

Université de Montréal

**Effets de la thérapie cognitive-comportementale sur le
substrat neuronal de la phobie des araignées.**

par

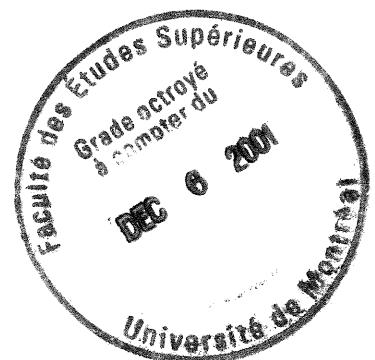
VINCENT PAQUETTE

Département de physiologie
Faculté de médecine

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

Août 2001

©Vincent Paquette, 2001



W
4
L58
2001
N.124

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Effets de la thérapie cognitive-comportementale sur le
substrat neuronal de la phobie des araignées.**

présenté par

VINCENT PAQUETTE

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Yves Joanette

.....
président-rapporteur

Mario Beaugard

.....
directeur de recherche

Gary Duncan

.....
membre du jury

Résumé

La peur est une émotion centrale en psychopathologie. Bien que la thérapie cognitive-comportementale (TCC) soit reconnue pour être efficace dans le traitement de la phobie spécifique (PS), peu de données existent sur l'impact d'un traitement psychologique sur le cerveau. Ce mémoire par article traite de l'effet de la TCC sur le substrat neuronal de la PS aux araignées, mesuré à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Après avoir introduit les modèles psychologiques et neurobiologiques de la PS, une revue des principes sur lesquels repose les thérapies comportementales et cognitives est présentée. Les résultats démontrent que la TCC permet de diminuer l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral associée à l'auto-régulation émotionnelle et celle du gyrus parahippocampique associée dans la reviviscence de la mémoire traumatique. Les régions cérébrales activées avant et après la TCC sont discutées et mises en relation avec les modèles psychologiques de la PS et de la TCC.

Mots-clés : imagerie cérébrale fonctionnelle, interaction esprit-cerveau, auto-régulation émotionnelle, cortex préfrontal dorsolatéral, gyrus parahippocampique, peur, anxiété, émotion, psychothérapie cognitive-comportementale

Abstract

Fear is a core emotion in psychopathology. Although cognitive-behavioral therapy (CBT) is an effective psychotherapeutic approach for reducing the symptoms of specific phobia (SP), little is known regarding the impact of a psychological treatment on brain activation. This master's thesis concerns the effect of CBT on the neural correlates of spider phobia, measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI). After introducing psychological and neurobiological models of SP, a review of principals underlying behavioral and cognitive therapies is presented. Results demonstrated that CBT may decrease activity in the dorsolateral prefrontal cortex associated with emotional self-regulation and in the parahippocampus gyrus associated in the conscious awareness of traumatic memories. Other brain activations before and after CBT are discussed in relation to psychological models of PS and CBT.

Keywords : functional brain imaging, mind-brain interaction, emotional self-regulation, dorsolateral prefrontal cortex, parahippocampal gyrus, fear, anxiety, emotion, cognitive-behavioral psychotherapy

TABLE DES MATIÈRES

PAGE TITRE	i
JURY DU MÉMOIRE	ii
RÉSUMÉ EN FRANÇAIS	iii
RÉSUMÉ EN ANGLAIS	iv
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS	ix
DÉDICACE	x
REMERCIEMENTS	xi
ÉPIGRAPHES	xiii
AVANT-PROPOS	xiv
1. CONTEXTE THÉORIQUE	1
1.1 LA PEUR.....	2
<i>1.1.1 Le substrat neuronal des émotions</i>	3
<i>1.1.2 Le substrat neuronal de la peur</i>	6
1.1.2.1 L'approche lésionnelle.....	7
1.1.2.2 La stimulation électrique.....	9
1.1.2.3 Le conditionnement classique à la peur.....	11
1.1.2.4 L'imagerie cérébrale fonctionnelle.....	12
1.1.2.5 Le système d'inhibition comportemental (Gray).....	13
1.2 PHOBIE SPÉCIFIQUE (PS).....	14
<i>1.2.1 Modèles psychologiques de la PS</i>	17
1.2.1.1 Modèle du conditionnement direct.....	19
1.2.1.2 Modèle de l'apprentissage par imitation de modèles	20
1.2.1.3 Modèle cognitif.....	21
1.2.1.4 Modèle évolutionniste de la prédisposition.....	22
<i>1.2.2 Modèles biologiques de la PS</i>	23
1.2.2.1 Neuroanatomie fonctionnelle de la PS.....	24
1.3 TRAITEMENT PSYCHOLOGIQUE DE LA PS	26
<i>1.3.1 Thérapie comportementale</i>	27
1.3.1.1 Technique de désensibilisation systématique.....	29
1.3.1.1.1 Principe du contre-conditionnement ou de l'inhibition réciproque	30
1.3.1.2 Technique d'exposition graduelle	31
1.3.1.2.1 Principe de l'habituation/extinction.....	33
<i>1.3.2 Thérapie cognitive</i>	34
1.3.2.1 Technique de restructuration cognitive.....	35
1.4 THÉRAPIE COGNITIVE-COMPORTEMENTALE (TCC).....	36
<i>1.4.1 Modèle biologique de la TCC</i>	36

2. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	38
3. EFFETS DE LA THÉRAPIE COGNITIVE-COMPORTEMENTALE SUR LE SUBSTRAT NEURONAL DE LA PHOBIE DES ARAIGNÉES	39
ARTICLE : “CHANGE THE MIND AND YOU CHANGE THE BRAIN”: EFFECTS OF COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY ON THE NEURAL CORRELATES OF SPIDER PHOBIA.....	39
4. DISCUSSION GÉNÉRALE	61
4.1 AVANT LE TRAITEMENT	61
4.1.1 <i>Le cortex préfrontal (CPF)</i>	62
4.1.1.2 Cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)	64
4.1.2 <i>Le gyrus parahippocampique</i>	69
4.1.3 <i>Les aires visuelles associatives</i>	71
4.1.4 <i>Le cortex prémoteur et le cervelet</i>	73
4.2 APRÈS TRAITEMENT	75
4.3 CONSIDÉRATIONS MÉTHODOLOGIQUES	78
CONCLUSION ET IMPLICATIONS	81
RÉFÉRENCES	83

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1.....	57
Tableau 3.2.....	57a

LISTE DES FIGURES

Figure 3.1.....	58
Figure 3.2.....	59
Figure 3.3.....	60
Figure 4.1.....	72
Figure 4.2.....	74
Figure 4.3.....	77
Figure 4.4.....	78

Liste des sigles et des abréviations

APA	=	American Psychiatric Association
BA	=	Aires de Brodmann
CPF	=	Cortex préfrontal
CPFDL	=	Cortex préfrontal dorsolatéral
CPFVM	=	Cortex préfrontal ventromédian
DSCr	=	Débit sanguin cérébral régional
DSCg	=	Débit sanguin cérébral général
DSCrg	=	Débit sanguin cérébral régional et général
IRMf	=	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
PS	=	Phobie spécifique
RC	=	Réponse conditionnée
RI	=	Réponse inconditionnée
SC	=	Stimulus conditionné
SI	=	Stimulus inconditionné
SIC	=	Système d'inhibition comportemental
SN	=	Stimulus neutre
TCC	=	Thérapie cognitive-comportemental
TEP	=	Tomographie par émission de positrons

À ma famille,

À mon père, François

À ma mère, Francine

À ma sœur, Audrée

Et à celles et ceux qui

veillent sur moi,

qui ont cru en moi

REMERCIEMENTS

Je désire exprimer toute ma gratitude à mon directeur de recherche, le docteur Mario Beauregard, pour sa grande générosité, son ouverture d'esprit, son amitié, son support, sa passion et sa vision qu'il aime partager, ainsi que ses conseils qui m'ont été précieux tout au long de mon projet de recherche, de la rédaction de l'article scientifique ainsi que de ce mémoire de maîtrise. Je lui suis également reconnaissant de la grande latitude et de la confiance qu'il m'a accordées dans la conduite de mes travaux. Son enthousiasme pour la recherche et l'étendue des applications de recherche qu'il envisage exerceront une influence importante sur moi pour les années à venir.

