin, dont l'action module la glycémie sanguine et les réponses inflammatoires (Sapolsky, Romero, & Munck, 2000) et dont la dysrégulation est suspectée d'être à l'origine du trouble de stress post-traumatique.

En temps normal, la libération liée au stress des catécholamines, et notamment la noradrénaline, au niveau du *locus coeruleus* du tronc cérébral stimule l'activité de l'amygdale, structure cérébrale impliquée dans la consolidation mnésique des éléments aversifs et inhibe l'activité des structures préfrontales et hippocampiques, liées aux fonctions exécutives et à la mémoire des événements non-aversifs. L'activation amygdalienne s'accompagne de l'expression de corticolibérine (CRF en anglais, pour *Corticotropin-Releasing Factor*) au niveau des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, qui favorise la synthèse de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH pour *AdrenoCorticoTropic Hormone*) par la partie antérieure de l'hypophyse, provoquant la libération de glucocorticoïdes par les glandes surrénales (voir McEwen, 2007). Ces derniers exercent alors un rétrocontrôle sur l'axe HPA par le biais des nombreux récepteurs aux glucocorticoïdes présent dans le noyau paraventriculaire subthalamique et l'hippocampe (Gerlach & McEwen, 1972), permettant l'extinction de la réponse physiologique (Jacobson & Sapolsky, 1991; Herman & Cullinan, 1997).

Cette réaction, dite allostatique (Sterling & Eyer, 1988), qui permet le maintien actif de l'homéostasie lors de la confrontation de l'organisme à des événements extérieurs aversifs peut être perturbée lors d'expositions multiples ou aiguës aux facteurs de stress (effets de surcharge allostatique), conduisant à un déficit d'extinction de la réponse physiologique, à

l'absence de celle-ci, ou à sa répétition dans le temps (McEwen, 1998). Or, les dysfonctionnements de l'axe HPA ont été liés à la déclaration de troubles psychiatriques (Keller, McCluskey, Morgan, & O'Connor, 2006), et plus particulièrement au trouble de stress post-traumatique (Heim & Nemeroff, 2009).

On retrouve en effet dans de nombreuses études une réduction des taux périphériques de cortisol au repos chez les patients souffrant de PTSD (Yehuda, Kahana, Binder-Brynes, Southwick, Mason et al., 1995; Neylan, Brunet, Pole, Best, Metzler et al., 2005; voir pour revue Yehuda, 2006; Gill, Vythilingam, & Page, 2008), bien que dans certains cas une absence de différence (Metzger, Carson, Lasko, Paulus, Orr et al., 2008), voir un effet inverse (Lindley, Carlson, & Benoit, 2004) ait été observé. L'hétérogénéité de ces résultats pourrait être due à des effets de genre ou de type de vécu traumatique, puisque la diminution des taux de cortisol circulant est principalement mise en évidence dans des études portant sur des femmes et des victimes d'abus physiques et sexuels (pour revue, voir Meewisse, Reitsma, De Vries, Gersons, & Olf, 2007). En parallèle, il est observé chez les patients une augmentation de la libération de cortisone au cours du stress (Elzinga, Schmahl, Vermetten, van Dyck, & Bremner, 2003; Liberzon, King, Britton, Phan, Abelson et al., 2007), une augmentation de la densité des récepteurs aux glucocorticoïdes (Newport & Nemeroff, 2000), et une exagération du rétrocontrôle inhibitif de l'axe HPA (De Kloet, Vermetten, Geuze, Kavelaars, Heijnen et al., 2006). L'ensemble de ces observations suggère donc une sensibilisation de l'axe corticotrope dans le PTSD, liée à une surexpression de corticoïdes lors d'évènements stressants, et à la suppression excessive de ces derniers par la suite, aboutissant en une hypocortisolémie au repos.

Or, il a été démontré chez des sujets sains que l'augmentation du taux de corticoïdes réduit les activations hippocampiques et préfrontales liées à l'activité de récupération épisodique verbale (Oei, Elzinga, Wolf, De Ruitter, Damoiseaux et al., 2007), et diminue les performances de récupération épisodique, alors qu'elle potentialise la consolidation mnésique des évènements émotionnels (pour revue, voir Wolf, 2009). De plus, elle provoque chez les patients souffrant de PTSD un déficit de mémoire épisodique plus important que celui des sujets contrôle, et un déficit spécifique de mémoire de travail verbale corrélé à la densité plasmaticque des récepteurs aux glucocorticoïdes (Grossman, Yehuda, Golier, McEwen, Harvey et al., 2006). Enfin, il a été noté que l'administration régulière de doses modérées de glucocorticoïdes réduit les symptômes de reviviscences, et pourrait être utilisée dans le traitement à long terme de la maladie (De Quervain, 2008; De Quervain & Margraf, 2008).

En conclusion, il apparaît que le stress post-traumatique est lié à un dysfonctionnement de la régulation des corticoïdes par l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénalien, qui pourrait être impliqué à la fois dans les caractéristiques symptomatiques, cognitives et neuronales de ce trouble (Yehuda, 2009).

3.2. Altérations cérébrales structurelles

Depuis une quinzaine d'années, un nombre croissant d'études en neuroimagerie a porté sur les corrélats cérébraux structurels du stress post-traumatique, avec une attention particulière pour les sites impliqués à la fois dans la régulation des émotions et de la mémoire et dans le fonctionnement neuroendocrinien lié au stress que sont l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal.

La plupart de ces études a investigué, à l'aide de l'analyse volumétrique d'images IRM, la possibilité d'une atrophie hippocampique chez les patients. Celle-ci a été retrouvée dans un grand nombre de cas (Bremner, Randall, Scott, Bronen, Seibyl et al., 1995a; Gurvits, Shenton, Hokama, Ohta, Lasko et al., 1996; Bremner et al., 1997; Stein, Koverola, Hanna, Torchia, & McClarty, 1997; Bremner, Vythilingam, Vermetten, Southwick, McGlashan et al., 2003; Shin, Shin, Heckers, Krangel, Macklin et al., 2004b; Lindauer, Gersons, van Meijel, Blom, Carlier et al., 2005; Pavlisa, Papa, & Pavi, 2006; Pavic, Gregurek, Rados, Brkljacic, Brajkovic et al., 2007; Kasai, Yamasue, Gilbertson, Shenton, Rauch et al., 2008), avec un volume moindre de 5 à 20% environ chez des patients comparés à des sujets contrôles ayant été ou non exposés au même type d'évènements. Cependant, la latéralisation de l'effet varie considérablement d'une étude à l'autre, et de nombreuses études n'ont pas réussi à reproduire ces différences (Schuff, Neylan, Lenoci, Du, Weiss et al., 2001; Fennema-Notestine, Stein, Kennedy, Archibald, & Jernigan, 2002; Gilbertson, Shenton, Ciszewski, Kasai, Lasko et al., 2002; Neylan, Lenoci, Rothlind, Metzler, Schuff et al., 2004; Pederson, Maurer, Kaminski, Zander, Peters et al., 2004; Golier, Yehuda, De Santi, Segal, Dolan et al., 2005; Woodward, Kaloupek, Streeter, Kimble, Reiss et al., 2006a; Hedges, Thatcher, Bennett, Sood, Paulson et al., 2007; Schuff, Neylan, Fox-Bosetti, Lenoci, Samuelson et al., 2008) bien que même en l'absence de réduction volumétrique, certains travaux ont mis en évidence un taux réduit de N-Acétyl-Aspartate (NAA) au niveau de l'hippocampe, indicateur d'une importante souffrance neuronale (Schuff et al., 2001; Freeman, Cardwell, Karson, & Komoroski, 2005;

Mahmutyaziglu, Konuk, Özdemir, Atasoy, Atik et al., 2005; Li, Chen, Liu, Zhang, He et al., 2006).

L'hétérogénéité des résultats observés peut être attribuée aux différences méthodologiques et démographiques entre ces études. Ainsi, une méta-analyse récente révèle que l'atrophie hippocampique est principalement observée chez les patients lorsqu'ils sont comparés à des personnes n'ayant pas vécu d'évènement traumatique particulier, alors que les études intégrant un groupe contrôle ayant expérimenté le même type d'évènement traumatique sans développer de PTSD ne mettent globalement pas en évidence de réduction du volume de l'hippocampe (Smith, 2005). Par ailleurs, les rares études évaluant spécifiquement l'impact du PTSD sur le volume hippocampique chez des femmes tendent à infirmer une réduction de celui-ci (voir Fennema-Notestine et al., 2002; Bremner et al., 2003; Pederson et al., 2004). Enfin, il a été proposé qu'un hippocampe de faible taille pourrait constituer un facteur de prédisposition au trouble plutôt qu'une conséquence de celui-ci, suite à l'observation d'un volume réduit comparable chez des patients et leurs jumeaux monozygotes non exposés (Gilbertson et al., 2002), toutefois des résultats récents démontrent une réduction de la densité de matière grise dans l'hippocampe droit des patients ayant développé le trouble, comparés à leurs jumeaux (Kasai et al., 2008).

En parallèle de ces observations, il a été plus occasionnellement noté chez les patients une réduction de l'amygdale principalement latéralisée à droite (pour une méta-analyse, voir Karl, Schaefer, Malta, Dörfel, Rohleder et al., 2006; Pavlisa et al., 2006), du gyrus cingulaire antérieur (Rauch, Shin, Segal, Pitman, Carson et al., 2003; Yamasue, Kasai, Iwanami, Ohtani, Yamada et al., 2003; Woodward, Kaloupek, Streeter, Martinez, Schaer et al., 2006b), du corps calleux (Villareal, Hamilton, Graham, Driscoll, Qualls et al., 2004) et du cervelet (De Bellis & Kuchibhatla, 2006). Plus récemment, l'évolution des techniques de volumétrie corticale a permis de mettre en évidence un amincissement de la couche corticale préfrontale (Geuze, Westenberg, Heinecke, de Kloet, Goebel et al., 2008; Woodward, Schaer, Kaloupek, Cediël, & Eliez, 2009) chez des vétérans de guerre, cependant cet effet n'a pas encore été reproduit dans des populations civiles.

Dans leur ensemble, les études en IRM morphométrique et spectroscopique soulignent donc une altération des structures impliquées dans la mémoire et le traitement des émotions, avec pour résultat principal une atteinte potentielle de la matière grise de l'hippocampe, de l'amygdale, et des zones limbiques préfrontales (pour revue, voir Kitayama, Vaccarino, Kutner, Weiss, & Bremner, 2005; Bremner, 2007; Bremner, Elzinga, Schmahl, & Vermetten,

2008), dont la généralisation à des populations civiles, et plus particulièrement à des femmes victimes d'abus sexuel, reste sujette à cautions.

3.3. Altérations cérébrales fonctionnelles

3.3.1. Corrélats de la récupération épisodique traumatique

Les premières études en tomographie par émission de positrons concernant les modifications cérébrales fonctionnelles dans le PTSD ont principalement porté sur les corrélats des reviviscences provoquées par l'exposition des patients à des indices évoquant l'évènement traumatique vécu (Rauch, van der Kolk, Fisler, Alpert, Orr et al., 1996; Rauch, Savage, Alpert, Fischman, & Jenike, 1997; Shin, McNally, Kosslyn, Thompson, Rauch et al., 1997; Bremner, Narayan, Staib, Southwick, McGlashan et al., 1999; Bremner, Staib, Kaloupek, Southwick, Soufer et al., 1999; Shin, McNally, Kosslyn, Thompson, Rauch et al., 1999). Ces études en provocation de symptômes tendent à mettre en évidence une suractivation des régions amygdaliennes et une moindre activation des zones frontales langagières (aire de Broca) chez les patients (pour revue, voir Hull, 2002). La suractivation amygdalienne tend à être reproduite dans les études suivantes utilisant principalement l'IRM fonctionnelle, alors que les effets de déficit d'activation préfrontale ont été essentiellement retrouvés au niveau des zones médiofrontales et cingulaires ventrales et antérieures (Lanius, Williamson, Densmore, Boksman, Gupta et al., 2001; Shin, Whalen, Pitman, Bush, Macklin et al., 2001; Hendler, Rotshtein, Yeshurun, Weizmann, Kahn et al., 2003; Driessen, Beblo, Mertens, Piefke, Rullkoetter et al., 2004; Yang, Wu, Hsu, & Ker, 2004).

Par ailleurs, il a été noté dans certains cas que l'activation amygdalienne était inversement corrélée avec le niveau d'activation médiofrontale (Shin, Orr, Carson, Rauch, Macklin et al., 2004a), et que le niveau d'activité de cette région est moins augmenté chez les patients par la régulation volontaire des affects négatifs liés au traumatisme (New, Fan, Murrough, Liu, Liebman et al., 2009), ce qui suggère que l'hyperactivation amygdalienne traumatique est liée à un déficit d'inhibition de celle-ci par les régions frontales médiales (pour revue, voir Bremner, 2007; Liberzon & Sripada, 2008), dont la connectivité fonctionnelle serait altérée dans le PTSD (Lanius et al., 2004). Cette hypothèse est également supportée par l'observation d'une augmentation plus importante des taux d'ACTH et de

cortisol plasmatique chez les patients après présentation de stimuli traumatiques, corrélée à l'activation médiofrontale uniquement dans le groupe témoin (Liberzon et al., 2007), bien que la présence d'une hyperréactivité amygdalienne et une moindre plasticité fonctionnelle hippocampique lors du stress ont également été proposés comme prédicteurs de la symptomatologie traumatique dans une étude prospective (Admon, Lubin, Stern, Rosenberg, Sela et al., 2009).

L'augmentation de l'activation de l'amygdale n'a par ailleurs pas été reproduite dans toutes les études (voir par exemple Lanius et al., 2001; Yang et al., 2004), et pourrait être soumise à des effets de genre, puisque dans un groupe mixte de patients ayant développé le trouble suite à des traumatismes de guerre, elle n'a pas été retrouvée chez les femmes alors qu'elle apparaissait chez les hommes (Shin et al., 2004a).

3.3.2. Corrélats de la mémoire de travail

Malgré la recrudescence d'indicateurs d'une altération de la mémoire de travail verbale dans le stress post-traumatique (*cf supra*), les études portant sur les corrélats cérébraux fonctionnels de cette capacité cognitive sont peu nombreuses à l'heure actuelle.

La première de ces études a évalué en tomographie par émission de positrons les variations de débit sanguin cérébral au cours d'une tâche de N-back verbale (1-back *versus* 0-back) chez des patients présentant un PTSD consécutif à des traumatismes divers, comparés à des personnes n'ayant pas expérimenté d'évènement traumatique particulier (Shaw, Strother, McFarlane, Morris, Anderson et al., 2002; Clark, McFarlane, Morris, Weber, Sonkkilla et al., 2003). La seconde, réalisée en IRM fonctionnelle, a également utilisé un paradigme de N-back dans une population de patients victimes de traumatismes civils (Moores, Clark, McFarlane, Brown, Puce et al., 2008; Shaw, Moores, Clark, McFarlane, Strother et al., 2009).

Dans ces deux cas, le groupe de patients présentait une moindre activation liée à l'activité de mise à jour des zones frontales dorsolatérales (gyrus frontal médian) classiquement associées à performance de tâches de mémoire de travail, et un profil d'activation pariétal différent de celui des sujets témoins (Clark et al., 2003; Moores et al., 2008). L'analyse subséquente ces données en variables canoniques a révélé une moindre connectivité fonctionnelle des régions préfrontales médiales inférieures et latérales et une augmentation de l'activité pariétale inférieure (Shaw et al., 2002), et une moindre

différenciation des circuits de mise à jour et de maintenance en mémoire (Shaw et al., 2009) chez les patients.

Il apparaît donc que les déficits cognitifs observés chez les patients souffrant d'un trouble de stress post-traumatique s'accompagnent d'une altération du fonctionnement frontal, et dans une moindre mesure pariétal, lors de la mise à jour en mémoire de travail. Ce profil de dysfonctionnement fronto-pariétal a également été confirmé par une approche électroencéphalographique (Weber, Clark, McFarlane, Moores, Morris et al., 2005) dans le premier groupe de patients.

Cependant, ces résultats, issus de deux études seulement, ont été obtenus dans une tâche mettant en œuvre une faible charge de mémoire de travail, puisque les participants devaient à chaque essai déterminer si l'item présenté était identique à l'item précédent. On peut en conséquence supposer qu'une part des processus impliqués dans la résolution de cette tâche repose sur des automatismes perceptuels ou cognitifs. Ce point est supporté par le fait que l'analyse des résultats comportementaux n'a pas révélé de différence entre les groupes.

De plus, les populations investiguées étaient fortement hétérogènes, puisqu'elles comportaient indifféremment des hommes et femmes, victimes d'évènements aussi divers que les faits de guerre, des accidents de la circulation, des agressions ou des désastres naturels.

Une autre interrogation concerne le traitement en mémoire de travail des informations à caractère traumatique ; les modèles psychologiques de la mémoire postulent une implication forte de la mémoire de travail dans les processus d'encodage et de récupération impliqués dans les reviviscences traumatiques. De plus, l'impact de celles-ci sur le fonctionnement exécutif des patients laisse supposer un rôle central du maintien et du traitement à court terme des éléments liés au traumatisme dans la symptomatologie cognitive du trouble.

Une troisième étude a porté sur l'effet de distracteurs visuels évoquant l'évènement traumatique au cours d'une tâche de Sternberg visuelle (reconnaissance de visages) chez des patients vétérans de guerre, comparés à un groupe de sujets témoins exposés au même type d'évènements (Morey, Dolcos, Petty, Cooper, Hayes et al., 2009a). L'exposition aux distracteurs traumatiques a provoqué dans le groupe PTSD une suractivation de l'amygdale et des zones frontales ventrolatérales, alors que leur effet n'était pas différencié de celui de distracteurs neutres dans le groupe contrôle. Bien que cette étude illustre un potentiel effet concurrentiel entre les réseaux impliqués dans la récupération et le traitement des souvenirs traumatiques et les fonctions cognitives de haut niveau, elle ne permet pas d'élucider les particularités cérébrales fonctionnelles associées au traitement spécifique en mémoire de travail des éléments traumatiques chez des personnes présentant un PTSD.

Conclusion et problématique

Dans son ensemble, la littérature disponible sur le sujet suggère que le trouble de stress post-traumatique s'accompagne d'une altération de la récupération épisodique pour les éléments qui se rapportent à l'évènement originel de cette pathologie. D'une façon plus générale, un déficit de la mémoire épisodique verbale est également observé pour des éléments indépendants de cet évènement. Un certain nombre d'études suggèrent que ces déficits mnésiques pourraient être liés à un dysfonctionnement neuroendocrinien, ayant pour conséquence une atrophie de structures cérébrales essentielles à la mémoire épisodique telles que l'hippocampe, l'amygdale ou certaines régions corticales préfrontales. Cependant, les données disponibles à ce sujet apparaissent très hétérogènes et laissent supposer que certaines variables connexes telles que le genre ou le type d'évènement traumatique pourraient avoir un effet sur ce mécanisme, remettant plus particulièrement en question l'existence d'altérations du volume et du fonctionnement des zones hippocampiques et néocorticales chez des femmes victimes d'abus sexuel. En effet, le peu de données disponibles dans cette population restent principalement inconclusives, alors que cette dernière est la plus exposée au développement du trouble dans les pays industrialisés.

Le PTSD a également été associé à la présence d'un déficit touchant spécifiquement les aspects verbaux de la mémoire de travail. Compte tenu du rôle essentiel de la mémoire de travail dans les processus d'encodage et de récupération épisodique, les altérations en mémoire à long terme pour les éléments à caractère traumatique comme non-traumatique pourraient être liées à ce déficit de la mémoire à court terme. Du point de vue cérébral, cette altération a été liée à un profil dysfonctionnel de recrutement de certaines régions frontales et pariétales. Cependant, seules trois études ont été effectuées sur ce sujet et aucune n'a évalué de façon spécifique ces effets dans un échantillon de femmes victimes d'abus sexuel, ni l'effet de la manipulation en mémoire de travail d'éléments évoquant l'évènement traumatique vécu.

L'objectif global de la partie expérimentale du présent travail sera donc de mettre en évidence, à l'aide de l'IRM structurelle et fonctionnelle, les altérations des corrélats cérébraux de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail chez des femmes souffrant de PTSD suite à un abus sexuel.

Notre premier objectif sera de préciser l'état des corrélats structurels de la mémoire épisodique dans cette population. A cet effet, les images obtenues par IRM structurelle de

patientes présentant un PTSD lié à des violences sexuelles seront analysées à l'aide d'un logiciel permettant la quantification du volume des structures sous-corticales et de l'épaisseur corticale et comparées à des participants témoins appariés en sexe, âge et niveau d'étude. Dans la mesure où le PTSD s'accompagne d'un déficit de remémoration, les résultats de cette expérience pourront être comparés aux patterns d'activation liés à l'efficacité de la récupération épisodique, et plus particulièrement aux processus de remémoration, révélés par une méta-analyse récente. De plus, l'aspect antérograde de ces déficits épisodiques pour les éléments non liés à l'évènement traumatique comme la possibilité de préexistence de ceux-ci au trouble laisse supposer une altération des processus d'encodage épisodique verbal dans le stress post-traumatique. Nous proposerons donc en préalable à cette expérience un travail de méta-analyse des corrélats fonctionnels de l'encodage épisodique verbal réussi et de l'effet de remémoration subséquente, réalisé sur la base de 41 études en IRM fonctionnelle événementielle, afin de permettre leur comparaison aux résultats de la quantification morphométrique.

Dans une seconde partie, nous aborderons la question des corrélats cérébraux fonctionnels du traitement en mémoire de travail verbale d'items évoquant ou non l'évènement traumatique chez ces patientes. Nous exposerons à cet effet les résultats d'une expérience en IRM fonctionnelle chez des femmes présentant le trouble suite à un abus sexuel, comparées à des sujets témoins appariés lors de tâches de mémoire de travail et de rapidité de traitement portant sur des mots à caractère traumatique ou neutre.

L'ensemble de ces résultats sera enfin discuté conjointement à la lumière de la littérature récente au sujet du trouble de stress post-traumatique et des troubles cognitifs et cérébraux qui l'accompagnent.

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 1 : Corrélats cérébraux de la mémoire épisodique

L'objectif de cette première partie expérimentale sera de préciser, à l'aide d'une approche statistique méta-analytique, les réseaux cérébraux impliqués dans l'encodage réussi d'informations verbales, avec une attention particulière pour les régions sous-tendant une récupération assortie d'un haut niveau de certitude et d'un état de conscience autoévalué. Dans une deuxième étude, nous tenterons de mettre en évidence les variations neuroanatomiques morphologiques associées au trouble de stress post-traumatique dans une population de patientes exposées à des violences sexuelles. Nous postulons le rôle essentiel des régions hippocampiques antérieures dans l'encodage supportant la remémoration verbale subséquente et l'atteinte de ces régions dans le stress post-traumatique.

1. Corrélats fonctionnels de l'encodage réussi en mémoire verbale

1.1. Principaux objectifs, méthode et résultats

Introduction

L'identification des réseaux impliqués dans les processus d'encodage verbal en mémoire épisodique constitue un enjeu essentiel de la recherche actuelle en neuropsychologie de la mémoire, en ce qu'elle permet une meilleure compréhension du substrat cérébral des altérations antérogrades de la mémoire, telles qu'elles sont évaluées dans la pratique clinique. Ainsi, de nombreuses études en neuroimagerie fonctionnelle ont souligné l'implication d'un réseau comprenant le gyrus frontal inférieur gauche et les régions hippocampiques dans l'encodage (Buckner, 2003; Squire, Stark, & Clark, 2004). Il a été suggéré que les zones frontales ventrolatérales sous-tendent les aspects langagiers et stratégiques de l'apprentissage (Buckner, 2003), alors que les régions médiotemporales (cortex périrhinal et gyrus parahippocampique) supporteraient plusieurs processus de nature différente, dont dépendraient la qualité autoévaluative de la récupération (Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007) ou le degré de certitude associé à celle-ci (Squire, Wixted, & Clark, 2007).

Cependant, dans la plupart de ces études, la méthode employée pour caractériser l'activité liée à l'encodage ne permettait pas de différencier les corrélats neurofonctionnels des processus efficaces (liés à une récupération ultérieure) de ceux ne donnant pas lieu à une récupération, ni *a fortiori* de caractériser des processus impliqués dans les variations qualitatives de la récupération à l'encodage.

L'émergence de l'IRM évènementielle a autorisé depuis une dizaine d'années la mise en place de protocoles de recherche au cours desquels le signal recueilli lors de la phase d'encodage est traité pour chaque item en fonction de son état de récupération subséquent (voir Wagner et al., 1998). Ils permettent à la fois de préciser les corrélats cérébraux de l'encodage verbal réussi, mais aussi d'évaluer la pertinence des théories décrivant les processus qualitatifs supposés promouvoir une récupération plus complète. Nous proposons

en conséquence dans ce travail une méta-analyse de ces études, avec pour premier objectif la mise en évidence du réseau impliqué dans l'encodage réussi de mots en mémoire épisodique, et pour second objectif la comparaison des effets de robustesse de souvenir et de remémoration qui y sont associés.

Méthode

A cet effet, 29 études reportant des effets de récupération subséquente verbale, effectuées auprès de sujets d'âge moyen ne présentant pas d'altération pathologique de la mémoire et reportant sans restriction les coordonnées stéréotaxiques de pics d'activation n'excédant pas $p = 0,005$ non corrigé ont été sélectionnées et traitées à l'aide d'une procédure d'estimation de la vraisemblance d'activation (ALE ; Laird et al. 2005). Celle-ci consiste en la coregistration des pics d'activation obtenus dans un espace stéréotaxique commun, leur lissage gaussien (10mm FWHM), et l'application d'un test statistique non-paramétrique contre une distribution aléatoire (10000 permutations, $p < 0,05$ corrigé FDR).

Dans un deuxième temps, une deuxième série de 43 contrastes, issus de 29 études comportant des effets de mémoire subséquente avec (14 contrastes) ou sans (17 contrastes) haut degré de certitude associé ou liés à un état de remémoration (12 contrastes) ont été sélectionnés et traités de manière différenciée selon la même méthode, puis regroupés pour comparaison.

Résultats

Les premières analyses ont confirmé l'implication d'un vaste réseau principalement latéralisé à gauche, comprenant de façon massive le gyrus frontal inférieur et des zones médiotemporales antérieures et postérieures gauches (cortex périrhinal, parahippocampique et gyrus fusiforme) et dans une moindre mesure leurs homologues au niveau de l'hémisphère droit.

Les analyses suivantes ont révélé un important recouvrement des processus concourant à tous les types de récupération au niveau du gyrus frontal inférieur gauche, alors que les zones médiotemporales antérieures gauches étaient uniquement associées à la remémoration

et les régions postérieures gauches à une récupération associée à la fois à un haut niveau de certitude et de remémoration. Enfin, l'activité intrapariétale gauche était liée à des effets de familiarité. Pour l'ensemble de ces régions, les zones controlatérales présentaient des activations liées aux trois types de contrastes explorés, cependant la qualité de la récupération subséquente covariait avec le degré de latéralisation.

Discussion et Conclusion

Les résultats obtenus soulignent le rôle central et non-spécifique du gyrus frontal inférieur gauche dans l'encodage des informations verbales et celui des régions hippocampiques antérieures gauches dans la constitution de souvenirs intégratifs, liés à une remémoration future. Ils mettent également en évidence l'implication forte des structures temporales postérieures dans la qualité des souvenirs nouvellement créés et celle des régions pariétales dans les effets de familiarité. Cependant, l'observation d'un effet de remémoration subséquente au niveau périrhinal comme celle d'effets de récupération basée sur l'item au niveau médiotemporal postérieur tendent à remettre en question les modèles récents des bases neurales de la théorie des deux processus, au profit d'une vision moins parcellaire du fonctionnement cérébral de la mémoire (Otten, 2007). Plus globalement, cette étude confirme la latéralisation gauche des processus d'encodage verbal les plus efficaces, avec une plus grande spécificité fonctionnelle des structures dans cet hémisphère.

1.2. Article 1

Landré, L., Destrieux, C., El-Hage, W., Clarys, D., Hommet, C., & Isingrini, M. (soumis). Neural correlates of successful verbal encoding: an activation likelihood estimation meta-analysis.
--

Neural correlates of successful verbal encoding: an activation likelihood estimation meta-analysis

Lionel Landré ^{a,d}, Christophe Destrieux ^{b,c}, Wissam El Hage ^{b,c,*}, David Clarys ^a, Caroline

Hommet ^{b,c}, Michel Isingrini ^a.

^a UMR CNRS 6234 CeRCA

^b INSERM UMR-S930 FRE CNRS 2448

^c CHRU Tours, France

^d Université François Rabelais de Tours, France

+IFR135

Abstract

Extensive investigation of the functional neural substrate during verbal encoding has allowed consensual localisationist models to be put forward. Most of these functional imaging studies relied on block-design paradigms, which do not allow the investigation of encoding *per se*, but rather encoding attempts. Recent methodological neuroimaging advances, using a subsequent memory effect (SME) design, differentiate successful from unsuccessful encoding-related signals. This approach provides a better view of the neuroanatomical basis of encoding and further allows investigating the differential involvement of sub-processes that may be involved in subsequent confidence judgment or recollection. In this paper, we conducted a meta-analysis of SME design studies in order to provide a balanced and reliable overview of the memory encoding network and its components, using an Activation Likelihood Estimation procedure. The present meta-analysis confirms the involvement of a widespread fronto-temporo-parietal network in successful encoding, which corroborates most observations of previous non-SME fMRI results. However, some areas characteristically activated in blocked paradigms, such as unimodal occipital regions, were not found to underlie encoding effectiveness. Conversely, areas previously thought to underlie non-memory-specific processes, such as word identification in the fusiform gyrus, were indeed found to be involved in successful encoding. Qualitative indicators of encoding effectiveness followed processing lateralization in a bilateral to left gradient, with left anterior mediotemporal sites supporting the formation of recollective memories while posterior sites were implied in both strong item-based and recollective retrieval. Finally, left ventrolateral frontal lobe was strongly involved in all types of encoding. These results are discussed in the frame of the recent theories of the neurological basis of memory.

Introduction

The assessment of memory dysfunctions in humans requires accurate and reliable knowledge of underlying brain structures in order to infer regional neural deterioration from overt behavioral signs. A large number of recent studies investigated the functional brain correlates of memory through electrophysiological (EEG, intra or extracranial ERPs) and blood-flow or oxygenation-dependent neuroimaging techniques (Doppler, NIRS, rCBF PET, fMRI). Most of these highlighted the critical role of a substantial prefrontal-mediotemporal network in encoding and retrieval processes. Medio-temporal structures are considered as a basis memory network for both encoding and retrieval of various items obtained through multiple modalities (Squire, Stark, & Clark, 2004), whereas frontal regions are thought to underlie more strategic and material-dependent cognitive processes involved in memory effectiveness (Buckner, 2003).

One of the most striking characteristics of this network resides in its sensitivity to variations of the experimental conditions: while the regions involved in memory tend to be broadly the same, hemispheric dominance appears to vary strongly according to the type of material, memory process, or population characteristics. The type of material is one of the main parameters involved in these variations; while the encoding of verbal items mainly activates left-sided regions of the frontal cortex, visual items are more likely to activate right-sided structures (Iidaka, Sadato, Yamada, & Yonekura, 2000). The type of memory process also plays an important role in hemispheric functional asymmetries; while the lateralization of encoding process usually follows material-specific dominance, the retrieval process tends to be contra-lateralized in relation to the encoding process, or even bi-lateralized (HERA model ; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch, & Houle, 1994; HERA model ; Habib, Nyberg, & Tulving, 2003). Moreover, aging reduces the lateralization of

memory correlates, in both encoding (Logan, Sanders, Snyder, Morris, & Buckner, 2002) and retrieval (HAROLD model ; Cabeza, 2002).

Previous studies in healthy young adults found a robust involvement of the left inferior frontal gyrus (IFG) and bilateral hippocampal formation in verbal encoding. However, some discrepancies can be noticed regarding the involvement of other sites, such as right frontal or parietal areas. A major limitation of these studies is their lack of specificity: most of the data were obtained through block-design experiments, in which all encoding trials were considered as a whole and compared to a baseline condition (typically fixation of a central cross). Since retrieval was not controlled at item-level these encoding-stage activations could reflect both appropriate and ineffective encoding activity. Moreover, the results could also incorporate concomitant non-memory processes such as word identification, held constant across encoding trials but generally not found in most baseline blocks. In other words, structures activated in these block-design contrasts may reflect encoding itself, but also non-specific parts of the encoding process, or even failure to encode the presented material.

Significant advances in addressing this issue have been obtained by the development of event-related functional MRI that enables encoding trial-related neural activities to be differentiated on the basis of each item subsequent retrieval state. This approach provides an efficient way of separating effective and ineffective encoding-related activations at the intra-individual level for comparison in a subsequent memory effect design (Wagner, Schacter, Rotte, Koutstaal, Maril et al., 1998). This contrast, as opposed to the blocked design, only focuses on efficient encoding processes less sensitive to concomitant non-memory processes. Previous reviews on this issue have been carried out (see Henson, 2005; see Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007) but focused on the anterior medial temporal lobe without statistical analysis. More recently, a meta-analysis was performed on a set of such studies comprising whole brain successful encoding and retrieval

contrasts (Spaniol, Davidson, Kim, Han, Moscovitch et al., 2009), but did not control for the material type effect by using homogenous categories of experiments.

In their work, Spaniol et al. (2009) further investigated the neural correlates of retrieval-stage subjective and objective recollection state as opposed to familiarity, respectively evaluated by remember *versus* know judgments and source *versus* no source retrieval, but did not precise the neural correlates of subsequent recollective state at encoding. Familiarity-based retrievals are though to be based on relatively automatic processes whereas recollection-based retrieval may depend on controlled, cognitively demanding processes. This dissociation is also found in encoding-stage processes, of which highly attentional and cognitive demanding processes tend to promote a better subsequent recollection. The dual process theory suggests that familiarity and recollection are distinctive processes with separate neural basis: The perirhinal cortex would be involved in familiarity, and the posterior parahippocampal gyrus in recollection (see Diana et al., 2007). However, little is known about the contribution of other brain areas into these processes, and an alternative view of the qualitative differences between familiarity and recollection has been recently proposed (Squire, Wixted, & Clark, 2007). In their work, the authors argue that traditional methods used to distinguish familiarity from recollection based memories may in fact separate weak and strong memories, with no particular need for several memory systems.

Consequently, the first aim of the present work is to carry out a meta-analysis of subsequent memory effects in a homogenous pool of studies of words encoding to provide an accurate overview of the most salient encoding network underlying successful verbal memories formation. The second goal of this work is to investigate the brain correlates of both subsequent memory strength and recollective state effects, and to compare them with regards to dual process and memory strength theories.

- Please insert Table 1 about here -

Methods

Data selection

Subsequent memory effect

A widespread search of literature was performed regarding subsequent memory effects in verbal encoding fMRI protocols. Papers were screened and retrieved through several Pubmed and science direct searches. Hits were manually considered through examination of methodology and results in order to determine the relevance of each paper. Citations within articles that fitted the frame of the analysis were also considered in order to obtain as many appropriate sources as possible. Inclusion criteria were defined as follows: young to mid-aged healthy participants, subsequent memory design, visual presentation of verbal material, whole-brain scans, no a priori ROI/VOI analysis, complete stereotactic report of peak coordinates, and a maximal statistical threshold of $p < 0.005$, uncorrected. Twenty-nine articles, comprising 258 SME activation peaks were found to fit the frame of the study and were included in the analysis (see Table 1).

Subsequent memory strength and recollection effects

In a second step, 29 studies reporting subsequent memory effects with either no confidence, low confidence or high confidence at retrieval, or subsequent recollection effects (i.e. source memory, remember, free recall) were selected using the same procedure (see Table 2). The 43 contrasts and 269 resulting peak coordinates were classified into three bins: low confidence (either no or low confidence report; 17 contrasts, 84 peaks), high confidence (14 contrasts, 91 peaks) and recollection (12 contrasts, 94 peaks).

- - Please insert Table 2 about here -

Data Analysis

Two sets of peak locations were manually generated per paper on a spreadsheet: one acquired horizontally (all coordinates of a peak location in a row) and one vertically (all values within an axis in a row). Data sets were automatically compared to detect and correct keyboarding errors. MNI coordinates of the resulting set was then transformed to Talairach space (Talairach & Tournoux, 1988) using the Lancaster transform (Lancaster, Tordesillas-Gutierrez, Martinez, Salinas, Evans et al., 2007) and entered into a 3D template. Activation peaks were then smoothed using a 10mm FWHM 3D Gaussian filter to account for residual misregistration and anatomical variations across studies. Permutation tests using a threshold of $p < 0.05$ were performed on the resulting set with 10000 randomized map distributions, and corrected at $p < 0.05$ FDR for multiple comparisons. Finally, a cluster-wise threshold was applied to retain only the most significant results (500 mm³ for subsequent memory analysis, 100 mm³ for subsequent confidence/recollection analysis). Central cluster and subcluster coordinates were labeled using the Talairach Daemon and are reported using Brodmann's classification. The whole procedure was performed using GingerALE (Laird, Fox, Price, Glahn, Uecker et al., 2005).

Results

Subsequent memory effect

Eleven areas were found to be statistically concordant with subsequent memory effects for verbal materials (see Table 3 and Figure 1). Frontal sites were identified in the left inferior frontal gyrus, extending from the pars orbitalis to the inferior part of the precentral gyrus (cluster 1) with a

slight contra-lateralization (cluster 7), and in the left medial portion of the superior frontal gyrus (cluster 5). Bilateral temporal activations were correlated with memory encoding: the anterior hippocampus (clusters 4, 10 & 8) and posterior part of the ventral temporal lobe (fusiform gyrus, clusters 2 & 6). Other clusters were found in the vicinity of the left parietal lobe (clusters 3, 9 & 11).

- Please insert Figure 1 & Table 3 about here -

Subsequent memory strength and recollection effects

At the frontal level, activation likelihood analyses revealed a widespread overlap of both weak and strong familiarity-based and recollection-based SME within the left inferior frontal gyrus (see Table 4 and Figure 2), though strong and recollective memories formation tended to be slightly more ventral and anterior than weak, familiarity-based ones. Controlateral IFG and supplementary motor area activations were also found for each type of contrast, suggesting a broad common role for frontal lobes in encoding processes. Parietal item-based activations of either subsequent strength levels, but not recollection were found in the left intraparietal sulcus. In the medial temporal lobe, results indicate a subsequent recollective-only role for the anterior part of the left hippocampus, extending to the amygdala and perirhinal regions, while parahippocampal and controlateral hippocampal regions exhibited both recollection and familiarity-dependent activations. Posterior temporal lobe activations revealed a selective subsequent strong and recollective memories implication for left occipitotemporal regions comprising the fusiform gyrus, whereas the homologous right clusters were implied in every form of memory encoding. Overall, functional lateralization was found to increase with subsequent memory strength (weak memories, 58%; strong memories, 66%; recollection, 83%)

- Please insert Figure 2 & Table 4 about here -

Discussion

Consistent with classical findings of block-design experiments and previous meta-analytic results on fMRI subsequent memory effects (Spaniol et al., 2009), the results of this meta-analysis confirmed the robust involvement of the left inferior frontal lobe in verbal encoding, through a remarkable functional-structural overlap. The role of this structure in successful word encoding has recently been described in the light of its role in retrieving semantic properties from verbal material (Prince et al., 2007). Our results further indicated that this region is involved in the efficient encoding of both weak, strong, and recollective memories, suggesting a broad role for the left ventrolateral frontal lobe in words encoding. Controlateral activations were also found to promote encoding in young healthy participants, providing evidence for the potential compensatory nature of the right inferior frontal lobe activation in the encoding process of older adults (Cabeza, 2002; Logan et al., 2002). Interestingly, the supplementary motor area (SMA) was associated with subsequent memory effects, suggesting the role of dorsomedial parts of the superior frontal gyrus in verbal encoding. While this region is known to be involved in verbal production (Alario, Chainay, Lehericy, & Cohen, 2006) and working memory (Tanaka, Honda, & Sadato, 2005), its involvement in various cognitive and non-cognitive abilities questions the real nature of SMA contributions to verbal memory (Chung, Han, Jeong, & Jack, 2005).