Je désire également exprimer ma profonde reconnaissance au personnel du département de radiologie, oncologie et médecine nucléaire de l'Hôpital Notre-Dame, du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), en particulier le directeur du département, le docteur Pierre Bourguin, pour l'accessibilité à l'appareil de résonance magnétique ; à Mme Ghyslaine Pépin et son équipe de technologues, pour leur aide indispensable lors de l'acquisition des données avec l'appareil à résonance magnétique ; au docteur Gilles Beaudouin, physicien à l'Hôpital Notre-Dame, pour la création d'une toute nouvelle séquence rapide (images *mosaïcs*) permettant une meilleure acquisition des données ; ainsi qu'à Boualem Mensour, physicien-informaticien, pour son aide dans la compréhension du logiciel d'analyse des données d'IRMf.

Je désire également remercier Johanne Lévesque, étudiante au doctorat en psychologie à l'Université de Montréal, pour son aide et son support lors de la thérapie de groupe avec les sujets phobiques de cette recherche.

Je tiens à remercier vivement le docteur Yves Joanette de bien vouloir présider le jury de ce mémoire, et les docteurs Gary Duncan et Mario Beaugard, pour faire partie de ce jury. Je voudrais les assurer ici de ma reconnaissance.

Finalement, je remercie le Réseau de recherche en géronto-gériatrie du Québec, du Fonds de recherche en Santé du Québec (FRSQ) pour m'avoir supporté financièrement tout au long de ma maîtrise, en me décernant une bourse de formation de 2^e cycle en recherche en santé humaine.

*« La plus grande découverte de ma génération est que l'humanité
peut modifier le cours de la vie en modifiant sa façon de penser. »*

(William James, 1894)

« It's not what the BRAIN can do for you...

as what YOU can do for your brain ! »

(Vincent Paquette)

AVANT-PROPOS

Qui sommes-nous ? D'où venons-nous ? Que faisons-nous ? Jusqu'où pouvons-nous aller ? Sommes-nous matière et énergie ? Corps et esprit ? Qui est JE ? Ces questions existentielles ont su m'alimenter tout au cours de ma vie. Elles permettent de donner un sens à mon JE. Est-ce l'énergie qui dirige la matière ? Est-ce la matière qui limite l'énergie ? Est-ce que le JE a un pouvoir sur la matière et l'énergie ? Est-ce que le JE peut influencer la matière cérébrale et les émotions ? Sachant l'influence de la neurochimie sur le comportement et les émotions, où est le JE ? Est-ce que les méthodes empiriques peuvent mesurer et démontrer l'influence du JE conscient sur son fonctionnement cérébral ?

Aux frontières des sciences du corps (médecine, génétique, physiologie, neurosciences) et de l'esprit (psychologie), les neurosciences cognitives constituent probablement une excellente voie d'interface entre la dichotomie classique corps-esprit. C'est en tant que futur praticien (psychologue) du fonctionnement humain que je me suis intéressé ici, dans ma formation en neurosciences, à la compréhension de la neuroanatomie et des propriétés physiologiques de la matière cérébrale. Comprendre le corps dans lequel l'énergie exerce son pouvoir est nécessaire dans une démarche holistique de l'entendement humain. Effets pharmacologiques ou effets psychologiques, tous deux agissent sur la même interface biologique. Ce mémoire constitue une démonstration empirique de l'effet d'un traitement psychologique sur le fonctionnement cérébral.

1. CONTEXTE THÉORIQUE

Les données récentes en neurosciences cognitives ont permis d'élargir nos connaissances sur la relation entre l'esprit et le cerveau. Dès le début des années 30, l'étude originale de Lennox a contribué à démontrer qu'une augmentation de la performance mentale permettait d'augmenter l'activité cérébrale, et conséquemment, avait comme effet d'augmenter la consommation d'oxygène par le cerveau (Lennox, 1931). Cette idée révolutionnaire a influencé le développement des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle (tomographie par émission de positrons -TEP, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle- IRMf) et a permis à de nombreux spécialistes de différentes disciplines de visualiser et de mesurer scientifiquement l'influence de l'expérience consciente humaine sur les mécanismes cérébraux. En effet, pour la première fois, il est possible d'observer, chez l'humain éveillé, les régions du cerveau qui sont impliquées et influencées par des tâches cognitives et/ou affectives.

Ce mémoire décrit une étude qui vise à utiliser l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour investiguer deux grands objectifs : 1) d'identifier la neuroanatomie fonctionnelle de la peur chez des sujets ayant la phobie des araignées, et 2) de mesurer les effets d'un traitement psychologique sur l'activité cérébrale régionale mise en jeu lors de l'induction de la réaction phobique chez ces mêmes sujets. Cette étude décrite sous forme d'un article scientifique constitue le corps du mémoire. Elle est précédée par un contexte théorique comprenant une brève revue de la littérature à propos du substrat neurobiologique de la peur et de la phobie

spécifique (PS), ainsi que d'une description historique et théorique des traitements psychologiques de la PS. Les objectifs et les hypothèses de cette étude seront aussi exposés. Finalement, une discussion générale ainsi que les implications des résultats de cette étude suivra la présentation de l'article.

1.1 La peur

Au même titre que la joie, la tristesse, la colère et le dégoût, la peur fait partie des émotions fondamentales (Mannoni, 1982) ou dites primaires (Damasio, 1994). La peur est liée à une situation précise et identifiable comportant la plupart du temps un danger présent ou à venir. Elle se définit comme étant la crainte d'un danger réel. Elle est donc fondée, habituellement adéquate et adaptée. Cette réaction affective est souvent provoquée par l'interprétation que l'individu fait de la situation, plutôt que par la réalité objective du danger (Ladouceur et al., 1999). On observe trois formes de réactions de peur : la frayeur (ou figement), la fuite et l'attaque. Selon Damasio (1994), il est possible que nous soyons programmés pour répondre par une réaction émotionnelle à la perception de certains traits, caractérisant des stimuli survenant dans le monde extérieur ou dans le corps, isolément ou de façon combinée. Par exemple, certains types de mouvements ou de formes (comme celles des araignées) peuvent induire la peur plus facilement que d'autres caractéristiques. Ce n'est que lorsque la conscience ou la perception de la peur intervient que l'on produit une émotion secondaire appelée l'anxiété (Damasio, 1994). Ainsi, chez l'humain, l'anxiété peut être considérée comme le symptôme clinique de la peur (Fortin, 2000).