The essential role of the anterior medial temporal areas in declarative encoding was confirmed by the activation of bilateral anterior hippocampus clusters, extending to adjacent amygdalas and perirhinal/entorhinal cortices. The anterior hippocampus has been described in the frame of the dual

process theory as a critical structure for the binding of items properties and context-based information, associated respectively with perirhinal and posterior parahippocampal regions (Diana et al., 2007). Therefore, the perirhinal cortex might be expected to display an increased reactivity to item-based effects, and the anterior hippocampus and parahippocampal gyrus to recollection. However, in our second analysis both anterior hippocampal and perirhinal activations were found to be solely related to subsequent recollection contrasts, whereas the right homologous regions were found to be associated with both familiarity and recollection-based contrasts. The observation of perirhinal sensitivity to items that will subsequently be recollected is in line with a previous study (Squire et al., 2007) in which the authors postulate an ordinal, yet nonlinear relationship, between these activations and the strength of memories being produced, with an important increase of perirhinal activity for the items retrieved with the highest rates of confidence and recollection.

Interestingly, large posterior parts of the medio-ventral temporal lobe were engaged during successful word encoding, with widespread activation of both fusiform gyri, which are known to be involved in extracting meaning from visual verbal material (Devlin, Jamison, Gonnerman, & Matthews, 2006). These regions were associated with high levels of confidence and recollection in the left hemisphere and to a lesser extent to all subsequent memory contrasts in the right one. This result can therefore be interpreted as the decisive involvement of relatively low-level processing structures in memory effectiveness through their role in elaborating semantic or lexical information from written words.

Left parietal lobe activation has been found to be concomitant with encoding success for non-recollective retrieval. This finding could be attributed to the role in working memory of the posterior parietal cortices, known to promote long-term memories formation through phonological rehearsal of verbal material (Davachi, Maril, & Wagner, 2001; Staresina & Davachi, 2006).

To conclude, this study confirmed the involvement of a widespread left-lateralized frontal-temporal-parietal network in successful verbal memory formation, with the potential involvement of inferior frontal and fusiform areas in lexical/semantic information retrieval, medial frontal and posterior parietal areas in temporary working memory rehearsals and mental manipulations, and the anterior hippocampus binding-in-memory effects. Some structures characteristically activated in previous non-SME fMRI studies, such as unimodal occipital areas, have not been found to underlie encoding effectiveness. Conversely, areas thought to underlie non-memory-specific processes, such as word identification in the left fusiform gyrus, have been found to support a better retrieval performance at the item level. Furthermore, left anterior mediotemporal regions have been associated to subsequent recollection and left parietal structures to subsequent familiarity effects, while right anterior and posterior mediotemporal structures, as well as bilateral inferior frontal gyri and supplementary motor area were found to underlie more roughly successful encoding of both familiarity and recollection-based memories. Taken together, these results of an overall poor specialization of brain areas underlying memory encoding question its fragmentary vision, and further support a more integrative framework for brain memory networks (Otten, 2007).

References

- Alario, F. X., Chainay, H., Lehericy, S., & Cohen, L. (2006). The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. *Brain Research, 1076*(1), 129-143.
- Brassen, S., Weber-Fahr, W., Sommer, T., Lehmbeck, J. T., & Braus, D. F. (2006). Hippocampal–prefrontal encoding activation predicts whether words can be successfully recalled or only recognized. *Behavioural Brain Research, 171*(2), 271-278.
- Buckner, R. L. (2003). Functional-anatomic correlates of control processes in memory. *Journal of Neuroscience, 23*(10), 3999-4004.
- Buckner, R. L., Wheeler, M. E., & Sheridan, M. A. (2001). Encoding processes during retrieval tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*(3), 406-415.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging, 17*(1), 85-100.
- Chee, M. W. L., Goh, J. O. S., Lim, Y., Graham, S., & Lee, K. (2004). Recognition memory for studied words is determined by cortical activation differences at encoding but not during retrieval. *Neuroimage, 22*(4), 1456-1465.
- Chee, M. W. L., Westphal, C., Goh, J., Graham, S., & Song, A. W. (2003). Word frequency and subsequent memory effects studied using event-related fMRI. *Neuroimage, 20*(2), 1042-1051.
- Chung, G. H., Han, Y. M., Jeong, S. H., & Jack, C. R. (2005). Functional Heterogeneity of the Supplementary Motor Area. *American Journal of Neuroradiology, 26*(7), 1819-1823.
- Clark, D., & Wagner, A. D. (2003). Assembling and encoding word representations: fMRI subsequent memory effects implicate a role for phonological control. *Neuropsychologia, 41*(3), 304-317.
- Davachi, L., Maril, A., & Wagner, A. D. (2001). When Keeping in Mind Supports Later Bringing to Mind: Neural Markers of Phonological Rehearsal Predict Subsequent Remembering. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*(8), 1059-1070.
- de Zubicaray, G. I., McMahon, K. L., Eastburn, M. M., Finnigan, S., & Humphreys, M. S. (2005). fMRI evidence of word frequency and strength effects during episodic memory encoding. *Cognitive Brain Research, 22*(3), 439-450.
- Devlin, J. T., Jamison, H. L., Gonnerman, L. M., & Matthews, P. M. (2006). The Role of the Posterior Fusiform Gyrus in Reading. *Journal of Cognitive Neuroscience, 18*(6), 911-922.

- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(9), 379-386.
- Erk, S., Martin, S., & Walter, H. (2005). Emotional context during encoding of neutral items modulates brain activation not only during encoding but also during recognition. *Neuroimage*, *26*(3), 829-838.
- Fletcher, P. C., Stephenson, C. M. E., Carpenter, T. A., Donovan, T., & Bullmore, E. T. (2003). Regional Brain Activations Predicting Subsequent Memory Success: An Event-Related Fmri Study of the Influence of Encoding Tasks. *Cortex*, *39*(4-5), 1009-1026.
- Fliessbach, K., Trautner, P., Quesada, C. M., Elger, C. E., & Weber, B. (2007). Cerebellar contributions to episodic memory encoding as revealed by fMRI. *Neuroimage*, *35*(3), 1330-1337.
- Fliessbach, K., Weis, S., Klaver, P., Elger, C. E., & Weber, B. (2006). The effect of word concreteness on recognition memory. *Neuroimage*, *32*(3), 1413-1421.
- Gonsalves, B., Reber, P. J., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., Mesulam, M. M., & Paller, K. A. (2004). Neural Evidence That Vivid Imagining Can Lead to False Remembering. *Psychological Science*, *15*(10), 655-660.
- Habib, R., & Nyberg, L. (2007). Neural Correlates of Availability and Accessibility in Memory. *Cerebral Cortex*.
- Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*(6), 241-245.
- Henson, R. (2005). A mini-review of fMRI studies of human medial temporal lobe activity associated with recognition memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, *58*(3), 340-360.
- Henson, R. N., Rugg, M. D., Shallice, T., Josephs, O., & Dolan, R. J. (1999). Recollection and Familiarity in Recognition Memory: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Neuroscience*, *19*(10), 3962.
- Henson, R. N. A., Hornberger, M., & Rugg, M. D. (2005). Further Dissociating the Processes Involved in Recognition Memory: An fMRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(7), 1058-1073.

- Iidaka, T., Sadato, N., Yamada, H., & Yonekura, Y. (2000). Functional asymmetry of human prefrontal cortex in verbal and non-verbal episodic memory as revealed by fMRI. *Cognitive Brain Research*, 9(1), 73-83.
- Jackson, O., & Schacter, D. L. (2004). Encoding activity in anterior medial temporal lobe supports subsequent associative recognition. *Neuroimage*, 21(1), 456-462.
- Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2006). Amygdala Activity Is Associated with the Successful Encoding of Item, But Not Source, Information for Positive and Negative Stimuli. *Journal of Neuroscience*, 26(9), 2564.
- Laird, A. R., Fox, P. M., Price, C. J., Glahn, D. C., Uecker, A. M., Lancaster, J. L., et al. (2005). ALE meta-analysis: Controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Human Brain Mapping*, 25(1), 155-164.
- Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutierrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., et al. (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp*, 28(11), 1194-1205.
- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Under-Recruitment and Nonselective Recruitment Dissociable Neural Mechanisms Associated with Aging. *Neuron*, 33(5), 827-840.
- Macrae, C. N., Moran, J. M., Heatherton, T. F., Banfield, J. F., & Kelley, W. M. (2004). Medial Prefrontal Activity Predicts Memory for Self. *Cerebral Cortex*, 14(6), 647-654.
- Maril, A., Simons, J. S., Mitchell, J. P., Schwartz, B. L., & Schacter, D. L. (2003). Feeling-of-knowing in episodic memory: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, 18, 827-836.
- Otten, L. J. (2007). Fragments of a larger whole: Retrieval cues constrain observed neural correlates of memory encoding. *Cerebral Cortex*, 17, 2030-2038.
- Otten, L. J., Henson, R. N., & Rugg, M. D. (2002). State-related and item-related neural correlates of successful memory encoding. *Nat Neurosci*, 5(12), 1339-1344.
- Otten, L. J., Henson, R. N. A., & Rugg, M. D. (2001). Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: Relationship between findings from across-and within-task comparisons. *Brain*, 124(2), 399.
- Otten, L. J., & Rugg, M. D. (2001). Task-dependency of the Neural Correlates of Episodic Encoding as Measured by fMRI. *Cerebral Cortex*, 11(12), 1150-1160.
- Prince, S. E., Tsukiura, T., & Cabeza, R. (2007). Distinguishing the Neural Correlates of Episodic Memory Encoding and Semantic Memory Retrieval. *Psychological Science*, 18(2), 144-151.

- Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Cohen, M. X., Dy, C. J., Tom, S. M., & D'Esposito, M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, *42*(1), 2-13.
- Reber, P. J., Siwiec, R. M., Gitleman, D. R., Parrish, T. B., Mesulam, M., & Paller, K. A. (2002). Neural Correlates of Successful Encoding Identified Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, *22*(21), 9541.
- Spaniol, J., Davidson, P. S. R., Kim, A. S. N., Han, H., Moscovitch, M., & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: Meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, *47*(8-9), 1765-1779.
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, *27*(1), 279-306.
- Squire, L. R., Zola-Morgan, J., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(11), 872-883.
- Staresina, B. P., & Davachi, L. (2006). Differential Encoding Mechanisms for Subsequent Associative Recognition and Free Recall. *Journal of Neuroscience*, *26*(36), 9162.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*: Thieme.
- Tanaka, S., Honda, M., & Sadato, N. (2005). Modality-Specific Cognitive Function of Medial and Lateral Human Brodmann Area 6. *Journal of Neuroscience*, *25*(2), 496.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(6), 2016-2020.
- Uncapher, M. R., Otten, L. J., & Rugg, M. D. (2006). Episodic encoding is more than the sum of its parts: An fMRI investigation of multifeatured contextual encoding. *Neuron*, *52*, 547-556.
- Uncapher, M. R., & Rugg, M. D. (2005). Encoding and the durability of episodic memory: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, *25*, 7260-7267.
- Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., et al. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, *281*(5380), 1188-1191.

Table 1 : Descriptive table of selected studies for subsequent memory effect (RH = Right Handers; ?H = no information on handedness ; O/N = Old/New; R/K/N = Remember/Know/New ; k = clusterwise threshold in voxels)

Study	Year	Stimuli	Encoding type	Participants (age)	Threshold	Retrieval procedure & delay	Peaks
Wagner et al.	1998	Single words	incidental deep	13 RH (18-35)	p<0,001 k 5	O/N+confidence 20min	9
Henson et al.	1999	Single words	intentional deep	12 RH (22-33)	p<0,001 k 4	R/K/N	4
Buckner et al.	2001	Single words	incidental	18 RH (18-29)	p<0,001 k 19	O/N 10min	13
Otten et al.	2001a	Single words	incidental deep/shallow	15 RH (20-31)	p<0,001 k 5	O/N 15min	20
Otten et al.	2001b	Single words	incidental deep/shallow	17 RH (19-33)	p<0,001 k 5	O/N 15min	9
Otten et al.	2002	Single words	incidental deep/shallow	16 RH (28-32)	p<0,001 k 5	O/N 15min	13
Reber et al.	2002	Single words	intentional	12 RH (18-25)	p<0,005 k 32	O/N 20min	4
Chee et al.	2003	Single words	incidental	16 RH (20-25)	p<0,005	O/N 24h	2
Clark et al.	2003	Single words	incidental shallow	20 RH (18-33)	p<0,005 k 5	O/N 20min	15
Fletcher et al.	2003	Single words	incidental deep/shallow	10 RH (28;6)	p<0,001 k 20	O/N 10min	5
Maril et al.	2003	Word pairs	incidental deep	17 RH (18-26)	p<0,001 k p<0,05	Episodic recall	1
Ranganath et al.	2004	Single words	incidental deep	13 RH (18-25)	p<0,001 k 8	O/N+confidence+source	21
Chee et al.	2004	Single words	incidental deep	16 RH (19-25)	p<0,005	O/N 24h	5
Gonsalves et al.	2004	Single words	intentional deep	11 ?H (18-28)	p<0,005 k 500mm ³	Aud. O/N +source 20min	3
Jackson et al.	2004	Word pairs	incidental deep	12 RH (18-25)	p<0,001 k 5	Associative O/N	9
Macrae et al.	2004	Single words	incidental deep	22 RH (18-31)	p<0,0001 k 20mm ³	O/N+confidence	4
deZubicaray et al.	2005	Single words	intentional	14 RH (21-38)	p<0,001 k 8	O/N 2min	6
Erk et al.	2005	Single words	incidental deep	10 RH (21-27)	p<0,005 k p<0,05	O/N	3
Henson et al.	2005	Single words	incidental deep/shallow	22 RH (18-34)	p<0,001 k 5	O/N 2min	19
Uncapher et al.	2005	Single words	incidental deep	19 RH (19-24)	p<0,001 k 5	R/K/N 30min or 48h	23
Brassen et al.	2006	Single words	incidental deep	13 RH (25,8;3)	p<0,001 k 10	O/N 10min	8
Fliessbach et al.	2006	Single words	intentional	21 RH (19-43)	p<0,001 k 9	O/N+confidence 10 min	4
Kensinger et al.	2006	Single words	incidental deep	21 RH (18-35)	p<0,0001 k 5	O/N+source 30min	13
Staresina et al.	2006	Single words	incidental deep	18 RH (21,3;2,5)	p<0,001 k 5	Recall+O/N+source 5min	10
Uncapher et al.	2006	Single words	intentional deep	23 RH (18-26)	p<0,001 k 5	O/N+source	4
Fliessbach et al.	2007	Single words	incidental deep/shallow	19 RH (25,9;4,3)	p<0,001 k 10	O/N+confidence 10 min	13
Habib et al.	2007	Word pairs	intentional deep	20 RH (18-35)	p<0,001	O/N	4
Otten et al.	2007	Single words	incidental deep	18 (17 RH) (25)	p<0,001 k 5	Aud. R/K/N 23h	10
Prince et al.	2007	Word pairs	intentional deep	14 ?H (19,8;1,7)	p<0,001 k 3	Associative O/N 30s	4

Study	Year	Stimuli	Encoding type	Participants (age)	Threshold	Retrieval (+delay)	Contrast	Peaks	Bin
Brassen et al.	2006	Single words	incidental deep	13 RH (25,8;3)	p<0.001 k 10	O/N 10min	Hits vs misses	8	ASM1
Buckner et al.	2001	Single words	incidental	18 RH (18-29; 24,1)	p<0.001 k 19	O/N 10min	Hits vs misses	13	ASM1
Chee et al.	2003	Single words	incidental	16 RH (20-25)	p<0.005	O/N 24h	Hits vs misses	1	ASM1
Chee et al.	2003	Single words	incidental deep	16 RH (20-25)	p<0.005	O/N 24h	LC vs misses	1	ASM1
Chee et al.	2004	Single words	incidental deep	16 RH (19-25)	p<0.005	O/N 24h	Hits vs misses	5	ASM1
deZubicaray et al.	2005	Single words	intentional	14 RH (21-38)	p<0.001 k 8	O/N 2min	Hits vs misses	6	ASM1
Erk et al.	2005	Single words	incidental deep	10 RH (21-27; 24,3)	p<0.005 k p<0,05	O/N	Hits vs misses	2	ASM1
Erk et al.	2005	Single words	incidental deep	10 RH (21-27; 24,3)	p<0.005 k p<0,05	O/N	Hits vs misses	1	ASM1
Fletcher et al.	2003	Single words	incidental deep/shallow	10 RH -1 (28;6)	p<0.001 k 20	O/N 10min	Hits vs misses	5	ASM1
Henson et al.	2005	Single words	incidental deep/shallow	22 RH (18-34)	p<0.001 k 5	O/N 2min	Hits vs misses	19	ASM1
Kensinger et al.	2006	Single words	incidental deep	21 RH (18-35)	p<0.0001 k 5	O/N+source 30min	Itemonly hits vs misses	8	ASM1
Otten et al.	2007	Single words	incidental deep	18;17 RH (25)	p<0.001 k 5	auditive R/K/N 23h	Know vs misses	6	ASM1
Reber et al.	2002	Single words	intentional	12 RH (18-25; 20)	p<0.005 k 32	O/N 20min	Hits vs misses	4	ASM1
Uncapher et al.	2005	Single words	incidental deep	19 RH (19-24)	p<0.001 k 5	R/K/N 30min or 48h	Know vs misses	2	ASM1
Uncapher et al.	2005	Single words	incidental deep	19 RH (19-24)	p<0.001 k 5	R/K/N 30min or 48h	Know vs misses	3	ASM1
Clark et al.	2003	Single words	incidental shallow	20 RH (18-33)	p<0.005 k 5	O/N 20min	HC vs misses	15	ASM2
Fliessbach et al.	2006	Single words	intentional	21 RH (19-43)	p<0.001 k 9	O/N+confidence 10 min	HC vs misses	4	ASM2
Fliessbach et al.	2007	Single words	incidental deep/shallow	19 RH (21-40; 25,9)	p<0.001 k 10	O/N+confidence 10 min	HC vs misses	5	ASM2
Fliessbach et al.	2007	Single words	incidental deep/shallow	19 RH (21-40; 25,9)	p<0.001 k 10	O/N+confidence 10 min	HC vs misses	2	ASM2
Fliessbach et al.	2007	Single words	incidental deep/shallow	19 RH (21-40; 25,9)	p<0.001 k 10	O/N+confidence 10 min	HC vs misses	6	ASM2
Macrae et al.	2004	Single words	incidental deep	22 RH (18-31)	p<0.0001 k 20mm3	O/N+confidence	HC vs LC+ misses	4	ASM2
Otten et al.	2001a	Single words	incidental deep/shallow	15;14RH (20-31)	p<0.001 k 5	O/N 15 min	HC vs LC+ misses	19	ASM2
Otten et al.	2001a	Single words	incidental deep/shallow	15;14RH (20-31)	p<0.001 k 5	O/N 15 min	HC vs LC+ misses	1	ASM2
Otten et al.	2001b	Single words	incidental deep/shallow	17 RH (19-33)	p<0.001 k 5	O/N 15 min	HC vs misses	2	ASM2
Otten et al.	2001b	Single words	incidental deep/shallow	17 RH (19-33)	p<0.001 k 5	O/N 15 min	HC vs misses	7	ASM2
Otten et al.	2002	Single words	incidental deep/shallow	16 RH (28-32; 24)	p<0.001 k 5	O/N 15 min	HC vs misses	7	ASM2
Otten et al.	2002	Single words	incidental deep/shallow	16 RH (28-32; 24)	p<0.001 k 5	O/N 15 min	HC vs misses	6	ASM2
Uncapher et al.	2006	Single words	intentional deep	23 RH (18-26)	p<0.001 k 5	O/N+source	HC vs LC+ misses	4	ASM2
Wagner et al.	1998	Single words	incidental deep	13 RH (18-35)	p<0.001 k 5	O/N+confidence 20min	HC vs misses	9	ASM2
Gonsalves et al.	2004	Single words	intentional deep	11 ?H (18-28)	p<0.005 k 500mm3	auditive O/N +source 20min	Source vs no source hit	3	ASM3
Habib et al.	2007	Word pairs	intentional deep	20 RH (18-35)	p<0.001	Cued recall+associative O/N	Recalled>recognized>misses	4	ASM3
Henson et al.	1999	Single words	intentional deep	12 RH (22-33)	p<0.001 k 4	R/K/N	Remember vs Know	4	ASM3
Jackson et al.	2004	Word pairs	incidental deep	12 RH (18-25)	p<0.001 k 5	Associative O/N	Associative Hits vs misses	9	ASM3
Kensinger et al.	2006	Single words	incidental deep	21 RH (18-35)	p<0.0001 k 5	O/N +source 30min	Source vs no source hit	5	ASM3
Maril et al.	2003	Word pairs	incidental deep	17 RH (18-26)	p<0.001 k p<0,05	episodic recall	Know vs FOK or DK	1	ASM3
Otten et al.	2007	Single words	incidental deep	18;17RH (25)	p<0.001 k 5	R/K/N 23h aud	Remember vs misses	4	ASM3
Prince et al.	2007	Word pairs	intentional deep	14 ?H (19,8;1,7)	p<0.001 k 3	Associative O/N 30s	Source vs no source hit	4	ASM3
Ranganath et al.	2003	Single words	incidental deep	13 RH (18-25)	p<0.001 k 8	O/N+confidence+source	Source vs no source hit	21	ASM3
Staresina et al.	2006	Single words	incidental deep	18 RH (21,3;2,5)	p<0.001 k 5	Recall+O/N+source 5min	Recalled>source>item only	9	ASM3
Staresina et al.	2006	Single words	incidental deep	18 RH (21,3;2,5)	p<0.005 k 5	Recall+O/N+source 5min	Associative Hits vs misses	1	ASM3
Uncapher et al.	2005	Single words	incidental deep	19 RH (19-24)	p<0.001 k 5	R/K/N 30min or 48h	Remember vs misses	14	ASM3
Uncapher et al.	2005	Single words	incidental deep	19 RH (19-24)	p<0.001 k 5	R/K/N 30min or 48h	Remember vs misses	3	ASM3
Uncapher et al.	2005	Single words	incidental deep	19 RH (19-24)	p<0.001 k 5	R/K/N 30min or 48h	Remember vs misses	1	ASM3

Table 2 : Contrasts selected for confidence and recollection effects (see tab. 1 for abbreviations; LC/HC=low/high confidence)

Table 3 : Resulting activation clusters and subclusters for subsequent memory effect analysis as sorted by size (BA = Brodmann area)

Rank	Volume (mm3)	Weighted Center (xyz)			Side	Lobe	Extrema			Anatomical Structure	BA
							Value	Center (xyz)			
1	24280	-44	16	18	Left Frontal	0,043	-46	24	18	Inferior Frontal Gyrus	area 45
						0,034	-42	-4	30	Precentral Gyrus	area 6
						0,030	-44	10	32	Precentral Gyrus	area 9
						0,028	-44	32	6	Precentral Gyrus	area 46
						0,027	-42	22	0	Inferior Frontal Gyrus	area 47
2	7448	-45	-52	-13	Left Temporal	0,030	-46	-54	-14	Fusiform Gyrus	area 37
						0,013	-54	-40	2	Middle Temporal Gyrus	area 22
3	3576	-28	-73	35	Left Limbic	0,011	-40	-46	-2	Parahippocampal Gyrus	area 19
						0,024	-28	-76	34	Precuneus	area 19
4	2720	-23	-13	-11	Left Limbic	0,011	-26	-60	46	Superior Parietal Lobule	area 7
						0,029	-24	-14	-10	Parahippocampal Gyrus	
5	2160	-3	9	52	Left Frontal	0,017	-2	2	56	Medial Frontal Gyrus	area 6
						0,014	-4	16	46	Medial Frontal Gyrus	area 6
						0,012	-4	26	46	Medial Frontal Gyrus	area 8
6	1664	46	-50	-16	Right Temporal	0,018	48	-52	-16	Fusiform Gyrus	area 37
7	1304	50	8	28	Right Frontal	0,017	50	8	28	Inferior Frontal Gyrus	area 9
8	1032	33	-10	-19	Right Temporal	0,015	36	-8	-20	Fusiform Gyrus	area 20
						0,011	20	-18	-16	Parahippocampal Gyrus	area 28
						0,011	28	-18	-20	Parahippocampal Gyrus	
9	544	-40	-48	45	Left Parietal	0,014	-40	-46	46	Inferior Parietal Lobule	area 40
10	528	-26	-1	-28	Left Limbic	0,013	-26	-2	-28	Uncus	area 36
11	512	-45	-39	32	Left Parietal	0,014	-44	-40	32	Supramarginal Gyrus	area 40
						0,011	-50	-34	32	Inferior Parietal Lobule	area 40

Table 4 : Resulting activation clusters for subsequent memory strength and recollection effects analysis as sorted by size

Volume (mm ³)	Side	Anatomical Structure	BA(s)	Weighted Center (xyz)			Extrema Value
Weak memories (lat. index : 0.58)							
6456	Left	Middle Frontal Gyrus, Precentral Gyrus	9, 46, 6	-44	13	26	0,014
1080	Left	Inferior Frontal Gyrus	46	-39	35	7	0,011
696	Right	Inferior frontal Gyrus, Insula	47,13	30	40	5	0,012
576	Right	Middle Frontal Gyrus	9	50	27	29	0,01
520	Left	Middle Frontal Gyrus, Precentral Gyrus	6	-42	-3	50	0,007
440	Right	Precentral Gyrus	6	40	-4	28	0,008
424	Left	Medial Frontal Gyrus	6	-4	15	45	0,008
392	Left	Middle Temporal Gyrus, Precuneus	39, 7, 31	-31	-65	24	0,007
360	Right	Declive, Fusiform Gyrus	19	32	-71	-15	0,007
328	Left	Inferior Frontal Gyrus	47	-45	22	-1	0,007
320	Right	Inferior Temporal Gyrus, Fusiform Gyrus	20	38	-5	-17	0,007
288	Right	Superior Temporal Gyrus, Parahippocampal Gyrus	38, 34	30	6	-16	0,007
232	Right	Parahippocampal Gyrus	28, 35	25	-19	-17	0,007
216	Right	Fusiform Gyrus	37	49	-47	-14	0,007
216	Left	Amygdala, Globus Pallidus		-23	-15	-8	0,007
Strong memories (lat. index : 0.66)							
8936	Left	Middle and Inferior Frontal Gyrus, Precentral Gyrus, Insula	46, 44, 6, 13, 47	-47	15	22	0,018
3656	Left	Fusiform Gyrus, Culmen, Inferior temporal Gyrus	37,20	-42	-51	-14	0,014
1616	Left	Inferior Frontal Gyrus	47	-38	32	-3	0,014
1304	Right	Inferior Frontal Gyrus, Middle Frontal Gyrus	9	50	8	26	0,014
840	Left	Precuneus	7, 31, 19	-25	-69	31	0,008
696	Left	Lateral Globus Pallidus		-26	-15	-8	0,013
664	Left	Medial Frontal Gyrus	8	-4	28	45	0,011
440	Right	Insula	13	35	11	21	0,008
424	Right	Culmen		46	-48	-18	0,009
416	Right	Parahippocampal Gyrus		31	-13	-23	0,008
256	Right	Inferior Frontal Gyrus, Insula	45, 13	34	27	12	0,007
224	Right	Paracentral Lobule	6, 5	7	-33	55	0,007
216	Right	Uvula, Pyramis		12	-65	-26	0,007
Recollection (lat. index : 0.83)							
12504	Left	Inferior Frontal Gyrus, Precentral Gyrus, Insula, Claustrium	47	-43	17	10	0,019
2096	Left	Parahippocampal Gyrus	28	-22	-11	-14	0,015
1016	Left	Declive		-46	-56	-18	0,01
624	Left	Uncus	36	-27	-1	-28	0,01
472	Left	Middle Temporal Gyrus	21	-52	-35	-5	0,009
456	Left	Superior Frontal Gyrus	6	-5	6	55	0,009
440	Right	Amygdala		17	-3	-19	0,009
384	Right	Precentral Gyrus	6	38	-10	60	0,008
352	Right	Middle Frontal Gyrus	9	47	10	33	0,008
272	Left	Superior Temporal Gyrus	38	-33	9	-20	0,007
248	Right	Fusiform Gyrus	37	42	-51	-14	0,007
184	Right	Parahippocampal Gyrus, Substantia Nigra	28	14	-21	-13	0,007
104	Left	Middle Temporal Gyrus	22	-57	-43	2	0,007

Figure 1: In-plane renderings of ALE analysis results for global verbal subsequent memory effects ($p < 0.05$ FDR corrected; $k > 500$ mm³)

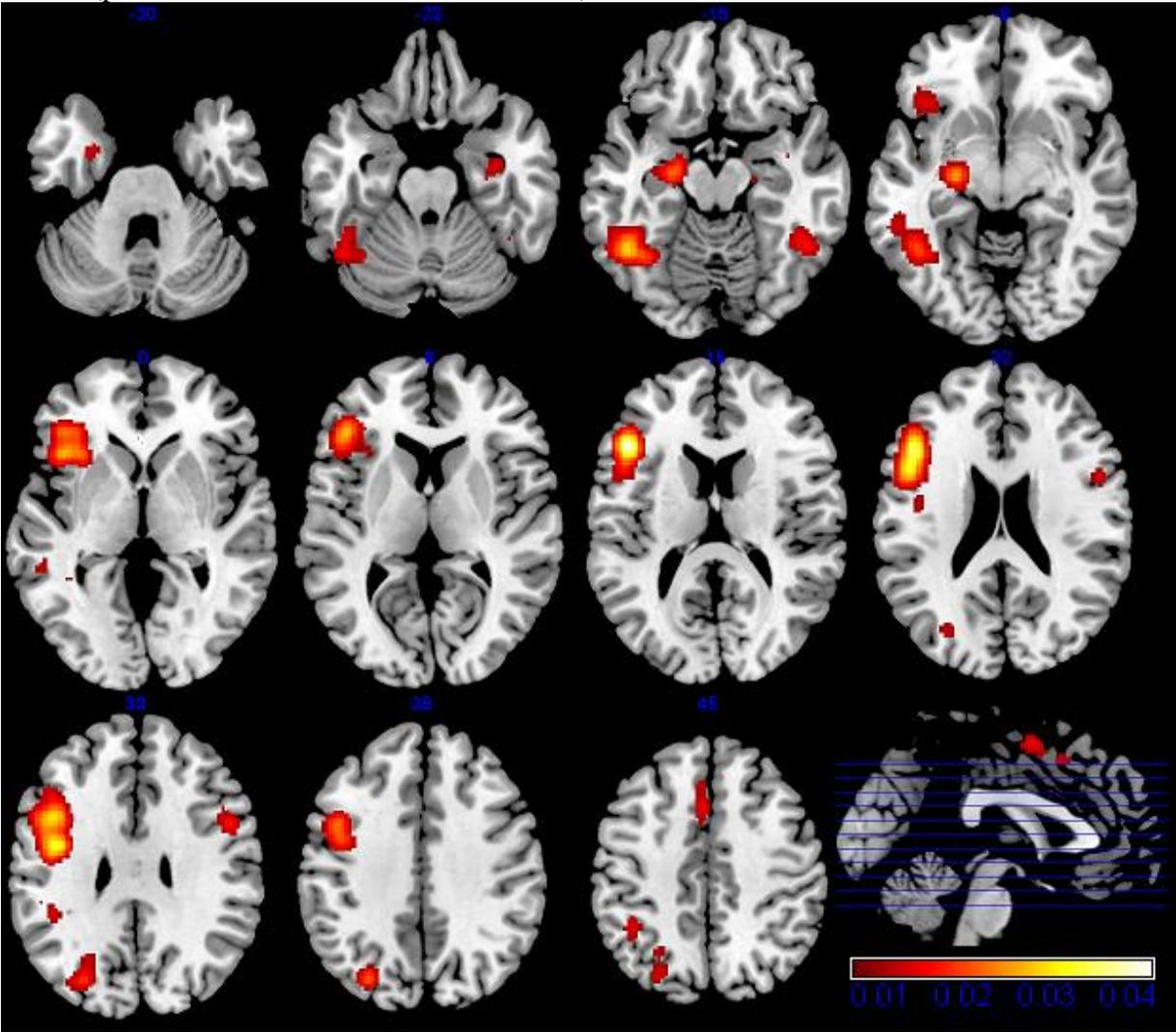
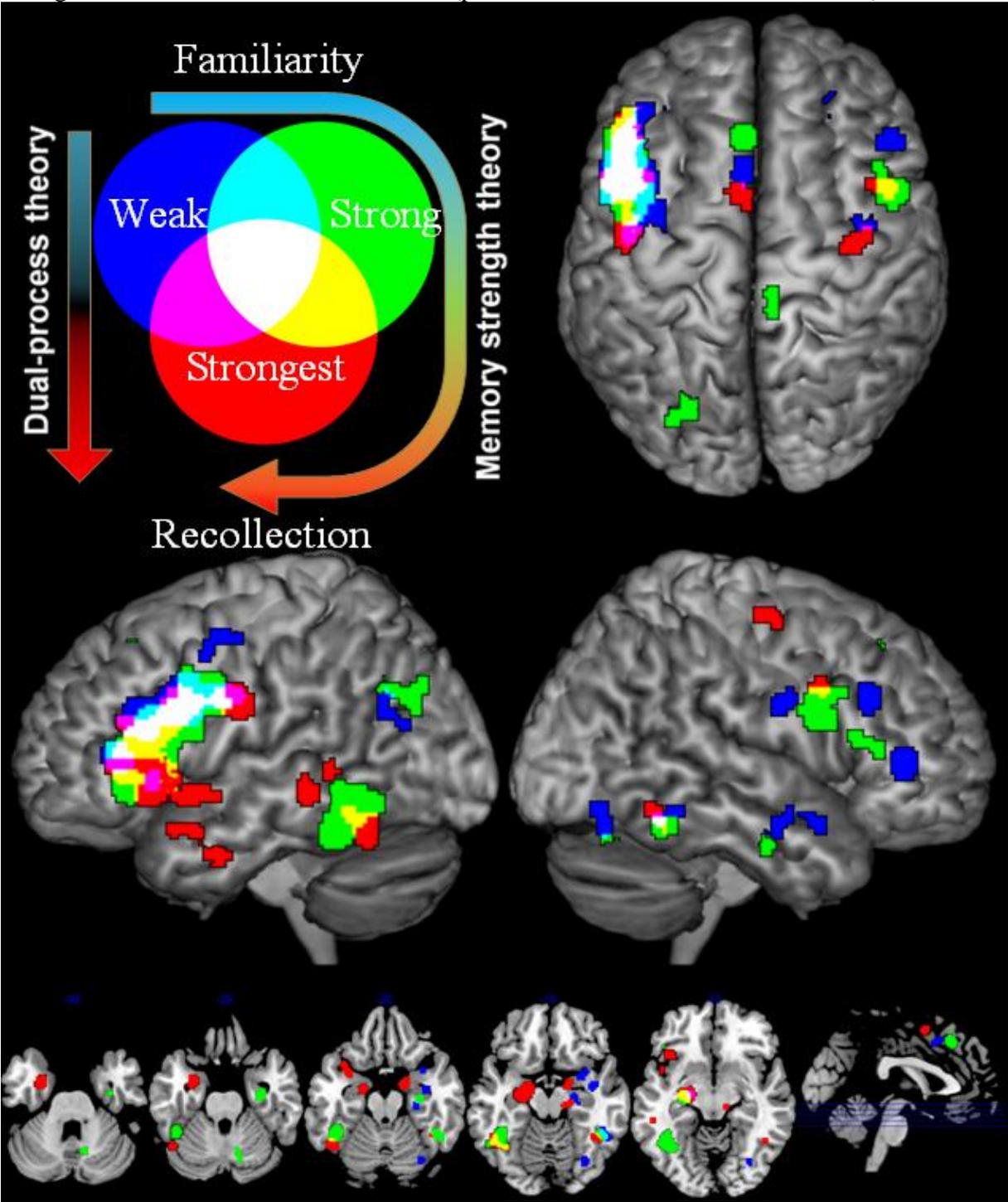


Figure 2: Whole-brain 3D and in-plane mediotemporal renderings of subsequent weak, strong memories and recollection clusters ($p < 0.05$ FDR corrected; $k > 100$ mm³)



2. Etat des corrélats cérébraux structurels de la mémoire épisodique dans le PTSD

2.1.Principaux objectifs, méthode et résultats

Introduction

L'état de stress post-traumatique a été fréquemment associé dans la littérature à une réduction de la densité et du volume de certaines structures cérébrales. L'effet le plus fréquemment mis en évidence est une réduction de la taille de l'hippocampe, structure essentielle dans l'encodage et la récupération des souvenirs épisodiques (pour revue, voir Kitayama et al., 2005). Plus minoritairement, d'autres réductions volumétriques ont été trouvées au niveau de l'amygdale (Pavlis et al., 2006), du gyrus cingulaire antérieur (Rauch et al., 2003), du corps calleux (Villarreal et al., 2004) ou du cervelet (De Bellis & Kuchibhatla, 2006). De plus, les résultats d'une récente étude laissent supposer l'existence d'une réduction de l'épaisseur du manteau cortical au niveau temporal et frontal chez les patients (Geuze et al., 2008). Cependant, l'ensemble de ces résultats donne lieu à une importante controverse, étant donné qu'un nombre équivalent d'études publiées à ce jour n'a pas démontré d'atrophies de ces régions cérébrales. Un facteur explicatif potentiel de ces divergences réside dans les caractéristiques des groupes évalués, puisque la majorité des études mettant en évidence des atrophies cérébrales concerne des échantillons essentiellement masculins, typiquement exposés à des faits de guerre, alors que les femmes et victimes de traumatismes civils sont respectivement plus représentées dans les études ne supportant pas ces résultats. De plus, la plupart des études précédentes ont restreint leurs observations à des régions d'intérêt, principalement en raison de l'utilisation de méthodes volumétriques manuelles ne permettant pas l'exploration sur l'ensemble de l'encéphale des corrélats neuroanatomiques du stress post-traumatique.