Alors que vivre la peur fait partie de la vie de tous et chacun, trop de peur ou une peur inappropriée peut causer certains problèmes à l'individu. D'ailleurs, la peur est un élément central en psychopathologie (Ledoux, 1996). Elle est aussi importante et déterminante que l'amour dans le développement de la personnalité (Watson et Rayner, 1920). Par exemple, la peur persistante et intense des situations sociales peut conduire au développement d'une phobie sociale; la peur d'être confronté à nouveau à un événement traumatisant est caractéristique du trouble de stress post-traumatique; et, la peur extrême des bactéries et de la contamination peut amener la personne à manifester des comportements compulsifs, ce qui peut résulter en un trouble obsessionnel-compulsif (APA, 1994). Toute peur persistante et intense à caractère irraisonné, déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou à une situation spécifique (les araignées, les hauteurs, les ponts, le sang, etc.) constitue une phobie spécifique (PS). Dans les prochaines sections, les études animales et humaines portant sur le substrat neuronal de la peur précéderont celles dédiées à la neuroanatomie fonctionnelle de la PS.

1.1.1 Le substrat neuronal des émotions

Historiquement, l'étude du substrat neurobiologique des émotions s'est concentrée davantage sur les structures sous-corticales chez certaines espèces animales. L'intérêt pour ces structures venait du fait que lorsqu'on détruisait le cortex cérébral chez les animaux, tout en gardant intact les noyaux gris centraux et le thalamus, un comportement affectif excessif et incontrôlable, se manifestant par un état intense de furie, de rage, surgissait aussitôt (Cannon & Britton, 1925). Ainsi, les

premières études sur la décorticalisation des chats et des chiens ont permis de mettre en évidence l'importance des liens existant entre les structures néocorticales et les structures sous-corticales dans la genèse des comportements pseudoaffectifs (Bard, 1929). En 1927, Cannon a aussi démontré l'importance des systèmes sous-corticaux dans le traitement des émotions. Cannon croyait que les stimuli activaient le cortex via les structures sous-corticales et suggérait que si les stimuli étaient de nature émotionnelle, les aires sous-corticales informaient simultanément et indépendamment le cortex cérébral (pour former une expérience émotionnelle consciente), et le système nerveux périphérique (pour produire une réponse physiologique) (Ledoux & Hirst, 1986). Pour Cannon, ce point de jonction au niveau sous-cortical serait situé dans le thalamus. Presque au même moment, Bard avait trouvé que l'« *optic thalamus* », maintenant appelé l'hypothalamus, jouait un rôle crucial dans l'expression des émotions. Les travaux de Cannon et de Bard ont été réunis dans ce qu'on a appelé la « théorie neurologique des émotions de Cannon-Bard ».

Plus tard, le modèle de Papez (1937) décrit trois voies dans lesquelles les informations sensorielles en provenance du thalamus pouvaient se diriger : soit vers le cortex (la pensée), soit vers les ganglions de la base (les mouvements) ou vers l'hypothalamus (les émotions). L'information atteignant l'hypothalamus pouvait emprunter deux autres voies : une vers le tronc cérébral ou la moelle épinière, pour provoquer une réponse sympathique ou comportementale, et l'autre, vers le cortex. Cette dernière voie neuronale est la plus longue, car l'influx doit d'abord passer par le thalamus antérieur avant de se diriger vers le cortex cingulaire. Ce n'est qu'au moment où l'information est traitée qu'il y a émotion. Papez concevait le cortex

cingulaire comme l'aire corticale d'analyse des émotions, au même titre que le cortex strié correspond à l'aire corticale d'analyse de la vision (Ledoux & Hirst, 1986). Selon Papez, cette information émotionnelle pouvait se diriger ensuite vers le cortex visuel associatif pour être analysée davantage, et vers l'hippocampe, pour faire des liens avec les informations contenues dans la mémoire. Après ce long chemin cognitif, l'influx est dirigé à nouveau vers l'hypothalamus pour transmettre le message traité et porteur d'une émotion aux glandes et/ou aux muscles. Ce circuit neuronal fut appelé « le circuit de Papez » (Papez, 1937).

Déjà en 1878, Broca avait identifié anatomiquement comment les régions sous-corticales étaient organisées, en les désignant sous le terme de grand lobe limbique commun à tous les mammifères (Broca, 1878). Néanmoins, il a fallu attendre jusqu'en 1949 pour connaître le rôle fonctionnel du lobe limbique. Ainsi, le modèle proposé par MacLean démontra un système fonctionnel composé de structures corticales (cortex cingulaire, insulaire, entorhinal, pyriforme, rétrospécial et orbitofrontal) et sous-corticales (amygdale, hippocampe, septum, portions des ganglions de la base, noyaux antérieur et médiodorsal du thalamus). En se basant sur l'évolution du cerveau au cours de l'histoire (phylogénèse), MacLean observa que ces structures faisaient partie intégrante du cerveau typique des mammifères les plus primitifs, en excluant les reptiles. Puisque l'ensemble de ces structures possède de nombreux liens avec les viscères, il le nomma le cerveau viscéral (1949). En 1952, MacLean utilisa le terme de système limbique pour décrire l'ensemble des régions neuronales décrit ci-haut. Pour MacLean, l'hippocampe était le siège de l'expérience émotionnelle. L'hippocampe était pour MacLean ce que le cortex cingulaire était

pour Papez, c'est-à-dire l'aire corticale du traitement des émotions (Ledoux & Hirst, 1986). Puisque Papez avait aussi eu cette intuition, on parla alors de « la théorie du cerveau émotionnel de Papez-MacLean ». L'inclusion de l'amygdale dans ce modèle a aussi fait naître de nombreuses recherches sur le rôle de l'amygdale dans les émotions. À cette époque, la notion d'un circuit des émotions ou d'un système limbique semblait avoir été découvert. Cependant, la question à savoir si ce circuit neuronal sous-tend toutes les émotions ou si chaque émotion possède son propre substrat neuronal qui peut inclure des structures paralimbiques ou corticales a été étudiée depuis quelques années. Dans ce contexte, voyons maintenant les études qui ont permis d'identifier les structures neuronales qui sous-tendent la peur.

1.1.2 Le substrat neuronal de la peur

La plupart de nos connaissances sur le substrat neuronal associé aux émotions proviennent des études sur le conditionnement classique de la peur chez le rat (Ledoux, 2000). Puisque la réaction de la peur se manifeste par de nombreux comportements observables et mesurables, il n'est pas étonnant que ce soit l'une des émotions les plus étudiées (Pankseep, 1998). La réaction de la peur chez l'animal se manifeste généralement par deux types de comportement : soit par un comportement défensif, c'est-à-dire se retirer, se cacher, s'immobiliser ; soit par un comportement offensif, comme fuir ou combattre. Ce type de réaction automatique a longtemps été nommé le « flight or fight response » (Cannon, 1953). La peur semble être une fonction incrustée génétiquement dans le système nerveux (Pankseep, 1998). Dans une perspective phylogénétique, la circuiterie cérébrale sous-tendant la réaction de la

peur doit être vue comme nécessaire à la survie de l'individu et de l'espèce. Il est compréhensible que l'organisme se soit muni au cours de l'évolution d'un système capable de percevoir et d'anticiper le danger.

Chez l'humain, la peur nécessite non seulement une réaction comportementale, mais elle est aussi associée à une expérience subjective qui ne peut pas être étudiée chez l'animal. En effet, de nombreux processus cognitifs doivent être mis en branle dans l'évaluation, l'expérience et l'expression de la peur. Ainsi, pour inférer la neuroanatomie fonctionnelle humaine d'une émotion comme la peur, nous devons comprendre la relation entre les sentiments conscients (*cognitive feeling*) représentés dans le cortex cérébral (lobes frontaux, cortex cingulaire) et les réponses autonomiques associées, orchestrées dans les structures sous-corticales (Iversen et al., 2000). Afin d'investiguer le substrat neuronal impliqué dans la peur, quatre approches expérimentales seront présentées : les études lésionnelles, les études de stimulation électrique, les études de conditionnement à la peur, et celles d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Finalement, le modèle neuro-cognitif du système d'inhibition comportemental de Gray sera présenté.

1.1.2.1 L'approche lésionnelle

La première étude démontrant la représentation des émotions dans le système limbique (Iversen et al. 2000) est celle de Klüver et Bucy (1939) qui ont examiné le comportement des singes suite à l'ablation bilatérale d'une grande partie du lobe temporal (incluant les noyaux amygdaliens et la formation hippocampique). Ces

auteurs ont observé une absence complète des réactions motrices et vocales généralement associées à la colère ou à la peur. Les singes montraient une tendance compulsive à observer et à réagir à tous les stimuli visuels, sans toutefois reconnaître les objets qui leur étaient familiers. Ainsi, ils approchaient les serpents ou les expérimentateurs avec une totale indifférence et rien ne semblait menaçant pour eux. Weiskrantz (1956) démontra plus tard qu'une lésion bilatérale des noyaux amygdaloïdiens chez le singe produisait une réponse d'hypoémotivité face à des stimuli menaçants. Cette découverte fut corroborée, chez la souris, par les études de Pellegrino (1968).

Les données de la neuropsychologie clinique commencent à fournir de plus en plus d'indices confirmant le rôle primordial de l'amygdale dans la reconnaissance et l'expression de la peur. La maladie de Urbach-Wiethe a permis de faire progresser nos connaissances en relation avec cette problématique. Cette maladie héréditaire entraîne une destruction bilatérale par calcification des noyaux amygdaloïdiens. Parmi les symptômes associés à cette maladie se trouve la difficulté à discriminer des visages exprimant la peur parmi une série de photos de visages exprimant différentes émotions (Adolphs et al., 1994; Adolphs et al., 1995; Morris et al., 1996; Broks et al., 1998). Dans ce contexte, Bechara et ses collègues (1995) ont voulu vérifier si le paradigme du conditionnement à la peur était possible chez des patients souffrant de cette maladie. Ils ont constaté que cette forme de conditionnement était impossible et que même la réponse électrodermale n'était pas significativement plus élevée durant la présentation d'un stimulus conditionné (auditif ou visuel), ce qui était le cas pour les sujets n'ayant qu'une lésion spécifique de l'hippocampe. Dans la même

perspective, une autre étude a démontré que des patients ayant une lésion de l'amygdale droite ne manifestaient aucune réponse d'alarme (*startle potentiation*) en réaction à des stimuli aversifs versus des stimuli neutres (Angrilli et al., 1996). Alors que l'ablation d'une partie du système limbique produit une hypoémotivité chez le singe, l'ablation de la partie dorsolatérale du cortex préfrontal semble augmenter l'agressivité chez cet animal (Brody & Rosvold, 1952; Miller, 1976). Le cortex préfrontal a longtemps été considéré comme étant le site du contrôle cortical sur les émotions (Fulton & Ingraham, 1929; Kennard, 1945)

1.1.2.2 La stimulation électrique

Outre l'approche lésionnelle, les études de stimulation électrique chez l'animal ont aussi permis de corréler des régions cérébrales à certains comportements associés à la peur. Il a ainsi été démontré que différents niveaux d'intensité de stimulation pouvaient entraîner différents effets. Les études classiques de Ranson (1934) ont démontré que la stimulation de différents noyaux de l'hypothalamus, chez des chats anesthésiés, provoque presque toutes les réactions autonomiques de la peur, soit une altération du rythme cardiaque et de la pression sanguine, l'érection des poils et la contraction de la vessie. Ces travaux ont été refaits chez des chats non anesthésiés et ont montré que la stimulation de différentes parties de l'hypothalamus produit une constellation de réactions spécifiques à une émotion (Hess, 1954). Dans la même veine d'idée, Panksepp (1971) observa que la plus grande réaction de peur chez le rat était manifestée lorsqu'il stimulait l'hypothalamus antéroventral. De plus, Panksepp (1998) démontra que la stimulation de la partie centrale et latérale de

l'amygdale, de la partie antérieure et médiane de l'hypothalamus, ainsi que de certains noyaux pontiques du mésencéphale produisait également une réponse de peur chez le rat. De même, De Molina et Hunsperger (1962) ont identifié un circuit chez le chat, comprenant l'amygdale, la stria terminalis, l'hypothalamus ventromédian et la matière grise du mésencéphale, et dont la stimulation électrique entraîne un comportement de fuite. Ainsi, l'hypothalamus a été considéré comme un centre de coordination de l'expression périphérique des états émotionnels (Iversen et al., 2000). Enfin, d'autres études ont montré que la stimulation du cortex préfrontal permettait de supprimer les comportements d'attaque des animaux (Siegel et al., 1974 ; 1977).

Les études réalisées à l'aide de la stimulation électrique chez l'animal ont incité certains chercheurs à utiliser une approche similaire chez l'humain. Ainsi, Chapman et ses collègues (1954) ont démontré que la stimulation du complexe amygdaloïdien provoque une sensation subjective de peur ou d'anxiété, ainsi que des réponses physiologiques caractéristiques de la peur : augmentation du rythme cardiaque et de la pression sanguine, et dilatation des pupilles. De même, Heath et ses collègues (1955) ont stimulé les amygdales chez une patiente atteinte de schizophrénie. La principale réponse fut une réaction de rage ou de peur intense qui la poussa à courir. Dans son étude effectuée auprès de patients épileptiques, Halgren et son groupe (1978) ont stimulé de façon bilatérale les amygdales et les hippocampes. Parmi l'ensemble des phénomènes reportés, les émotions étaient toutes désagréables : peur, tension, nervosité, colère. Un patient, en particulier, affirma qu'il se sentait mal lorsqu'il était stimulé dans l'hippocampe moyen droit, et encore plus mal (*felt like*

crying) si la stimulation était plus intense. La stimulation de l'amygdale droite provoquait de la nausée et de la colère chez ce même patient.

1.1.2.3 Le conditionnement classique à la peur

Le conditionnement chez l'animal a été souvent utilisé pour induire la réaction de peur. Par exemple, des rats ayant été élevés depuis leur naissance dans un environnement contrôlé montrent des réactions de peur (immobilisation, inhibition des comportements de motivation) en réaction à l'odeur d'un chat ou d'un prédateur (Pankseep, 1998). Chez ces animaux, il est aussi possible de transformer des stimuli neutres en stimuli activant le circuit de la peur. En utilisant le conditionnement auditif chez la souris, Ledoux (1996) a pu identifier le circuit neuronal relié à la peur. Ainsi, l'information auditive arrivant vers le thalamus est transmise vers l'amygdale via le corps genouillé médian et le pulvinar, en direction des noyaux latéraux de l'amygdale vers les noyaux centraux de l'amygdale, pour ensuite être dirigée soit vers les noyaux de l'hypothalamus latéral afin d'émettre les réponses viscérales (autonomiques) correspondant à la réaction de la peur, ou encore vers les noyaux gris centraux pour initier la réaction comportementale face aux stimuli (Garcia et al., 1999).