L'objectif de cette étude était donc de caractériser l'ensemble des variations morphométriques cérébrales liées au PTSD par traitement automatisé de la totalité des données disponibles en IRM structurelle, dans un échantillon de femmes victimes d'abus sexuel comparé à un groupe témoin non-exposé apparié en âge et niveau d'études.

Méthode

17 patientes présentant un PTSD suite à un ou plusieurs abus sexuels ont été recrutées à la clinique psychiatrique de Tours (score CAPS moyen: 73,4 ; score DES : 26,8 ; voir Annexes 3, 4, 5), et appariés en genre, âge et niveau d'études avec 17 sujets témoins (moyenne d'âge : 25 ans ; éducation : 14 ans). Aucune des participantes incluses ne présentait de contre-indication à l'examen IRM, ni d'antécédent de traumatisme crânien ou autre trouble médical ou psychiatrique (voir Annexe 6) susceptible d'influencer les résultats. Conformément aux dispositions de la déclaration d'Helsinki, toutes les participantes ont donné leur consentement éclairé et cette expérience a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Tours Centre Ouest-1 (CCPPRB 2005-04 ; voir Annexes 7 & 8).

Les images ont été acquises à l'aide de séquences T1 3D-SPRG (TE : 5ms ; TR : 25 ms ; bascule : 10° ; FOV : 240 mm ; 124 coupes ; matrice 256²) réalisées avec un imageur 1.5 T (Siemens SignaLX), permettant l'obtention d'un bon rapport de contraste matière grise/blanche.

Après inspection visuelle, les données ont été traitées à l'aide du package logiciel Freesurfer 4.05 (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl, Sereno, & Dale, 1999a) qui permet l'extraction semi-automatisée des données morphométriques. Brièvement, les étapes de traitement comprennent la normalisation d'intensité, la coregistration à un espace stéréotaxique générique, l'extraction automatisée de l'encéphale, la segmentation des structures sous-corticales et de la matière blanche, le calcul des volumes associés, le déplissement et la coregistration sulco-gyrale du manteau cortical, sa labellisation et la quantification de l'épaisseur corticale en tout point. Cette méthode a été particulièrement validée dans le cadre de la volumétrie hippocampique (Cherbuin, Anstey, Réglade-Meslin, & Sachdev, 2009; Morey, Petty, Xu, Pannu Hayes, Wagner et al., 2009b).

Résultats

Les observations volumétriques effectuées sur l'ensemble des structures grises profondes (hippocampe, amygdale, noyaux accumbens et caudé, putamen, pallidum et diencephale ventral) et au niveau du corps calleux tendent à infirmer l'existence d'une différence significative du volume de ces régions entre les deux groupes de notre population d'étude. L'absence de différence volumétrique au niveau des hippocampes a été de surcroît confirmée par l'utilisation d'un test statistique de deuxième espèce (type bêta).

Au niveau cortical, l'examen de l'épaisseur de matière grise en tout point de la surface comme le regroupement de ces données par région morphologique n'ont pas révélé de différence entre les patientes et les contrôles.

Discussion et conclusion

Il a été postulé que la symptomatologie du PTSD serait sous-tendue par une détérioration observable au niveau macroscopique de certaines zones cérébrales médiotemporales (hippocampe) et frontales (gyrus cingulaire), liée à l'altération du fonctionnement des structures régulant les émotions et la mémoire par l'exposition à des périodes de stress aigu (Bremner, 2007). Notre étude n'a cependant révélé aucune différence volumétrique cérébrale ou d'épaisseur corticale mesurable entre des femmes souffrant de PTSD suite à un ou plusieurs abus sexuels et des femmes contrôles appariées en âge et en niveau d'étude.

De plus, les résultats obtenus vont dans le sens d'une remarquable équivalence statistique entre la taille des hippocampes des patientes et celle de ceux des témoins. Cette absence d'effet pourrait être expliquée à la fois par des caractéristiques méthodologiques et les particularités démographiques très contrôlées dans cette étude, puisque celle-ci est la première à utiliser une méthode automatisée de volumétrie cérébrale dans un échantillon féminin exposé à des abus sexuels comparé à un groupe apparié. La plupart des résultats ayant démontré des atrophies cérébrales dans le PTSD ont été obtenus auprès d'une population essentiellement masculine, souffrant d'un PTSD consécutif à des traumatismes militaires, alors que les études concernant spécifiquement les femmes ou les victimes d'abus sexuels tendent à infirmer ces résultats. Cet effet de genre pourrait être expliqué par une propension plus forte, à exposition comparable, des femmes à développer le trouble suite à l'exposition à un évènement potentiellement traumatique (environ deux fois plus que les hommes dans les pays industrialisés ; Tolin & Foa, 2006). Le type d'évènement traumatique pourrait également avoir une forte influence, puisque les agressions à caractère sexuel constituent la cause la plus fréquente de développement d'un PTSD en Europe (Darves-Bornoz et al., 2008), et que celles-ci touchent en grande majorité les femmes.

Cette vulnérabilité particulière des femmes au PTSD pourrait en conséquence laisser supposer, chez celles-ci, la possibilité de développer le trouble suite à une exposition moindre (ou qualitativement différente) aux facteurs de stress qui induisent les modifications neuroendocriniennes responsables des atrophies relevées dans d'autres populations. Cette

hypothèse est partiellement supportée par la possibilité chez les femmes de souffrir d'une symptomatologie de PTSD sans modification des taux relatifs de cortisol circulant au repos ou au test de suppression par administration de dexaméthasone (Lemieux & Coe, 1995; Metzger et al., 2008). Alternativement, le statut hormonal particulier des femmes pourrait être à l'origine d'un effet protecteur sur les structures impliquées dans la réponse au stress (voir Rasmusson, Vasek, Lipschitz, Vojvoda, Mustone et al., 2004). Cependant, aucun prélèvement sanguin ou salivaire n'ayant été effectué dans cette étude, ces hypothèses restent donc spéculatives et leur investigation devra être effectuée dans de futurs travaux. De plus, l'absence d'atrophies macroscopiques mesurables ne signifie pas nécessairement une intégrité des structures explorées. Ainsi, certaines études ont démontré que des marqueurs de souffrance neuronale pouvaient être observés au niveau de l'hippocampe chez des patients ne présentant pas d'atrophie de celui-ci (Schuff et al., 2001).

Enfin, la moyenne d'âge relativement jeune de l'échantillon choisi ne permet pas d'écarter la possibilité d'une progression plus tardive des dégradations cérébrales, bien que dans cette étude environ onze ans séparent en moyenne l'évènement traumatique principal et l'acquisition IRM.

En conclusion, les observations effectuées dans cette étude tendent à infirmer l'existence d'atrophies macroscopiques observables, notamment hippocampiques, chez des femmes souffrant de PTSD suite à des abus sexuels. Ce résultat tend à appuyer l'existence d'une hétérogénéité des mécanismes du trouble, en fonction du genre ou du type d'évènement traumatique vécu.

2.2. Article 2

Landré, L., Destrieux, C., Baudry, M., Barantin, L., Cottier, J.P., Martineau, J., Hommet, C., Isingrini, M., Belzung, B., Gaillard, P., Camus, V., & El Hage, W. (2010). Preserved subcortical volumes and cortical thickness in women with sexual abuse-related PTSD. *Psychiatry Research : Neuroimaging*. In Press (doi :10.1016/j.psychresns.2010.01.015).

Preserved Subcortical Volumes and Cortical Thickness in Women with Sexual Abuse-related PTSD

Lionel Landré ^{a,d}, Christophe Destrieux ^{b,c}, Marion Baudry ^c, Laurent Barantin ^c, Jean-

Philippe Cottier ^c, Joëlle Martineau ^b, Caroline Hommet ^{b,c}, Michel Isingrini ^a,

Catherine Belzung ^{b, d}, Philippe Gaillard ^{b,c, d}, Vincent Camus ^{b,c,d}, Wissam El Hage

^{b,c,*}

^a UMR CNRS 6234 CeRCA

^b INSERM UMR-S930 FRE CNRS 2448

^c CHRU Tours, France

^d Université François Rabelais de Tours, France

+IFR135

* Corresponding author: el-hage@med.univ-tours.fr, Tel +33247478043, Fax +33247478403

ABSTRACT

Background. PTSD has been frequently associated with volumetric reductions of grey matter structures (e.g. hippocampus, anterior cingulate), but these results remain controversial, especially in female non-combat related samples.

Aims. The present study aimed at exploring whole-brain structures in women with sexual-abuse related PTSD on the basis of cortical and subcortical structures comparisons to a matched pair sample that was well-controlled.

Method. Seventeen young women who had experienced sexual abuse, diagnosed with chronic PTSD using the Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV, and 17 healthy controls individually matched for age and years of education were consecutively recruited. Both groups underwent structural magnetic resonance imaging and psychiatric assessment of the main disorders according to the axis I of the DSM- IV. Resulting scans were analyzed using automated cortical and subcortical volumetric quantification.

Results. Compared with controls, PTSD subjects displayed normal global and regional brain volumes and cortical thicknesses.

Conclusions. Our results indicate preserved subcortical volumes and cortical thickness in a sample of female survivors of sexual abuse with PTSD. The authors discuss potential differences between neural mechanisms of sexual abuse-related PTSD and war-related PTSD.

Key words: PTSD, sexual abuse, magnetic resonance imaging, cortical thickness, brain volumes.

Declaration of interest

None. Funding detailed in Acknowledgements.

INTRODUCTION

During the past decade, a growing interest was paid to the neurobiological basis of posttraumatic stress disorder (PTSD), typically indicating structural brain modifications of several grey matter formations following trauma exposure, though these results are still subject to debate. The most noticeable morphological alterations in PTSD in MRI studies were found in limbic structures, with consistent observations of hippocampal atrophy (Bremner, Randall, Scott, Bronen, Seibyl et al., 1995; Gurvits, Shenton, Hokama, Ohta, Lasko et al., 1996; Stein, Koverola, Hanna, Torchia, & McClarty, 1997; Bremner, Vythilingam, Vermetten, Southwick, McGlashan et al., 2003; Shin, Shin, Heckers, Krangel, Macklin et al., 2004; Lindauer, Gersons, van Meijel, Blom, Carlier et al., 2005; Pavlisa, Papa, & Pavi, 2006; Pavic, Gregurek, Rados, Brkljacic, Brajkovic et al., 2007; Kasai, Yamasue, Gilbertson, Shenton, Rauch et al., 2008). Other PTSD-related volumetric reductions were noticed in the amygdala (Pavlisa et al., 2006), anterior cingulate gyrus (Rauch, Shin, Segal, Pitman, Carson et al., 2003; Woodward, Kaloupek, Streeter, Martinez, Schaer et al., 2006b), corpus callosum (Villarreal, Hamilton, Graham, Driscoll, Qualls et al., 2004), cerebellum (De Bellis & Kuchibhatla, 2006), and temporal and frontal grey matter (Geuze, Westenberg, Heinecke, de Kloet, Goebel et al., 2008). Conversely, an important number of studies failed to demonstrate PTSD state-associated atrophies in the hippocampus (Schuff, Neylan, Lenoci, Du, Weiss et al., 2001; Fennema-Notestine, Stein, Kennedy, Archibald, & Jernigan, 2002; Gilbertson, Shenton, Ciszewski, Kasai, Lasko et al., 2002; Neylan, Lenoci, Rothlind, Metzler, Schuff et al., 2004; Pederson, Maurer, Kaminski, Zander, Peters et al., 2004; Golier, Yehuda, De Santi, Segal, Dolan et al., 2005; Woodward, Kaloupek, Streeter, Kimble, Reiss et al., 2006a; Schuff, Neylan, Fox-Bosetti, Lenoci, Samuelson et al., 2008) as well as amygdala (Gurvits et al., 1996; Fennema-Notestine et al., 2002) or anterior cingulate gyrus (Corbo, Clément, Armony, Pruessner, & Brunet, 2005).

These discrepancies in MRI-based PTSD studies may be attributed to various study characteristics, such as the sampling (sample size, age, gender), the type of traumatic experiences (e.g. combat-related or civilian, single or repeated), PTSD severity, prescan duration of the illness, or the MRI methodology (data collection, quantification and analysis methodology). Moreover, frequent comorbidities associated with traumatic stress, e.g. depression and substance abuse (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson, 1995; North, Kawasaki, Spitznagel, & Hong, 2004; El-Hage, Gaillard, Isingrini, & Belzung, 2006; Tapia, Clarys, El-Hage, & Isingrini, 2007), are not always taken into account as potential confounding factors.

Taken together, these considerations question the unitary view of the neural basis for PTSD syndrome, and raise the possibility of the absence of macroscopic brain alteration in some specific post-traumatic disorders. Considering that most atrophic results were found in male combat-related PTSD samples, and the relative inconsistencies revealed in female civilian sexual abuse-related PTSD, the present study aimed at identifying whole-brain structural alterations in a female sample of sexual abuse-related PTSD, using an automated method for cortical and subcortical segmentation, labeling and quantification.

Method

Participants

All participants were right-handed women aged 18-40 years (Table 1). Seventeen women with PTSD related to sexual abuse were consecutively recruited from our university hospital. Seventeen matched controls with no history of sexual abuse or any other traumatic event were recruited from the general population through advertisements. Both groups were matched through individual age and years of education appraisal. Exclusion criteria included: history of head injury, illicit substance abuse, claustrophobia, current use of psychotropic medication for more than 21 days, medical disorders affecting brain function (e.g. epilepsy, tumor) and MRI exclusion criteria. A clinical neuroradiologist (JPC) further reviewed the MRI scans, and abnormal results - especially tumoral and/or vascular - lead to exclusion of the participants.

All participants were interviewed by a psychiatrist (WEH) with extensive experience using the Clinician Administered PTSD Scale (CAPS ; Blake, Weathers, Nagy, Kaloupek, Gusman et al., 1995) to assess potentially traumatic experiences, the PTSD diagnosis and severity. The assessment of psychiatric comorbidities was done with the French version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI 5.0.0 ; Sheehan, Lecrubier, Sheehan, Amorim, Janavs et al., 1998; MINI 5.0.0 ; Duburcq, Blin, Charpak, Blachier, Allicar et al., 1999). The MINI is a structured interview that allows the clinician to build standardized categorical assessment of the main psychiatric disorders according to the axis I of the DSM-IV (e.g., depression, past or current alcohol or drug abuse or dependence, phobia, eating disorder). The dissociative dimension was also evaluated using the French version of the Dissociative Experiences Scale (DES) - a 28-item self-report measure (Darves-Bornoz, Degiovanni, & Gaillard, 1999).

Participants were given full details about the experimental protocol and gave their written informed consent before the beginning of the experiments. This study conforms to the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and was approved by the local Ethical Committee (CCPPRB 2005-04). This project was registered on ClinicalTrials.gov (NCT00288314), and supervised by a clinical investigations Monitoring Committee (INSERM CIC 202). All participants received monetary compensation for time and efforts spent completing the study.

Image acquisition

All participants underwent Magnetic Resonance Imaging (MRI): whole head T1 weighted, contiguous sagittal 3-D spoiled gradient recall sequences (SPGR) (echo time: 5 ms; repetition time: 25 ms; flip angle: 10°; field of view: 240mm; 124 slices; and in-plane voxel sizes 0.9375 x 0.9375 mm²) were acquired using a 1.5 T scanner (GE Signa LX, General Electric, Milwaukee, WI) in order to obtain a good grey-white matter contrast.

Neuroimaging data analysis

Native images were first visually inspected for artifacts and abnormal clinical finding leading to patient exclusion. Data analysis was carried out using Freesurfer package, stable release 4.0.5 (Martinos center for Biomedical Imaging, Charlestown, MA; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). This procedure is fully automated, avoiding variability across users (Dale & Sereno, 1993; Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl, Sereno, & Dale, 1999a; Fischl, Sereno, Tootell, & Dale, 1999b; Fischl & Dale, 2000; Fischl, Liu, & Dale, 2001; Fischl, Salat, Busa, Albert, Dieterich et al., 2002; Fischl, Salat, van der Kouwe, Makris, Ségonne et al., 2004a; Fischl, Van Der Kouwe, Destrieux, Halgren, Segonne et al., 2004b;

Segonne, Dale, Busa, Glessner, Salat et al., 2004; Han, Jovicich, Salat, van der Kouwe, Quinn et al., 2006; Jovicich, Czanner, Greve, Haley, van der Kouwe et al., 2006). Briefly, images were registered to a common stereotactic space (Talairach & Tournoux, 1988), normalized to correct intensity (Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998) and skull stripped using a hybrid watershed/surface deformation procedure (Segonne et al., 2004).

For subcortical and hippocampal analysis, each brain was segmented in 40 different volume-based labels (including total intracranial volume), using a probabilistic method (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a; Han & Fischl, 2007). The volume of each of these labels was then computed. Quantitative data for the deep brain grey matter structures of interest and corpus callosum were then extracted from the resulting set for statistical analyses.

For cortical analysis, the grey matter - white matter interface of each hemisphere was segmented, tessellated, corrected for topological errors (Fischl et al., 2001; Segonne, Pacheco, & Fischl, 2007; Yeo, Sabuncu, Desikan, Fischl, & Golland, 2008) and inflated in order to unfold the cortical surface. Each individual hemispheric surface was then registered to a surface based template (Fischl et al., 1999a) using its sulco-gyral pattern to allow inter-subjects analysis. For each hemisphere, the cortical surface was probabilistically segmented using sulcal information in 68 different gyral-based surfacic labels (Fischl et al., 2004b; Desikan, Ségonne, Fischl, Quinn, Dickerson et al., 2006; Fischl, Rajendran, Busa, Augustinack, Hinds et al., 2008). For cortical thickness measurement, the pial surface (grey matter - cerebrospinal fluid interface) was delineated by deforming the grey-white interface following the greatest shift in intensity gradients (Dale & Sereno, 1993; Dale et al., 1999).

Cortical thickness was calculated from both intensity gradients across tissue class and continuity information, as the closest distance between grey / white matter boundary, and grey / cerebrospinal fluid interface at each vertex of tessellated surface (Fischl & Dale, 2000). It is worth noting this procedure is not restricted to the voxel resolution of images acquisitions, but

allows subtle (sub-millimeter) detection of variations between groups. It has been validated against histological analysis (Rosas, Liu, Hersch, Glessner, Ferrante et al., 2002) and manual measurements (Kuperberg, Broome, McGuire, David, Eddy et al., 2003; Salat, Buckner, Snyder, Greve, Desikan et al., 2004), and allows good test-retest reliability across various scanner manufacturers and field strengths (Han et al., 2006). Moreover, this procedure has recently been validated as similarly sensitive as manual tracing to detect hippocampal volumes variations (Cherbuin, Anstey, Réglade-Meslin, & Sachdev, 2009; Morey, Petty, Xu, Pannu Hayes, Wagner et al., 2009). The mean cortical thickness was then computed for each of the surface-based labels.

– Figure [1](#) about here –

Statistics

Statistical analysis was performed with Systat (Systat Inc., Chicago, IL, U.S.A.). All volumetric results were first processed using uncorrected t-tests, corresponding to an univariate analysis of variance (ANOVA), in order to limit type II error likelihood ($\alpha=0.05$; $\beta=0.5$ thresholds for a $d=0.5$ bilateral effect size, a priori 0.80 power). Repeated measures multivariate analyses of variance (MANOVA) were then conducted on volumetric and thickness data sets, in which side was entered as a repetition factor in order to address potential interaction effects. Considering that intracranial volume (ICV) is strongly correlated to the volume of cortical and subcortical structures, ICV regressed analysis of covariance was done and did not show any significant difference between groups.

RESULTS

– Table [1](#) about here –

Volumetric analyses

Comparison of hippocampal and subcortical structures revealed no significant atrophy in the PTSD group, relative to controls (see Table 2). MANOVA revealed no overall effect for diagnosis (Wilk lambda=0.801; $F(8,25)=0.78$; $p=0.628$), a significant side effect (Wilk lambda=0.142; $F(8,25)=18.94$; $p<0.001$) and a significant side \times diagnosis interaction (Wilk lambda=0.527; $F(8,25)=2.8$; $p<0.023$). Structure-wise subsequent ANOVAs revealed a side \times diagnosis interaction for amygdala and caudate nucleus, with trends for PTSD toward larger left amygdala and right caudate than those of the controls.

No difference was demonstrated between PTSD and the global intracranial volume of the control group ($t(32)=0.21$; $p=0.83$). Univariate results were therefore unchanged when corrected for ICV covariance, and were also not significant when corrected for multiple comparisons (Bonferroni method). Considering hippocampal volumetric reduction is the most documented atrophic effect in PTSD, and in order to address the potential lack of power of our comparisons on this site, a post-hoc two one-sided tests (TOST ; Schuirmann, 1987) procedure was applied with a classical 5% volumetric variation that confirmed right and left hippocampal equivalence between groups at $\alpha=0.05$.

– Table [2](#) about here –

Total and partial callosal volumes comparisons (Table 3) revealed no significant difference between PTSD and control groups. No significant result or trend was found when partial volumes were estimated as a proportion of total corpus callosum volume.

– Table [3](#) about here –

Cortical thickness

Univariate comparisons revealed no significant difference between PTSD and controls for mean cortical thickness in any label at uncorrected $\alpha=0.05$. A trend for bilateral precentral thinning was observed in PTSD group, but did not remain significant after correction for multiple comparisons. A complementary voxel-based analysis of cortical thickness was performed with no a priori anatomical assumptions (labels), in order to avoid potential false negatives due to a partial thinning of a cortical label or overlaps of a thinning cluster on two or more regions that did not find any significant result at 0.05, FDR corrected threshold.

- Table [4](#) about here -

DISCUSSION

The present study found no significant difference in subcortical volumes, with a noticeable statistical equivalence of hippocampus sizes and cortical thicknesses in women with sexual abuse-related chronic PTSD compared with those without any traumatic history. These findings differ from prior results on combat-related PTSD patients showing volumetric reductions of the hippocampus and of some other cortical or subcortical sites. It is important to consider here possible explanations for this discrepancy between the results of our PTSD sample of female rape victims and those of male combat veterans.

One possible explanation is the gender differences. In their recent meta-analysis, Tolin and Foa (2006) found that female participants are more likely to meet criteria for PTSD despite a lower overall likelihood of potentially traumatic events. Surprisingly, regardless of the type of study, population, type of assessment, or other methodological variables, women and girls are more likely than men and boys to meet criteria for PTSD. One explanation given by the authors is that potentially traumatic events survivors who are female endorsed more self-blame for the event, greater belief that they were incompetent or damaged, and greater belief that the world is dangerous. Another possible reason is that there are differences in the quality and severity of the traumatic experiences between civilian and combat related traumatic experiences. Indeed, on one hand, studies reporting hippocampal alterations in PTSD frequently used professional categories samples that are repeatedly exposed to life threatening events or to brutal deceases such as war veterans (Bremner et al., 1995; Gurvits et al., 1996; Pavic et al., 2007; Kasai et al., 2008), policemen (Lindauer et al., 2005) or firefighters (Shin et al., 2004), with an extensive representation of male adults in the study samples. On the other hand, female survivors of domestic violence and sexual assault with PTSD are more prevalent in studies failing to demonstrate hippocampal atrophy (Fennema-Notestine et al., 2002; Pederson et al., 2004). To our knowledge, only three studies explored

hippocampal volume in female samples. No difference was found in female victims of intimate partner violence (Fennema-Notestine et al., 2002) or childhood abuse (Pederson et al., 2004), and only one study found smaller hippocampal volume in female victims of childhood abuse (Bremner et al., 2003). Likewise, only one study in a female sample demonstrated a PTSD-dependent reduced anterior cingulate volume (Rauch et al., 2003), which has been subsequently proposed to be linked to shape rather than volumetric differences in acute PTSD (Corbo et al., 2005).

Usually, the hippocampus and prefrontal cortex are accepted as critical areas affected by stress response through corticotropin-releasing factor (CRF)-mediated hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis regulation (Bremner, 2001; Yehuda, Halligan, & Bierer, 2001) and implicated in cognitive impairments in PTSD. Dysfunction of these brain areas is responsible for the symptoms of PTSD. Increased plasma cortisol levels can occur immediately during periods of stress or afterwards (Yehuda, Southwick, Nussbaum, Wahby, Giller Jr et al., 1990), which may cause hippocampal damage and atrophy (El Hage, Powell, & Surguladze, 2009). The causal role for glucocorticoids in hippocampal neurodegeneration and associated cognitive decline in patients with PTSD remains unclear since clinical studies of plasma cortisol in PTSD have met with different results, unchanged (Baker, West, Nicholson, Ekhtor, Kasckow et al., 1999), elevated (Liberzon, Abelson, Flagel, Raz, & Young, 1999) and low cortisol (Yehuda, Bierer, Schmeidler, Aferiat, Breslau et al., 2000). One important limitation of the present study is that we did not measure cortisol or CRF levels. On one hand, the absence of regional brain volume differences between groups at this stage does not mean that the PTSD patients will not suffer from later neurodegeneration and hippocampal atrophy with associated memory deficits. PTSD is a disorder that develops and worsens over time. Only a prospective MRI study would be able to provide definitive answer to this question. On the other hand, a recent research conducted in females with current

PTSD compared with those without any PTSD (Metzger, Carson, Lasko, Paulus, Orr et al., 2008) showed the possibility to suffer from chronic PTSD symptoms with no significant difference in cortisol levels as measured in morning and afternoon samples, and no cortisol hyper-suppression following dexamethasone administration.

It is also possible that our sample differs from previous PTSD study samples because of the lower level of comorbidities. In fact, some studies in PTSD samples of war veterans also reported negative results (Schuff et al., 2001; Neylan et al., 2004), especially when alcohol abuse was well-controlled across groups (Woodward et al., 2006a; Schuff et al., 2008), highlighting the possible implication of addictions and psychiatric comorbidities.

Smaller hippocampus has also been suggested as being a predisposal factor rather than a consequence of PTSD (Bremner, 2001; Yehuda et al., 2001). Gilbertson and colleagues (Gilbertson et al., 2002) suggested that smaller hippocampal volume in PTSD may reflect either pre-trauma vulnerability or a consequence of trauma exposure. However no prospective study is available to answer this question. In our sample, the preserved local cortical and subcortical volumes are suggestive of the absence of pre-trauma structural vulnerability, and suggest that there is not always a structural modification as a consequence of PTSD. These results support the possibility to suffer from chronic PTSD symptoms without any macroscopic brain volume reduction.

The automated procedure used in this paper to segment subcortical structures and hippocampus was extensively validated in the paper originally describing this technique: the automated versus manual measures reliability is similar to the inter-rater reliability for manual tracing of several structures including hippocampus (Fischl et al., 2002). Two papers recently confirmed this result. Cherbuin and colleagues (2009) compared manual and FreeSurfer automated segmentation of the hippocampus in a large cohort of 430 subjects. Even if volumes measured by FreeSurfer are larger, this difference can be neglected if the same

automated method is used to compare two groups of subjects. More importantly, the variances across measures in manual and automated techniques are similar: since some pathologic conditions may be accompanied by an increased variability in volume of some key anatomical structures, a valid automated technique needs to be able to reliably capture this variability.

Morey and colleagues (2009) similarly compared manual and automated segmentation of the hippocampus using the FreeSurfer and FSL packages and found similar results for FreeSurfer: larger volumes and similar variances in the measurements.

Previous imaging studies in PTSD patients have established volumetric reductions in the hippocampus as being associated with decreased function in explicit memory in samples of combat veterans (Bremner et al., 1995; Gurvits et al., 1996), though not in women with history of childhood sexual assault (Stein et al., 1997). The absence of differences in brain morphometry between the two groups we studied may be related to similar cognitive performance. Nevertheless, even if PTSD subjects were pair-matched with controls for age and years of education, this remains rather speculative since neuropsychological data (e.g., IQ, executive tasks, working memory) was not collected in our study. Future studies should establish if hippocampal atrophy found in these patients is related to PTSD with or without established cognitive function damage.

Finally, it is important to note that this study is, to our knowledge, the first that provides data on the cortical thickness of women with sexual abuse-related PTSD. This study used a fully automated segmentation and quantification of MRI data, withdrawing inter-observers variability. Moreover, we preferred a systematic automated whole-brain analysis of cortical and subcortical structures volumes in a set of PTSD patients in order to account for potential trauma type-specific other brain modifications. Only one previous study (Geuze et al., 2008) provided data on cortical thickness in male veterans with PTSD, using an ROI based analysis. They showed a regional thinning of frontal and temporal cortex, but these results were not

replicated here. This discrepancy between the studies should encourage future brain research to focus on gender, traumatic experiences and established cognitive impairments as important confounds implicated in volumetric reductions of grey matter structures in PTSD patients. Future studies may thus provide further insight into the brain capacity for plasticity in the aftermath of traumatic stress.

Role of funding source. This project was funded by the French Ministry of Health (PHRC, Hospital Clinical Research Program). The Ministry of Health had no further role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the decision to submit the paper for publication.

Reference List

- Baker, D. G., West, S. A., Nicholson, W. E., Ekhtor, N. N., Kasckow, J. W., Hill, K. K., et al. (1999). Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *156*(4), 585-588.
- Blake, D. D., Weathers, F. W., Nagy, L. M., Kaloupek, D. G., Gusman, F. D., Charney, D. S., et al. (1995). The development of a clinician-administered PTSD scale. *Journal of Traumatic Stress*, *8*(1), 75-90.
- Bremner, J. D. (2001). Hypotheses and controversies related to effects of stress on the hippocampus: An argument for stress-induced damage to the hippocampus in patients with posttraumatic stress disorder. *Hippocampus*, *11*(2), 75-81.
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., et al. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *152*(7), 973-981.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Staib, L. H., et al. (2003). Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, *53*(10), 879-889.
- Cherbuin, N., Anstey, K. J., Réglade-Meslin, C., & Sachdev, P. S. (2009). In Vivo Hippocampal Measurement and Memory: A Comparison of Manual Tracing and Automated Segmentation in a Large Community-Based Sample. *PLoS ONE*, *4*(4), e5265.
- Corbo, V., Clément, M. H., Armony, J. L., Pruessner, J. C., & Brunet, A. (2005). Size versus shape differences: contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *58*(2), 119-124.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical Surface-Based Analysis. I. Segmentation and Surface Reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194.
- Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *5*(2), 162-176.
- Darves-Bornoz, J. M., Degiovanni, A., & Gaillard, P. (1999). Validation of a French version of the dissociative experiences scale in a rape-victim population. *Canadian Journal of Psychiatry*, *44*, 271-275.
- De Bellis, M. D., & Kuchibhatla, M. (2006). Cerebellar volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *60*(7), 697-703.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, *31*(3), 968-980.
- Duburcq, A., Blin, P., Charpak, Y., Blachier, C., Allicar, M. P., Bouhassira, M., et al. (1999). Utilisation d'un entretien diagnostique structuré pour identifier les épisodes dépressifs dans une étude épidémiologique: validation interne a posteriori. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, *47*(5), 455-463.

- El-Hage, W., Gaillard, P., Isingrini, M., & Belzung, C. (2006). Trauma-related deficits in working memory. *Cognitive neuropsychiatry*, *11*(1), 33-46.
- El Hage, W., Powell, J. F., & Surguladze, S. A. (2009). Vulnerability to depression: what is the role of stress genes in gene× environment interaction? *Psychological medicine*, *39*(09), 1407-1411.
- Fennema-Notestine, C., Stein, M. B., Kennedy, C. M., Archibald, S. L., & Jernigan, T. L. (2002). Brain morphometry in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *52*(11), 1089-1101.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(20), 11050-11055.
- Fischl, B., Liu, A., & Dale, A. M. (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *20*(1), 70-80.
- Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, B. T., et al. (2008). Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cerebral Cortex*, *18*(8), 1973-1980.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., et al. (2002). Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, *33*(3), 341-355.
- Fischl, B., Salat, D. H., van der Kouwe, A. J. W., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B. T., et al. (2004a). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, *23*, S69-S84.
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999a). Cortical Surface-Based Analysis II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *Neuroimage*, *9*(2), 195-207.
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B. H., & Dale, A. M. (1999b). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, *8*(4), 272-284.
- Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D. H., et al. (2004b). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, *14*(1), 11-22.
- Geuze, E., Westenberg, H. G. M., Heinecke, A., de Kloet, C. S., Goebel, R., & Vermetten, E. (2008). Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. *Neuroimage*, *41*(3), 675-681.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., et al. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, *5*(11), 1242-1247.
- Golier, J. A., Yehuda, R., De Santi, S., Segal, S., Dolan, S., & de Leon, M. J. (2005). Absence of hippocampal volume differences in survivors of the Nazi Holocaust with and without posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *139*(1), 53-64.
- Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., et al. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic,

- combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 40(11), 1091-1099.
- Han, X., & Fischl, B. (2007). Atlas renormalization for improved brain MR image segmentation across scanner platforms. *IEEE transactions on medical imaging*, 26(4), 479-486.
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., et al. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*, 32(1), 180-194.
- Jovicich, J., Czanner, S., Greve, D., Haley, E., van der Kouwe, A., Gollub, R., et al. (2006). Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage*, 30(2), 436-443.
- Kasai, K., Yamasue, H., Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 63(6), 550-556.
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 52(12), 1048-1060.
- Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., et al. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 878.
- Liberzon, I., Abelson, J. L., Flagel, S. B., Raz, J., & Young, E. A. (1999). Neuroendocrine and psychophysiologic responses in PTSD: A symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*, 21(1), 40-50.
- Lindauer, R. J. L., Gersons, B. P. R., van Meijel, E. P. M., Blom, K., Carlier, I. V. E., Vrijlandt, I., et al. (2005). Effects of Brief Eclectic Psychotherapy in patients with posttraumatic stress disorder: Randomized clinical trial. *Journal of traumatic stress*, 18(3), 205-212.
- Metzger, L. J., Carson, M. A., Lasko, N. B., Paulus, L. A., Orr, S. P., Pitman, R. K., et al. (2008). Basal and suppressed salivary cortisol in female Vietnam nurse veterans with and without PTSD. *Psychiatry research*, 161(3), 330-335.
- Morey, R. A., Petty, C. M., Xu, Y., Pannu Hayes, J., Wagner, H. R., Lewis, D. V., et al. (2009). A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *NeuroImage*, 45(3), 855-866.
- Neylan, T. C., Lenoci, M., Rothlind, J., Metzler, T. J., Schuff, N., Du, A. T., et al. (2004). Attention, learning, and memory in posttraumatic stress disorder. *Journal of traumatic stress*, 17(1), 41-46.
- North, C. S., Kawasaki, A., Spitznagel, E. L., & Hong, B. A. (2004). The course of PTSD, major depression, substance abuse, and somatization after a natural disaster. *The Journal of nervous and mental disease*, 192(12), 823.
- Pavic, L., Gregurek, R., Rados, M., Brkljacic, B., Brajkovic, L., Simetin-Pavic, I., et al. (2007). Smaller right hippocampus in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 154(2), 191-198.

- Pavlista, G., Papa, J., & Pavi, L. (2006). Bilateral MR volumetry of the amygdala in chronic PTSD patients. *Collegium antropologicum*, 30(3), 565-568.
- Pederson, C. L., Maurer, S. H., Kaminski, P. L., Zander, K. A., Peters, C. M., Stokes-Crowe, L. A., et al. (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.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., Segal, E., Pitman, R. K., Carson, M. A., McMullin, K., et al. (2003). Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. *Neuroreport*, 14(7), 913-916.
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., et al. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58(5), 695-701.
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., et al. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, 14(7), 721-730.
- Schuff, N., Neylan, T. C., Fox-Bosetti, S., Lenoci, M., Samuelson, K. W., Studholme, C., et al. (2008). Abnormal N-acetylaspartate in hippocampus and anterior cingulate in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 162(2), 147-157.
- Schuff, N., Neylan, T. C., Lenoci, M. A., Du, A. T., Weiss, D. S., Marmar, C. R., et al. (2001). Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50(12), 952-959.
- Schuirman, D. J. (1987). A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 15(6), 657-680.
- Segonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., et al. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22(3), 1060-1075.
- Segonne, F., Pacheco, J., & Fischl, B. (2007). Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(4), 518-529.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22-33.
- Shin, L. M., Shin, P. S., Heckers, S., Krangel, T. S., Macklin, M. L., Orr, S. P., et al. (2004). Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus*, 14(3), 292-300.
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE transactions on Medical Imaging*, 17(1), 87-97.
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G., & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, 27(04), 951-959.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. New York: Thieme.

- Tapia, G., Clarys, D., El-Hage, W., & Insingrini, M. (2007). Les troubles cognitifs dans le Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) : Une revue de la littérature. *L'Année psychologique*, 107(3), 153-187.
- Tolin, D. F., & Foa, E. B. (2006). Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: A quantitative review of 25 years of research. *Psychological Bulletin*, 132(6), 959-992.
- Villarreal, G., Hamilton, D. A., Graham, D. P., Driscoll, I., Qualls, C., Petropoulos, H., et al. (2004). Reduced area of the corpus callosum in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131(3), 227-235.
- Woodward, S. H., Kaloupek, D. G., Streeter, C. C., Kimble, M. O., Reiss, A. L., Eliez, S., et al. (2006a). Hippocampal volume, PTSD, and alcoholism in combat veterans. *American Journal of Psychiatry*, 163(4), 674-681.
- Woodward, S. H., Kaloupek, D. G., Streeter, C. C., Martinez, C., Schaer, M., & Eliez, S. (2006b). Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry*, 59(7), 582-587.
- Yehuda, R., Bierer, L. M., Schmeidler, J., Aferiat, D. H., Breslau, I., & Dolan, S. (2000). Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1252-1259.
- Yehuda, R., Halligan, S. L., & Bierer, L. M. (2001). Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. *Journal of psychiatric research*, 35(5), 261-270.
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Nussbaum, G., Wahby, V., Giller Jr, E., & Mason, J. W. (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 178(6), 366.
- Yeo, B. T. T., Sabuncu, M. R., Desikan, R., Fischl, B., & Golland, P. (2008). Effects of Registration Regularization and Atlas Sharpness on Segmentation Accuracy. *Medical image analysis*, 12(5), 603-615.

Table 1. Group characteristics.

	PTSD	Controls	t-test	p
N	17	17	--	--
Age, years \pm SD	24.9 \pm 4.8	24.7 \pm 4.6	0.09	0.93
Years of education, years \pm SD	13.7 \pm 2.8	13.8 \pm 2.6	0.12	0.91
DES, Score \pm SD	26.8 \pm 12.9	4.9 \pm 7.0	5.86	0.001
SSRIs (n=5), duration in days \pm SD	18.4 \pm 34.1	0		
PTSD				
Time since sexual abuse, years \pm SD	10.7 \pm 4.7	--		
CAPS, total score \pm SD	73.4 \pm 20.4	--		
CAPS, intrusion cluster \pm SD	22.4 \pm 7.2	--		
CAPS, avoidance cluster \pm SD	30.2 \pm 9.7	--		
CAPS, hyperarousal cluster \pm SD	20.8 \pm 7.2	--		
MINI 5.0				
MDD, current episode	8	0		
Suicidal risk, last month	11	0		
Agoraphobia, current episode	5	0		
Addiction, last 12 months	1	0		
Other comorbidities	--	--	--	--

CAPS: Clinician Administered PTSD Scale; DES: Dissociative Experiences Scale; GAD: Generalized Anxiety Disorder; MDD: Major Depressive Disorder; OCD: Obsessive Compulsive Disorder; PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder; SD: Standard Deviation

Table 2. Volume-based Comparison of grey matter structures (in mm³, means ± SD) in matched women with and without PTSD.