Chez l'homme, les premiers travaux remontent à Watson et Rayner (1920) et à la célèbre expérience du petit Albert, qui demeure contestable sur le plan éthique. Au cours de cette expérimentation, un enfant de onze mois et trois jours, appelé Albert, fut conditionné à ressentir de la peur suite à la présentation d'un rat blanc inoffensif. En présentant simultanément le rat blanc et un bruit violent (un coup de marteau sur

une barre d'acier suspendue derrière sa tête) qui provoqua une réaction de peur chez l'enfant, ce dernier associa le rat à une réaction de peur. Après sept combinaisons du bruit associé au rat, cette peur se généralisa à un lapin blanc, une boule de coton blanc, un manteau de fourrure en peau de phoque et à la barbe du Père Noël (Watson & Rayner, 1920). À ce sujet, la série d'études de Öhman (1975, 1993, 1998), qui conditionnait des sujets normaux avec l'aide de chocs électriques, montre clairement qu'il est très facile de conditionner n'importe quelles images neutres à la réaction de peur, telle que mesurée par la réponse électrodermale, les changements endocriniens et le rythme cardiaque.

1.1.2.4 L'imagerie cérébrale fonctionnelle

Dans une série d'études utilisant la tomographie par émission de positrons (TEP), Morris et ses collègues (1996, 1998) ont présenté des photographies montrant des visages exprimant la peur. Ils ont constaté que l'observation de ces visages entraînait une augmentation significative du débit sanguin cérébral régional (DSCr) au niveau de l'amygdale gauche. D'autres études ont démontré une activation de l'amygdale et de l'hippocampe droit spécifique à l'audition de sons apeurants (Philips et al., 1998), et une activation du gyrus temporal supérieur, médian et inféro-postérieur, et du gyrus frontal médian à la fois lors de l'observation de visages apeurants et de l'audition de sons apeurants (Baird et al., 1999). Plus récemment, Damasio et son groupe ont demandé à des sujets d'auto-induire différentes émotions, comme la peur, la colère, la tristesse et la joie (Damasio et al., 2000). Pour ce qui est de la peur, la TEP a démontré une activation significative du mésencéphale, de

l'insula et du cortex somatosensoriel secondaire ainsi que du cortex moteur primaire, du gyrus parahippocampique, du thalamus et du cervelet.

1.1.2.5 Le système d'inhibition comportemental (Gray)

La théorie du système d'inhibition comportementale de Gray (1982, 2000) est basée sur une revue des données récentes des théories de l'apprentissage et des troubles anxieux, de l'éthologie de la défense, de la pharmacologie des anxiolytiques, ainsi que des données expérimentales sur l'amnésie.

D'après Gray (1994), il existe trois systèmes émotionnels fondamentaux dans le cerveau des mammifères : 1) un système d'approche, qui est une réponse aux stimuli positifs ; 2) un système actif de fuite/combat, qui est une réponse aux stimuli aversifs ; et 3) un système d'inhibition comportementale (le fait de rester figé), qui correspond aussi à une réaction face à des stimuli aversifs. Selon ce chercheur, le système d'inhibition comportemental (SIC) est spécialisé pour répondre à deux classes de stimuli: les stimuli nouveaux et les stimuli qui provoquent la peur de façon innée (*innate fear stimuli*). Cette dernière catégorie ressemble aux « *preparedness stimuli* » proposés par Seligman (1971), c'est-à-dire ceux qui sont associés à une menace pour la survie de l'espèce.

La fonction du SIC est de filtrer les stimuli environnementaux, pour voir s'il existe une concordance entre les stimuli attendus et les stimuli réellement perçus (Cottraux, 1998). Il agit donc comme une sorte de « comparateur » et serait médié par

le système septo-hippocampal. Le cortex préfrontal serait le lieu de la représentation corticale du SIC, permettant un contrôle néocortical (Gray, 1982). Le dérèglement du système comparateur entraînerait une non congruence entre les stimuli perçus réellement et les stimuli attendus, et une réduction du contrôle des impulsions (Gray, 1982). Le système se lancerait alors soit dans des vérifications sans fin (obsession-compulsion), soit dans l'inhibition de l'action en cours (phobie), soit dans la provocation d'une crise d'angoisse (attaque de panique). Ces trois types de réponses correspondent respectivement aux trois types de réponses émotionnelles : approcher, figer ou lutter/combattre. En fonction des trois systèmes émotionnels de Gray, Panksepp suggère qu'une peur moyennement intense (*mild fear*) pourrait permettre à la composante d'inhibition comportementale de se manifester davantage, alors qu'une peur plus intense serait caractérisée davantage par le système actif de fuite (Pankseep, 1998).

1.2 Phobie spécifique (PS)

La plupart de ce que nous connaissons aujourd'hui sur la nature et le traitement de la peur chez l'humain provient des recherches sur la PS (Antony & Swinson, 2000). Le mot phobie (*phobos = fright*) vient de la Grèce antique. Le concept de la peur a été personnifié par le dieu grec Phobos (la crainte). C'est Carl Otto Westphal, en 1872, qui ouvra l'ère scientifique de l'étude des phobies en fournissant une description de l'agoraphobie (Cottraux & Mollard, 1986). Avec le temps, l'étude scientifique des troubles mentaux a permis de distinguer plusieurs types de phobies (PS, phobie sociale, agoraphobie, etc.). Ainsi, la PS, appelée phobie

simple jusqu'en 1994, est devenue un problème bien identifié et classifié comme un trouble anxieux dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (APA, 1994).

Selon cette classification, la PS est définie à partir de six critères : 1) une peur persistante et intense à caractère irraisonné ou bien excessif, qui est déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou à une situation spécifique, 2) une exposition au stimulus phobogène qui provoque de façon quasi systématique une réaction de peur pouvant prendre la forme d'une attaque de panique, 3) une reconnaissance du caractère excessif ou irrationnel de leur peur par le sujet, 4) un évitement de la situation phobogène ou vécue avec une anxiété ou une détresse intense, 5) un évitement, une anticipation anxieuse ou une souffrance dans la situation redoutée qui doit perturber, de façon importante, les habitudes de l'individu, les activités professionnelles ou sociales, ou une phobie qui doit s'accompagner d'un sentiment de souffrance important, et 6) une peur qui ne doit pas être mieux expliquée par un autre trouble anxieux.

D'après cette même classification, l'objet de la peur ou de l'évitement dans la PS est spécifié par les cliniciens en fonction de quatre sous-types : 1) la PS de type animal (araignées, serpents, insectes, etc.) ; 2) la PS de type environnement naturel (orages, hauteurs, eau, etc.) ; 3) la PS de type sang-injection-accident (seringues, maladie, etc.) ; 4) la PS de type situationnel (transports publics, tunnels, ponts, ascenseurs, etc.). Si la peur est induite par un autre stimulus bien circonscrit et ne faisant pas partie de cette liste, le clinicien indique une PS de l'objet en question.