Structure	Side	PTSD (17)	Controls (17)	F(1,32)	t(32)	p
Hippocampus	Left	3702 ± 356	3621 ± 281	0.167	0.736	0.467
	Right	3890 ± 378	3783 ± 319		0.893	0.378
Amygdala	Left	1416 ± 164	1324 ± 141	4.899	1.755	0.089
	Right	1385 ± 174	1394 ± 169		-1.153	0.880
Accubens	Left	666 ± 105	657 ± 114	0.966	0.238	0.813
	Right	573 ± 81	593 ± 83		-0.708	0.484
Caudate	Left	3410 ± 534	3322 ± 495	14.247	0.497	0.622
	Right	3623 ± 507	3296 ± 567		1.775	0.085
Putamen	Left	5189 ± 517	5303 ± 485	0.314	-0.665	0.511
	Right	4937 ± 571	5095 ± 456		-0.891	0.380
Pallidum	Left	1615 ± 157	1584 ± 213	1.019	0.479	0.635
	Right	1669 ± 164	1590 ± 153		1.456	0.155
Thalamus	Left	6606 ± 704	6432 ± 651	1.209	0.748	0.460
	Right	6538 ± 763	6232 ± 553		1.342	0.189
Ventral diencephalon	Left	3580 ± 295	3580 ± 358	1.174	0.002	0.999
	Right	3709 ± 348	3658 ± 334		0.436	0.666

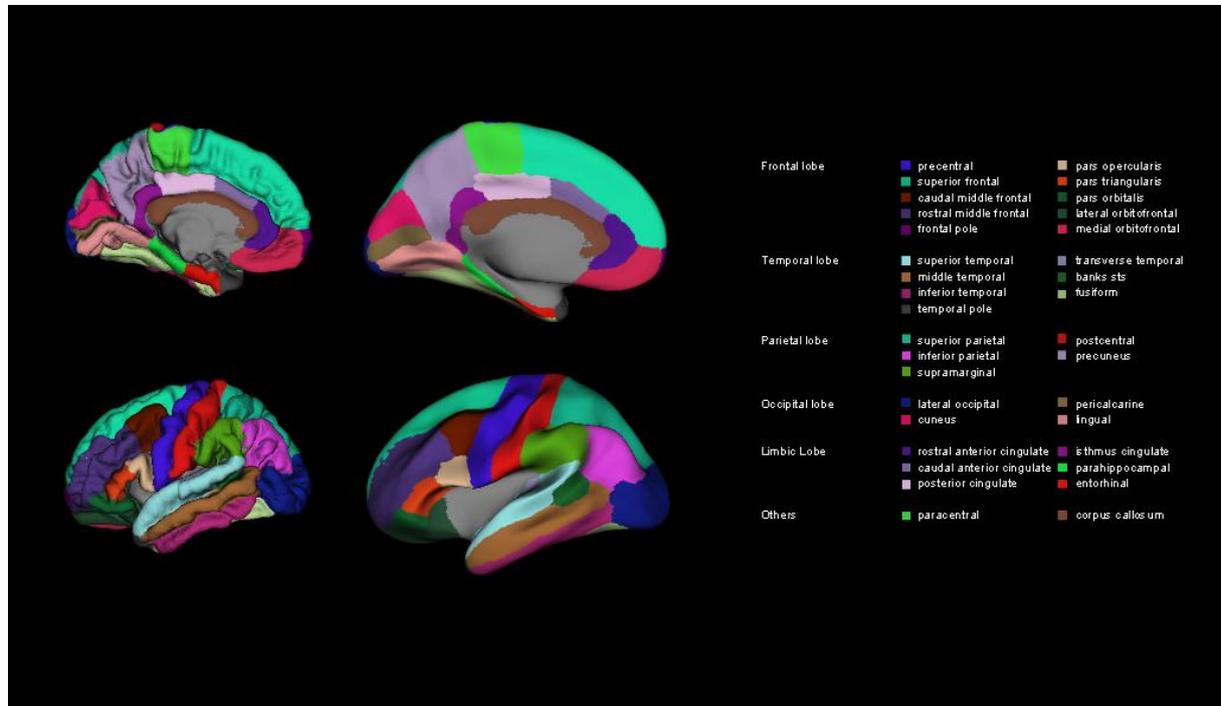
Table 3. Comparison of corpus callosum (CC) total and partial volumes (in mm³, means ± SD) in matched women with and without PTSD.

Corpus callosum volumes	PTSD (17)	Controls (17)	t(32)	p
Total volume	3135 ± 490	3040 ± 423	0,602	0,552
Posterior CC	885 ± 147	866 ± 170	0,346	0,731
Mid-Posterior CC	441 ± 104	418 ± 82	0,730	0,471
Central CC	457 ± 92	454 ± 72	0,100	0,921
Mid-anterior CC	470 ± 108	439 ± 63	1,032	0,310
Anterior CC	881 ± 109	863 ± 112	0,478	0,636

Table 4. ROI-driven cortical thickness (in mm, means \pm SD) comparisons in matched women with (n=17) and without PTSD (n=17).

Structures	Left hemisphere				Right hemisphere			
	PTSD	Controls	t(32)	p	PTSD	Controls	t(32)	p
Precentral gyrus	2.42±0.06	2.53±0.14	-1.76	0.09	2.37±0.17	2.46±0.12	-1.91	0.06
Superior frontal gyrus	2.60±0.13	2.67±0.15	-1.28	0.21	2.58±0.16	2.65±0.12	-1.55	0.13
Caudal division of middle frontal gyrus	2.50±0.11	2.58±0.14	-1.64	0.11	2.42±0.18	2.52±0.19	-1.62	0.11
Rostral middle frontal gyrus	2.27±0.21	2.34±0.16	-1.37	0.18	2.22±0.18	2.29±0.16	-1.27	0.21
Frontal pole	2.81±0.49	2.88±0.25	-0.84	0.40	2.78±0.27	2.83±0.20	-0.69	0.49
Pars opercularis	2.49±0.21	2.52±0.16	-0.49	0.63	2.41±0.17	2.49±0.17	-1.29	0.21
Pars triangularis	2.39±0.16	2.40±0.17	-0.05	0.96	2.36±0.17	2.44±0.15	-1.45	0.16
Pars orbitalis	2.68±0.83	2.68±0.19	0.07	0.95	2.58±0.17	2.60±0.27	-0.21	0.83
Lateral division of orbitofrontal gyrus	2.49±0.22	2.54±0.18	-0.97	0.34	2.49±0.17	2.57±0.19	-1.26	0.22
Medial division of orbitofrontal gyrus	2.25±0.13	2.34±0.19	-1.30	0.20	2.23±0.22	2.35±0.24	-1.54	0.13
Superior temporal gyrus	2.71±0.84	2.67±0.15	0.73	0.47	2.62±0.17	2.63±0.17	-0.20	0.84
Middle temporal gyrus	2.80±0.33	2.90±0.21	-1.44	0.16	2.77±0.18	2.83±0.18	-0.10	0.33
Inferior temporal gyrus	2.61±0.14	2.66±0.16	-0.77	0.45	2.52±0.16	2.63±0.26	-1.49	0.14
Temporal pole	3.28±0.19	3.40±0.28	-1.32	0.19	3.25±0.39	3.43±0.35	-1.33	0.19
Transverse temporal cortex	2.33±0.23	2.25±0.20	0.99	0.33	2.32±0.21	2.42±0.23	-1.22	0.23
Banks of superior temporal sulcus	2.40±0.41	2.42±0.16	-0.38	0.71	2.45±0.19	2.50±0.16	-0.84	0.41
Fusiform gyrus	2.34±0.24	2.44±0.17	-1.44	0.16	2.34±0.20	2.40±0.12	-1.19	0.24
Superior parietal cortex	2.14±0.12	2.19±0.16	-0.90	0.37	2.13±0.16	2.21±0.12	-1.60	0.12
Inferior parietal cortex	2.43±0.43	2.47±0.19	-0.63	0.53	2.45±0.19	2.50±0.16	-0.80	0.43
Supramarginal gyrus	2.53±0.50	2.57±0.13	-0.88	0.39	2.49±0.18	2.53±0.16	-0.68	0.50
Postcentral gyrus	2.11±0.79	2.12±0.13	-0.24	0.81	2.05±0.15	2.06±0.14	-0.27	0.79
Precuneus	2.22±0.44	2.26±0.13	-0.89	0.38	2.22±0.17	2.25±0.10	-0.78	0.44
Lateral Occipital cortex	2.12±0.36	2.12±0.12	-0.05	0.96	2.15±0.16	2.19±0.13	-0.93	0.36
Cuneus	1.87±0.46	1.88±0.11	-0.30	0.77	1.88±0.15	1.84±0.14	0.74	0.46
Pericalcarine cortex	1.67±0.82	1.68±0.12	-0.25	0.80	1.67±0.17	1.68±0.12	-0.22	0.82
Lingual gyrus	1.91±0.43	1.96±0.09	-1.28	0.21	1.96±0.13	1.99±0.11	-0.79	0.43
Rostral anterior division of cingulate cortex	2.51±0.33	2.55±0.28	-0.39	0.70	2.39±0.27	2.48±0.29	-0.99	0.33
Caudal anterior division of cingulate cortex	2.34±0.89	2.36±0.39	-0.20	0.84	2.46±0.30	2.45±0.19	0.14	0.89
Posterior division of cingulate cortex	2.39±0.17	2.48±0.15	-1.67	0.10	2.44±0.12	2.52±0.20	-1.39	0.17
Isthmus division of cingulate cortex	2.48±0.54	2.56±0.18	-1.10	0.28	2.45±0.18	2.49±0.25	-0.62	0.54
Parahippocampal gyrus	2.40±0.47	2.47±0.34	-0.59	0.56	2.37±0.30	2.44±0.24	-0.73	0.47
Entorhinal cortex	2.97±0.17	3.14±0.33	-1.51	0.14	3.13±0.48	2.93±0.34	1.39	0.17
Paracentral lobule	2.22±0.50	2.29±0.14	-1.38	0.18	2.21±0.15	2.25±0.12	-0.69	0.50

Figure 1. Cortical segmentation.



Chapitre 2 : corrélats cérébraux de la mémoire de travail

1. Corrélats fonctionnels de la mémoire de travail traumatique dans le PTSD

1.1.Principaux objectifs, méthode et résultats

Introduction

Le PTSD est associé à une altération des processus cognitifs et émotionnels, qui se manifeste particulièrement par un biais attentionnel concernant les éléments de l'environnement évoquant l'évènement traumatique (Weber, 2008) susceptible d'interférer avec les traitements cognitifs concomitants (Pineles et al., 2009). Les corrélats cérébraux de cet effet dit traumatique du type de matériel ont été particulièrement étudiés par le biais de protocoles de provocation de symptômes, indiquant principalement une hypoactivation médiofrontale antérieure et une hyperactivation du complexe amygdalien (voir pour revue Bremner, 2007; Francati, Vermetten, & Bremner, 2007; Liberzon & Sripada, 2008). Ces résultats pourraient indiquer un déficit de contrôle inhibitif frontal sur l'amygdale comme une inhibition des processus médiofrontaux par celle-ci (Koenigs & Grafman, 2009).

Un grand nombre d'altérations du traitement cognitif ont également été liées au trouble, touchant principalement les capacités attentionnelles et de mémoire verbale (Samuelson et al., 2006; Brewin et al., 2007; Johnsen & Asbjørnsen, 2008) et plus particulièrement la mémoire de travail (Vasterling et al., 2002; Koso & Hansen, 2006). Les études en neuroimagerie de la mémoire de travail dans le PTSD ont suggéré l'implication d'un dysfonctionnement frontal et pariétal dans les déficits observés sur du matériel non-lié au traumatisme subi (Clark et al., 2003; Moores et al., 2008). De plus, elles ont révélé l'existence d'une altération de la connectivité fonctionnelle frontopariétale (Shaw et al., 2002; Shaw et al., 2009), se traduisant chez les patients par un défaut de différenciation entre réseaux impliqués dans la maintenance et la mise à jour des informations.

Cependant, les interactions entre mémoire de travail et traitement du matériel traumatique n'ont été évaluées à ce jour que par une seule étude de neuroimagerie, qui a mis en évidence une suractivation de l'amygdale, des zones frontales ventrolatérales et du gyrus fusiforme chez les patients lors de la présentation de distracteurs à caractère traumatique (Morey et al., 2009a). Nous proposons en conséquence dans cet article les résultats de la première étude concernant les corrélats cérébraux fonctionnels du traitement direct en mémoire de travail d'éléments à caractère traumatique dans une population souffrant de PTSD.

Méthode

17 patientes souffrant d'un PTSD suite à un ou plusieurs abus sexuels et 17 témoins appariés en genre, âge et niveau d'études sans contre-indication à l'examen IRM, de trouble neurologique ni de différence morphométrique globale (voir chapitre 2, article 2) ont été recrutées conformément aux dispositions de la déclaration d'Helsinki et aux directives du Comité de Protection des Personnes Tours Centre Ouest-1 (CCPPRB 2005-04) afin de participer à une expérience d'IRM fonctionnelle.

Au cours de celle-ci, trois séquences d'acquisition BOLD de 4 min 45 sec étaient réalisées, pendant lesquelles les participants devaient réaliser quatre tâches (comparaison et 3-back avec du matériel neutre et à caractère traumatique, en ordre contrebalancé d'une séquence à l'autre). Ces tâches ont été entrecoupées d'une tâche de référence de lecture silencieuse de mots neutres (tâche contrôle). Lors de la tâche de comparaison, les participantes devaient déterminer à partir d'une paire de mots si ceux-ci étaient identiques ou différents, et lors de la tâche de 3-back, si un mot affiché était identique ou différent de celui vu 3 essais auparavant. La liste des mots neutres était constituée de noms communs désignant des objets quotidiens et la liste de mots traumatiques de noms communs récurrents dans le discours traumatique des patientes au cours d'entretiens cliniques préalables (voir Annexe 9).

Les images ont été réalisées à l'aide de séquences T2* EPI BOLD (TE : 60ms ; TR : 3000 ms ; bascule : 90° ; FOV : 240 mm ; 23 coupes ; matrice 64²) réalisées avec un imageur 1.5 T (Siemens SignaLX). Celles-ci ont été analysées à l'aide des packages logiciels Freesurfer et FS-FAST (version 4.05, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Les étapes de prétraitement comprenaient une correction des mouvements et du niveau d'intensité, un lissage gaussien tridimensionnel (10 mm FWHM) et une coregistration spatiale à 6 degrés de liberté sur les images anatomiques (voir chapitre 2, article 2). Pour chaque régresseur d'intérêt,

la réponse hémodynamique a été modélisée à l'aide d'une fonction gamma (délai 2,25 s, dispersion 1,25 s), puis intégrée avec les régresseurs de dérivées temporelles (linéaire, exponentielle et quadratique) et de mouvements résiduels dans un modèle d'analyse linéaire (GLM) permettant de générer les paramètres intra-individuels pour chaque voxel. Les analyses de second niveau ont été effectuées sur la base de tests paramétriques (test t) au cours d'une analyse pondérée en effet aléatoire (WRFX), dans laquelle chaque groupe de données était pondéré par l'inverse de son bruit. Enfin, les cartes d'activation résultantes ont été seuillées à $p < 0,005$ et corrigées pour comparaisons multiples en fonction de l'étendue spatiale d'activation ($p < 0,05$). Les données de deux participantes (une par groupe) ont été exclues de l'analyse en raison de mouvements excessifs et de problèmes techniques rencontrés lors de l'acquisition.

Résultats

Pour l'ensemble des tâches, les items traumatiques ont suscité des réponses moins précises et plus lentes que les items neutres. Les patientes ont répondu avec une précision et une rapidité moindre que les sujets contrôles lors de la tâche de comparaison, alors que leurs scores ne différaient pas significativement pour la tâche de 3-back. Enfin, une interaction entre groupe expérimental et type de matériel a été trouvée pour la tâche de mémoire de travail, indiquant un ralentissement des réponses pour le matériel traumatique dans le groupe contrôle, mais pas dans le groupe PTSD.

Dans les deux groupes, la tâche de comparaison était principalement liée à une activation des régions pariéto-occipitales, tandis que la tâche de mémoire de travail a été liée à de larges activations frontales dorsolatérales et intrapariétales. Un effet du matériel traumatique a été mis en évidence pour l'ensemble des participantes au niveau du gyrus frontal supérieur gauche pour la tâche de mémoire de travail et au niveau occipital pour la tâche de comparaison. Ce dernier était accompagné, dans le groupe PTSD, d'une suractivation au niveau des gyri frontaux supérieur et inférieur gauche.

Enfin, les comparaisons inter-groupes ont révélé une moindre activation du précunéus et du gyrus cingulaire postérieur chez les patientes dans les tâches de mémoire de travail, et du précunéus, gyrus cingulaire postérieur et gyrus frontal supérieur pour la tâche de comparaison effectuée avec du matériel verbal neutre. Un effet médiopariétal similaire a été trouvé pour le contraste de comparaison de mots à caractère traumatique, mais n'a pas subsisté après correction pour comparaisons multiples.

Discussion et conclusion

Cette étude n'a pas mis en évidence de suractivation amygdalienne, ni d'hypoactivation médiofrontale ventrale lors de la présentation d'items évoquant le traumatisme vécu chez des patientes souffrant de PTSD. Cependant, nos résultats indiquent une suractivation des aires frontales ventrolatérale gauche dans la condition attentionnelle, et antérodorsale gauche dans la condition de mémoire de travail chez les patientes mises en présence de matériel traumatique.

L'hyperactivation du gyrus frontal supérieur gauche a été associée avec la régulation émotionnelle chez les sujets sains (Mak, Hu, Zhang, Xiao, & Lee, 2009), alors qu'elle accompagne la récupération de matériel émotionnel sans suractivation amygdalienne chez des patientes victimes d'abus sexuels (Bremner et al., 2003). De plus, l'usage d'une tâche cognitive contraignante lors du traitement de matériel émotionnel négatif permet de réduire l'activation amygdalienne (Van Dillen, Heslenfeld, & Koole, 2009). Ce résultat pourrait en conséquence être lié à un processus adaptatif visant à pallier, chez les patientes, la forte réaction émotionnelle engendrée par le traitement en mémoire de travail des éléments rappelant l'évènement traumatique. Cette interprétation est compatible avec l'absence de ralentissement du traitement cognitif observée chez les patientes dans cette condition.

Les analyses effectuées ont également mis en évidence une déactivation des zones médiopariétales chez les patientes dans l'ensemble des conditions explorées, bien que celle-ci n'ait pas atteint le seuil de significativité choisi en condition de mémoire de travail traumatique. Des études récentes soulignent le rôle cette zone dans le PTSD, dont le profil d'activation permet de prédire l'apparition des symptômes dans un groupe de sujets récemment traumatisés (Lanius, Bluhm, Coupland, Henadoren, Rowe et al., 2010) et dont l'altération de la connectivité fonctionnelle accompagne le trouble (Bluhm, Williamson, Osuch, Frewen, Stevens et al., 2009). Ces régions sont également bien connues pour être au centre d'un « réseau par défaut », activé au repos ou lors d'activités mentales introspectives et désactivé lors de l'attribution attentionnelle à des tâches cognitives. Parmi celles-ci, la mémoire de travail a été particulièrement associée à une déactivation de cette zone corrélée à la difficulté ou au degré de réussite de la tâche. Ces observations laissent supposer une allocation attentionnelle plus importante chez les patientes, potentiellement afin de minorer les effets délétères du PTSD sur les processus de mémoire de travail verbale.

D'une façon générale, les résultats obtenus laissent donc supposer l'existence, chez les patientes souffrant de PTSD, de processus compensatoires permettant de minimiser l'impact émotionnel des symptômes de reviviscence sur des tâches cognitives portant sur des informations liées au vécu traumatique, par la suractivation de structures frontales dorsales et un recrutement plus important de structures impliquées dans l'allocation de ressources attentionnelles, qui pourrait également sous-tendre une partie des symptômes d'hypervigilance.

1.2.Article 3

Landré, L., Destrieux, C., Andersson, F., Barantin, L., Quidé, Y., Tapia, G., Jaafari, N., Belzung, C., Gaillard, P., Isingrini, M., & El Hage, W. (en preparation). Neural correlates of working memory processing of traumatic information in a female sample of sexual abused post-traumatic disorder patients.

**Neural correlates of working memory processing of traumatic information
in a female sample of sexual abused post-traumatic disorder patients**

Lionel Landré ^{a, b}, Christophe Destrieux ^{b, c, d}, Frédéric Andersson ^d, Laurent Barantin

^{c, d}, Yann Quidé ^d, Géraldine Tapia ^a, Nematollah Jaafari ^e, Catherine Belzung ^{b, d},

Philippe Gaillard ^{b, c, d}, Michel Isingrini ^{a, b}, Wissam El-Hage ^{b, c, d, *}

^a UMR CNRS 6234 CeRCA

^b Université François Rabelais de Tours, France

^c CHRU de Tours, France

^d INSERM U930 ERL CNRS 3106 & IFR135

^e CIC INSERM U802, Université de Poitiers, France

* Corresponding author: el-hage@med.univ-tours.fr, Tel +33247478043, Fax +33247478402

ABSTRACT

PTSD is both associated with working memory deficits and a strong attentional bias towards trauma-related material. Previous studies have separately demonstrated frontal and parietal dysfunctions during the performance of working memory tasks, and medial frontal as well as amygdala functional alterations during the processing of trauma-related material in PTSD. We here propose the results of the first fMRI study investigating the effects of trauma-related items processing in working memory.

We conducted fMRI scans during a 3-back and an identity task on both neutral and trauma-related words in a sample of 17 female sexual abused patients suffering from PTSD as compared to healthy, non-exposed pair-matched controls.

No behavioral working memory deficit was found for the PTSD group using neutral or trauma-related material. However, patients were found to recruit to a higher extent than controls left dorsolateral frontal sites associated with emotional regulation during the processing of trauma-related material in both tasks. Additionally, posterior parietal midline regions deactivation associated with attentional and cognitive load effects were found to be more pronounced in patients for both tasks.

These results confirm frontal-parietal dysfunctions in PTSD and further raise the possibility of a compensatory nature of these functional variations with regard to re-experiencing symptoms and global attentional deficits during cognitively challenging tasks.

INTRODUCTION

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is an anxiety psychiatric condition characterized by specific behavioral symptoms of re-experiencing, avoidance and increased arousal that occurs consecutively to acute psychological trauma exposure (DSM-IV-TR ; APA, 2000). Consistent with its symptomatology, PTSD is associated with altered processing of emotional material, with a strong attentional bias towards trauma-related information (Weber, 2008), which is both likely to facilitate stimulus detection (Pineles, Shipherd, Welch, & Yovel, 2007) and to interfere with concomitant cognitive processing (Pineles, Shipherd, Mostoufi, Abramovitz, & Yovel, 2009). Brain correlates of such traumatic material effect have been extensively studied in PTSD through symptoms provocation protocols, mostly indicating medial frontal hypoactivation and amygdala hyperactivation (for reviews, see Bremner, 2007; Francati, Vermetten, & Bremner, 2007; Liberzon & Sripada, 2008). These regions additionally display a negative correlation between each other in patients perceiving aversive stimuli (Shin, Wright, Cannistraro, Wedig, McMullin et al., 2005). As far as frontal medial wall is implied in cognitive and emotional regulation, and amygdala in acute stress response, these results may support a lack of frontal inhibitory control on amygdala, as well as disruption of medial frontal processes due to amygdala overactivation, but these interpretations are still subject to debate (Koenigs & Grafman, 2009).

Asides from trauma processing specificities, a wide range of global cognitive impairments have been related to PTSD state, with predominant attention and verbal memory deficits (Samuelson, Neylan, Metzler, Lenoci, Rothlind et al., 2006; Brewin, Kleiner, Vasterling, & Field, 2007; Johnsen & Asbjørnsen, 2008; Weber, 2008). Of these, working memory has been found to be particularly affected (Vasterling, Duke, Brailey, Constans, Allain et al., 2002; Koso & Hansen, 2006).

Neuroimaging studies have suggested frontal and parietal dysfunction as a source for working memory alterations in PTSD, with an under-recruitment of dorsolateral frontal (Clark, McFarlane, Morris, Weber, Sonkilla et al., 2003; Moores, Clark, McFarlane, Brown, Puce et al., 2008) and posterior parietal sites (Moores et al., 2008), which are both classically associated with this task in

healthy participants (Wager & Smith, 2003; Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005). Moreover, frontal-parietal connectivity appears to be altered when patients perform working memory tasks (Shaw, Strother, McFarlane, Morris, Anderson et al., 2002; Shaw, Moores, Clark, McFarlane, Strother et al., 2009) with a lack of differentiation between the networks implied in the maintenance and the updating of information in patients.

While the effects of PTSD on working memory and trauma-related material processing have been separately evaluated, little is known about traumatic memories effect on working memory processes. This point may be particularly relevant to pathology, as far as short-term traumatic memories maintenance and manipulation could explain an important part of the behavioral and cognitive symptoms of PTSD. To our knowledge, only one study (Morey, Dolcos, Petty, Cooper, Hayes et al., 2009) has investigated the effect of trauma-related material in a working memory neuroimaging design, demonstrating an increased activation of amygdala, ventrolateral prefrontal cortex and fusiform gyrus in PTSD when presented reminders of the trauma. Importantly, in this study trauma-related items were used as distractors, while task-relevant material was neutral. As a consequence, these results do not provide direct information on the neural correlates of the cognitive manipulation of traumatic material in working memory.

We therefore propose to investigate the direct effect of trauma-related material on an N-back verbal working memory task in female patients suffering from abuse-related PTSD as compared to healthy, pair-matched controls. Considering the attentional biases noted in PTSD that could influence this task, a separate attentional task will also be evaluated with neutral and traumatic material.

METHOD

Subjects

Seventeen women aged 18 to 40 years with sexual abuse-related chronic PTSD were recruited from the University Hospital. Seventeen controls, pair matched for gender, age and educational level (less than one year difference), and with no history of sexual abuse, were

recruited from the general population through local advertisement. Participants of both groups presented no history of head injury, illicit substance abuse, claustrophobia, current use of psychotropic medication for more than 21 days, medical disorders affecting brain function, nor MRI exclusion criteria. Moreover, the structural data from the same sample demonstrated no brain morphological differences between them that could explain functional variations in this sample (Landré, Destrieux, Baudry, Barantin, Cottier et al., 2010). PTSD symptomatology, dissociative dimension and psychiatric comorbidities were evaluated by a trained psychiatrist (WEH) using respectively the Clinical Administered PTSD Scale (CAPS ; Blake, Weathers, Nagy, Kaloupek, Gusman et al., 1995), the Dissociative Experiences Scale (DES ; Darves-Bornoz, Degiovanni, & Gaillard, 1999) and the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI 5.0.0 ; Sheehan, Lecrubier, Sheehan, Amorim, Janavs et al., 1998; Duburcq, Blin, Charpak, Blachier, Allicar et al., 1999). Participants were given full details about the experimental protocol and gave their written informed consent before the beginning of the experiments. This study conforms to the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and was approved by the local Ethical Committee (CCPPRB 2005-04). This project was registered on ClinicalTrials.gov (NCT00288314), and supervised by a clinical investigations Monitoring Committee (INSERM CIC 202). All participants received monetary compensation for time and efforts spent completing the study.

Imaging protocol

Scanning was performed on a 1.5-T Signa LX General Electric scanner (GE, Milwaukee, WI, USA). Subjects laid on dorsal decubitus in the scanner, holding a response device in each hand, and had their head secured with foam cushions and a forehead strap to minimize head motion. Structural images were acquired, using a whole head T1 weighted, continuous sagittal tridimensional spoiled gradient recall (3D SPGR) sequence (TR= 5 ms; TR= 25 ms; flip angle

= 10°; FOV = 240 mm, 124 slices; in-plane resolution = 0.9375 mm²). Functional images were acquired using a single-shot Echo Planar Imaging (EPI) sequence sensitive to BOLD contrast (TR= 3 s; TE= 60 ms; flip angle = 90°). The blocked-task paradigm consisted in 3 functional runs of 95 whole-brain acquisitions (25 contiguous slices, 5 mm thickness, 3.75x3.75 mm in-plane resolution, FOV = 240 mm). The first 5 EPI volumes were discarded from analysis to allow stabilization of longitudinal magnetization.

Experimental procedure

The paradigm was explained to the subjects prior to scanning. Participants underwent three consecutive fMRI scans, each 4 minutes 45 seconds in length. Each experimental run consisted of four activation blocks (identity and 3-back with neutral and trauma-related material, counterbalanced across runs) interspersed with three baseline blocks. During identity task, participants were presented fifteen pairs of words for two seconds each, and were instructed to determine whether words were identical or different on each trial. For the 3-back task, participants were presented ten words for three seconds each (after presentation of three “loading” words), and had to determine whether the item was identical to the one from three trials earlier. Baseline blocs consisted of covert reading of fifteen words, paced at two seconds per word. Verbal material consisted of frequent nouns from 4 to 8 letters. Trauma-related material was selected from recurrent words in patients’ scripts (such as “violence”, “anguish”...). Participants were instructed to press left or right hand buttons to provide their response during activation blocs and both buttons during baseline trials.

Data analysis

Functional data were analyzed using Freesurfer and FS-FAST software packages (version 4.05, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). fMRI data were motion-corrected using AFNI (Cox, 1996),

then the voxel intensities were rescaled such that the in-brain grand mean matches 1000 in all subjects and images were spatially smoothed using a 3-D Gaussian filter with a full-width half-max (FWHM) of 10 mm. Finally, individual functional volumes were co-registered with corresponding anatomical (T1-weighted) volumes using six degrees of freedom transformation.

The hemodynamic response (HDR) was modeled as a gamma function with a delay of 2.25 seconds and a dispersion of 1.25 seconds. Movement parameters from realignment corrections and linear drift in the BOLD signal were removed by estimating this component with the amplitude of the HDR. A General Linear Model (GLM) analysis was performed for each voxel to determine which ones demonstrated significant paradigm-related changes of HDR amplitude. Each participant's data were registered to FreeSurfer's average template brain in MNI305 space. Statistical parametric maps were generated from linear contrasts between the different conditions in each participant.

A second stage weighted random-effect analysis was then performed, in which datasets were weighted by the inverse of their noise. Analyses were performed using one-sample (control group and PTSD patients) and two-sample (between groups) *t*-tests on contrast images obtained in each subject for each comparison of interest. Contrasts of interest were performed across the whole brain using standard unilateral threshold criteria of significant activation at a voxel-wise level of $p < .005$ and a cluster-wise correction for multiple comparisons at $p < .05$ (Worsley, Marrett, Neelin, Vandal, Friston et al., 1996). For clusters coordinates reporting of single task effects (identity and 3-back tasks versus baseline), results were extra-thresholded ($p < 10^{-5}$ uncorrected) to obtain sub-clusters. In order to report activation peaks, MNI coordinates were transformed into Talairach coordinates (Brett, Christoff, Cusack, & Lancaster, 2001). Two participants were excluded from functional analyses (one from each group), due to excessive motion during scanning (> 3 mm) and technical issues resulting in low signal-to-noise ratio.

RESULTS

Behavioral results

Distinct ANOVAs were conducted on hits and reaction times in each task, with group as independent factor and material type (neutral, trauma-related) as repeated measure.

For the identity task, PTSD group performed less accurately [$F(1,32) = 5.1; p < .05$] and had a tendency to respond slower [$F(1,32) = 3.2; p < .10$] than controls. Trauma-related items were overall answered less accurately [$F(1,32) = 4.9; p < .05$] and slower [$F(1,32) = 48.5; p < .001$] though no interaction between group and material was found.

For the 3-back task, no overall group effect was found on accuracy nor reaction time. As for the identity task, trauma-related items were answered less accurately [$F(1,32) = 9.9; p < .01$] and slower [$F(1,32) = 14.0; p < .001$]. A trend towards a group \times material interaction was found on reaction time, with significant slowing of reaction time in controls for traumatic material [$t(16) = 3.5; p < .01$] but not in the PTSD group.

- Please insert Table 1 here -

FMRI results

Within-groups comparisons

Identity task with neutral material elicited large bilateral activations in controls, mostly localized in posterior parts of the brain, with consistent activations of the parietal lobules extending to the transverse superior and middle occipital gyrus and to inferior posterior parts of temporal hemisphere. Frontal activations appeared bilaterally in the supplementary motor areas (SMA), premotor cortices, middle gyri and insulae. A similar pattern of activation was found in the PTSD group (see Table 1).

Traumatic material effect on this task was associated with increased occipital and cerebellar activations in both groups (see Table 2). PTSD additionally demonstrated an important

overactivation of left pars orbitalis (BA47) and left superior frontal gyrus, which was absent in controls.

As expected, neutral working memory activity was characterized by large, bilateral activations of dorsolateral (middle frontal gyri) and dorsomedial frontal areas (SMA), intraparietal sulcus, posterior inferior temporal lobes and cerebellum in both groups. Traumatic material effect was found again for this task, with an increased activation of left superior frontal gyrus in PTSD. Though this pattern was noticeable for controls, it did not survive the clusterwise threshold.

- Please insert Table 2 and Figure 1 about here -

Between-group comparisons

Analyses revealed a significant negative group effect on the precuneus and posterior cingulate in neutral identity and 3-back tasks, as well as in identity task using traumatic words. Though this effect was noticeable on traumatic 3-back contrast, it did not survive the clusterwise threshold. An additional left superior frontal deactivation cluster was found for neutral identity task (Table 3).

No interaction between groups and material was found using our threshold. However, when restricting analyses to frontal and mediotemporal sites with no clusterwise correction, we found a deactivated cluster in the dorsal anterior cingulate for identity task and in the left posterior inferior frontal gyrus (BA 44) for the 3-back task, which tended to be more activated by trauma-related material in controls but less in the PTSD group.

- Please insert Table 3 and Figure 2 about here -

DISCUSSION

This study is the first to our knowledge to investigate the effects of trauma-related material manipulation in working memory. We found that PTSD was associated with decreased BOLD

effect on posterior cingulate / precuneus as compared to controls for neutral attentional and memory tasks, as well as trauma-related attentional task. The same pattern was found for the trauma-related working memory condition but did not survive the cluster-wise threshold nor appeared to differ significantly from the corresponding non-traumatic contrast, pointing out potential type II error. We therefore choose to discuss this first result as being primarily associated with the cognitive tasks rather than the traumatic status of the material. These areas are also well-known to be central structures of a default mode network (Laird, Eickhoff, Li, Robin, Glahn et al., 2009), which is activated at rest or during self-centered cognitive processes, and deactivates with high, external cognitive demands (Johnson, Baxter, Wilder, Pipe, Heiserman et al., 2002). Precuneal deactivation has been found to covary with cognitive demands in both attentional and working memory tasks (Tomasi, Ernst, Caparelli, & Chang, 2006) and to be correlated with working memory accuracy (Esposito, Aragri, Latorre, Popolizio, Scarabino et al., 2009). More particularly, recent evidence suggests a “pivotal” role for precuneus in working memory (Fransson & Marrelec, 2008) that could be explained by the associated attentional processes (Bledowski, Rahm, & Rowe, 2009). Due to the strong relationship between precuneal deactivation and cognitive performance, our results could indicate an increased cognitive effort in patients to compensate for pathological brain dysfunction. Interestingly, the functional connectivity of this region has been previously found to be altered in PTSD (Bluhm, Williamson, Osuch, Frewen, Stevens et al., 2009) and to predict subsequent PTSD symptoms development in recently acutely traumatized subjects (Lanius, Bluhm, Coupland, Henadoren, Rowe et al., 2010). However, previous studies using a similar paradigm with non-traumatic material did not report medial parietal decreases in patients when performing working memory tasks (Shaw et al., 2002; Clark et al., 2003; Moores et al., 2008; Shaw et al., 2009). This discrepancy with our results may be related to the fact that these latter used a 1-back task, in which participants only had to maintain the last item in memory, whereas in our study participants had to maintain and constantly update the three last items perceived. Thus, the previous absence of evidence of parietal midline deactivation may be explained by a lesser amount of default-mode

network mobilization during low cognitive demands, resulting in the inadequacy of compensatory processes or subthreshold variations in these regions.

In the present study, trauma-related material elicited increased frontal activations in PTSD, but not in controls, with an overactivation of ventrolateral prefrontal cortex in the identity task, and larger activity in dorsolateral and medial parts of prefrontal cortex in both identity and working memory tasks. Rather unexpectedly, no medial frontal decrease or amygdala increase in activation were found, which may be related to type II errors, but also to cognitive load effects on emotional limbic activation. A recent study has associated left superior frontal recruitment with emotional regulation of both positive and negative feelings (Mak, Hu, Zhang, Xiao, & Lee, 2009). This overactivation in patients may therefore indicate an adaptative process of coping with increased emotional arousal, as compared to non-exposed controls. Accordingly, left superior frontal gyrus has also been found to be overactivated by female sexually abused PTSD patients during retrieval of emotional as compared to non-emotional items, with no amygdala activity increases (Bremner, Vythilingam, Vermetten, Southwick, McGlashan et al., 2003). Moreover, van Dillen, Heslenfeld, & Koole (2009) have demonstrated less amygdala activation due to trauma-related material when a cognitive task was used, potentially indicating a down-regulation of dorsal “cognitive” activations on ventral “emotional” structures. Increased activations of left dorsal frontal areas on both trauma-related contrasts during cognitive demanding tasks, along with the absence of trauma-related performance decreases in PTSD are broadly consistent with these results, pointing out potential compensatory processes in trauma-related cognition. However, our study does not provide direct evidence for this claim, and further work should include various levels of cognitive load in order to both characterize the specific role of this higher recruitment of frontal regions and the more pronounced deactivation of midline parietal sites in patients.

Considering that our control group consisted in healthy participants with no particular traumatic exposure, our study additionally does not allow distinguishing between PTSD-proper and traumatic exposure effects. Working memory alterations have been found in psychiatric inpatients with

traumatic history as compared to patients without such history (El-Hage, Gaillard, Isingrini, & Belzung, 2006), though in the present study not all of traumatized patients had developed chronic PTSD. Future experiments should therefore include trauma-exposed non-PTSD participants and non-PTSD psychiatric inpatients to control for potential confounding effects. Since participants were aware of the methodological procedure, and had to perform several runs all comprising traumatic material, sustained emotional effects may have influenced all experimental conditions, including neutral ones and baseline. Results can therefore be only accounted for transient emotional material effect, and future studies may include independent group design on material type to investigate for more sustained effects.

Another specificity of our study is the gender and the type of traumatic event exposure of our PTSD sample. In western countries, women represent the largest part of PTSD populations (Darves-Bornoz, Alonso, de Girolamo, de Graaf, Haro et al., 2008) and are almost twice likely to develop PTSD than men, possibly due to their increased lifetime risk of exposure to sexual crimes (Tolin & Foa, 2006). We therefore chose to restrict the inclusions to a homogenous group of female patients suffering from PTSD in the aftermath of sexual abuse. Interestingly, inconsistencies have been lately pointed out in the structural brain alterations classically observed in male, when investigating this specific population (Landré et al., 2010). Moreover, recent meta-analytic work has revealed little, if any, deficits in verbal memory for sexual abuse-related PTSD as compared to war trauma-related PTSD (Johnsen & Asbjørnsen, 2008), with no significant effect when trauma-exposed, non-PTSD control groups were used. As far as most victims of sexual abuse are women, this result points out potential trauma-type or gender effect in neurocognitive manifestations of PTSD, that might be further considered through experiments with patients groups of both sex and various trauma types. As a consequence, the results of the present study may not be generalized to the whole PTSD population.

Conclusion

Our results broadly confirm a frontal and parietal functional alteration pattern in PTSD, but rather unexpectedly, dorsal frontal sites were here found to be more activated by traumatic material, and parietal midline structures more deactivated in cognitive processing in patients. A similar profile was found on a non-mnemonic matching task, which questions the specificity of these results. Both frontal overactivation and precuneal deactivation may reflect a compensatory recruitment of attentional structures under high cognitive demands. Future studies will therefore be needed to clarify the relevance of these results to symptomatology and cognitive profiles associated with PTSD.

References list

- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th-Text Revision ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Blake, D. D., Weathers, F. W., Nagy, L. M., Kaloupek, D. G., Gusman, F. D., Charney, D. S., et al. (1995). The development of a clinician-administered PTSD scale. *Journal of Traumatic Stress*, 8(1), 75-90.
- Bledowski, C., Rahm, B., & Rowe, J. B. (2009). What "Works" in Working Memory? Separate Systems for Selection and Updating of Critical Information. *Journal of Neuroscience*, 29(43), 13735-13741.
- Bluhm, R. L., Williamson, P. C., Osuch, E. A., Frewen, P. A., Stevens, T. K., Boksman, K., et al. (2009). Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 34(3), 187-194.
- Bremner, J. D. (2007). Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clinics of North America*, 17(4), 523-538.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Staib, L. H., et al. (2003). Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, 53(10), 879-889.
- Brett, M., Christoff, K., Cusack, R., & Lancaster, J. (2001). Using the Talairach atlas with the MNI template. *Neuroimage*, 13(suppl 1), 85.
- Brewin, C. R., Kleiner, J. S., Vasterling, J. J., & Field, A. P. (2007). Memory for emotionally neutral information in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic investigation. *Journal of abnormal psychology*, 116(3), 448-463.
- Clark, C. R., McFarlane, A. C., Morris, P., Weber, D. L., Sonkilla, C., Shaw, M., et al. (2003). Cerebral function in posttraumatic stress disorder during verbal working memory updating: a positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 53(6), 474-481.
- Cox, R. W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research*, 29(3), 162-173.
- Darves-Bornoz, J. M., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Haro, J. M., Kovess-Masfety, V., et al. (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.
- Darves-Bornoz, J. M., Degiovanni, A., & Gaillard, P. (1999). Validation of a French version of the dissociative experiences scale in a rape-victim population. *Canadian Journal of Psychiatry*, 44, 271-275.
- Duburcq, A., Blin, P., Charpak, Y., Blachier, C., Allicar, M. P., Bouhassira, M., et al. (1999). Utilisation d'un entretien diagnostique structuré pour identifier les épisodes dépressifs dans une étude épidémiologique: validation interne a posteriori. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 47(5), 455-463.
- El-Hage, W., Gaillard, P., Isingrini, M., & Belzung, C. (2006). Trauma-related deficits in working memory. *Cognitive neuropsychiatry*, 11(1), 33-46.
- Esposito, F., Aragri, A., Latorre, V., Popolizio, T., Scarabino, T., Cirillo, S., et al. (2009). Does the default-mode functional connectivity of the brain correlate with working-memory performances? *Archives italiennes de biologie*, 147(1-2), 11.

- 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), 202-218.
- Fransson, P., & Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage, 42*(3), 1178-1184.
- Johnsen, G. E., & Asbjørnsen, A. E. (2008). Consistent impaired verbal memory in PTSD: A meta-analysis. *Journal of affective disorders, 111*(1), 74-82.
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E., & Prigatano, G. P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain, 125*(8), 1808-1814.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *The Neuroscientist, 15*(5), 540-548.
- Koso, M., & Hansen, S. (2006). Executive function and memory in posttraumatic stress disorder: a study of Bosnian war veterans. *European Psychiatry, 21*(3), 167-173.
- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Li, K., Robin, D. A., Glahn, D. C., & Fox, P. T. (2009). Investigating the Functional Heterogeneity of the Default Mode Network Using Coordinate-Based Meta-Analytic Modeling. *Journal of Neuroscience, 29*(46), 14496-14505.
- Landré, L., Destrieux, C., Baudry, M., Barantin, L., Cottier, J. P., Martineau, J., et al. (2010). Preserved subcortical volumes and cortical thickness in women with sexual abuse-related PTSD. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, in press.
- Lanius, R. A., Bluhm, R. L., Coupland, N. J., Henadoren, K. M., Rowe, B., Theberge, J., et al. (2010). Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. *Acta psychiatrica Scandinavica, 121*(1), 33-40.
- Liberzon, I., & Sripada, C. S. (2008). The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Progress in brain research, 167*, 151-168.
- Mak, A. K. Y., Hu, Z., Zhang, J. X., Xiao, Z., & Lee, T. (2009). Neural correlates of regulation of positive and negative emotions: An fMRI study. *Neuroscience letters, 457*(2), 101-106.
- Moore, K. A., Clark, C. R., McFarlane, A. C., Brown, G. C., Puce, A., & Taylor, D. J. (2008). Abnormal recruitment of working memory updating networks during maintenance of trauma-neutral information in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 163*(2), 156-170.
- Morey, R. A., Dolcos, F., Petty, C. M., Cooper, D. A., Hayes, J. P., LaBar, K. S., et al. (2009). The role of trauma-related distractors on neural systems for working memory and emotion processing in posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatric research, 43*(8), 809-817.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping, 25*(1), 46-59.
- 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), 1050-1057.
- 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), 1903-1913.

- Samuelson, K. W., Neylan, T. C., Metzler, T. J., Lenoci, M., Rothlind, J., Henn-Haase, C., et al. (2006). Neuropsychological Functioning in Posttraumatic Stress Disorder and Alcohol Abuse. *Neuropsychology*, 20(6), 716-726.
- Shaw, M. E., Moores, K. A., Clark, R. C., McFarlane, A. C., Strother, S. C., Bryant, R. A., et al. (2009). Functional connectivity reveals inefficient working memory systems in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 172, 235-241.
- Shaw, M. E., Strother, S. C., McFarlane, A. C., Morris, P., Anderson, J., Clark, C. R., et al. (2002). Abnormal functional connectivity in posttraumatic stress disorder. *Neuroimage*, 15(3), 661-674.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22-33.
- Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A., Wedig, M. M., McMullin, K., Martis, B., et al. (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), 273-281.
- Tolin, D. F., & Foa, E. B. (2006). Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: A quantitative review of 25 years of research. *Psychological Bulletin*, 132(6), 959-992.
- Tomasi, D., Ernst, T., Caparelli, E. C., & Chang, L. (2006). Common deactivation patterns during working memory and visual attention tasks: An intra-subject fMRI study at 4 Tesla. *Human brain mapping*, 27(8), 694-705.
- Van Dillen, L. F., Heslenfeld, D. J., & Koole, S. L. (2009). Tuning down the emotional brain: An fMRI study of the effects of cognitive load on the processing of affective images. *NeuroImage*, 45(4), 1212-1219.
- 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.
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.
- Weber, D. L. (2008). Information Processing Bias in Post-traumatic Stress Disorder. *The Open Neuroimaging Journal*, 2(1), 29-51.
- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*, 4(1), 58-73.

Table 1. Task effects using neutral material.

Brain region (Brodmann Area)	size (mm ³)	x	y	z	Peak significance	Clusterwise <i>p</i>	Direction
Identity task							
<i>Controls</i>							
R Cuneus (BA 30)	435512	25.7	-72.3	10.1	10.27315	0.0000	Increase
R Cuneus (BA 30)	69344	25.7	-72.3	10.1	10.27315	*	Increase
L Middle frontal gyrus (BA 6)	2864	-27.7	-4.7	41.7	9.95151	*	Increase
R Middle frontal gyrus (BA 6)	1456	21.8	5.9	61.4	6.40823	*	Increase
R (BA 32)	1800	5.9	14.7	42.5	6.22286	*	Increase
R Superior frontal gyrus (BA 9)	832	45.5	8.0	24.5	5.7845	*	Increase
<i>PTSD</i>							
L Middle frontal gyrus (BA 6)	78968	-25.7	-2.6	43.4	9.36957	0.0000	Increase
R Middle occipital gyrus (BA 19)	197576	35.6	-76.0	13.9	9.08403	0.0000	Increase
L Precuneus (BA 7)	23952	-17.8	-60.5	51.8	7.74894	0.0059	Increase
L Superior frontal gyrus (BA 8)	93096	-31.7	21.0	51.4	7.65368	0.0000	Decrease
L Precuneus (BA 31)	41896	-7.9	-45.7	36.3	7.07877	0.0002	Decrease
R Superior temporal gyrus (BA 22)	18288	63.4	-16.2	5.4	4.1768	0.0211	Decrease
3-back task							
<i>Controls</i>							
R Medial frontal gyrus (BA 6)	221216	3.9	28.0	36.4	10.85647	0.0000	Increase
L Superior parietal lobule (BA 7)	96448	-35.6	-60.6	50.0	9.25464	0.0000	Increase
R Cerebellum, inferior semi-lunar lobule	37024	33.6	-74.8	-39.1	7.11046	0.0011	Increase
L Cerebellum, pyramis	43000	-5.9	-81.8	-23.6	6.2003	0.0004	Increase
L Precentral gyrus (BA 6)	323856	-47.5	-10.2	8.8	10.47378	0.0000	Decrease
L Superior frontal gyrus (BA 9)	34456	-15.8	57.1	34.9	7.59152	0.0016	Decrease
<i>PTSD</i>							
R Inferior parietal lobule (BA 40)	69536	43.6	-46.8	53.0	8.89509	0.0000	Increase
R Extra-nuclear (BA 47)	154880	35.6	20.3	-1.8	8.43373	0.0000	Increase
L Precentral gyrus (BA 6)	433304	-47.5	-10.2	8.8	11.37182	0.0000	Decrease
L Superior frontal gyrus (BA 9)	46336	-9.9	57.1	34.9	5.85361	0.0002	Decrease

* Additional sub-clusters at $p < 10^{-5}$, uncorrected threshold with $k > 100$ voxels; R: Right; L: Left

Table 2. Material type effect.

Brain region (Brodmann Area)	Size (mm ³)	x	y	z	Peak significance	Clusterwise <i>p</i>	Direction
Identity task							
<i>Controls</i>							
L Middle occipital gyrus (BA 18)	37552	-29.7	82.89	-6.78	5.97966	0.0004	Increase
<i>PTSD</i>							
L Cerebellum declive	35208	25.74	83.31	15.17	5.95316	0.0006	Increase
L Inferior frontal gyrus (BA 47)	39928	41.58	20.13	-5.21	5.87783	0.0002	Increase
3-back task							
<i>Controls</i>							
None	-	-	-	-	-	-	-
<i>PTSD</i>							
L Superior frontal gyrus (BA 9)	17544	-7.92	57.02	33.07	5.08911	0.0339	Increase

R: Right; L: Left

Table 3. Group effect.

Brain region (Brodmann Area)	Size (mm ³)	x	y	Z	Peak significance	Clusterwise <i>p</i>	Direction
Identity task, neutral							
L Superior Frontal Gyrus (BA 8)	17608	-11.8	38.3	46.9	4.64759	0.0248	Decrease
L Precuneus (BA 19)	28384	-23.7	-80.8	34.4	4.62327	0.0023	Decrease
Identity task, trauma-related							
L Precuneus (BA 31)	18416	0	-47.6	38.3	3.47243	0.0438	Decrease
3-back task, neutral							
L Precuneus (BA 7)	29624	-3.9	-49.4	42.1	4.40823	0.0038	Decrease
3-back task, trauma-related							
None	-	-	-	-	-	-	-

R: Right; L: Left

Figure 1. Material type effects in both groups during identity and N-back tasks

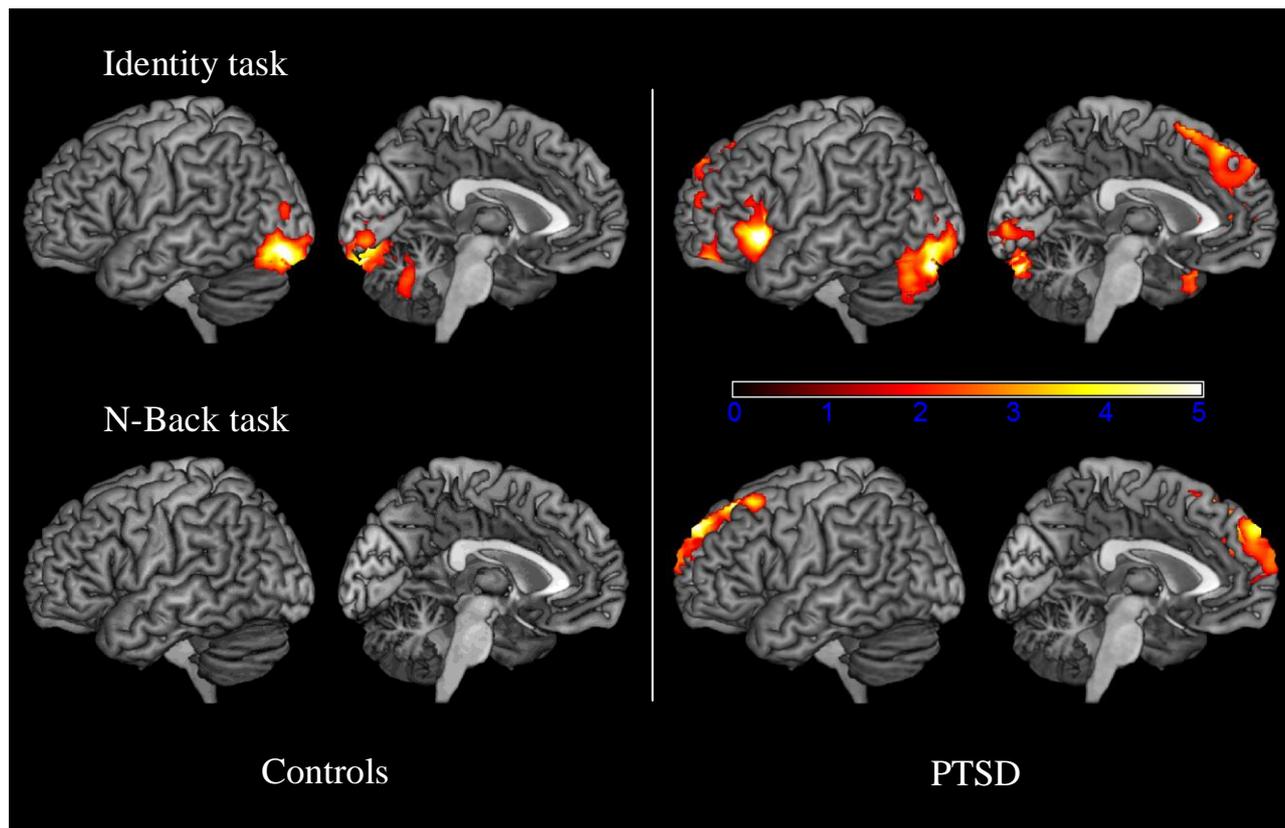
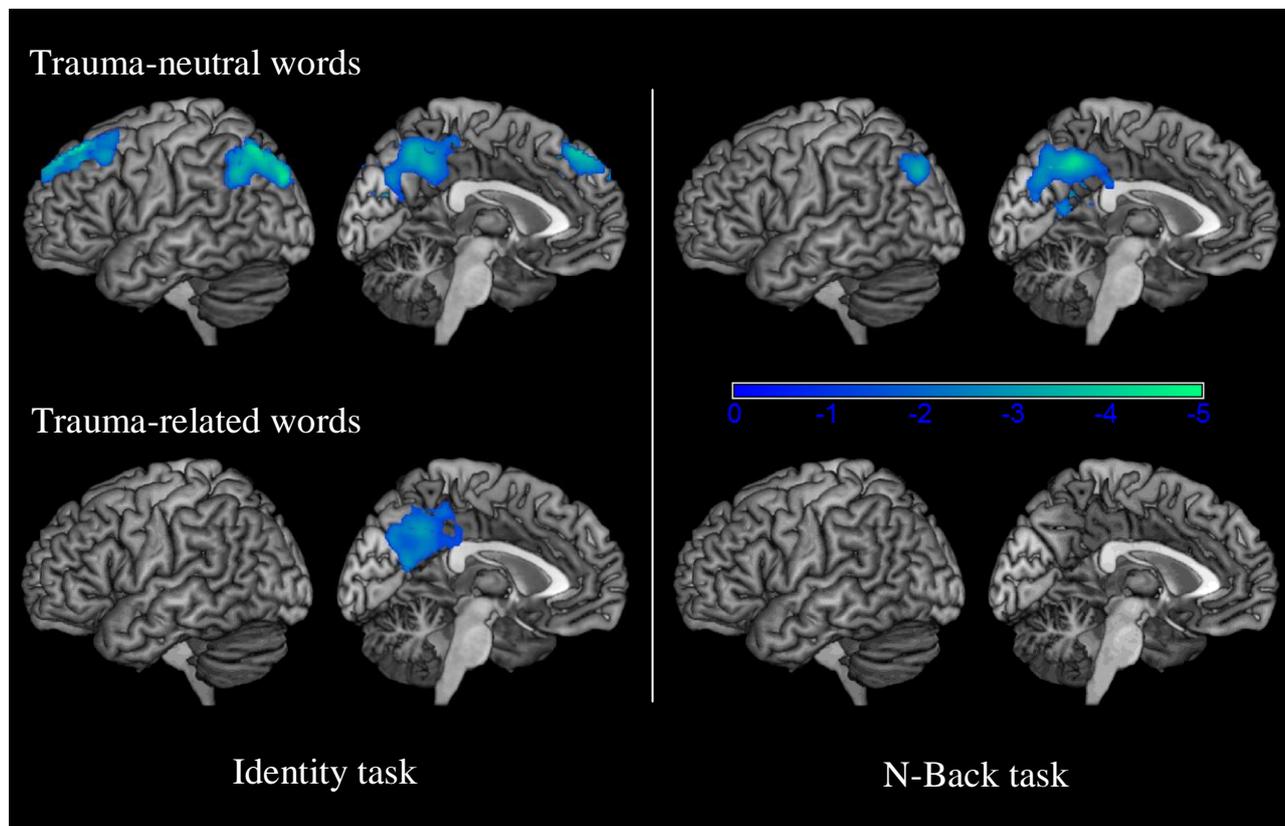


Figure 2. Group effects during identity and N-back tasks according to the type of material.



DISCUSSION GENERALE

Au cours de l'histoire, le développement des conceptions modernes de la mémoire a été intimement lié à l'évolution des connaissances concernant le rôle des structures cérébrales dans les opérations de l'esprit. Un moyen privilégié d'observation de ces mécanismes a été l'exploration des bases physiologiques de pathologies neurologiques et psychiatriques et de leur impact sur les capacités cognitives. Les modèles actuels, issus de ces observations, présentent les phénomènes mnésiques comme un ensemble modulaire, dont chacun des composants est associé à un réseau cérébral particulier. Ainsi, la distinction actuelle entre le souvenir des événements passés (mémoire épisodique) et le maintien en mémoire à court terme d'éléments au cours des opérations mentales (mémoire de travail) est appuyée par des dissociations lésionnelles observées chez des patients et par la mise en évidence de réseaux neuronaux distincts par la neuroimagerie fonctionnelle. Toutefois, ces systèmes de mémoire entretiendraient d'étroites relations d'interdépendance, puisque la qualité d'encodage à long terme dépend en partie de processus attentionnels et exécutifs en mémoire à court terme et que les éléments traités en mémoire à court terme donnent lieu à une récupération des informations associées en mémoire à long terme.

A l'heure actuelle, un accent particulier est mis sur une approche intégrative des troubles psychiatriques, englobant leurs aspects cliniques, cognitifs et neurobiologiques. Dans le cas du PTSD, des déficits cognitifs portant principalement sur les processus attentionnels et les composantes verbales de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique ont été mis en évidence par des études cognitivo-comportementales. Ils s'accompagnent dans certains cas d'altérations structurelles et fonctionnelles des régions cérébrales qui sous-tendent les processus mnésiques. Cependant, ces observations principalement obtenues auprès de patients de sexe masculin victimes de traumatismes militaires ont été peu reproduites dans une population féminine victime d'abus sexuels, alors que celle-ci représente la part la plus importante des patients souffrant de PTSD dans les pays industrialisés en état de paix, comme la France.

Ce travail de thèse avait pour but d'étudier les corrélats cérébraux structurels et fonctionnels des altérations de la mémoire dans le PTSD, chez des femmes victimes d'abus sexuels. A cet effet, trois travaux en neuroimagerie portant sur la mémoire de travail et la mémoire épisodique chez des sujets sains et souffrant d'un PTSD ont été réalisés au cours de cette thèse. Le premier d'entre eux a consisté en une approche méta-analytique des corrélats fonctionnels de la mémoire épisodique chez des sujets sains, alors que le second a porté sur les atteintes structurelles des régions cérébrales impliquées dans ces processus de mémoire chez des patientes souffrant de PTSD. Enfin, dans une troisième étude expérimentale, nous

avons exploré les altérations cérébrales fonctionnelles liées aux processus attentionnels et de mémoire de travail dans cette population.

Dans notre première étude, nous avons cherché à caractériser par une approche méta-analytique les réseaux cérébraux impliqués dans la formation de souvenirs épisodiques verbaux chez le sujet sain et à spécifier leur rôle dans les variations qualitatives de la récupération subséquente. Nous avons confirmé l'implication principale du cortex préfrontal ventrolatéral gauche et des régions médiotemporales antérieures (complexe hippocampique), mais aussi postérieures (gyrus fusiforme) dans l'encodage efficace en mémoire épisodique. Une autre étude, récemment publiée, a obtenu le même type de résultats en utilisant une approche comparable (Spaniol et al., 2009). Cependant dans notre analyse, le gyrus fusiforme est apparu comparativement plus impliqué dans la formation des souvenirs que dans cette dernière, qui intègre indifféremment des études comportant du matériel verbal et non-verbal, alors que notre analyse portait exclusivement sur des études utilisant du matériel verbal. Compte tenu de l'implication connue du gyrus fusiforme dans l'identification des mots (Devlin et al., 2006), cette différence pourrait refléter à ce niveau un effet du matériel verbal sur les corrélats de l'encodage épisodique réussi, qu'il conviendrait de préciser en utilisant un protocole de mémoire subséquente en IRM évènementielle portant à la fois sur des mots et des images et comparant ces deux conditions.

De plus, notre étude a révélé qu'alors que le gyrus frontal inférieur gauche est impliqué massivement dans l'encodage réussi et ce quelle que soit la qualité de récupération ultérieure, l'activation des zones hippocampiques antérieures gauches (amygdale comprise) semble spécifiquement sous-tendre la formation de souvenirs remémoratifs. Cette zone est par ailleurs fortement impliquée dans la récupération remémorative (Spaniol et al., 2009). Or, il a été démontré que les processus de remémoration étaient déficitaires dans le PTSD (voir par exemple Tapia et al., 2007b) et que celui-ci s'accompagnait dans de nombreux cas d'une réduction du volume hippocampique ou amygdalien (pour revue, voir Karl et al., 2006; Bremner, 2007). Il convient également de remarquer que dans notre étude comme dans celle de Spaniol et collaborateurs, les effets de remémoration à l'encodage et à la récupération étaient fortement latéralisés à gauche. Par ailleurs, les déficits mnésiques observés au cours du PTSD concernent principalement les informations de nature verbale (pour méta-analyse, voir Brewin et al., 2007; Johnsen & Asbjørnsen, 2008), dont le traitement est également très latéralisé à gauche (Idaka et al., 2000). Or, la plupart des études ayant démontré une atrophie médiotemporale dans le PTSD ont mis en évidence une altération hippocampique ou amygdalienne gauche chez les patients (voir cependant Bremner et al., 1995a, pour un cas

d'atrophie latéralisée à droite), ce qui tend à accréditer l'hypothèse d'une source neurobiologique commune, au niveau médiotemporal antérieur gauche, pour les déficits de mémoire épisodique verbale et de remémoration observés au cours du PTSD.

Notre seconde étude, dont l'objectif était d'identifier par IRM morphométrique l'ensemble des réductions volumétriques cérébrales associées au trouble, n'a cependant mis en évidence aucune atrophie dans un échantillon de femmes victimes d'abus sexuels. Bien que dans l'ensemble, ces absences de différences significatives puissent être marginalement expliquées par des erreurs de mesure ou par un manque de puissance statistique, ces hypothèses sont peu probables en ce qui concerne nos résultats au niveau des volumes hippocampiques, puisque la méthodologie employée a été particulièrement validée dans ce cas (Cherbuin et al., 2009; Morey et al., 2009b) et qu'un test statistique de deuxième espèce (Schuirman, 1987) a démontré l'équivalence significative des volumes obtenus chez les patientes et les contrôles. Ce résultat est particulièrement inattendu au regard des nombreuses études montrant une réduction des régions médiotemporales au cours du PTSD (Bremner et al., 1995a; Gurvits et al., 1996; Bremner et al., 1997; Stein et al., 1997; Bremner et al., 2003; Shin et al., 2004b; Lindauer et al., 2005; Pavlisa et al., 2006; Pavic et al., 2007; Kasai et al., 2008) et va à l'encontre de l'hypothèse d'une atrophie hippocampique progressive au cours de celui-ci, comme de celle du caractère prédisposant du moindre volume hippocampique (Gilbertson et al., 2002). Il s'ajoute au nombre grandissant d'études remettant en cause la présence d'altérations macroscopiques de l'hippocampe dans le PTSD (Schuff et al., 2001; Fennema-Notestine et al., 2002; Gilbertson et al., 2002; Neylan et al., 2004; Pederson et al., 2004; Golier et al., 2005; Woodward et al., 2006a; Hedges et al., 2007; Schuff et al., 2008), sans toutefois infirmer l'existence de modifications neurobiologiques à ce niveau (voir Schuff et al., 2001; Freeman et al., 2005; Mahmutyazioglu et al., 2005; Li et al., 2006). De la même manière, des résultats contradictoires ont été relevés lors d'études portant sur le volume du gyrus cingulaire antérieur (Rauch et al., 2003; Corbo et al., 2005; Woodward et al., 2006b) ou l'épaisseur corticale temporale et frontale (Geuze et al., 2008), pour lesquelles notre étude n'a mis en évidence aucune différence significative.

Ces divergences pourraient être en partie expliquées par des différences méthodologiques et démographiques. Ainsi, notre étude avait pour particularité d'utiliser deux groupes relativement importants dont les participantes étaient appariées en sexe, âge, et niveau d'études et ne présentaient pas de dépendance à des substances psychoactives. Or, les différences les plus importantes ont été constatées à l'aide de plans expérimentaux incluant un nombre très restreint de participants dont les caractéristiques démographiques et les

comorbidités étaient peu contrôlées. En outre, notre étude portait sur une population spécifique de femmes victimes d'abus sexuels, auprès desquelles peu d'études ont été réalisées, et ont principalement donné lieu à des résultats non significatifs (voir Fennema-Notestine et al., 2002; Pederson et al., 2004). Il apparaît en outre que les déficits de la mémoire déclarative sont peu présents dans les cas de PTSD liés à des abus sexuels (Johnsen & Asbjørnsen, 2008), alors que ces déficits ont été associés à un moindre volume hippocampique dans le PTSD (Woodward, Kaloupek, Grande, Stegman, Kutter et al., 2009). Ces éléments suggèrent d'éventuelles spécificités dans l'expression physiologique et cognitive du PTSD chez les femmes et/ou les victimes d'abus sexuels.

Le fait que les femmes constituent la quasi-totalité des victimes d'abus sexuels, et que cet événement est majoritairement représenté chez les patientes souffrant de PTSD (voir Perkonig et al., 2000; voir Darves-Bornoz et al., 2008) rend difficile la séparation et l'interprétation de ces facteurs. Néanmoins, certaines études mettant en évidence une absence de modification du métabolisme du cortisol chez les patientes (Lemieux & Coe, 1995; Metzger et al., 2008), ainsi que l'influence protectrice potentielle de certaines hormones sur la symptomatologie du trouble chez les femmes (Rasmusson et al., 2004), laissent supposer un effet protecteur des spécificités physiologiques liées au genre sur les manifestations neurocognitives du trouble (voir cependant Rasmusson, Lipschitz, Wang, Hu, Vojvoda et al., 2001). Toutefois, en l'absence de prélèvements biologiques et de mesures de la mémoire épisodique dans notre étude, ces interprétations restent essentiellement spéculatives et nécessiteront des investigations futures incluant des groupes de participants des deux sexes afin de préciser d'éventuels mécanismes associés aux effets de genre dans le PTSD. De plus, l'investigation des corrélats structurels de la mémoire ne permet pas de différencier d'éventuels effets spécifiques du matériel traumatique sur les processus de mémoire engagés à l'encodage ou à la récupération dans cette population (Ehlers & Clark, 2000). Or de nombreuses études soutiennent l'idée selon laquelle les déficits observés seraient liés à une altération des processus attentionnels associés aux éléments rappelant l'événement traumatique (pour revue, voir Weber, 2008). L'existence, en parallèle des déficits de la mémoire épisodique verbale, d'altérations de la mémoire de travail verbale dans le PTSD comme les relations étroites qu'entretiennent ces deux systèmes mnésiques et l'importance des processus attentionnels dans la manipulation en mémoire de travail suggèrent par ailleurs que cette dernière pourrait avoir un rôle central dans les manifestations neurocognitives du PTSD.

Nous avons donc, dans une troisième expérience, cherché à déterminer les corrélats fonctionnels de l'attention et de la manipulation en mémoire de travail dans ce même groupe de patientes, au cours de la récupération d'éléments associés à l'évènement traumatique.

Cette expérience inédite sur la manipulation en mémoire de travail des éléments à caractère traumatique se situe à la convergence de deux techniques d'exploration cérébrale fonctionnelle du PTSD. La première, dite de provocation de symptômes, consiste en l'exposition des patients à des indices évoquant l'évènement traumatique dans le but d'observer les corrélats des symptômes de reviviscence. Elle a principalement permis de démontrer un phénomène de suractivation amygdalienne et de désactivation médiofrontale lors de la production des symptômes, qui pourrait être lié à un déficit d'inhibition frontale sur les structures médiotemporales (pour revue, Bremner, 2007; Francati et al., 2007; Liberzon & Sripada, 2008; Koenigs & Grafman, 2009). La seconde consiste en l'observation des corrélats fonctionnels des processus cognitifs déficitaires dans le PTSD. Dans le cas de la mémoire de travail, il a été mis en évidence une altération des profils de connectivité frontopariétale (Shaw et al., 2002; Shaw et al., 2009), avec un déficit d'activation des régions frontales correspondant aux processus de mise à jour de l'information non-traumatique (Clark et al., 2003; Moores et al., 2008).

Notre étude a démontré que les patientes, mises en présence de mots évoquant le traumatisme vécu au cours des tâches d'attention et de mémoire de travail portant sur ces items, suractivaient une région frontale dorsolatérale gauche alors que cette activité n'était pas présente dans le groupe témoin. L'activité de cette région a été associée à la récupération verbale émotionnelle chez des patientes victimes d'abus sexuels, sans modification de l'activation amygdalienne (Bremner et al., 2003) et plus récemment à la régulation émotionnelle chez des sujets ne présentant pas le trouble (Mak et al., 2009). Dans la mesure où les patientes ont reporté des symptômes de reviviscence au cours de l'acquisition, mais ne présentaient pas d'altération de la vitesse de traitement ou de la performance par rapport aux traitements des items non-traumatiques, cette suractivation pourrait être liée à un processus de compensation de l'impact des phénomènes de reviviscence sur le fonctionnement cognitif. En effet, il a été démontré que la suractivation amygdalienne induite par les émotions aversives pouvait être inhibée en présence d'une tâche cognitive contraignante (Van Dillen et al., 2009). Dans le cas présent, les patientes sont donc susceptibles d'avoir mobilisé de façon plus forte certaines structures régulatrices de l'émotion afin de maintenir leur niveau de performance au cours des tâches cognitives effectuées. Cependant, notre étude ne permettait pas de comparer cet effet du matériel traumatique lors de tâches cognitives à celui d'une exposition simple aux

éléments traumatiques, qui pourrait être incluse dans de futures études afin de caractériser au mieux la nature de ces variations.

Il est à noter qu'une suractivation supplémentaire a été observée au niveau frontal ventrolatéral gauche chez les patientes dans la tâche attentionnelle. Cette région est fortement impliquée dans le traitement du matériel verbal (voir Turkeltaub, Eden, Jones, & Zeffiro, 2002, pour une méta-analyse) et son activation a également été mise en évidence chez des patients souffrant de PTSD lors du traitement de distracteurs émotionnels dans une tâche attentionnelle (Pannu Hayes, LaBar, Petty, McCarthy, & Morey, 2009). Cette suractivation pourrait en conséquence refléter une facilitation attentionnelle pour le traitement des éléments liés au traumatisme lors de tâche de détection simple (Pineles et al., 2007). Le fait que celle-ci ne soit pas observée dans la condition de mémoire de travail pourrait être, dans ce cadre, lié à la compensation de l'effet interférent de celle-ci sur des processus cognitifs plus complexes (Pineles et al., 2009).

D'une façon plus générale, l'analyse des différences d'activation entre les sujets contrôles et les patientes a révélé chez ces dernières une sous-activation des structures pariétales médiales, comprenant le gyrus cingulaire postérieur et le précunéus, sur l'ensemble des contrastes correspondant aux tâches cognitives. L'activité de cette zone, dont l'altération de la connectivité fonctionnelle accompagne le trouble (Bluhm et al., 2009) est connue pour prédire le développement du PTSD chez des personnes récemment traumatisées. Cette région est également l'élément central d'un « réseau par défaut » (Laird et al., 2009) qui est activé au repos ou lors d'opérations mentales centrées sur soi, et est désactivée lors de la mobilisation des ressources cognitives par le traitement de stimuli exogènes (Johnson et al., 2002). Son rôle dans l'allocation de ressources attentionnelles a été particulièrement validé dans le cadre de la mémoire de travail (Tomasi et al., 2006; Fransson & Marrelec, 2008; Bledowski et al., 2009). Les résultats obtenus vont donc dans le sens d'une mobilisation accrue des ressources attentionnelles chez les patientes, qui, dans la mesure où ces dernières ont obtenu des scores comparables à ceux des sujets témoins, pourraient compenser les déficits globaux attentionnels et de mémoire de travail par un effort cognitif supplémentaire. Dans cette optique, le fait que ce résultat n'a pas été observé dans les études de mémoire de travail précédentes (Clark et al., 2003; Moores et al., 2008) pourrait être lié au fait que celles-ci ont utilisé une tâche peu contraignante (1-Back), dans laquelle les participants ne devaient maintenir qu'un item en mémoire, alors que dans notre étude les patientes devaient maintenir et mettre continuellement à jour un ensemble de trois items (3-Back). Or, il a été démontré que le niveau de désactivation du précunéus est corrélé à la charge en mémoire de travail

(Esposito et al., 2009). Dans la mesure où les patientes étaient conscientes de la présence de matériel traumatique lors de certaines tâches cognitives sans en connaître l'ordre au préalable, ces corrélats de la mobilisation attentionnelle pourraient également refléter en partie des symptômes plus généraux d'hypervigilance.

Cette étude a donc permis de mettre en évidence la suractivation de régions frontales latérales et la désactivation de régions médiopariétales au cours de la performance attentionnelle et de mémoire de travail chez des patientes souffrant de PTSD. Compte-tenu du fait que celles-ci ne présentaient pas de score comportemental réduit par rapport à celui des témoins, ces résultats pourraient indiquer la présence de phénomènes adaptatifs chez les patientes, dont l'objectif serait de maintenir leur performance malgré les symptômes de reviviscence et les potentielles altérations attentionnelles et mnésiques qui accompagnent le trouble. Bien que globalement cohérents avec les profils d'altération fronto-pariétale relevés dans les études précédentes sur la mémoire de travail dans le PTSD, ces résultats mettent donc en perspective la possibilité d'une nature compensatoire de la redistribution des ressources de traitement chez les patientes.

La caractérisation de cet effet pourrait être effectuée dans le cadre d'une expérience démontrant au préalable une altération globale des capacités mnésiques ou utilisant des niveaux de charge cognitive variable, ce qui n'a pas été le cas dans notre étude. De plus, les nombreux indices d'une particularité des mécanismes neurocognitifs du PTSD chez les femmes ou les victimes de traumatismes sexuels laissent supposer un effet spécifique du genre ou du type d'évènement vécu qui pourrait être démontré par l'utilisation de plusieurs groupes de patients aux caractéristiques démographiques et étiologiques variables. Enfin, une meilleure compréhension du lien entre la symptomatologie clinique et cognitive du PTSD et ses aspects neurobiologiques pourrait être apportée par un suivi prospectif débutant dès les premiers jours suivant un évènement potentiellement traumatique, et incluant des prélèvements biologiques afin de caractériser les facteurs de prédisposition au trouble et leur rôle dans l'évolution de ses manifestations comportementales et cérébrales.

Conclusion

L'objectif de cette thèse de doctorat consistait en une meilleure compréhension des corrélats cérébraux de la mémoire dans le trouble de stress post-traumatique. A cet effet, trois travaux expérimentaux ont été réalisés, qui portaient respectivement sur le rôle dans l'encodage épisodique des régions cérébrales altérées au cours du PTSD, l'état de ces régions dans un groupe de patientes victimes de traumatismes sexuels et les corrélats cérébraux fonctionnels de l'attention et de la mémoire de travail au cours de la récupération traumatique chez ces patientes. Ceci nous a permis de mettre en évidence la consistance des observations du déficit mnésique verbal et de remémoration classiquement relevé chez les personnes souffrant de PTSD avec les spécificités fonctionnelles des zones médiotemporales amygdalienne et hippocampique gauches atteintes au cours du trouble. Nous avons démontré dans un deuxième temps l'absence d'altération volumétrique hippocampique chez des femmes souffrant d'un PTSD, ce qui pourrait indiquer une spécificité de cette population au regard du développement du trouble. Enfin, nous avons mis en évidence une modification du profil d'activation cérébral chez ces patientes lors du traitement attentionnel et mnésique d'éléments dépendants et indépendants du traumatisme vécu, qui souligne la possibilité d'une compensation cérébrale des déficits cognitifs au regard des symptômes de reviviscence et d'hyperactivation neurovégétative.