La fréquence de la PS est d'environ 5,5% pour une durée de trente jours, de 9% pour une durée d'un an et de 10% à 11,3% à vie (APA, 1994 ; Magee et al., 1996), mais elle peut varier selon le critère utilisé par le clinicien/chercheur pour déterminer si la PS perturbe vraiment les activités de l'individu ou si elle est vécue avec une réelle souffrance. La PS se classe au premier rang des maladies mentales chez les femmes et au deuxième rang chez les hommes, après les toxicomanies (Fortin, 2000). Le ratio homme/femme est d'environ 1 pour 2 (15,7% et 6,7%, respectivement) et se rapproche de 1 pour 1 pour la phobie du sang, des injections et des accidents (Kessler et al., 1994). Un sondage (Boyd et al., 1990) effectué auprès de 18 571 américains révèle que la phobie des animaux est la PS la plus commune et affecte 6,6% des femmes comparativement à 2,4% des hommes. Une autre étude (Curtis et al., 1998) démontre aussi que la peur la plus fréquente chez les femmes est celle des animaux tandis que la plus fréquente chez les hommes est celle des hauteurs. Les femmes représentent de 75% à 90% des personnes qui ont une phobie des animaux, des situations ou de l'environnement naturel. Les éléments les plus souvent redoutés sont les araignées, les insectes, les souris, les serpents et les hauteurs (Bourdon et al., 1988).

Même si la comorbidité des gens souffrant de PS est assez élevée, il existe de nombreux cas de PS isolée de tout autre trouble. Par conséquent, ces gens ne consultent pas souvent les cliniques ou les hôpitaux. Le recrutement dans le cadre d'une recherche s'effectue alors généralement à partir d'annonces publiques dans des journaux ou dans les milieux universitaires.

1.2.1 Modèles psychologiques de la PS

Les premiers écrits concernant les mécanismes de formation d'une phobie sont apparus sous la plume de John Locke. En 1690, dans son *Essai sur l'entendement humain*, il montre que par l'intermédiaire des contes de nourrice, l'enfant apprend à associer le noir avec la présence d'esprits et de lutins. Aujourd'hui, il est reconnu que l'acquisition de la PS peut se faire de différentes façons. Puisqu'il a été démontré que le contenu des phobies varie avec la culture et le groupe ethnique, ceci laisse suggérer que l'environnement peut avoir une grande influence dans le développement de la PS (Davey et al., 1998). L'analyse factorielle des données de l'étude interculturelle de Davey et ses collaborateurs (1998) indiquait trois catégories d'animaux anxiogènes : des animaux inoffensifs (poules, hamsters, cochons, vaches), des animaux dangereux (lions, ours, alligators), et des animaux dégoûtants (coquerelles, serpents, scarabées, vers, sangsues). Ce groupe a aussi constaté que les Indiens avaient moins peur des animaux dégoûtants, et que les Coréens avaient le plus bas degré de peur des animaux dangereux.

Les approches les plus influentes dans la compréhension de la PS ont été celles reliées aux théories de l'apprentissage du courant behavioriste (Antony & Swinson, 2000). Le behaviorisme désigne toutes les recherches théoriques et philosophiques portant sur le comportement humain et basées sur les théories de l'apprentissage. L'application pratique et clinique de ses théories constitue les thérapies comportementales.

Pour le fondateur du béhaviorisme, J.B. Watson (Watson, 1913), les seuls éléments susceptibles de faire l'objet d'une recherche scientifique sont les données observables et mesurables du comportement. Ainsi, tout n'est qu'apprentissage, même l'expression des émotions. Si tout n'est qu'apprentissage, il est alors possible d'apprendre de nouveaux comportements. L'école béhavioriste a mené à la réalisation de nombreuses études chez les animaux de même que chez les nourrissons, permettant ainsi de comprendre les liens (automatiques ou volontaires) que les organismes établissent entre leurs réactions comportementales et certains stimuli de l'environnement. Dans la perspective béhavioriste, les émotions sont des réponses comportementales et physiologiques face à des stimuli spécifiques. Dans ce contexte, Watson et Morgan (1917) ont observé de nombreux enfants et ont suggéré que seulement trois réactions émotionnelles semblent être innées : la peur, la rage et l'amour.

Les explications les plus admises soutiennent que la PS s'est développée à partir d'un des trois phénomènes suivants : le conditionnement classique direct, l'apprentissage de modèles ou la transmission de mauvaises informations (Rachman, 1977 ; Öst & Hugdahl, 1981). Ces trois causes ont en commun l'apprentissage d'une association entre une expérience émotionnelle négative (ex. la peur) et un objet spécifique (ex. une araignée). L'examen des différents modèles théoriques qui prétendent expliquer la PS amène la plupart des chercheurs à prioriser la théorie du conditionnement (Boisvert et al, 1999). En effet, l'explication du conditionnement semble englober tous les autres phénomènes, surtout si on ne donne pas une signification étroite aux concepts de comportement et de stimulus.

1.2.1.1 Modèle du conditionnement direct

Le paradigme du conditionnement classique a été utilisé depuis longtemps en laboratoire pour créer des modèles animaux de la phobie (Ledoux, 1996) ou pour induire une phobie chez l'humain (Öhman, 1986). Le « two-stage model » de Mowrer (1950) a longtemps été la principale théorie explicative de la PS (Antony & Swinson, 2000). Selon Mowrer, la peur est d'abord acquise par conditionnement classique (étape 1), i.e. le processus selon lequel un stimulus neutre-SN (ex. une araignée) est pairé avec une réponse inconditionnée aversive-RI (ex. une attaque de panique, une anxiété intense, un sursaut). Il en résulte que le SN devient un stimulus conditionné-SC, car il suscite une réponse conditionnée-RC (ex. la peur, l'anxiété). Ensuite, cette RC est maintenue dans le temps à partir du conditionnement opérant (étape 2 du modèle). En effet, l'individu adopte rapidement des comportements permettant d'éviter de vivre la peur (ex. en fuyant l'araignée). Ces comportements d'évitement diminuent alors la peur, ce qui a pour effet de les renforcer. Il y a alors conditionnement opérant par renforcement négatif. Même si cette stratégie permet de diminuer la peur de façon temporaire, elle constitue un des facteurs les plus importants dans le maintien de la phobie à long terme. L'exemple typique de ce modèle est celui d'un enfant qui devient phobique des araignées après qu'une araignée (SN) lui soit tombée sur la tête et l'ait fait sursauter (RI). Plus tard, l'enfant aura peur (RC) de l'araignée (SC) parce que son système nerveux a appris que cet animal provoque une réponse désagréable. Le SC n'est pas toujours externe ni conscient : il peut aussi et souvent être interne et/ou inconscient, tels des images, des pensées ou des souvenirs. Il en est de même des comportements d'évitement, qui

peuvent se produire soit par l'action (éviter l'araignée en se sauvant), soit par imagination (éviter d'y penser ou penser à autre chose) ou sur le plan de l'attention (éviter d'y porter attention).