Ces observations pourraient en outre avoir une influence importante sur la prise en charge du PTSD dans la pratique clinique, puisque pour certains auteurs les réductions volumétriques hippocampiques et les déficits de mémoire verbale qui y ont été associées constituent une cible privilégiée d'intervention pharmaceutique (Vermetten, Vythilingam, Southwick, Charney, & Bremner, 2003). De plus, notre démonstration d'une absence d'atrophie hippocampique chez les femmes victimes d'abus sexuel tend à démontrer une hétérogénéité des mécanismes du trouble selon la population ciblée qui devrait être prise en compte dans ce processus thérapeutique. Enfin, l'observation de processus cérébraux pouvant potentiellement pallier les atteintes cognitives liées au trouble en l'absence d'altérations physiologiques observables tend à appuyer l'intérêt des thérapies d'inspiration cognitive dans cette population (voir Cloitre, 2009) et à encourager d'une façon plus générale l'usage de la remédiation cognitive auprès des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- A.I.T.B. (1944). Army Individual Testing Battery: Manual of directions and scoring. *Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.*
- Admon, R., Lubin, G., Stern, O., Rosenberg, K., Sela, L., Ben-Ami, H., et al. (2009). Human vulnerability to stress depends on amygdala's predisposition and hippocampal plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 106*(33), 14120-14125.
- Alario, F. X., Chainay, H., Lehericy, S., & Cohen, L. (2006). The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. *Brain Research, 1076*(1), 129-143.
- Allen, P. P., Cleare, A. J., Lee, F., Fusar-Poli, P., Tunstall, N., Fu, C. H. Y., et al. (2006). Effect of acute tryptophan depletion on pre-frontal engagement. *Psychopharmacology, 187*, 486-497.
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., et al. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 109*(s420), 21-27.
- Altamura, M., Elvevåg, B., Blasi, G., Bertolino, A., Callicott, J. H., Weinberger, D. R., et al. (2007). Dissociating the effects of Sternberg working memory demands in prefrontal cortex. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 154*(2), 103-114.
- APA. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th-Text Revision ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation, 2*, 89-195.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the Central Executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A, 49*(1), 5-28.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences, 4*(11), 417-423.
- Baddeley, A., & Wilson, B. (1985). Phonological coding and short-term memory in patients without speech. *Journal of Memory and Language, 24*(4), 490-502.
- Baddeley, A. D. (1966). Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 18*(4), 362-365.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. In G. A. Bower (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation* (pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. D., Thomson, N., & Buchanan, M. (1975). Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 14*(6), 575-589.
- Baddeley, A. D., Vallar, G., & Wilson, B. (1987). Sentence comprehension and phonological memory: Some neuropsychological evidence. *Attention and performance XII: The psychology of reading, 509-529*.
- Baker, D. G., West, S. A., Nicholson, W. E., Ekhtor, N. N., Kasckow, J. W., Hill, K. K., et al. (1999). Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity

- in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156(4), 585-588.
- 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.
- Becker, J. B., Monteggia, L. M., Perrot-Sinal, T. S., Romeo, R. D., Taylor, J. R., Yehuda, R., et al. (2007). Stress and disease: is being female a predisposing factor? *Journal of Neuroscience*, 27(44), 11851.
- Beckham, J. C., Crawford, A. L., & Feldman, M. E. (1998). Trail making test performance in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 11(4), 811-819.
- Bedwell, J. S., Horner, M. D., Yamanaka, K., Li, X., Myrick, H., Nahas, Z., et al. (2005). Functional neuroanatomy of subcomponent cognitive processes involved in verbal working memory. *International Journal of Neuroscience*, 115, 1017-1032.
- Beneventi, H., Barndon, R., Ersland, L., & Hugdahl, K. (2007). An fMRI study of working memory for schematic facial expressions. *Scandinavian Journal of Psychology*, 48, 81-86.
- Bergson, H. (1896). *Matière et Mémoire (Matter and Memory)*: Paris: Alcan.
- Berlinger, M., Bottini, G., Basilico, S., Silani, G., Zanardi, G., Sberna, M., et al. (2008). Anatomy of the episodic buffer: A voxel-based morphometry study in patients with dementia. *Behavioural Neurology*, 19(1), 29-34.
- Birmes, P., & Schmitt, L. (1999). Hic et nunc: Le stress post-traumatique: des chroniques antiques à la Grande Guerre. *L'Évolution Psychiatrique*, 64(2), 399-409.
- Blake, D. D., Weathers, F. W., Nagy, L. M., Kaloupek, D. G., Gusman, F. D., Charney, D. S., et al. (1995). The development of a clinician-administered PTSD scale. *Journal of Traumatic Stress*, 8(1), 75-90.
- Bledowski, C., Rahm, B., & Rowe, J. B. (2009). What "Works" in Working Memory? Separate Systems for Selection and Updating of Critical Information. *Journal of Neuroscience*, 29(43), 13735-13741.
- Bluhm, R. L., Williamson, P. C., Osuch, E. A., Frewen, P. A., Stevens, T. K., Boksman, K., et al. (2009). Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 34(3), 187-194.
- Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2006). Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *Journal of Neuroscience*, 26(3), 916.
- Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2007). Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *The Neuroscientist*, 13(3), 280-291.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239.
- Brassen, S., Weber-Fahr, W., Sommer, T., Lehmbeck, J. T., & Braus, D. F. (2006). Hippocampal-prefrontal encoding activation predicts whether words can be

- successfully recalled or only recognized. *Behavioural Brain Research*, 171(2), 271-278.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Kelley, W. M., Buckner, R. L., Cohen, N. J., Miezin, F. M., et al. (2001). Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *NeuroImage*, 14, 48-59.
- Bremner, J. D. (2001). Hypotheses and controversies related to effects of stress on the hippocampus: An argument for stress-induced damage to the hippocampus in patients with posttraumatic stress disorder. *Hippocampus*, 11(2), 75-81.
- Bremner, J. D. (2007). Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clinics of North America*, 17(4), 523-538.
- Bremner, J. D., Elzinga, B., Schmahl, C., & Vermetten, E. (2008). Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Progress in brain research*, 167, 171-186.
- Bremner, J. D., Narayan, M., Staib, L. H., Southwick, S. M., McGlashan, T., & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1787-1795.
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., et al. (1995a). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152(7), 973-981.
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Capelli, S., Delaney, R., McCarthy, G., et al. (1995b). Deficits in short-term memory in adult survivors of childhood abuse. *Psychiatry Research*, 59(1-2), 97-107.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., et al. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41(1), 23-32.
- Bremner, J. D., Scott, T. M., Delaney, R. C., Southwick, S. M., Mason, J. W., Johnson, D. R., et al. (1993). Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150(7), 1015-1019.
- 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), 806-816.
- 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), 643-649.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Staib, L. H., et al. (2003). Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, 53(10), 879-889.
- Breslau, N., Davis, G. C., Andreski, P., Peterson, E. L., & Schultz, L. R. (1997). Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54(11), 1044-1048.

Bibliographie

- Breslau, N., Davis, G. C., Peterson, E. L., & Schultz, L. (1997). Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women. *Archives of General Psychiatry*, *54*(1), 81-87.
- Breslau, N., Davis, G. C., Peterson, E. L., & Schultz, L. R. (2000). A second look at comorbidity in victims of trauma: The posttraumatic stress disorder-major depression connection. *Biological Psychiatry*, *48*(9), 902-909.
- Brett, M., Christoff, K., Cusack, R., & Lancaster, J. (2001). Using the Talairach atlas with the MNI template. *Neuroimage*, *13*(suppl 1), 85.
- Brewer, J. B., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. E. (1998). Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science*, *281*(5380), 1185-1187.
- Brewin, C. R., Dalgleish, T., & Joseph, S. (1996). A dual representation theory of posttraumatic stress disorder. *Psychological Review*, *103*(4), 670-686.
- Brewin, C. R., Gregory, J. D., Lipton, M., & Burgess, N. (2010). Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychological review*, *117*(1), 210-232.
- Brewin, C. R., & Holmes, E. A. (2003). Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*, *23*(3), 339-376.
- Brewin, C. R., Kleiner, J. S., Vasterling, J. J., & Field, A. P. (2007). Memory for emotionally neutral information in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic investigation. *Journal of abnormal psychology*, *116*(3), 448-463.
- Brewin, C. R., & Smart, L. (2005). Working memory capacity and suppression of intrusive thoughts. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *36*(1), 61-68.
- Briere, J., Scott, C., & Weathers, F. (2005). Peritraumatic and persistent dissociation in the presumed etiology of PTSD. *American Journal of Psychiatry*, *162*(12), 2295.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*: Pergamon Press London.
- Brodmann, K., & Garey, L. (2006). *Brodmann's localization in the cerebral cortex: the principles of comparative localisation in the cerebral cortex based on cytoarchitectonics*: Springer Verlag.
- Brown, J. (1958). Some tests of the decay theory of immediate memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *10*(1), 12-21.
- Bryant, R. A., & Harvey, A. G. (1995). Processing threatening information in posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *104*(3), 537-541.
- Buckley, T. C., Galovski, T., Blanchard, E. B., & Hickling, E. J. (2003). Is the emotional Stroop paradigm sensitive to malingering? A between-groups study with professional actors and actual trauma survivors. *Journal of traumatic stress*, *16*(1), 59-66.
- Buckner, R. L. (2003). Functional-anatomic correlates of control processes in memory. *Journal of Neuroscience*, *23*(10), 3999-4004.
- Buckner, R. L., Wheeler, M. E., & Sheridan, M. A. (2001). Encoding processes during retrieval tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(3), 406-415.
- Burianova, H., & Grady, C. L. (2007). Common and unique neural activations in autobiographical, episodic, and semantic retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 1520-1534.

Bibliographie

- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging, 17*(1), 85-100.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience, 12*(1), 1-47.
- Caldwell, J. A., Mu, Q., Smith, J. K., Mishory, A., Caldwell, J. L., Peters, G., et al. (2005). Are individual differences in fatigue vulnerability related to baseline differences in cortical activation? *Behavioral Neuroscience, 119*, 694-707.
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G. M., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., et al. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 62*, 1071-1080.
- Carruthers, M., & Ziolkowski, J. M. (2004). *The medieval craft of memory: an anthology of texts and pictures*: Univ of Pennsylvania Pr.
- Carruthers, M. J. (1990). *The Book of Memory: A Study of Memory in Medieval Culture*: Cambridge University Press.
- 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.
- Cermak, L. S. (1984). The episodic-semantic distinction in amnesia. *Neuropsychology of memory, 55-62*.
- Chee, M. W. L., Goh, J. O. S., Lim, Y., Graham, S., & Lee, K. (2004). Recognition memory for studied words is determined by cortical activation differences at encoding but not during retrieval. *Neuroimage, 22*(4), 1456-1465.
- Chee, M. W. L., Westphal, C., Goh, J., Graham, S., & Song, A. W. (2003). Word frequency and subsequent memory effects studied using event-related fMRI. *Neuroimage, 20*(2), 1042-1051.
- Cherbuin, N., Anstey, K. J., Réglade-Meslin, C., & Sachdev, P. S. (2009). In Vivo Hippocampal Measurement and Memory: A Comparison of Manual Tracing and Automated Segmentation in a Large Community-Based Sample. *PLoS ONE, 4*(4), e5265.
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain: a journal of neurology, 113*, 397.
- Chung, G. H., Han, Y. M., Jeong, S. H., & Jack, C. R. (2005). Functional Heterogeneity of the Supplementary Motor Area. *American Journal of Neuroradiology, 26*(7), 1819-1823.
- Clark, C. R., McFarlane, A. C., Morris, P., Weber, D. L., Sonkilla, C., Shaw, M., et al. (2003). Cerebral function in posttraumatic stress disorder during verbal working memory updating: a positron emission tomography study. *Biological Psychiatry, 53*(6), 474-481.
- Clark, D., & Wagner, A. D. (2003). Assembling and encoding word representations: fMRI subsequent memory effects implicate a role for phonological control. *Neuropsychologia, 41*(3), 304-317.
- Cloitre, M. (2009). Effective psychotherapies for posttraumatic stress disorder: A review and critique. *CNS spectrums, 14*(1), 32-43.

Bibliographie

- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved Learning and Retention of Pattern-Analyzing Skill in Amnesia: Dissociation of Knowing How and Knowing that. *Science*, *210*, 207-210.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(2), 105-125.
- Collette, F., Van der Linden, M., Bechet, S., & Salmon, E. (1999). Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *37*(8), 905.
- Conrad, R., & Hull, A. J. (1964). Information, acoustic confusion and memory span. *British Journal of Psychology*, *55*(4), 429-432.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, *107*(2), 261-288.
- Corbo, V., Clément, M. H., Armony, J. L., Pruessner, J. C., & Brunet, A. (2005). Size versus shape differences: contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *58*(2), 119-124.
- Cox, R. W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical Research*, *29*(3), 162-173.
- Da Costa, J. M. (1871). On Irritable Heart; a Clinical Study of a Form of Functional Cardiac Disorder and its Consequences. *The American journal of the medical sciences*, *61*, 17-52.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical Surface-Based Analysis. I. Segmentation and Surface Reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194.
- Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *5*(2), 162-176.
- Dalgleish, T. (2004). Cognitive Approaches to Posttraumatic Stress Disorder: The Evolution of Multirepresentational Theorizing. *Psychological Bulletin*, *130*(2), 228-260.
- Dannhauser, T. M., Shergill, S. S., Stevens, T., Lee, L., Seal, M., Walker, R. W. H., et al. (2008). An fMRI study of verbal episodic memory encoding in amnesic mild cognitive impairment. *Cortex*, *44*, 869-880.
- Darves-Bornoz, J. M. (1997). Rape-related psychotraumatic syndromes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *71*(1), 59-65.
- Darves-Bornoz, J. M., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Haro, J. M., Kovess-Masfety, V., et al. (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.
- Darves-Bornoz, J. M., Degiovanni, A., & Gaillard, P. (1999). Validation of a French version of the dissociative experiences scale in a rape-victim population. *Canadian Journal of Psychiatry*, *44*, 271-275.
- Davachi, L., Maril, A., & Wagner, A. D. (2001). When Keeping in Mind Supports Later Bringing to Mind: Neural Markers of Phonological Rehearsal Predict Subsequent Remembering. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(8), 1059-1070.

Bibliographie

- Davachi, L., & Wagner, A. D. (2002). Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *Journal of Neurophysiology*, *88*(2), 982-990.
- De Bellis, M. D., & Kuchibhatla, M. (2006). Cerebellar volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *60*(7), 697-703.
- De Kloet, C. S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., & Westenberg, H. G. M. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of psychiatric research*, *40*(6), 550-567.
- De Quervain, D. J. (2008). Glucocorticoid-induced reduction of traumatic memories: implications for the treatment of PTSD. *Progress in brain research*, *167*, 239-247.
- De Quervain, D. J. F., & Margraf, J. (2008). Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. *European journal of pharmacology*, *583*(2-3), 365-371.
- de Zubicaray, G. I., McMahon, K. L., Eastburn, M. M., Finnigan, S., & Humphreys, M. S. (2005). fMRI evidence of word frequency and strength effects during episodic memory encoding. *Cognitive Brain Research*, *22*(3), 439-450.
- Deckersbach, T., Rauch, S. L., Buhlmann, U., Ostacher, J., Beucke, J. C., Nierenberg, A. A., et al. (2008). An fMRI investigation of working memory and sadness in females with bipolar disorder: A brief report. *Bipolar Disorders*, *10*, 928-942.
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S., & Kramer, J. H. (1991). Profiles of Demented and Amnesic Patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the Assessment of Memory Disorders. *Psychological Assessment*, *3*(1), 19-26.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, *31*(3), 968-980.
- Devlin, J. T., Jamison, H. L., Gonnerman, L. M., & Matthews, P. M. (2006). The Role of the Posterior Fusiform Gyrus in Reading. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(6), 911-922.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(9), 379-386.
- Dohnel, K., Sommer, M., Ibach, B., Rothmayr, C., Meinhardt, J., & Hajak, G. (2008). Neural correlates of emotional working memory in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *46*, 37-48.
- Dolcos, F., & McCarthy, G. (2006). Brain systems mediating cognitive interference by emotional distraction. *Journal of Neuroscience*, *26*, 2072-2079.
- Donaldson, W. (1996). The role of decision processes in remembering and knowing. *Memory & Cognition*, *24*(4), 523-533.
- Drapier, D., Surguladze, S., Marshall, N., Schulze, K., Fern, A., Hall, M. H., et al. (2008). Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biological Psychiatry*, *64*, 513-520.

Bibliographie

- Driessen, M., Beblo, T., Mertens, M., Piefke, M., Rullkoetter, N., Silva-Saavedra, A., et al. (2004). Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biological psychiatry*, *55*(6), 603-611.
- Drobyshevsky, A., Baumann, S. B., & Schneider, W. (2006). A rapid fMRI task battery for mapping of visual, motor, cognitive, and emotional function. *NeuroImage*, *31*, 732-744.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet neurology*, *3*(4), 246.
- Duburcq, A., Blin, P., Charpak, Y., Blachier, C., Allicar, M. P., Bouhassira, M., et al. (1999). Utilisation d'un entretien diagnostique structuré pour identifier les épisodes dépressifs dans une étude épidémiologique: validation interne a posteriori. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, *47*(5), 455-463.
- Dupont, S., Samson, Y., Le Bihan, D., & Baulac, M. (2002). Anatomy of verbal memory: A functional MRI study. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *24*, 57-63.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Memory: A Contribution to Experimental Psychology* (translated by HA Ruger & CE Bussenues, 1913). *New York: Teachers College, Columbia University*.
- Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour research and therapy*, *38*(4), 319-345.
- Ehlers, A., Hackmann, A., & Michael, T. (2004). Intrusive re-experiencing in post-traumatic stress disorder: Phenomenology, theory, and therapy. *Memory*, *12*(4), 403-415.
- El-Hage, W., & Gaillard, P. (2003). Incidence clinique des psychotraumatismes dans la consultation externe d'un service de psychiatrie. *Annales Médico-psychologiques*, *161*, 743-748.
- El-Hage, W., Gaillard, P., Isingrini, M., & Belzung, C. (2006). Trauma-related deficits in working memory. *Cognitive neuropsychiatry*, *11*(1), 33-46.
- El Hage, W., Powell, J. F., & Surguladze, S. A. (2009). Vulnerability to depression: what is the role of stress genes in gene× environment interaction? *Psychological medicine*, *39*(09), 1407-1411.
- Elzinga, B. M., Schmahl, C. G., Vermetten, E., van Dyck, R., & Bremner, J. D. (2003). Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology*, *28*(9), 1656-1665.
- Erichsen, J. E. (1867). *On railway and other injuries of the nervous system*. Philadelphia: Henry C. Lea.
- Erk, S., Martin, S., & Walter, H. (2005). Emotional context during encoding of neutral items modulates brain activation not only during encoding but also during recognition. *Neuroimage*, *26*(3), 829-838.
- Esposito, F., Aragri, A., Latorre, V., Popolizio, T., Scarabino, T., Cirillo, S., et al. (2009). Does the default-mode functional connectivity of the brain correlate with working-memory performances? *Archives italiennes de biologie*, *147*(1-2), 11.
- Eustache, F. (1996). Contribution de l'étude de la pathologie humaine aux théories structurales de la mémoire. In F. Eustache, B. Lechevalier & F. Viader (Eds.), *La*

- mémoire: Neuropsychologie clinique et modèles cognitifs. Séminaire Jean-Louis Signoret* (pp. 117-144): De Boek & Larsier.
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology Review*, 18(1), 53-69.
- Everly, G. S., & Horton, A. M. (1989). Neuropsychology of posttraumatic stress disorder: a pilot study. *Perceptual and motor skills*, 68(3 Pt 1), 807.
- Fennema-Notestine, C., Stein, M. B., Kennedy, C. M., Archibald, S. L., & Jernigan, T. L. (2002). Brain morphometry in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 52(11), 1089-1101.
- Fernández, G., Effern, A., Grunwald, T., Pezer, N., Lehnertz, K., Dümpelmann, M., et al. (1999). Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science*, 285(5433), 1582-1585.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11050-11055.
- Fischl, B., Liu, A., & Dale, A. M. (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1), 70-80.
- Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, B. T., et al. (2008). Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1973-1980.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., et al. (2002). Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, 33(3), 341-355.
- Fischl, B., Salat, D. H., van der Kouwe, A. J. W., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B. T., et al. (2004a). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23, S69-S84.
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999a). Cortical Surface-Based Analysis II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *Neuroimage*, 9(2), 195-207.
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B. H., & Dale, A. M. (1999b). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, 8(4), 272-284.
- Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D. H., et al. (2004b). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11-22.
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Baker, S. C., Shallice, T., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1995). The mind's eye—precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage*, 2(3), 195-200.
- Fletcher, P. C., Stephenson, C. M. E., Carpenter, T. A., Donovan, T., & Bullmore, E. T. (2003). Regional Brain Activations Predicting Subsequent Memory Success: An Event-Related Fmri Study of the Influence of Encoding Tasks. *Cortex*, 39(4-5), 1009-1026.

Bibliographie

- Fliessbach, K., Trautner, P., Quesada, C. M., Elger, C. E., & Weber, B. (2007). Cerebellar contributions to episodic memory encoding as revealed by fMRI. *Neuroimage*, *35*(3), 1330-1337.
- Fliessbach, K., Weis, S., Klaver, P., Elger, C. E., & Weber, B. (2006). The effect of word concreteness on recognition memory. *Neuroimage*, *32*(3), 1413-1421.
- 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), 156-162.
- 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), 202-218.
- Frangou, S., Kington, J., Raymont, V., & Shergill, S. S. (2008). Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry*, *23*, 300-308.
- Fransson, P., & Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, *42*(3), 1178-1184.
- Freeman, T. W., Cardwell, D., Karson, C. N., & Komoroski, R. A. (2005). In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the medial temporal lobes of subjects with combat-related posttraumatic stress disorder. *Magnetic Resonance in Medicine*, *40*(1), 66-71.
- Friedman, M. J. (1981). Post-Vietnam syndrome: Recognition and management. *Psychosomatics*, *22*(11), 931-942.
- Gagnepain, P., Lebreton, K., Desgranges, B., & Eustache, F. (2008). Perceptual priming enhances the creation of new episodic memories. *Consciousness and Cognition*, *17*(1), 276-287.
- Gamper, E. (1928). Zur Frage der Polioencephalitis der chronischen Alkoholiker. Anatomische Befunde bei alkoholischen Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, *102*, 122-129.
- Gardiner, J. M. (1988). Functional aspects of recollective experience. *Memory & Cognition*, *16*(4), 309-313.
- Gardiner, J. M., & Radomski, E. (1999). Awareness of recognition memory for Polish and English folk songs in Polish and English folk. *Memory*, *7*(4), 461-470.
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, A. (2002). Recognition memory and decision processes: A meta-analysis of remember, know, and guess responses. *Memory*, *10*(2), 83-98.
- Gerlach, J. L., & McEwen, B. S. (1972). Rat brain binds adrenal steroid hormone: radioautography of hippocampus with corticosterone. *Science*, *175*(4026), 1133-1136.
- Geuze, E., Westenberg, H. G. M., Heinecke, A., de Kloet, C. S., Goebel, R., & Vermetten, E. (2008). Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. *Neuroimage*, *41*(3), 675-681.
- 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*(2), 413-432.

- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., et al. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 5(11), 1242-1247.
- Gill, J., Vythilingam, M., & Page, G. G. (2008). Low Cortisol, High DHEA, and High Levels of Stimulated TNF , and IL-6 in Women with PTSD. *Journal of traumatic stress*, 21(6), 530-539.
- Glisky, E. L., Schacter, D. L., & Tulving, E. (1986). Learning and retention of computer-related vocabulary in memory-impaired patients: method of vanishing cues. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 8(3), 292.
- Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., Spencer, D., Desmond, J. E., Aron, A. P., et al. (2001). Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*, 124(9), 1841-1854.
- Golier, J. A., Yehuda, R., De Santi, S., Segal, S., Dolan, S., & de Leon, M. J. (2005). Absence of hippocampal volume differences in survivors of the Nazi Holocaust with and without posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 139(1), 53-64.
- Gonsalves, B., Reber, P. J., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., Mesulam, M. M., & Paller, K. A. (2004). Neural Evidence That Vivid Imagining Can Lead to False Remembering. *Psychological Science*, 15(10), 655-660.
- Graf, P., Squire, L. R., & Mandler, G. (1984). The information that amnesic patients do not forget. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, 10(1), 164.
- Grossman, R., Yehuda, R., Golier, J., McEwen, B., Harvey, P., & Maria, N. (2006). Cognitive effects of intravenous hydrocortisone in subjects with PTSD and healthy control subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 410-421.
- Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., et al. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 40(11), 1091-1099.
- Habib, R. (2009). Introduction to the Special Issue on episodic memory and the brain. *Neuropsychologia*, 47(11), 2155-2157.
- Habib, R., & Nyberg, L. (2007). Neural Correlates of Availability and Accessibility in Memory. *Cerebral Cortex*.
- Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(6), 241-245.
- Hall, N. M., & Berntsen, D. (2008). The effect of emotional stress on involuntary and voluntary conscious memories. *Memory*, 16(1), 48-57.
- Halsband, U. (2006). Learning in trance: Functional brain imaging studies and neuropsychology. *Journal of Physiology - Paris*, 99, 470-482.
- Halsband, U., Krause, B. J., Sipila, H., Teras, M., & Laihin, A. (2002). PET studies on the memory processing of word pairs in bilingual Finnish-English subjects. *Behavioural Brain Research*, 132, 47-57.

Bibliographie

- Hamilton, L. S., Altshuler, L. L., Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Phillips, O. R., Fischer, J., et al. (2009). Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Human Brain Mapping*, -.
- Han, X., & Fischl, B. (2007). Atlas renormalization for improved brain MR image segmentation across scanner platforms. *IEEE transactions on medical imaging*, 26(4), 479-486.
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., et al. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*, 32(1), 180-194.
- Harvey, P. O., Fossati, P., Pochon, J. B., Levy, R., LeBastard, G., Lehericy, S., et al. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using the n-back task. *NeuroImage*, 26, 860-869.
- Hassabis, D., Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2007). Using imagination to understand the neural basis of episodic memory. *Journal of Neuroscience*, 27, 14365-14374.
- Hedges, D. W., Thatcher, G. W., Bennett, P. J., Sood, S., Paulson, D., Creem-Regehr, S., et al. (2007). Brain Integrity and Cerebral Atrophy in Vietnam Combat Veterans with and without Posttraumatic Stress Disorder. *Neurocase*, 13(5), 402-410.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2009). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS spectrums*, 14, 13-24.
- Hendler, T., Rotshtein, P., Yeshurun, Y., Weizmann, T., Kahn, I., Ben-Bashat, D., et al. (2003). Sensing the invisible: differential sensitivity of visual cortex and amygdala to traumatic context. *Neuroimage*, 19(3), 587-600.
- Henson, R. (2005). A mini-review of fMRI studies of human medial temporal lobe activity associated with recognition memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 58(3), 340-360.
- Henson, R. N., Rugg, M. D., Shallice, T., Josephs, O., & Dolan, R. J. (1999). Recollection and Familiarity in Recognition Memory: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Neuroscience*, 19(10), 3962.
- Henson, R. N. A., Hornberger, M., & Rugg, M. D. (2005). Further Dissociating the Processes Involved in Recognition Memory: An fMRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(7), 1058-1073.
- Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20(2), 78-84.
- Hintzman, D. L., & Caulton, D. A. (1997). Recognition memory and modality judgments: A comparison of retrieval dynamics. *Journal of Memory and Language*, 37(1), 1-23.
- Hodges, J. R., & Graham, K. S. (2001). Episodic memory: insights from semantic dementia. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 356(1413), 1423.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, 33(4), 441.

Bibliographie

- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2004). In S. A. Huettel, A. W. Song & G. McCarthy (Eds.), *Functional magnetic resonance imaging* (pp. 253-281). Sunderland, M.A.: Sinauer Associates.
- Hull, A. M. (2002). Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, *181*(2), 102.
- Iidaka, T., Sadato, N., Yamada, H., & Yonekura, Y. (2000). Functional asymmetry of human prefrontal cortex in verbal and non-verbal episodic memory as revealed by fMRI. *Cognitive Brain Research*, *9*(1), 73-83.
- Ino, T., Doi, T., Kimura, T., Ito, J., & Fukuyama, H. (2004). Neural substrates of the performance of an auditory verbal memory: Between-subjects analysis by fMRI. *Brain Research Bulletin*, *64*, 115-126.
- Jackson, O., & Schacter, D. L. (2004). Encoding activity in anterior medial temporal lobe supports subsequent associative recognition. *Neuroimage*, *21*(1), 456-462.
- Jacobson, L., & Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Reviews*, *12*(2), 118-134.
- Jacoby, L. L., & Dallas, M. (1981). On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *Journal of Experimental Psychology: General*, *110*(3), 306-340.
- James, W. (1890). *The principles of psychology* New York: Holt.
- Jelinek, L., Moritz, S., Randjbar, S., Sommerfeldt, D., Püschel, K., & Seifert, D. (2008). Does the evocation of traumatic memories confound subsequent working memory performance in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Depression and Anxiety*, *25*(2), 175-179.
- Jenkins, M. A., Langlais, P., Delis, D., Jernigan, T., Matloff, J., Paulsen, J., et al. (1995). Attentional and memory dysfunction associated with Posttraumatic Stress Disorder among rape survivors. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, *56*(3-B), 1702.
- Jenkins, M. A., Langlais, P. J., Delis, D., & Cohen, R. (1998). Learning and memory in rape victims with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *155*(2), 278-279.
- Jenkins, M. A., Langlais, P. J., Delis, D., & Cohen, R. A. (2000). Attentional dysfunction associated with posttraumatic stress disorder among rape survivors. *The Clinical Neuropsychologist*, *14*(1), 7-12.
- Jersild, A. T. (1927). Mental set and shift. *Archives of Psychology. Vol*, *14*(89), 81.
- Johnsen, G. E., & Asbjørnsen, A. E. (2008). Consistent impaired verbal memory in PTSD: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, *111*(1), 74-82.
- Johnson, M. K., Hashtroudi, S., & Lindsay, D. S. (1993). Source monitoring. *Psychological Bulletin*, *114*, 3-3.
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E., & Prigatano, G. P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain*, *125*(8), 1808-1814.
- Jolly, A. (2000). Événements traumatiques et états de stress post-traumatique. Une revue de la littérature épidémiologique. *Ann. Méd-Psychol*, *158*(5), 370-379.

- Jovicich, J., Czanner, S., Greve, D., Haley, E., van der Kouwe, A., Gollub, R., et al. (2006). Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage*, *30*(2), 436-443.
- Kahn, I., Pascual-Leone, A., Theoret, H., Fregni, F., Clark, D., & Wagner, A. D. (2005). Transient disruption of ventrolateral prefrontal cortex during verbal encoding affects subsequent memory performance. *Journal of neurophysiology*, *94*(1), 688-698.
- Karl, A., Schaefer, M., Malta, L. S., Dörfel, D., Rohleder, N., & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(7), 1004-1031.
- Kasai, K., Yamasue, H., Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *63*(6), 550-556.
- Keller, P. A., McCluskey, A., Morgan, J., & O'Connor, S. M. (2006). The role of the HPA axis in psychiatric disorders and CRF antagonists as potential treatments. *Archiv der Pharmazie*, *339*(7), 346-355.
- Kelley, R., & Wixted, J. T. (2001). On the nature of associative information in recognition memory. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, *27*(3), 701.
- Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2006). Amygdala Activity Is Associated with the Successful Encoding of Item, But Not Source, Information for Positive and Negative Stimuli. *Journal of Neuroscience*, *26*(9), 2564.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, *62*(6), 593-602.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, *62*(6), 617-627.
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, *52*(12), 1048-1060.
- Kessler, R. C., Zhao, S., Katz, S. J., Kouzis, A. C., Frank, R. G., Edlund, M., et al. (1999). Past-year use of outpatient services for psychiatric problems in the National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry*, *156*(1), 115-123.
- Kinsbourne, M., & Wood, F. (1975). Short-term memory processes and the amnesic syndrome. In D. Deutsch & J. A. Deutsch (Eds.), *Short-term memory* (pp. 258-291). New York: Academic Press.
- Kintsch, W. (1970). *Learning, memory, and conceptual processes*. New York: Wiley.
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology*, *55*(4), 352-358.
- Kirschen, M. P., Chen, S. H. A., Schraedley-Desmond, P., & Desmond, J. E. (2005). Load and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: An fMRI study. *NeuroImage*, *24*, 462-472.

- Kitayama, N., Vaccarino, V., Kutner, M., Weiss, P., & Bremner, J. D. (2005). Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 88(1), 79-86.
- Kleim, B., & Ehlers, A. (2008). Reduced autobiographical memory specificity predicts depression and posttraumatic stress disorder after recent trauma. *Journal of consulting and clinical psychology*, 76(2), 231-242.
- Klein, K., & Boals, A. (2001). The relationship of life event stress and working memory capacity. *Applied Cognitive Psychology*, 15(5), 565-579.
- Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Caspi, A., Gregory, A., Harrington, H. L., & Poulton, R. (2008). The developmental mental-disorder histories of adults with posttraumatic stress disorder: A prospective longitudinal birth cohort study. *Journal of abnormal psychology*, 117(2), 460-466.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *The Neuroscientist*, 15(5), 540-548.
- Kopelman, M. D., & Kapur, N. (2001). The loss of episodic memories in retrograde amnesia: single-case and group studies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*, 356, 1409-1422.
- Koppelstaetter, F., Poeppel, T. D., Siedentopf, C. M., Ischebeck, A., Verius, M., Haala, I., et al. (2008). Does caffeine modulate verbal working memory processes? An fMRI study. *NeuroImage*, 39, 492-499.
- Korsakoff, S. S. (1889). Etude medico-psychologique sur une forme des maladies de la memoire. *Revue Philosophique*, 28, 501-530.
- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2008). fMRI investigation of working memory for faces in autism: Visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cerebral Cortex*, 18, 289-300.
- Koso, M., & Hansen, S. (2006). Executive function and memory in posttraumatic stress disorder: a study of Bosnian war veterans. *European Psychiatry*, 21(3), 167-173.
- Kumari, V., Aasen, I., Taylor, P., Ffytche, D. H., Das, M., Barkataki, I., et al. (2006). Neural dysfunction and violence in schizophrenia: An fMRI investigation. *Schizophrenia Research*, 84, 144-164.
- Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., et al. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 878.
- LaGarde, G., Doyon, J., & Brunet, A. (2010). Memory and executive dysfunctions associated with acute posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 177, 144-149.
- Lagopoulos, J., Ivanovski, B., & Malhi, G. S. (2007). An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 32, 174-184.
- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Li, K., Robin, D. A., Glahn, D. C., & Fox, P. T. (2009). Investigating the Functional Heterogeneity of the Default Mode Network Using Coordinate-Based Meta-Analytic Modeling. *Journal of Neuroscience*, 29(46), 14496-14505.

Bibliographie

- Laird, A. R., Fox, P. M., Price, C. J., Glahn, D. C., Uecker, A. M., Lancaster, J. L., et al. (2005a). ALE meta-analysis: Controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Human Brain Mapping*, 25(1), 155-164.
- Laird, A. R., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (2005b). BrainMap: The social evolution of a functional neuroimaging database. *Neuroinformatics*, 3, 65-78.
- Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutierrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., et al. (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp*, 28(11), 1194-1205.
- Landré, L., Destrieux, C., Baudry, M., Barantin, L., Cottier, J. P., Martineau, J., et al. (2010). Preserved subcortical volumes and cortical thickness in women with sexual abuse-related PTSD. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, in press.
- Lanius, R. A., Bluhm, R. L., Coupland, N. J., Henadoren, K. M., Rowe, B., Theberge, J., et al. (2010). Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 121(1), 33-40.
- Lanius, R. A., Frewen, P. A., Girotti, M., Neufeld, R. W. J., Stevens, T. K., & Densmore, M. (2007). Neural correlates of trauma script-imagery in posttraumatic stress disorder with and without comorbid major depression: A functional MRI investigation. *Psychiatry Research*, 155, 45-56.
- Lanius, R. A., Williamson, P. C., Bluhm, R. L., Densmore, M., Boksman, K., Neufeld, R. W. J., et al. (2005). Functional connectivity of dissociative responses in posttraumatic stress disorder: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Biological Psychiatry*, 57, 873-884.
- Lanius, R. A., Williamson, P. C., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M. A., Neufeld, R. W., et al. (2001). Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1920-1922.
- Lanius, R. A., Williamson, P. C., Densmore, M., Boksman, K., Neufeld, R. W., Gati, J. S., et al. (2004). The nature of traumatic memories: A 4-T fMRI functional connectivity analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 36-44.
- Laruelle, M., Slifstein, M., & Huang, Y. (2002). Positron emission tomography: imaging and quantification of neurotransmitter availability. *Methods*, 27(3), 287-299.
- Lemieux, A. M., & Coe, C. L. (1995). Abuse-related posttraumatic stress disorder: evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosomatic Medicine*, 57(2), 105.
- Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, 8(4), 313-322.
- Leskin, L. P., & White, P. M. (2007). Attentional networks reveal executive function deficits in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*, 21(3), 275-284.
- Li, L., Chen, S., Liu, J., Zhang, J., He, Z., & Li, X. (2006). Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy study of deficits in hippocampal structure in fire victims with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51(7), 431-437.
- Liberzon, I., Abelson, J. L., Flagel, S. B., Raz, J., & Young, E. A. (1999). Neuroendocrine and psychophysiological responses in PTSD: A symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*, 21(1), 40-50.

- Liberzon, I., King, A. P., Britton, J. C., Phan, K. L., Abelson, J. L., & Taylor, S. F. (2007). Paralimbic and medial prefrontal cortical involvement in neuroendocrine responses to traumatic stimuli. *American Journal of Psychiatry*, *164*(8), 1250-1258.
- Liberzon, I., & Sripada, C. S. (2008). The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Progress in brain research*, *167*, 151-168.
- Lindauer, R. J. L., Gersons, B. P. R., van Meijel, E. P. M., Blom, K., Carlier, I. V. E., Vrijlandt, I., et al. (2005). Effects of Brief Eclectic Psychotherapy in patients with posttraumatic stress disorder: Randomized clinical trial. *Journal of traumatic stress*, *18*(3), 205-212.
- Lindley, S. E., Carlson, E. B., & Benoit, M. (2004). Basal and dexamethasone suppressed salivary cortisol concentrations in a community sample of patients with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *55*(9), 940-945.
- Locke, J. (1970). *An essay concerning human understanding, 1690*: Scholar Press.
- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Under-Recruitment and Nonselective Recruitment Dissociable Neural Mechanisms Associated with Aging. *Neuron*, *33*(5), 827-840.
- Logie, R. H. (1995). *Visuo-spatial working memory*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.
- Long, M. E., Elhai, J. D., Schweinle, A., Gray, M. J., Grubaugh, A. L., & Frueh, B. C. (2008). Differences in posttraumatic stress disorder diagnostic rates and symptom severity between criterion A1 and non-criterion A1 stressors. *Journal of anxiety disorders*, *22*(7), 1255-1263.
- LoPresti, M. L., Schon, K., Tricarico, M. D., Swisher, J. D., Celone, K. A., & Stern, C. E. (2008). Working memory for social cues recruits orbitofrontal cortex and amygdala: A functional magnetic resonance imaging study of delayed matching to sample for emotional expressions. *Journal of Neuroscience*, *28*, 3718-3728.
- MacLean, P. D. (1949). Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic medicine*, *11*(6), 338-353.
- Macrae, C. N., Moran, J. M., Heatherton, T. F., Banfield, J. F., & Kelley, W. M. (2004). Medial Prefrontal Activity Predicts Memory for Self. *Cerebral Cortex*, *14*(6), 647-654.
- Mahmutyazioglu, K., Konuk, N., Özdemir, H., Atasoy, N., Atik, L., & Gündo du, S. (2005). Evaluation of the hippocampus and the anterior cingulate gyrus by proton MR spectroscopy in patients with post-traumatic stress disorder. *Diagnostic and Interventional Radiology*, *11*(3), 125-129.
- Majerus, S., D'Argembeau, A., Perez, T. M., Belayachi, S., Van der Linden, M., Collette, F., et al. (2009). The Commonality of Neural Networks for Verbal and Visual Short-term Memory. *Journal of cognitive neuroscience*, [epub ahead of print retrieved april, 6th 2010].
- Mak, A. K. Y., Hu, Z., Zhang, J. X., Xiao, Z., & Lee, T. (2009). Neural correlates of regulation of positive and negative emotions: An fMRI study. *Neuroscience letters*, *457*(2), 101-106.
- Malisza, K. L., Allman, A., Shiloff, D., Jakobson, L., Longstaffe, S., & Chudley, A. E. (2005). Evaluation of spatial working memory function in children and adults with fetal

- alcohol spectrum disorders: A functional magnetic resonance imaging study. *Pediatric Research*, 58, 1150-1157.
- Maril, A., Simons, J. S., Mitchell, J. P., Schwartz, B. L., & Schacter, D. L. (2003). Feeling-of-knowing in episodic memory: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, 18, 827-836.
- Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A. M., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P., et al. (2007). Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 12, 158-166.
- Mayer, J. S., Bittner, R. A., Nikolic, D., Bledowski, C., Goebel, R., & Linden, D. E. J. (2007). Common neural substrates for visual working memory and attention. *NeuroImage*, 36, 441-453.
- McCandliss, B. D., Cohen, L., & Dehaene, S. (2003). The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(7), 293-299.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338, 171-179.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 87(3), 873-904.
- McFarlane, A. C., & Papay, P. (1992). Multiple diagnoses in posttraumatic stress disorder in the victims of a natural disaster. *The Journal of nervous and mental disease*, 180(8), 498-504.
- McNally, R. J., Kaspi, S. P., Riemann, B. C., & Zeitlin, S. B. (1990). Selective processing of threat cues in posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 99(4), 398-402.
- Meewisse, M. L., Reitsma, J. B., De Vries, G. J., Gersons, B. P. R., & Olf, M. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 191(5), 387.
- Meisenzahl, E. M., Scheuerecker, J., Zipse, M., Ufer, S., Wiesmann, M., Frodl, T., et al. (2006). Effects of treatment with the atypical neuroleptic quetiapine on working memory function: A functional MRI follow-up investigation. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256, 522-531.
- Meiser, T., & Sattler, C. (2007). Boundaries of the relation between conscious recollection and source memory for perceptual details. *Consciousness and Cognition*, 16(1), 189-210.
- Meltzer, J. A., & Constable, R. T. (2005). Activation of human hippocampal formation reflects success in both encoding and cued recall of paired associates. *NeuroImage*, 24, 384-397.
- Mendrek, A., Kiehl, K. A., Smith, A. M., Irwin, D., Forster, B. B., & Liddle, P. F. (2005). Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychological Medicine*, 35, 187-196.
- Metzger, L. J., Carson, M. A., Lasko, N. B., Paulus, L. A., Orr, S. P., Pitman, R. K., et al. (2008). Basal and suppressed salivary cortisol in female Vietnam nurse veterans with and without PTSD. *Psychiatry research*, 161(3), 330-335.
- Micale, M. S., & Lerner, P. F. (2001). *Traumatic pasts: history, psychiatry, and trauma in the modern age, 1870-1930*: Cambridge Univ Press.

Bibliographie

- Miezin, F. M., Maccotta, L., Ollinger, J. M., Petersen, S. E., & Buckner, R. L. (2000). Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *NeuroImage*, *11*(6 Pt 1), 735.
- Milner, B. (1966). Amnesia following operation on the temporal lobes. In C. W. M. Whitty & O. L. Zangwill (Eds.), *Amnesia* (pp. 109–133). London: Butterworth.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, *41*(1), 49-100.
- Moore, K. A., Clark, C. R., McFarlane, A. C., Brown, G. C., Puce, A., & Taylor, D. J. (2008). Abnormal recruitment of working memory updating networks during maintenance of trauma-neutral information in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *163*(2), 156-170.
- 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), 645-653.
- Morey, R. A., Dolcos, F., Petty, C. M., Cooper, D. A., Hayes, J. P., LaBar, K. S., et al. (2009a). The role of trauma-related distractors on neural systems for working memory and emotion processing in posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatric research*, *43*(8), 809-817.
- Morey, R. A., Petty, C. M., Xu, Y., Pannu Hayes, J., Wagner, H. R., Lewis, D. V., et al. (2009b). A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *NeuroImage*, *45*(3), 855-866.
- Morris, R. G. M. (2006). Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *European Journal of Neuroscience*, *23*(11), 2829-2846.
- Moscovitch, M. (1989). Confabulation and the frontal systems: Strategic versus associative retrieval in neuropsychological theories of memory. *Varieties of memory and consciousness: Essays in honour of Endel Tulving*, 133–160.
- Moscovitch, M. (1994). Memory and working with memory: Evaluation of a component process model and comparisons with other models. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems* (Vol. 269-310). Cambridge: MIT Press.
- Mu, Q., Mishory, A., Johnson, K. A., Nahas, Z., Kozel, F. A., Yamanaka, K., et al. (2005). Decreased brain activation during a working memory task at rested baseline is associated with vulnerability to sleep deprivation. *Sleep*, *28*, 433-446.
- Mu, Q., Nahas, Z., Johnson, K. A., Yamanaka, K., Mishory, A., Koola, J., et al. (2005). Decreased cortical response to verbal working memory following sleep deprivation. *Sleep*, *28*, 55-67.
- Murdock, B. B. J. (1962). The serial position effect of free recall. *Journal of Experimental Psychology*, *64*, 482-488.
- Murphy, T. H., & Corbett, D. (2009). Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(12), 861-872.

- Murray, D. J. (1968). Articulation and acoustic confusability in short-term memory. *Journal of Experimental Psychology*, 78(4 Pt 1), 679–684.
- Murray, J., Ehlers, A., & Mayou, R. A. (2002). Dissociation and post-traumatic stress disorder: two prospective studies of road traffic accident survivors. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 363-368.
- Nebes, R. D. (1989). Semantic memory in Alzheimer's disease. *Psychological bulletin*, 106(3), 377.
- Neuburger, K. (1931). Ueber Hirnveränderungen nach Alkoholmissbrauch. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 135, 159-209.
- New, A. S., Fan, J., Murrough, J. W., Liu, X., Liebman, R. E., Guise, K. G., et al. (2009). A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Deliberate Emotion Regulation in Resilience and Posttraumatic Stress Disorder. *Biological psychiatry*, 66(7).
- Newport, D. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 211-218.
- Neylan, T. C., Brunet, A., Pole, N., Best, S. R., Metzler, T. J., Yehuda, R., et al. (2005). PTSD symptoms predict waking salivary cortisol levels in police officers. *Psychoneuroendocrinology*, 30(4), 373-381.
- Neylan, T. C., Lenoci, M., Rothlind, J., Metzler, T. J., Schuff, N., Du, A. T., et al. (2004). Attention, learning, and memory in posttraumatic stress disorder. *Journal of traumatic stress*, 17(1), 41-46.
- Nicolas, S. (1992). Hermann Ebbinghaus et l'étude expérimentale de la mémoire humaine. *L'année psychologique*, 92(4), 527-544.
- Nicolas, S. (2006). *Influence de l'habitude sur la faculté de penser*: L'Harmattan.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to Action: Willed and Automatic Control of Behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz & D. E. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory IV* (pp. 1-18). New York: Plenum.
- North, C. S., Kawasaki, A., Spitznagel, E. L., & Hong, B. A. (2004). The course of PTSD, major depression, substance abuse, and somatization after a natural disaster. *The Journal of nervous and mental disease*, 192(12), 823.
- Nunez, J. M., Casey, B. J., Egner, T., Hare, T., & Hirsch, J. (2005). Intentional false responding shares neural substrates with response conflict and cognitive control. *NeuroImage*, 25, 267-277.
- O'Brien, L. S. (1998). The history of PTSD. In L. S. O'Brien (Ed.), *Traumatic events and mental health* (pp. 6-15). Cambridge: Cambridge Univ Press.
- Oei, N. Y. L., Elzinga, B. M., Wolf, O. T., De Ruiter, M. B., Damoiseaux, J. S., Kuijter, J. P. A., et al. (2007). Glucocorticoids decrease hippocampal and prefrontal activation during declarative memory retrieval in young men. *Brain Imaging and Behavior*, 1(1), 31-41.
- Olf, M., Langeland, W., Draijer, N., & Gersons, B. P. R. (2007). Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin*, 133(2), 183-204.
- Oppenheim, H. (1889). Die traumatischen neurosen. *Berlin: Hirschwald*, 384.

- Otten, L. J. (2007). Fragments of a larger whole: Retrieval cues constrain observed neural correlates of memory encoding. *Cerebral Cortex*, *17*, 2030-2038.
- Otten, L. J., Henson, R. N., & Rugg, M. D. (2002). State-related and item-related neural correlates of successful memory encoding. *Nat Neurosci*, *5*(12), 1339-1344.
- Otten, L. J., Henson, R. N. A., & Rugg, M. D. (2001). Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: Relationship between findings from across-and within-task comparisons. *Brain*, *124*(2), 399.
- Otten, L. J., & Rugg, M. D. (2001). Task-dependency of the Neural Correlates of Episodic Encoding as Measured by fMRI. *Cerebral Cortex*, *11*(12), 1150-1160.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, *25*(1), 46-59.
- 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.
- Öztekin, I., McElree, B., Staresina, B. P., & Davachi, L. (2009). Working memory retrieval: Contributions of the left prefrontal cortex, the left posterior parietal cortex, and the hippocampus. *Journal of cognitive neuroscience*, *21*(3), 581-593.
- Pannu Hayes, J., LaBar, K. S., Petty, C. M., McCarthy, G., & Morey, R. A. (2009). Alterations in the neural circuitry for emotion and attention associated with posttraumatic stress symptomatology. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *172*(1), 7-15.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, *38*, 725-743.
- Pavic, L., Gregurek, R., Rados, M., Brkljacic, B., Brajkovic, L., Simetin-Pavic, I., et al. (2007). Smaller right hippocampus in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *154*(2), 191-198.
- Pavlista, G., Papa, J., & Pavi, L. (2006). Bilateral MR volumetry of the amygdala in chronic PTSD patients. *Collegium antropologicum*, *30*(3), 565-568.
- Pederson, C. L., Maurer, S. H., Kaminski, P. L., Zander, K. A., Peters, C. M., Stokes-Crowe, L. A., et al. (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.
- Penfield, W. (1958). *The excitable cortex in conscious man*. Springfield, IL.: Thomas.
- Penfield, W., & Jasper, H. (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of the brain*. Boston: Little Brown & Co.
- Penfield, W., & Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Arch Neurol Psychiatry*, *79*(5), 475-497.
- Perkonig, A., Kessler, R. C., Storz, S., & Wittchen, H. U. (2000). Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta psychiatrica scandinavica*, *101*(1), 46-59.

- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, *331*(6157), 585.
- Peterson, L. R., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, *58*(3), 193-198.
- Phaf, R. H., & Kan, K. J. (2007). The automaticity of emotional Stroop: A meta-analysis. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *38*(2), 184-199.
- Piefke, M., Weiss, P. H., Zilles, K., Markowitsch, H. J., & Fink, G. R. (2003). Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain*, *126*, 650-668.
- 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), 1050-1057.
- 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), 1903-1913.
- Poeppe, T. D., & Krause, B. J. (2008). Functional imaging of memory processes in humans: Positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. *Methods*, *44*(4), 315-328.
- Postle, B. R., & Hamidi, M. (2007). Nonvisual codes and nonvisual brain areas support visual working memory. *Cerebral Cortex*, *17*, 2151-2162.
- Postman, L., & Phillips, L. W. (1965). Short-term temporal changes in free recall. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *17*(2), 132-138.
- Prince, S. E., Tsukiura, T., & Cabeza, R. (2007). Distinguishing the Neural Correlates of Episodic Memory Encoding and Semantic Memory Retrieval. *Psychological Science*, *18*(2), 144-151.
- Quinette, P., Guillery-Girard, B., Noël, A., de la Sayette, V., Viader, F., Desgranges, B., et al. (2006). The relationship between working memory and episodic memory disorders in transient global amnesia. *Neuropsychologia*, *44*(12), 2508-2519.
- Ragland, J. D., Gur, R. C., Raz, J., Schroeder, L., Kohler, C. G., Smith, R. J., et al. (2001). Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: A PET cerebral blood flow study. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1114-1125.
- Ragland, J. D., Gur, R. C., Valdez, J. N., Turetsky, B. I., Elliot, M. A., Kohler, C., et al. (2004). Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1004-1015.
- Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Cohen, M. X., Dy, C. J., Tom, S. M., & D'Esposito, M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, *42*(1), 2-13.
- Rasmusson, A. M., Lipschitz, D. S., Wang, S., Hu, S., Vojvoda, D., Bremner, J. D., et al. (2001). Increased pituitary and adrenal reactivity in premenopausal women with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *50*(12), 965-977.
- Rasmusson, A. M., Vasek, J., Lipschitz, D. S., Vojvoda, D., Mustone, M. E., Shi, Q., et al. (2004). An increased capacity for adrenal DHEA release is associated with decreased

- avoidance and negative mood symptoms in women with PTSD. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1546-1557.
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Fischman, A. J., & Jenike, M. A. (1997). The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biological Psychiatry*, 42(6), 446-452.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., Segal, E., Pitman, R. K., Carson, M. A., McMullin, K., et al. (2003). Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. *Neuroreport*, 14(7), 913-916.
- Rauch, S. L., van der Kolk, B. A., Fisler, R. E., Alpert, N. M., Orr, S. P., Savage, C. R., et al. (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, 53(5), 380-387.
- Reber, P. J., Siwiec, R. M., Gitleman, D. R., Parrish, T. B., Mesulam, M., & Paller, K. A. (2002). Neural Correlates of Successful Encoding Identified Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, 22(21), 9541.
- Repovš, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139(1), 5-21.
- Ribot, T. (1881). *Les maladies de la memoire [Diseases of memory]*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Ricciardi, E., Bonino, D., Gentili, C., Sani, L., Pietrini, P., & Vecchi, T. (2006). Neural correlates of spatial working memory in humans: A functional magnetic resonance imaging study comparing visual and tactile processes. *Neuroscience*, 139, 339-349.
- Rivers, W. H. R. (1918). An address on the repression of war experience. *Lancet*, 1(2), 173-177.
- Roediger, H. L., & McDermott, K. B. (1993). Implicit memory in normal human subjects. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (pp. 63-131). Amsterdam: Elsevier.
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., et al. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58(5), 695-701.
- Rubin, D. C., Berntsen, D., & Bohni, M. K. (2008a). A memory-based model of posttraumatic stress disorder: Evaluating basic assumptions underlying the PTSD diagnosis. *Psychological review*, 115(4), 985-1011.
- Rubin, D. C., Boals, A., & Berntsen, D. (2008b). Memory in posttraumatic stress disorder: Properties of voluntary and involuntary, traumatic and nontraumatic autobiographical memories in people with and without posttraumatic stress disorder symptoms. *Journal of Experimental Psychology: General*, 137(4), 591-614.
- Rudner, M., & Rönnerberg, J. (2008). The role of the episodic buffer in working memory for language processing. *Cognitive processing*, 9(1), 19-28.
- Sachinvala, N., Von Scotti, H., McGuire, M., Fairbanks, L., Bakst, K., McGuire, M., et al. (2000). Memory, attention, function, and mood among patients with chronic posttraumatic stress disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 188(12), 818-823.

- Sahgal, A., McKeith, I. G., Galloway, P. H., Tasker, N., & Steckler, T. (1995). Do differences in visuospatial ability between senile dementias of the Alzheimer and Lewy body types reflect differences solely in mnemonic function? *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *17*(1), 35.
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., et al. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, *14*(7), 721-730.
- Salmon, D. P. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease. In L. S. Cermak (Ed.), *Handbook of Neuropsychology: Memory and its disorders* (Vol. 2, pp. 155-195). Amsterdam: Elsevier.
- Samuelson, K. W., Neylan, T. C., Metzler, T. J., Lenoci, M., Rothlind, J., Henn-Haase, C., et al. (2006). Neuropsychological Functioning in Posttraumatic Stress Disorder and Alcohol Abuse. *Neuropsychology*, *20*(6), 716-726.
- Sanchez-Carrion, R., Gomez, P. V., Junque, C., Fernandez-Espejo, D., Falcon, C., Bargallo, N., et al. (2008). Frontal hypoactivation on functional magnetic resonance imaging in working memory after severe diffuse traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, *25*, 479-494.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine reviews*, *21*(1), 55-89.
- Schacter, D. L., Albert, M. S., Sperling, R. A., Chua, E. F., Cocchiarella, A. J., Rand-Giovannetti, E., et al. (2003). Putting names to faces: Successful encoding of associative memories activates the anterior hippocampal formation. *NeuroImage*, *20*, 1400-1410.
- Schuff, N., Neylan, T. C., Fox-Bosetti, S., Lenoci, M., Samuelson, K. W., Studholme, C., et al. (2008). Abnormal N-acetylaspartate in hippocampus and anterior cingulate in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *162*(2), 147-157.
- Schuff, N., Neylan, T. C., Lenoci, M. A., Du, A. T., Weiss, D. S., Marmar, C. R., et al. (2001). Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *50*(12), 952-959.
- Schuirman, D. J. (1987). A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, *15*(6), 657-680.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (2000). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *12*(1), 103-113.
- Segonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., et al. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, *22*(3), 1060-1075.
- Segonne, F., Pacheco, J., & Fischl, B. (2007). Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *26*(4), 518-529.
- Shallice, T., & Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *22*(2), 261-273.

Bibliographie

- Shamosh, N. A., Deyoung, C. G., Green, A. E., Reis, D. L., Johnson, M. R., Conway, A. R., et al. (2008). Individual differences in delay discounting. *Psychological Science, 19*, 904-911.
- Shaw, M. E., Moores, K. A., Clark, R. C., McFarlane, A. C., Strother, S. C., Bryant, R. A., et al. (2009). Functional connectivity reveals inefficient working memory systems in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 172*, 235-241.
- Shaw, M. E., Strother, S. C., McFarlane, A. C., Morris, P., Anderson, J., Clark, C. R., et al. (2002). Abnormal functional connectivity in posttraumatic stress disorder. *Neuroimage, 15*(3), 661-674.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry, 59*, 22-33.
- Sheridan, M. A., Hinshaw, S., & D'Esposito, M. (2007). Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 46*, 1357-1366.
- Shin, L. M., McNally, R. J., Kosslyn, S. M., Thompson, W. L., Rauch, S. L., Alpert, N. M., et al. (1997). A Positron Emission Tomographic Study of Symptom Provocation in PTSD. *New York Academy Sciences Annals, 821*, 521-523.
- Shin, L. M., McNally, R. J., Kosslyn, S. M., Thompson, W. L., Rauch, S. L., Alpert, N. M., et al. (1999). Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: a PET investigation. *American Journal of Psychiatry, 156*(4), 575.
- Shin, L. M., Orr, S. P., Carson, M. A., Rauch, S. L., Macklin, M. L., Lasko, N. B., et al. (2004a). 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), 168-176.
- Shin, L. M., Shin, P. S., Heckers, S., Krangel, T. S., Macklin, M. L., Orr, S. P., et al. (2004b). Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus, 14*(3), 292-300.
- Shin, L. M., Whalen, P. J., Pitman, R. K., Bush, G., Macklin, M. L., Lasko, N. B., et al. (2001). An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 50*(12), 932-942.
- Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A., Wedig, M. M., McMullin, K., Martis, B., et al. (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), 273-281.
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE transactions on Medical Imaging, 17*(1), 87-97.
- Smith, M. E. (2005). Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus, 15*(6), 798-807.
- Solomon, S. D., & Davidson, J. R. T. (1997). Trauma: prevalence, impairment, service use, and cost. *Journal of Clinical Psychiatry, 58*(9), 5-11.

Bibliographie

- Spaniol, J., Davidson, P. S. R., Kim, A. S. N., Han, H., Moscovitch, M., & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: Meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47(8-9), 1765-1779.
- Sperling, G. (1960). The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs*, 74(11).
- Squire, L. R. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press, USA.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological review*, 99(2), 195.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82(3), 171.
- Squire, L. R., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Videen, T. O., & Raichle, M. E. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(5), 1837-1841.
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 279-306.
- Squire, L. R., Wixted, J. T., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), 872-883.
- Staresina, B. P., & Davachi, L. (2006). Differential Encoding Mechanisms for Subsequent Associative Recognition and Free Recall. *Journal of Neuroscience*, 26(36), 9162.
- 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), 1079-1088.
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G., & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, 27(04), 951-959.
- Sterling, P., & Eyer, J. (1988). Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. *Handbook of life stress, cognition and health*, 629-649.
- Summerfield, J. J., Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2009). Cortical midline involvement in autobiographical memory. *NeuroImage*, 44, 1188-1200.
- Sutherland, K., & Bryant, R. A. (2008). Autobiographical memory and the self-memory system in posttraumatic stress disorder. *Journal of anxiety disorders*, 22(3), 555-560.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. New York: Thieme.
- Talarico, J. M., LaBar, K. S., & Rubin, D. C. (2004). Emotional intensity predicts autobiographical memory experience. *Memory & Cognition*(32), 1118-1132.
- Tanaka, S., Honda, M., & Sadato, N. (2005). Modality-Specific Cognitive Function of Medial and Lateral Human Brodmann Area 6. *Journal of Neuroscience*, 25(2), 496.
- Tapia, G., Clarys, D., El-Hage, W., & Insingrini, M. (2007a). Les troubles cognitifs dans le Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) : Une revue de la littérature. *L'Année psychologique*, 107(3), 153-187.

Bibliographie

- Tapia, G., Clarys, D., El Hage, W., Belzung, C., & Isingrini, M. (2007b). PTSD psychiatric patients exhibit a deficit in remembering. *Memory*, *15*(2), 145-153.
- Thoret, Y., Giraud, A. C., & Ducerf, B. (1999). La dissociation hystérique dans les textes de Janet et Freud avant 1911. *L'Evolution psychiatrique*, *64*(4), 749-764.
- Thrasher, S. M., Dalgleish, T., & Yule, W. (1994). Information processing in post-traumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy*, *32*(2), 247-254.
- Tolin, D. F., & Foa, E. B. (2006). Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: A quantitative review of 25 years of research. *Psychological Bulletin*, *132*(6), 959-992.
- Tomasi, D., Ernst, T., Caparelli, E. C., & Chang, L. (2006). Common deactivation patterns during working memory and visual attention tasks: An intra-subject fMRI study at 4 Tesla. *Human brain mapping*, *27*(8), 694-705.
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory*. New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1984). Precis of elements of episodic memory. *Behavioral and Brain Sciences*, *7*(2), 223-268.
- Tulving, E. (1985a). How many memory systems are there. *American Psychologist*, *40*(4), 385-398.
- Tulving, E. (1985b). Memory and consciousness. *Canadian Psychology*, *26*(1), 1-12.
- Tulving, E. (1991). Concepts of human memory. In L. Squire, G. Lynch, N. M. Weinberger & J. L. McGaugh (Eds.), *Memory: Organization and locus of change* (pp. 3-32). New York: Oxford University Press.
- Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis. *The cognitive neurosciences*, 839-847.
- Tulving, E., Hayman, C. A. G., & Macdonald, C. A. (1991). Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia: a case experiment. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *17*(4), 595-617.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(6), 2016-2020.
- Tulving, E., & Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, *247*(4940), 301.
- Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., & Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage*, *16*(3), 765-780.
- Twamley, E. W., Allard, C. B., Thorp, S. R., Norman, S. B., Hami, C. S., Hughes, B. K., et al. (2009). Cognitive impairment and functioning in PTSD related to intimate partner violence. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *15*(6), 879-887.
- Uncapher, M. R., Otten, L. J., & Rugg, M. D. (2006). Episodic encoding is more than the sum of its parts: An fMRI investigation of multifetural contextual encoding. *Neuron*, *52*, 547-556.

Bibliographie

- Uncapher, M. R., & Rugg, M. D. (2005). Encoding and the durability of episodic memory: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, *25*, 7260-7267.
- Vaiva, G., Jehel, L., Cottencin, O., Ducrocq, F., Duchet, C., Omnes, C., et al. (2008). Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine. *L'Encéphale*, *34*(6), 577-583.
- van Der Kolk, B. A., & Fisler, R. (1995). Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: Overview and exploratory study. *Journal of traumatic stress*, *8*(4), 505-525.
- Van Dillen, L. F., Heslenfeld, D. J., & Koole, S. L. (2009). Tuning down the emotional brain: An fMRI study of the effects of cognitive load on the processing of affective images. *NeuroImage*, *45*(4), 1212-1219.
- Vandekerckhove, M., & Panksepp, J. (2009). The flow of anoetic to noetic and auto-noetic consciousness: A vision of unknowing (anoetic) and knowing (noetic) consciousness in the remembrance of things past and imagined futures. *Consciousness and cognition*, *18*, 1018-1028.
- Vandekerckhove, M. M. P., Markowitsch, H. J., Mertens, M., & Woermann, F. G. (2005). Bi-hemispheric engagement in the retrieval of autobiographical episodes. *Behavioural Neurology*, *16*, 203-210.
- Vann, S. D., Tsivilis, D., Denby, C. E., Quamme, J. R., Yonelinas, A. P., Aggleton, J. P., et al. (2009). Impaired recollection but spared familiarity in patients with extended hippocampal system damage revealed by 3 convergent methods. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(13), 5442.
- 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.
- 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.
- 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.
- Verwoerd, J., Wessel, I., & de Jong, P. J. (2009). Individual differences in experiencing intrusive memories: The role of the ability to resist proactive interference. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *40*(2), 189-201.
- Villarreal, G., Hamilton, D. A., Graham, D. P., Driscoll, I., Qualls, C., Petropoulos, H., et al. (2004). Reduced area of the corpus callosum in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *131*(3), 227-235.
- Vogt, B. A., & Laureys, S. (2005). Posterior Cingulate, Precuneal & Retrosplenial Cortices: Cytology & Components of the Neural Network Correlates of Consciousness. *Progress in brain research*, *150*, 205.
- Volle, E., Pochon, J. B., Lehericy, S., Pillon, B., Dubois, B., & Levy, R. (2005). Specific cerebral networks for maintenance and response organization within working memory as evidenced by the 'double delay/double response' paradigm. *Cerebral Cortex*, *15*, 1064-1074.

Bibliographie

- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.
- Wagner, A. D. (1999). Working memory contributions to human learning and remembering. *neuron*, 22, 19-22.
- Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., et al. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, 281(5380), 1188-1191.
- Walter, H., Wolf, R. C., Spitzer, M., & Vasic, N. (2007). Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: An event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, 101, 175-185.
- Wang, S. H., & Morris, R. G. M. (2010). Hippocampal-Neocortical Interactions in Memory Formation, Consolidation, and Reconsolidation. *Annual Review of Psychology*, 61(1), 49-79.
- Waters, G. S., Rochon, E., & Caplan, D. (1992). The role of high-level speech planning in rehearsal: Evidence from patients with apraxia of speech. *Journal of Memory and Language*, 31(1), 54-73.
- Watter, S., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (2002). The n-back as a dual-task: P300 morphology under divided attention. *Psychophysiology*, 38(06), 998-1003.
- Weathers, F. W., & Keane, T. M. (2007). The Criterion A problem revisited: controversies and challenges in defining and measuring psychological trauma. *Journal of traumatic stress*, 20(2), 107-121.
- Weber, B., Fliessbach, K., Lange, N., Kügler, F., & Elger, C. E. (2007). Material-specific memory processing is related to language dominance. *Neuroimage*, 37(2), 611-617.
- Weber, D. L. (2008). Information Processing Bias in Post-traumatic Stress Disorder. *The Open Neuroimaging Journal*, 2(1), 29-51.
- Weber, D. L., Clark, C. R., McFarlane, A. C., Moores, K. A., Morris, P., & Egan, G. F. (2005). Abnormal frontal and parietal activity during working memory updating in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 140(1), 27-44.
- Wernicke, C. (1881). *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studirende: Für Aerzte und Studirende*. Berlin: Fischer.
- Westbury, C., & Bub, D. (1997). Primary progressive aphasia: a review of 112 cases. *Brain and language*, 60(3), 381.
- WHO. (1992). *International statistical classification of diseases and related health problems*, (10th revision ed.). Geneva: World Health Organization.
- Winter, H., & Irle, E. (2004). Hippocampal volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2194-2200.
- Wolf, O. T. (2009). Stress and memory in humans: Twelve years of progress? *Brain Research*, 1293, 142-154.
- Woodward, S. H., Kaloupek, D. G., Grande, L. J., Stegman, W. K., Kutter, C. J., Leskin, L., et al. (2009). Hippocampal volume and declarative memory function in combat-related PTSD. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(06), 830-839.

Bibliographie

- Woodward, S. H., Kaloupek, D. G., Streeter, C. C., Kimble, M. O., Reiss, A. L., Eliez, S., et al. (2006a). Hippocampal volume, PTSD, and alcoholism in combat veterans. *American Journal of Psychiatry*, *163*(4), 674-681.
- Woodward, S. H., Kaloupek, D. G., Streeter, C. C., Martinez, C., Schaer, M., & Eliez, S. (2006b). Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry*, *59*(7), 582-587.
- Woodward, S. H., Schaer, M., Kaloupek, D. G., Cediël, L., & Eliez, S. (2009). Smaller Global and Regional Cortical Volume in Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of general psychiatry*, *66*(12), 1373-1382.
- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*, *4*(1), 58-73.
- Yamasue, H., Kasai, K., Iwanami, A., Ohtani, T., Yamada, H., Abe, O., et al. (2003). Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(15), 9039-9043.
- Yang, P., Wu, M. T., Hsu, C. C., & Ker, J. H. (2004). Evidence of early neurobiological alternations in adolescents with posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Neuroscience letters*, *370*(1), 13-18.
- Yehuda, R. (2006). Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1071*, 137-166.
- Yehuda, R. (2009). Status of glucocorticoid alterations in Post-traumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1179*, 56-69.
- Yehuda, R., Bierer, L. M., Schmeidler, J., Aferiat, D. H., Breslau, I., & Dolan, S. (2000). Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *American Journal of Psychiatry*, *157*(8), 1252-1259.
- Yehuda, R., Golier, J. A., Halligan, S. L., & Harvey, P. D. (2004). Learning and memory in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *55*(3), 291-295.
- Yehuda, R., Halligan, S. L., & Bierer, L. M. (2001). Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. *Journal of psychiatric research*, *35*(5), 261-270.
- Yehuda, R., Kahana, B., Binder-Brynes, K., Southwick, S. M., Mason, J. W., & Giller, E. L. (1995). Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *American journal of psychiatry*, *152*(7), 982-986.
- Yehuda, R., Keefe, R. S., Harvey, P. D., Levengood, R. A., Gerber, D. K., Geni, J., et al. (1995). Learning and memory in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *152*(1), 137-139.
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Nussbaum, G., Wahby, V., Giller Jr, E., & Mason, J. W. (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *178*(6), 366.
- Yeo, B. T. T., Sabuncu, M. R., Desikan, R., Fischl, B., & Golland, P. (2008). Effects of Registration Regularization and Atlas Sharpness on Segmentation Accuracy. *Medical image analysis*, *12*(5), 603-615.

Bibliographie

- Yonelinas, A. P. (2001a). Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*, 356(1413), 1363.
- Yonelinas, A. P. (2001b). Consciousness, Control, and Confidence: The 3 Cs of Recognition Memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130(3), 361-379.
- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, 46(3), 441-517.
- Yoo, S. S., Choi, B. G., Juh, R. H., Park, J. M., Pae, C. U., Kim, J. J., et al. (2005). Working memory processing of facial images in schizophrenia: fMRI investigation. *International Journal of Neuroscience*, 115, 351-366.
- Zysset, S., Huber, O., Ferstl, E. C., & Yves von Cramon, D. (2002). The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: An fMRI study. *NeuroImage*, 15, 983-991.

Index des auteurs

A

A.I.T.B. · 14
Admon · 65
Alario · 82
Allen · 44
Alonso · 51
Altamura · 44, 45
Atkinson · 10, 12, 24

B

Baddeley · 12, 13, 14, 15, 19, 20, 21
Baker · 38, 110, 168
Beck · 54
Becker · 52
Beckham · 53, 54
Bedwell · 44
Beneventi · 44
Bergson · 7
Berlingeri · 45
Birmes · 46
Blake · 103, 134, 165, 166
Bledowski · 44, 139, 155
Bluhm · 39, 128, 139, 155
Blumenfeld · 42
Braak · 26
Brassen · 89, 90
Braver · 39
Bremner · 58, 61, 62, 63, 64, 97, 101, 109, 110, 111, 112, 125, 128, 132, 140, 151, 152, 154, 157
Breslau · 52, 53, 110
Brett · 136
Brewer · 41
Brewin · 49, 56, 57, 59, 125, 132, 151
Briere · 56
Broadbent · 10
Brodmann · 3, 37, 163
Brown · 9, 10, 65
Bryant · 54, 58
Buckley · 54
Buckner · 35, 39, 41, 71, 76, 77, 89, 90, 106
Burianova · 39

C

Cabeza · 37, 40, 41, 77, 82
Caldwell · 44
Cannon · 44

Carruthers · 6
Cassiday · 54, 55
Cermak · 21, 27
Chee · 89, 90
Cherbuin · 96, 106, 111, 152
Chertkow · 27
Chung · 82
Clark · 41, 56, 65, 66, 71, 89, 90, 125, 132, 139, 153, 154, 155
Cloitre · 157
Cohen · 26, 30, 39, 42, 54, 58, 82, 89
Collette · 27, 43
Conrad · 13
Conway · 19
Corbo · 101, 110, 152
Cox · 136

D

Da Costa · 46
Dale · 96, 104, 105
Dalglish · 49, 54, 56
Dannhauser · 39
Darves-Bornoz · 51, 52, 97, 103, 134, 141, 153, 167
Davachi · 45, 83, 89, 90
De Bellis · 63, 95, 101
De Kloet · 61
De Quervain · 61
de Zubicaray · 89, 90
Deckersbach · 44
Delis · 27, 54, 58
Desikan · 105, 106
Devlin · 83, 151
Diana · 71, 77, 78, 83
Dohnel · 44
Dolcos · 44, 66
Donaldson · 18
Drapier · 44
Driessen · 64
Drobyshevsky · 44
Dubois · 26, 44
Duburcq · 103, 134
Dupont · 39

E

Ebbinghaus · 9
Ehlers · 49, 52, 53, 56, 153
El Hage · 57, 98, 110, 129, 169, 170, 171, 172
El-Hage · 52, 54, 59, 73, 102, 141
Elzinga · 61, 63
Erichsen · 46
Erk · 89, 90

Esposito · 139, 156
Eustache · 20, 21, 25, 27, 57
Everly · 58

F

Fennema-Notestine · 62, 63, 101, 109, 110, 152, 153
Fernández · 41
Fischl · 96, 104, 105, 111
Fletcher · 38, 89, 90
Fließbach · 39, 41, 89, 90
Foa · 51, 54, 97, 109, 141
Francati · 125, 132, 154
Frangou · 44
Fransson · 139, 155
Freeman · 54, 62, 152
Friedman · 14, 47

G

Gagnepain · 20
Gamper · 23
Gardiner · 16, 36
Gerlach · 60
Geuze · 61, 63, 95, 101, 112, 152
Gilbertson · 53, 54, 58, 62, 63, 101, 111, 152
Gill · 61
Glisky · 25
Golby · 41
Golier · 58, 61, 62, 101, 152
Gonsalves · 89, 90
Graf · 26
Grossman · 61
Gurvits · 53, 62, 101, 109, 112, 152

H

Habib · 36, 76, 89, 90
Hall · 57
Halsband · 39
Hamilton · 44, 63
Han · 40, 82, 104, 105, 106
Harvey · 44, 54, 58, 61
Hassabis · 39
Hedges · 62, 152
Heim · 61
Hendler · 64
Henson · 77, 89, 90
Herman · 60
Hintzman · 17
Hodges · 20, 27
Huettel · 35

Hull · 13, 64

I

Iidaka · 41, 76, 151
Ino · 39

J

Jackson · 89, 90
Jacobson · 60
Jacoby · 17
James · 9, 10
Jelinek · 59
Jenkins · 54, 58
Jersild · 14
Johnsen · 56, 58, 125, 132, 141,
151, 153
Johnson · 17, 44, 139, 155
Jolly · 51
Jovicich · 104

K

Kahn · 41, 64
Karl · 63, 151
Kasai · 62, 63, 101, 109, 152
Keller · 44, 61
Kelley · 17, 39, 89
Kensingler · 89, 90
Kessler · 50, 51, 52, 102
Kinsbourne · 25
Kintsch · 17
Kirchner · 14
Kirschen · 44
Kitayama · 63, 95
Kleim · 53
Klein · 59
Koenen · 52
Koenigs · 125, 132, 154
Kopelman · 20
Koppelstaetter · 44
Korsakoff · 11, 23, 24, 26
Koshino · 44
Koso · 54, 59, 125, 132
Kumari · 44
Kuperberg · 106

L

LaGarde · 59
Lagopoulos · 39, 44
Laird · 39, 44, 45, 72, 80, 139, 155
Lancaster · 39, 80, 136
Landré · 73, 98, 129, 134, 141
Lanius · 39, 64, 65, 128, 139
Laruelle · 33
Lemieux · 98, 153
Lepage · 37
Leskin · 54
Li · 44, 63, 139, 152, 173

Liberzon · 61, 64, 110, 125, 132,
154
Lindauer · 62, 101, 109, 152
Lindley · 61
Locke · 7
Logan · 77, 82
Logie · 14
Long · 48
LoPresti · 44

M

MacLean · 23
Macrae · 89, 90
Mahmutyazioglu · 63, 152
Majerus · 45
Mak · 128, 140, 154
Malisza · 44
Maril · 39, 41, 83, 89, 90
Matsuo · 44
Mayer · 44
McCandliss · 42
McEwen · 60, 61
McFarlane · 53, 65, 66
McNally · 54, 55, 64
Meewisse · 61
Meisenzahl · 44
Meiser · 17
Meltzer · 39
Mendrek · 44
Metzger · 61, 98, 111, 153
Micale · 46
Miezin · 35, 36
Milner · 11, 24, 25, 26
Miyake · 14
Moores · 65, 66, 125, 132, 139,
154, 155
Moradi · 58
Morey · 66, 96, 106, 112, 126, 133,
152, 155
Morris · 36, 65, 66, 77
Moscovitch · 1, 28, 29, 36, 40
Mu · 44
Murdock · 9, 54
Murphy · 31
Murray · 14, 52, 56