1.2.1.2 Modèle de l'apprentissage par imitation de modèles

Cette théorie de l'apprentissage, davantage élaborée par Albert Bandura de l'Université de Stanford (1977), décrit l'apprentissage social par imitation de modèles comme étant un processus fondamental. Selon ce principe, un comportement peut être appris ou modifié simplement par l'observation d'un modèle et des conséquences résultant de son comportement. Parmi ces modèles, trois types peuvent être imités : des modèles réels montrant à l'observateur le comportement et ses conséquences positives ou négatives, des modèles symboliques (photos, journaux, films) et des modèles imaginaires. Cette théorie a permis d'expliquer pourquoi des singes élevés en laboratoire et n'ayant jamais vu de serpents manifestaient des réactions de peur lorsqu'on leur en présentait pour la première fois (Mineka et al., 1980). Ainsi, il a été proposé que cette peur a été apprise simplement en observant leurs parents réagir de façon agressive aux serpents. La PS peut donc se développer autrement que par l'expérience directe et personnelle d'un SC. Rachman (1968, 1977) a aussi proposé ce modèle dans l'étiologie des phobies. Par exemple, l'enfant dont la mère a peur des araignées observe que, dès qu'il y a une araignée dans la maison, sa mère crie très fort, tremble, sort de la pièce et demande à son mari de la tuer. La mère se colle contre son enfant en essayant de le rassurer (et de se rassurer elle-même). Puisque l'enfant est très attaché à sa mère et qu'elle représente un modèle important pour lui,

elle lui transmet peu à peu sa phobie. Après quelques expériences de cet ordre, l'enfant finit par réagir lui-même comme sa mère dès l'apparition d'une araignée.

1.2.1.3 Modèle cognitif

Peu importe le modèle qui tente d'expliquer l'étiologie de la PS, il est évident que les pensées jouent un rôle fondamental dans le développement et le maintien des PS. L'hypothèse de base du modèle cognitif est que des pensées inadaptées et/ou des auto-verbalisations suscitent la peur et l'anxiété avant (anxiété d'anticipation) et pendant l'exposition aux stimuli anxiogènes (Boisvert et al., 1999). Les personnes phobiques ont en général des cognitions catastrophiques, négatives, exagérées et généralisées en rapport à leur objet phobogène (par ex. les araignées) Ces cognitions suscitent et maintiennent l'état d'anxiété. D'où proviennent ces pensées catastrophiques ? Dans certains cas, elles peuvent avoir été apprises par la transmission d'informations ou de consignes concernant des situations à éviter (Rachman, 1977). Par exemple, une personne qui a toujours entendu que les araignées sont dangereuses peut généraliser l'idée et développer un comportement phobique face à toutes les araignées auxquelles elle fera face dans l'avenir. Si la personne est incapable de s'imaginer toucher ou même tuer une araignée ou encore, si elle croit que toutes les araignées sont dangereuses, cela aura un impact sur son anxiété et il sera difficile pour elle de ne plus manifester de comportements phobiques.

1.2.1.4 Modèle évolutionniste de la prédisposition

La phobie des petits animaux ou des hauteurs est fréquente, mais la phobie des objets potentiellement présents (SN) lors d'une réponse inconditionnelle aversive (RI), comme le lit, le téléphone, l'automobile, le visage d'un individu, est plutôt rare. En effet, le contenu des phobies semble partager des attributs en commun, soit la propriété d'être potentiellement dangereux pour la survie de l'espèce, particulièrement à un moment donné de la phylogénèse. S'appuyant sur cette observation clinique, Seligman (1971) a développé le modèle de la prédisposition. Cet auteur considère que, si l'humain craint certains objets en particulier, c'est qu'il est prédisposé à les éviter parce que ces objets pouvaient constituer une menace au cours de l'évolution humaine. Seligman (1971) classe les phobies en deux catégories : les phobies préparées (se manifestant par des comportements qui ont une valeur fonctionnelle pour assurer la survie de l'espèce) et les phobies non préparées (correspondant à des situations qui n'ont jamais menacé l'homme prétechnologique).

Öhman (1975) a élaboré une étude de conditionnement classique pour tester l'hypothèse de Seligman. Dans cette expérience, Öhman a démontré que les stimuli apeurants (serpents) pairés avec un choc électrique produisaient une réponse de conductance cutanée qui montrait plus de résistance à l'extinction que celle des stimuli neutres (visages d'humains, maison). Or, les résultats de cette étude sont en faveur de la théorie de Seligman et suggèrent une certaine sélectivité dans les contenus des PS. Même si certaines associations entre le SC et le SI sont plus faciles

à faire que d'autres, cela n'empêche pas le modèle du conditionnement d'expliquer ces associations.

1.2.2 Modèles biologiques de la PS

En comparaison avec les autres troubles anxieux, il existe peu de travaux sur la biologie de la PS chez l'humain (André, 1998 ; Antony & Swinson, 2000). Ce fait est relativement étonnant, vu la grande fréquence de ce trouble dans la population (Magee et al., 1996). La demande de soins relativement modérée, l'image d'un trouble plutôt bénin, et le peu d'enjeux financiers dû à l'absence de molécules pharmacologiquement efficaces peuvent expliquer ce phénomène (André, 1998).

Cependant, la façon dont les symptômes de la PS se manifestent rend les sujets qui en sont atteints particulièrement intéressants en ce qui concerne l'investigation de la neurobiologie de la peur et de l'interaction cerveau-esprit. En effet, les gens souffrant d'une PS sont très conscients du caractère excessif de leur peur. Ils peuvent donc rapporter leur expérience subjective par introspection. De plus, l'exposition au stimulus phobogène provoque de façon quasi systématique une réaction de peur qui peut prendre la forme d'une attaque de panique. Pour ces raisons, les sujets phobiques sont d'excellents candidats pour étudier, dans un contexte expérimental, comment le patron d'activité cérébrale peut changer avec l'induction des symptômes reliés à la peur.

1.2.2.1 Neuroanatomie fonctionnelle de la PS

Une des premières études d'imagerie cérébrale fonctionnelle examinant des sujets souffrant d'une PS a été conduite par le groupe de Rauch (1995). Dans cette étude de TEP, utilisant le $^{15}\text{O-CO}_2$, sept sujets souffrant d'une PS aux petits animaux devaient, avant la session de scanographie, observer attentivement l'animal dont ils avaient peur dans une boîte (Rauch et al., 1995). La boîte contenant l'animal était placée le plus près possible du sujet (de 2 à 6m), selon leur niveau de tolérance. Trois sujets ont été capables de tenir la boîte entre leurs mains durant l'expérience. Les sujets devaient ensuite fermer les yeux et penser à leur animal phobogène. Les résultats ont démontré une augmentation du DSCr dans le cortex cingulaire antérieur, le cortex insulaire gauche, le pôle temporal antérieur droit, le cortex somatosensoriel gauche, le cortex orbitofrontal médian (postérieur gauche) et le thalamus gauche. Tous les sujets ont rapporté avoir eu recours à l'imagerie visuelle et tactile durant l'expérimentation. Quatre des sept sujets ont même affirmé que l'imagerie tactile était la sensation la plus prédominante lors de l'expérience. Les résultats suggèrent ainsi que l'anxiété associée aux symptômes de la PS soit médiée par les structures paralimbiques et que l'imagerie tactile soit associée à l'activation du cortex somatosensoriel.