N

Nebes · 27
Neuburger · 23
New · 64
Newport · 61
Neylan · 54, 61, 62, 101, 111, 152
Nicolas · 7, 9
Norman · 14, 54
North · 102
Nunez · 39

O

O'Brien · 46

Oei · 61
Olf · 52, 61
Oppenheim · 46
Otten · 39, 73, 84, 89, 90
Owen · 45, 133
Ozer · 48, 52, 56

Ö

Öztekin · 45

P

Pannu Hayes · 96, 155
Papez · 23
Pavic · 62, 101, 109, 152
Pavlis · 62, 63, 95, 101, 152
Pederson · 62, 63, 101, 109, 110,
152, 153
Penfield · 24, 31
Perkonigg · 51, 52, 153
Petersen · 33, 35, 36
Peterson · 9, 10, 52, 53
Phaf · 55
Piefke · 39, 64
Pineles · 55, 125, 132, 155
Poeppel · 36, 44
Postle · 44
Postman · 10
Prince · 82, 89, 90

Q

Quinette · 15

R

Ragland · 39
Ranganath · 42, 71, 89, 90
Rasmusson · 98, 153
Rauch · 44, 62, 63, 64, 95, 101,
110, 152
Reber · 89, 90
Repovš · 15
Ribot · 7, 8, 9, 23
Ricciardi · 44
Rivers · 47
Roediger · 17
Rosas · 106
Rubin · 49, 52, 57
Rudner · 45

S

Sachinvala · 53
Sahgal · 28
Salat · 104, 106
Salmon · 27
Samuelson · 54, 62, 125, 132
Sanchez-Carrion · 44

Sapolsky · 60
Schacter · 19, 25, 39, 41, 89, 90
Schuff · 62, 98, 101, 111, 152
Schuirmann · 107, 152
Segonne · 104, 105
Shallice · 11, 14, 25, 38, 89
Shamosh · 44
Shaw · 65, 125, 133, 139, 154
Sheehan · 103, 134, 168
Sheridan · 44, 89
Shin · 62, 63, 64, 65, 101, 109,
132, 152
Sled · 105
Smith · 43, 44, 63, 133
Solomon · 51
Spaniol · 40, 41, 77, 78, 82, 151
Sperling · 10, 39
Squire · 1, 26, 30, 36, 71, 76, 78,
83
Staresina · 45, 83, 89, 90
Stein · 54, 58, 62, 101, 112, 152
Sterling · 60
Summerfield · 39
Sutherland · 58

T

Talairach · 80, 105
Talarico · 57
Tanaka · 82
Tapia · 4, 54, 57, 58, 102, 129,
151
Thoret · 47
Thrasher · 54
Tolin · 51, 97, 109, 141
Tomasi · 139, 155
Tulving · 1, 11, 15, 16, 17, 18, 19,
20, 21, 25, 30, 36, 57, 76
Turkeltaub · 155
Twamley · 54

U

Uncapher · 39, 89, 90

V

Vaiva · 51
van Der Kolk · 55
Van Dillen · 128, 154
Vandekerckhove · 16, 39
Vann · 17
Vasterling · 54, 57, 58, 125, 132
Vermetten · 58, 61, 62, 63, 125,
157
Verwoerd · 59
Villarreal · 63, 95, 101
Vogt · 38
Volle · 44

W

Wager · 43, 133
Wagner · 41, 45, 71, 77, 83, 89,
90, 96
Walter · 44, 89
Wang · 36, 153
Waters · 13
Watter · 43
Weathers · 48, 56, 103, 165, 166
Weber · 39, 41, 53, 55, 65, 66, 89,
125, 132, 153
Wernicke · 23
Westbury · 28
Winter · 58
Wolf · 44, 61
Woodward · 62, 63, 101, 111, 152,
153
Worsley · 136

Y

Yamasue · 62, 63
Yang · 64, 65
Yehuda · 58, 61, 62, 110, 111
Yeo · 105
Yonelinas · 17, 71, 89
Yoo · 44

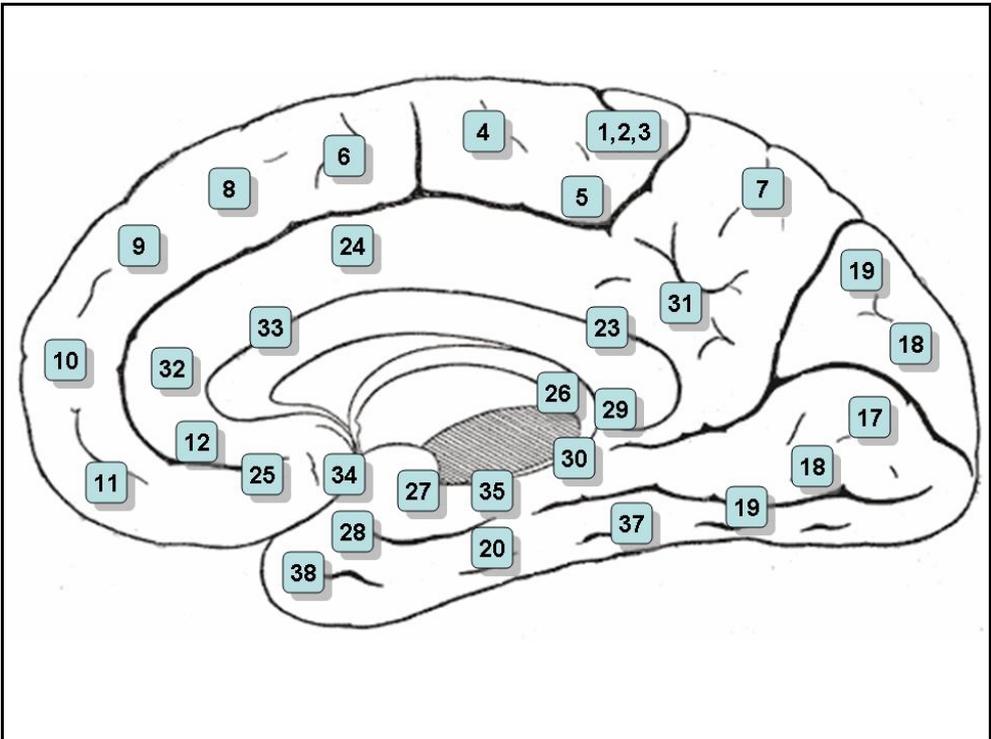
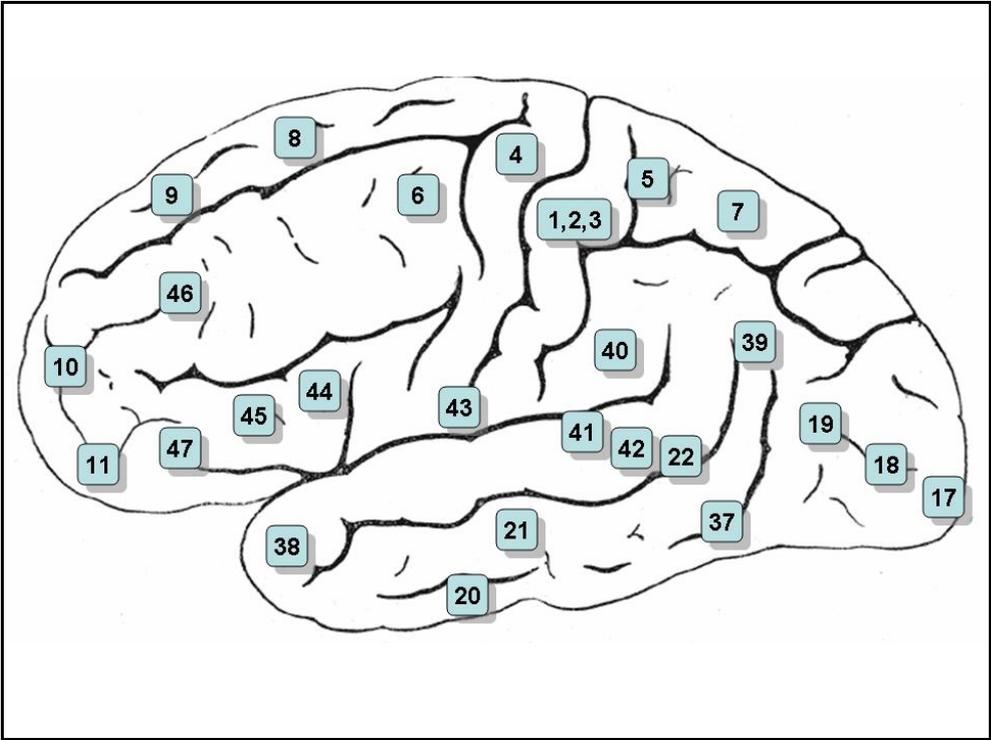
Z

Zysset · 39

ANNEXES

Annexe 1. Localisation des aires de Brodmann

(voir Brodmann & Garey, 2006)



Annexe 2. Critères diagnostiques du Trouble de stress post-traumatique du DSM-IV

(Traduction française par Guelfi et al., Masson, Paris, 1996)

- A. Le sujet a été exposé à un événement traumatique dans lequel les deux éléments suivants étaient présents :
- (1) Le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou à des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée.
 - (2) La réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur. **N.B.:** Chez les enfants, un comportement désorganisé ou agité peut se substituer à ces manifestations.
- B. L'événement traumatique est constamment revécu, de l'une (ou de plusieurs) des façons suivantes :
- (1) Souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement provoquant un sentiment de détresse et comprenant des images, des pensées ou des perceptions. **N.B.:** Chez les jeunes enfants peut survenir un jeu répétitif exprimant des thèmes ou des aspects du traumatisme.
 - (2) Rêves répétitifs de l'événement provoquant un sentiment de détresse. **N.B.:** Chez les enfants, il peut y avoir des rêves effrayants sans contenu reconnaissable.
 - (3) Impression ou agissements soudains "comme si" l'événement traumatique allait se reproduire (incluant le sentiment de revivre l'événement, des illusions, des hallucinations, et des épisodes dissociatifs (flashback), y compris ceux qui surviennent au réveil ou au cours d'une intoxication). **N.B.:** Chez les jeunes enfants, des reconstitutions spécifiques du traumatisme peuvent survenir.
 - (4) Sentiment intense de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatique en cause.
 - (5) Réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect de l'événement traumatique en cause.
- C. Evitement persistant des stimulus 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 :
- (1) Efforts pour éviter les pensées, les sentiments ou les conversations associés au traumatisme.
 - (2) Efforts pour éviter les activités, les endroits ou les gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme.
 - (3) Incapacité de se rappeler d'un aspect important du traumatisme.
 - (4) Réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités.
 - (5) Sentiment de détachement d'autrui ou bien de devenir étranger par rapport aux autres.
 - (6) Restriction des affects (p. ex., incapacité à éprouver des sentiments tendres).
 - (7) Sentiment d'avenir "bouché" (p. ex., pense ne pas pouvoir faire carrière, se marier, avoir des enfants, ou avoir un cours normal de la vie).
- D. Présence de symptômes persistants traduisant une activation neurovégétative (ne préexistant pas au traumatisme) comme en témoigne la présence d'au moins deux des manifestations suivantes :
- (1) Difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu.
 - (2) Irritabilité ou accès de colère.
 - (3) Difficultés de concentration.
 - (4) Hypervigilance.
 - (5) Réaction de sursaut exagérée.
- E. La perturbation (symptômes des critères B, C et D) dure plus d'un mois.
- F. La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Spécifier si : **Aigu** : si la durée des symptômes est de moins de trois mois.

Chronique : si la durée des symptômes est de trois mois ou plus.

Survenue différée : si le début des symptômes survient au moins six mois après le facteur de stress.

Annexe 3. Liste des évènements vécus de l'échelle d'évaluation du PTSD (CAPS)

Version originale anglaise par Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Charney DS, & Keane TM, Centre National pour les troubles de stress post-traumatiques, Boston;
Traduction française par les laboratoires SmithKline Beecham

Une liste d'évènements difficiles à vivre ou très stressants sont répertoriés ci-dessous. Pour chaque événement, cochez une ou plusieurs des cases de droite en précisant: (a) Cela **vous est arrivé** personnellement, (b) vous avez été **témoin** de cet événement, (c) vous **avez appris** que cet événement est arrivé à quelqu'un de votre entourage, (d) cela **n'est pas applicable** à votre situation.

Evènement	Cela m'est arrivé	J'ai été témoin	J'ai appris que cela s'est passé	Non applicable à ma situation
1. Catastrophe naturelle (par exemple, inondation, ouragan, tornade, tremblement de terre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Incendie ou explosion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Accident de transport (par exemple, accident de voiture, naufrage en bateau, déraillement de train, catastrophe aérienne)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Accident de travail ou domestique graves survenu pendant une occupation non professionnelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Exposition à une substance toxique dangereuse (produits chimiques, radiations)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Agression physique (par exemple, avoir été attaqué, battu, poignardé, tabassé)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Agression avec une arme (par exemple, avoir été visé, menacé avec un couteau, une arme à feu ou une bombe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Agression sexuelle (viol, tentative de viol, tout autre acte sexuel commis de force ou sous la menace d'une arme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Autre "expérience" sexuelle pénible, commise contre son gré	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Combat ou exposition à une zone en guerre (en tant que militaire ou en tant que civil)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Captivité (par exemple avoir été kidnappé, retenu en otage ou prisonnier de guerre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Maladie ou blessure menaçant la survie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Souffrance humaine grave	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Mort soudaine, violente (par exemple, homicide, suicide)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Mort soudaine, inattendue d'un proche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Blessure grave, dommage important ou mort causés par vous à quelqu'un d'autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Autre événement très stressant ou expérience pénible. Préciser:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 4. La CAPS (Clinician-Administered PTSD Scale) selon le DSM-IV

Version originale anglaise par Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Charney DS, & Keane TM, Centre National pour les troubles de stress post-traumatiques, Boston; Traduction française par les laboratoires SmithKline Beecham

A. Evènement traumatisant			
B. Symptômes de reviviscence	Actuellement		
	Fréquence	Intensité	F+I
1. Souvenirs répétitifs et envahissants			
2. Rêves pénibles			
3. Agir ou se sentir comme si l'évènement se reproduisait			
4. Souffrance psychologique lors de l'exposition à des déclencheurs			
5. Réactivité physiologique lors de l'exposition à des déclencheurs			
B. Sous-Totaux			
C. Symptômes d'évitement et d'émoussement	Actuellement		
6. Evitement des pensées, des sensations ou des conversations			
7. Evitement des activités, des situations ou des gens			
8. Incapacité à se souvenir d'un aspect important du traumatisme			
9. Diminution de l'intérêt ou de la participation à des activités			
10. Sentiment d'être détaché ou étranger			
11. Capacité réduite de ressentir des émotions			
12. Sentiment de futur amputé			
C. Sous-totaux			
D. Symptômes d'hypervigilance	Actuellement		
13. Difficulté à s'endormir ou à rester endormi(e)			
14. Irritabilité ou accès de colère			
15. Difficulté à se concentrer			
16. Hypervigilance			
17. Réactions exagérées de sursaut			
D. SOUS-TOTAUX			
SCORE CAPS TOTAL (Fréquence + Intensité) C + D	B +		
E. Durée de la perturbation	Actuellement		
18. Durée des problèmes au moins supérieure à un mois	OUI / NON		
19. Durée des problèmes: Aigu (<3 mois) ou Chronique (>3 mois)	Aigu / Chronique		
F. Souffrance significative ou altération du fonctionnement	Actuellement		
20. Souffrance subjective			
21. Altération du fonctionnement social			
22. Altération du fonctionnement professionnel			

- Chaque item est évalué pour: sa fréquence (0 à 4) et son intensité (0 à 4).

- Un item est considéré présent si: Fréquence ≥ 1 (10% du temps) et Intensité ≥ 2 (intensité modérée).

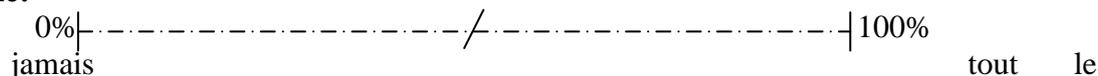
- Diagnostic de PTSD si: les critères A, E (durée > 1 mois) et F sont remplis, avec au moins 1 item du cluster B, 3 items du cluster C, et 2 items du cluster D.

Annexe 5. Version française de la DES (Dissociative Experiences Scale)

Version originale en anglais par Bernstein Carlson & Putnam; Traduction française par Darves-Bornoz & Briggs

Ce questionnaire comprend 28 questions concernant des expériences que vous pouvez avoir dans votre vie quotidienne. Nous souhaitons déterminer avec quelle fréquence vous arrivent ces expériences. Il est important, cependant, que vos réponses montrent avec quelle fréquence ces expériences vous arrivent en dehors des moments où vous pouvez être sous l'influence d'alcool ou de drogues. Pour répondre aux questions, nous vous prions de déterminer avec quel degré la sensation décrite dans la question s'applique à vous et de marquer la ligne avec un trait vertical à la place appropriée, comme le montre l'exemple ci-dessous.

Exemple:



temps

- | | | | |
|-----|--|--------|---------------|
| 1. | Certaines personnes font l'expérience alors qu'elles conduisent ou séjournent dans une voiture (ou dans le métro ou le bus) de soudainement réaliser qu'elles ne se souviennent pas de ce qui est arrivé pendant tout ou une partie du trajet. Marquez la ligne pour montrer quel est le pourcentage de temps où cela vous arrive. | 0% | 100% |
| | | jamais | tout le temps |
| 2. | Parfois certaines personnes qui sont en train d'écouter quelqu'un parler, réalisent soudain qu'elles n'ont pas entendu tout ou une partie de ce qui vient d'être dit. | | |
| 3. | Certaines personnes font l'expérience de se trouver dans un lieu et de n'avoir aucune idée sur la façon dont elles sont arrivées là. | | |
| 4. | Certaines personnes font l'expérience de se trouver vêtues d'habits qu'elles ne se souviennent pas avoir mis. | | |
| 5. | Certaines personnes font l'expérience de trouver des objets nouveaux dans leurs affaires sans se rappeler les avoir achetés. | | |
| 6. | Il arrive à certaines personnes d'être abordés par des gens qu'elles-mêmes ne reconnaissent pas. Ces inconnus les appellent par un nom qu'elles ne pensent pas être le leur ou affirmant les connaître. | | |
| 7. | Certaines personnes ont parfois la sensation de se trouver à côté d'elles-mêmes ou de se voir elles-mêmes faire quelque chose, et de fait, elles se voient comme si elles regardaient une autre personne. | | |
| 8. | On dit parfois à certaines personnes qu'elles ne reconnaissent pas des amis ou des membres de leur famille. | | |
| 9. | Certaines personnes s'aperçoivent qu'elles n'ont pas de souvenirs sur des événements importants de leurs vies (par exemple, cérémonies de mariage ou de remise d'un diplôme universitaire). | | |
| 10. | Certaines personnes font l'expérience d'être accusées de mentir alors qu'elles pensent ne pas avoir menti. | | |
| 11. | Certaines personnes font l'expérience de se regarder dans un miroir et de ne pas s'y reconnaître. | | |
| 12. | Certaines personnes font parfois l'expérience de ressentir comme irréels, d'autres gens, des objets, et le monde autour d'eux. | | |
| 13. | Certaines personnes ont parfois le sentiment que leur corps ne leur appartient pas. | | |
| 14. | Certaines personnes font l'expérience de se souvenir parfois d'un événement passé de manière si vive qu'elles ressentent les choses comme si elles étaient en train de revivre cet événement. | | |
| 15. | Certaines personnes font l'expérience de ne pas être sûres si les choses dont elles se souviennent être arrivées, sont réellement arrivées ou si elles les ont juste rêvées. | | |
| 16. | Certaines personnes font l'expérience d'être dans un lieu familier mais de le trouver étrange et inhabituel. | | |
| 17. | Certaines personnes constatent que, lorsqu'elles sont en train de regarder la télévision ou un film, elles sont tellement absorbées par l'histoire qu'elles n'ont pas conscience des autres événements qui se produisent autour d'elles. | | |
| 18. | Certaines personnes constatent parfois qu'elles deviennent si impliquées dans une pensée imaginaire ou dans une rêverie qu'elles les ressentent comme si c'était réellement en train de leur arriver. | | |
| 19. | Certaines personnes constatent qu'elles sont parfois capables de ne pas prêter attention à la douleur. | | |
| 20. | Il arrive à certaines personnes de rester le regard perdu dans le vide, sans penser à rien et sans avoir conscience du temps qui passe. | | |
| 21. | Parfois certaines personnes se rendent compte que quand elles sont seules, elles se parlent à haute voix. | | |
| 22. | Il arrive à certaines personnes de réagir d'une manière tellement différente dans une situation comparée à une autre situation, qu'elles se ressentent presque comme si elles étaient deux différentes personnes. | | |
| 23. | Certaines personnes constatent parfois que dans certaines situations, elles sont capables de faire avec une spontanéité et une aisance étonnantes, des choses qui seraient habituellement difficiles pour elles (par exemple sport, travail, situations sociales,...). | | |
| 24. | Certaines personnes constatent que parfois elles ne peuvent se souvenir si elles ont fait quelque chose ou si elles ont juste pensé qu'elles allaient faire cette chose (par exemple, ne pas savoir si elles ont posté une lettre ou si elles ont juste pensé la poster). | | |
| 25. | Il arrive à certaines personnes de ne pas se rappeler avoir fait quelque chose alors qu'elles trouvent la preuve qu'elles ont fait cette chose. | | |
| 26. | Certaines personnes trouvent parfois des écrits, des dessins ou des notes dans leurs affaires qu'elles ont dû faire mais qu'elles ne se souviennent pas avoir fait. | | |
| 27. | Certaines personnes constatent qu'elles entendent des voix dans leur tête qui leur disent de faire des choses ou qui commentent les choses qu'elles font. | | |
| 28. | Certaines personnes ont parfois la sensation de regarder le monde à travers un brouillard de telle sorte que les gens et les objets apparaissent lointains ou indistincts. | | |

Annexe 6. Le MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview)
MINI Version 4.4

© 1992, 1994 Sheehan, Lecrubier, Janavs, Knapp, Weiller et al.

Europe: *Y Lecrubier, E Weiller, LI Bonora, P Amorim, JP Lépine.* INSERM U302, Hôpital de la Salpêtrière, Paris

USA: *D Sheehan, J Janavs, E Knapp, M Sheehan, R Baker, KH Sheehan.* University of South Florida, Tampa

Le MINI Version 4.4 est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève (environ 15 minutes), explorant de façon standardisée chacun des critères nécessaires à l'établissement des principaux diagnostics de l'Axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Le MINI peut être utilisé par des cliniciens, spécialistes ou non, ayant reçu une formation préalable. Il permet d'évaluer:

	Périodes de temps
A. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR	2 dernières semaines
B. DYSTHYMIE	2 dernières semaines
C. EPISODE (HYPO-) MANIAQUE	Vie entière
D. TROUBLE PANIQUE	Mois écoulé
E. AGORAPHOBIE	Mois écoulé
F. PHOBIE SOCIALE	Mois écoulé
G. TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF	Mois écoulé
H. ANXIETE GENERALISEE	6 derniers mois
I. ALCOOL (DEPENDANCE/ABUS)	12 derniers mois
J. DROGUES (DEPENDANCE/ABUS)	12 derniers mois
K. SYNDROMES PSYCHOTIQUES	Vie entière
L. ANOREXIE MENTALE	3 derniers mois
M. BOULIMIE	3 derniers mois
N. RISQUE SUICIDAIRE	Mois écoulé

Annexe 7. Formulaire d'information des sujets participant à l'étude

Note d'information destinée aux sujets témoins

« Etude de la Mémoire de Travail dans le Trouble Etat de Stress Post-Traumatique: Etude Physiopathologique en I.R.M. Fonctionnelle »

Madame,

Vous allez participer à une recherche organisée par le Docteur W. El Hage (Clinique Psychiatrique Universitaire – CHRU de Tours – Tel: 02 47 47 80 43) dont le promoteur est le CHRU de Tours (Direction de la Recherche - 2 Boulevard Tonnellé - 37044 Tours Cedex 1). Cette recherche aura lieu à la Clinique Psychiatrique Universitaire (service du Pr Gaillard) et dans le service de neuroradiologie IRM (service du Pr Herbreteau - Autorisation n° 06041 S).

Cette étude, sans bénéfice individuel direct, a pour objectif d'étudier, par la méthode de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, la réaction de votre cerveau au cours d'une tâche d'apprentissage et de manipulation de mots à retenir sur un temps court (tâche de mémoire de travail). L'étude a pour but d'identifier les régions cérébrales qui s'activent lors de cette tâche de mémoire de travail et lors d'une tâche de vitesse de traitement de l'information par comparaison de mots (identiques ou différents). Les informations recueillies seront comparées à celles enregistrées chez des femmes ayant été victimes d'abus sexuels et souffrant d'un trouble de stress post-traumatique. Cette étude permettra de déterminer si les sujets souffrant d'un trouble de stress post-traumatique présentent une réactivité cérébrale normale ou non lors de l'apprentissage et de la manipulation de mots à retenir sur un temps court.

Votre participation ne pourra être effective que si vous êtes droitière, n'ayant pas subi d'abus sexuel et ne souffrant pas d'un trouble de stress post-traumatique. Certaines précautions seront respectées: l'examen ne sera pas réalisé si vous êtes porteur d'un stimulateur cardiaque (« pace-maker » ou « pile »), d'éclats métalliques intra-oculaires ou plus largement de tout corps étranger ferro-magnétique.

Vous serez examinée par un médecin, puis vous entrerez dans une salle et vous serez couchée sur le dos, sur la table de l'imageur, lit qui se déplace dans une sorte de tunnel ouvert aux extrémités. Aucune injection de produit ne sera réalisée. Vous serez en contact permanent avec les techniciens et les médecins présents par une liaison radio et vidéo tout au long de l'examen. L'examen, d'une durée maximale d'une heure, pourra être interrompu à tout moment si cela est nécessaire. Vous devrez essayer de rester parfaitement immobile. Vous entendrez un bruit répétitif, comme celui d'un moteur ou de Tam Tam. L'examen n'est absolument pas douloureux, aucun effet secondaire ou indésirable n'a été rapporté. Seul le bruit peut être gênant.

Il sera pratiqué une première acquisition des images pendant que vous êtes au repos complet. Ensuite, une même séquence sera répétée 3 fois comportant une tâche de mémoire de travail et une tâche de comparaison de mots, en alternance avec des périodes de repos. Cet enregistrement durera environ 20 minutes. Pendant les périodes de repos vous vous prêterez à une simple lecture de mots.

Toutes les données vous concernant sont confidentielles. Vous serez inscrite sur le Fichier National des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, ce fichier contient seulement les 3 premières lettres de votre nom et les 2 premières lettres de votre prénom. La durée d'exclusion pendant laquelle vous ne pourrez pas vous prêter à une autre recherche biomédicale est de 24 heures. Vous percevrez une indemnité de 100 € pour cette recherche. Vous serez informée des résultats globaux de cette recherche lorsqu'ils seront disponibles. Un contrat d'assurance de responsabilité est souscrit par le CHRU de Tours (consultation possible).

Ce projet a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de la Région Centre et a obtenu un avis favorable le ... / ... / 2004.

PARTICIPATION VOLONTAIRE

Conformément à la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, il vous est demandé votre consentement pour la participation à cette étude. Il vous est rappelé que **vous n'êtes pas obligée d'accepter de participer à cette étude** et que vous pouvez à tout moment décider de ne plus y participer sans nuire à la qualité de vos soins.

Signature

Note d'information aux sujets souffrant de Trouble de Stress Post-traumatique

**« Etude de la Mémoire de Travail dans le Trouble Etat de Stress Post-Traumatique:
Etude Physiopathologique en I.R.M. Fonctionnelle »**

Madame,

Vous allez participer à une recherche organisée par le Docteur W. El Hage (Clinique Psychiatrique Universitaire – CHRU de Tours – Tel: 02 47 47 80 43) dont le promoteur est le CHRU de Tours (Direction de la Recherche - 2 Boulevard Tonnellé - 37044 Tours Cedex 1). Cette recherche aura lieu à la Clinique Psychiatrique Universitaire (service du Pr Gaillard) et dans le service de neuroradiologie IRM (service du Pr Herbreteau - Autorisation n° 06041 S).

Cette étude, sans bénéfice individuel direct, a pour objectif d'étudier, par la méthode de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, la réaction de votre cerveau au cours d'une tâche d'apprentissage et de manipulation de mots à retenir sur un temps court (tâche de mémoire de travail). L'étude a pour but d'identifier les régions cérébrales qui s'activent lors de cette tâche de mémoire de travail et lors d'une tâche de vitesse de traitement de l'information par comparaison de mots (identiques ou différents). Les informations recueillies seront comparées à celles enregistrées chez des sujets sains. Cette étude permettra de déterminer si les sujets souffrant d'un trouble de stress post-traumatique présentent une réactivité cérébrale normale ou non lors de l'apprentissage et de la manipulation de mots à retenir sur un temps court.

Votre participation ne pourra être effective que si vous êtes droitière, ayant été victime d'abus sexuel et souffrant d'un trouble de stress post-traumatique. Certaines précautions seront respectées: l'examen ne sera pas réalisé si vous êtes porteur d'un stimulateur cardiaque (« pace-maker » ou « pile »), d'éclats métalliques intra-oculaires ou plus largement de tout corps étranger ferro-magnétique.

Vous serez examinée par un médecin, puis vous entrerez dans une salle et vous serez couchée sur le dos, sur la table de l'imageur, lit qui se déplace dans une sorte de tunnel ouvert aux extrémités. Aucune injection de produit ne sera réalisée. Vous serez en contact permanent avec les techniciens et les médecins présents par une liaison radio et vidéo tout au long de l'examen. L'examen, d'une durée maximale d'une heure, pourra être interrompu à tout moment si cela est nécessaire. Vous devrez essayer de rester parfaitement immobile. Vous entendrez un bruit répétitif, comme celui d'un moteur ou de Tam Tam. L'examen n'est absolument pas douloureux, aucun effet secondaire ou indésirable n'a été rapporté. Seul le bruit peut être gênant.

Il sera pratiqué une première acquisition des images pendant que vous êtes au repos complet. Ensuite, une même séquence sera répétée 3 fois comportant une tâche de mémoire de travail et une tâche de comparaison de mots, en alternance avec des périodes de repos. Cet enregistrement durera environ 20 minutes. Pendant les périodes de repos vous vous prêterez à une simple lecture de mots.

Toutes les données vous concernant sont confidentielles. Vous serez inscrite sur le Fichier National des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, ce fichier contient seulement les 3 premières lettres de votre nom et les 2 premières lettres de votre prénom. La durée d'exclusion pendant laquelle vous ne pourrez pas vous prêter à une autre recherche biomédicale est de 24 heures. Vous percevrez une indemnité de 100 € pour cette recherche. Vous serez informée des résultats globaux de cette recherche lorsqu'ils seront disponibles. Un contrat d'assurance de responsabilité est souscrit par le CHRU de Tours (consultation possible).

Ce projet a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de la Région Centre et a obtenu un avis favorable le ... / ... / 2004.

PARTICIPATION VOLONTAIRE

Conformément à la **loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988**, il vous est demandé votre consentement pour la participation à cette étude. Il vous est rappelé que **vous n'êtes pas obligée d'accepter de participer à cette étude** et que vous pouvez à tout moment décider de ne plus y participer sans nuire à la qualité de vos soins.

Signature

Annexe 8. Formulaire de consentement des sujets participant à l'étude

Fiche de consentement destinée aux sujets témoins

Je soussignée Madame..... (nom, prénom)

Née le.....

Adresse.....

Certifie être affiliée (ou bénéficiaire) d'un régime de Sécurité Sociale N° SS:

Le Docteur El Hage Wissam (Clinique Psychiatrique Universitaire – CHRU de Tours – Tel: 02 47 47 80 43) médecin investigateur m'a proposé de participer à une recherche organisée le CHRU de Tours sur :

**« Etude de la Mémoire de Travail dans le Trouble Etat de Stress Post-Traumatique:
Etude Physiopathologique en I.R.M. Fonctionnelle »**

Il m'a clairement précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

J'ai reçu une note d'information écrite précisant les modalités de déroulement de cette étude clinique et exposant le but de la recherche, la méthode utilisée, la durée, les contraintes, les risques possibles, la période d'exclusion, le montant de l'indemnité, l'inscription au fichier national des volontaires, et la vérification possible de l'exactitude des données inscrites au fichier.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles pour la bonne compréhension de la note d'information et de recevoir des réponses claires et précises. J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche décrite dans les conditions ci-dessus.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi. Je suis consciente que je peux arrêter à tout moment ma participation à cette recherche sans supporter aucune responsabilité. J'en informerai alors le Docteur El Hage Wissam.

J'ai été informée que conformément à la réglementation sur les études cliniques, le CCPPRB de la Région Centre a rendu un AVIS FAVORABLE pour la réalisation de cette recherche, en date du --- / --- / 2004.

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisée. Toutes les données et informations qui me concernent resteront STRICTEMENT CONFIDENTIELLES. Je n'autorise leur consultation que par des personnes désignées par l'organisateur, le Docteur El Hage Wissam et éventuellement par un représentant des autorités de santé.

J'ai bien noté qu'à l'issue de la recherche, je serai informée par l'investigateur des résultats globaux de celle-ci. L'investigateur m'informerait du moment où les résultats seront disponibles. Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Docteur El Hage Wissam (Tel: 02 47 47 80 43).

Fait à Tours, le -----

Signature de l'Investigateur

Signature de la personne sollicitée

(ou du médecin qui le représente)

précédée de la mention "Lu et Approuvé"

Fait en 3 exemplaires

Fiche de consentement destinée aux sujets souffrant de Trouble de Stress Post-traumatique

Je soussignée Madame..... (nom, prénom)

Née le.....

Adresse.....

Certifie être affiliée (ou bénéficiaire) d'un régime de Sécurité Sociale N° SS:

Le Docteur El Hage Wissam (Clinique Psychiatrique Universitaire – CHRU de Tours – Tel: 02 47 47 80 43) médecin investigateur m'a proposé de participer à une recherche organisée le CHRU de Tours sur :

**« Etude de la Mémoire de Travail dans le Trouble Etat de Stress Post-Traumatique:
Etude Physiopathologique en I.R.M. Fonctionnelle »**

Il m'a clairement précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

J'ai reçu une note d'information écrite précisant les modalités de déroulement de cette étude clinique et exposant le but de la recherche, la méthode utilisée, la durée, les contraintes, les risques possibles, la période d'exclusion, le montant de l'indemnité, l'inscription au fichier national des volontaires, et la vérification possible de l'exactitude des données inscrites au fichier.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles pour la bonne compréhension de la note d'information et de recevoir des réponses claires et précises. J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche décrite dans les conditions ci-dessus.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi. Je suis consciente que je peux arrêter à tout moment ma participation à cette recherche sans supporter aucune responsabilité. J'en informerai alors le Docteur El Hage Wissam.

J'ai été informée que conformément à la réglementation sur les études cliniques, le CCPPRB de la Région Centre a rendu un AVIS FAVORABLE pour la réalisation de cette recherche, en date du --- / --- / 2004.

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisée. Toutes les données et informations qui me concernent resteront STRICTEMENT CONFIDENTIELLES. Je n'autorise leur consultation que par des personnes désignées par l'organisateur, le Docteur El Hage Wissam et éventuellement par un représentant des autorités de santé.

J'ai bien noté qu'à l'issue de la recherche, je serai informée par l'investigateur des résultats globaux de celle-ci. L'investigateur m'informerera du moment où les résultats seront disponibles. Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Docteur El Hage Wissam (Tel: 02 47 47 80 43).

Fait à Tours, le -----

Signature de l'Investigateur

Signature de la personne sollicitée

(ou du médecin qui le représente)

précédée de la mention "Lu et Approuvé"

Fait en 3 exemplaires

Annexe 9. Matériel verbal utilisé lors de l'étude en IRM fonctionnelle
Tâche de référence

Gant	Escalier	Tablier	Jardin	Armoire	Chorale	Bordure
Feuille	Cercle	Caisse	Duchesse	Comète	Course	Cheminée

Tâche de comparaison

Matériel neutre	Pain	Chaise	Livre
Matériel traumatique	Menace	Violence	Victime

Tâche de N-Back

Matériel neutre	Costume	Frange	Route	Boîte
Matériel traumatique	Accident	Angoisse	Inceste	Violence



Lionel LANDRE



**ETUDE DES CORRELATS CEREBRAUX DE LA
MEMOIRE EPISODIQUE ET DE LA MEMOIRE DE
TRAVAIL CHEZ DES PATIENTES SOUFFRANT D'UN
TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (PTSD)
CONSECUTIF A DES ABUS SEXUELS**

Résumé

Le PTSD s'accompagne classiquement de troubles de la mémoire verbale et d'une altération de certaines régions cérébrales. Cependant, peu d'études ont porté sur des populations féminines victimes de traumatismes civils. Au cours de trois études utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM), nous avons évalué l'état des corrélats cérébraux des mémoires épisodique et de travail chez des patientes victimes d'abus sexuel. Nos travaux ont mis en évidence une forte correspondance entre les régions cérébrales qui sous-tendent un encodage verbal durable et celles qui sont habituellement affectées au cours du PTSD. De plus, nous avons démontré l'absence de réduction volumétrique de ces régions dans un échantillon de patientes. Enfin, nous avons observé chez ces dernières une modification potentiellement compensatoire du profil d'activation fonctionnelle cérébrale lors du traitement verbal en mémoire de travail d'éléments liés et non-liés au traumatisme vécu. Ces résultats suggèrent une spécificité de mécanismes neurocognitifs du PTSD liée au genre et supportent l'intérêt de l'utilisation de la remédiation cognitive dans sa prise en charge.

Mots-clés : Trouble de stress post-traumatique, imagerie par résonance magnétique, mémoire épisodique, mémoire de travail.

Abstract

PTSD is classically associated with verbal memory impairments and specific brain alterations. However, few studies have investigated the population of female victims of civilian traumas. During three studies using magnetic resonance imaging, we investigated the condition of the brain correlates of episodic and working memory in patients with sexual abuse-related PTSD. Our work has highlighted an important matching between the brain regions underlying strong verbal memories encoding and those that are usually affected by PTSD. Moreover, we demonstrated the absence of volumetric shrinking of these regions in our sample. Finally, we noticed a potentially compensatory alteration of functional activation pattern in this population during verbal working memory processing of trauma-related and unrelated items. These results suggest a gender-dependent specificity of PTSD neurocognitive mechanisms and further support the interest of using cognitive remediation in its treatment.

Keywords: Post-traumatic stress disorder, magnetic resonance imaging, episodic memory, working memory.