D'autres groupes de chercheurs (Fredrikson et al., 1993 ; 1995 ; 1997 ; Johanson et al., 1998) ont investigué la neuroanatomie fonctionnelle de la peur lorsque des sujets sont directement confrontés à des stimuli visuels provocants la peur. L'objectif était d'observer le DSCr lors de l'induction d'un état de peur

maintenu par une stimulation visuelle. De cette façon, en gardant les yeux ouverts durant la scanographie, les efférences visuelles étaient mises à contribution pour permettre une meilleure fidélité entre le protocole expérimental et le phénomène de la PS telle que vécue par les sujets phobiques. Dans l'une des études de Fredrikson et son groupe (1993), le DSCr a été mesuré chez six femmes ayant une PS aux serpents. Le paradigme consistait à visionner trois films de quatre minutes, sans son, à l'intérieur d'un tomographe à émission de positrons. Ces films présentaient des serpents en captivité (condition phobique), des scènes d'abus physiques (condition contrôle aversive) ou des individus marchant dans un parc avec un animal (condition contrôle neutre). Le niveau d'anxiété durant l'expérience était mesuré après chaque film à partir de 20 items du *State-Trait Anxiety Scale* ainsi que l'activité électrodermale durant la session de scanographie. Les résultats ont démontré une augmentation significative de l'activité du cortex visuel associatif (BA 18 et 19) durant la condition phobique comparée aux conditions aversive ou neutre. Ces mêmes résultats ont été répliqués par le même groupe avec huit femmes souffrant de PS aux araignées (Fredrikson et al., 1995).

Dans une autre étude du même groupe, Fredrikson et ses collègues (1997) ont comparé le substrat neurobiologique de la réaction traumatique avec celui de la réaction phobique. En utilisant la TEP, ils ont fait visionner un film montrant des araignées à huit arachnophobes et un film montrant des serpents à six sujets souffrant de phobie des serpents. L'autre groupe était composé de six officiers de banque qui ont été témoins d'un vol de banque à main armée. La réaction traumatique était provoquée par le visionnement de la vidéocassette renfermant l'enregistrement de

l'événement filmé par le système de sécurité. Un groupe contrôle de huit sujets était aussi inclus dans l'étude. Les résultats du groupe phobique ont été les mêmes que ceux des études précédentes, c'est-à-dire une augmentation de l'activité du cortex visuel secondaire (BA 18 et 19) ainsi qu'une diminution de l'activité des cortex visuel primaire, préfrontal, orbitofrontal, temporopolaire, cingulaire postérieur et de l'hippocampe. Pour les sujets victimes d'un vol de banque, une augmentation de l'activité du cortex orbitofrontal gauche (BA 10 et 12), visuel primaire (BA 17) et secondaire (BA 18 et 19) et du gyrus cingulaire postérieur (BA 23 et 31), a été observée lors de la ré-exposition à l'événement traumatique.

Bref, la différence dans le type d'induction de l'anxiété utilisé dans les différents paradigmes est l'une des raisons permettant d'expliquer la grande variabilité des résultats observés dans les diverses études de neuroimagerie.

1.3 Traitement psychologique de la PS

Les deux grands courants de pensée en psychologie qui se sont intéressés au traitement de la PS sont le comportementisme et le cognitivisme. Dans les prochaines sections, une description des thérapies comportementales et cognitives pour la PS sera présentée ainsi que les principes psychologiques sous-jacents aux techniques de chacune des ces psychothérapies. La nécessité de prendre en ligne de compte les données neurobiologiques pour valider ces principes psychologiques sera aussi suggérée.

1.3.1 Thérapie comportementale

Les méthodes comportementales ont été utilisées de tout temps, et furent décrites par de nombreux auteurs. Hippocrate a probablement été le premier à utiliser des méthodes d'exposition pour traiter les phobies. Locke a décrit au XVIIIe siècle les principes de l'exposition au stimulus anxiogène chez un enfant présentant une phobie des grenouilles (Cottraux, 1998). Depuis les tous débuts de l'approche comportementale, la PS a fait l'objet de nombreuses études. C'est même à travers le traitement de la PS que la thérapie comportementale s'est le mieux développée (Boisvert et al., 1999).

En moins de trente ans, le mouvement béhavioriste est passé de la psychologie expérimentale de laboratoire à des applications thérapeutiques qui couvrent pratiquement tout le champ de la psychiatrie, de la psychologie clinique et certains aspects de la médecine (Cottraux, 1998). L'établissement de la thérapie comportementale, principalement par des psychologues expérimentaux, a été une contribution majeure dans l'avancement de la psychologie clinique. La pratique de la psychologie peut maintenant avoir une démarche davantage scientifique, avec laquelle les cliniciens peuvent émettre des hypothèses et vérifier leurs prédictions. Puisque le comportement dysfonctionnel est perçu comme un apprentissage, il faut alors trouver des techniques qui permettront le dé-apprentissage de ces comportements.

Mary Cover Jones est considérée comme la première chercheuse à avoir déconditionné un enfant qui avait une phobie. En effet, l'étude de Jones (1924) consistait à déconditionner une réponse de peur associée à un animal (rat blanc), et à déterminer si le déconditionnement à ce stimulus pouvait se généraliser aux autres stimuli (lapin blanc, boule de coton blanc, etc.) sans entraînement spécifique à ces stimuli. Un enfant du nom de Peter, âgé de 2 ans et 10 mois, avait une grande peur des rats et des lapins blancs. Parce qu'il manifestait davantage de réaction émotionnelle suite à l'exposition au lapin blanc, ce stimulus fut utilisé pour débiter la « thérapie de dé-conditionnement direct » (Jones, 1924). Jones procédait de la façon suivante : pendant que Peter mangeait à la table, une cage dans laquelle il y avait le lapin blanc était approchée graduellement près de lui. Jones l'approchait aussi près qu'elle pouvait sans déclencher de réponse émotionnelle qui pouvait interférer avec la nourriture. À travers la présence d'un stimulus plaisant (nourriture), et d'un stimulus déplaisant (le lapin), la peur s'éliminait graduellement en faveur d'une réponse positive. Ainsi, après plusieurs essais (jours), le degré de tolérance de Peter augmentait de plus en plus, passant de la tolérance à 12 pieds entre lui et la cage, au lapin libre dans la pièce; à toucher le lapin lorsqu'il était libre dans la pièce jusqu'à finalement être capable de le caresser affectueusement et de se laisser mordiller les doigts par le lapin. Occasionnellement, des enfants qui aimaient le lapin étaient assis avec Peter pour l'aider à se déconditionner. Jones montrait ainsi la possibilité d'extinction de l'angoisse chez l'enfant lorsqu'il imitait des enfants qu'il avait observés en train de jouer sans peur avec l'animal.

Qu'est-t-il arrivé à la peur des stimuli semblables aux lapins blancs ? Durant la dernière entrevue, la peur de la boule de coton, d'une plume et du manteau de fourrure a complètement disparu (Jones, 1924). En déconditionnant Peter au lapin, cela semblait s'être généralisé et lui avait permis de vaincre ses peurs. De plus, sa tolérance envers de nouveaux animaux ou des situations non familières a apparemment augmenté. À juste titre, cette étude est aujourd'hui considérée comme précurseur de la thérapie comportementale (Cottraux, 1998).

1.3.1.1 Technique de désensibilisation systématique

Ce n'est qu'au milieu des années cinquante que la thérapie comportementale a officiellement débuté (Cottraux, 1998) par le traitement des PS. À cette époque, Wolpe mettait de l'avant le premier traitement véritablement efficace des phobies, avec données scientifiques et statistiques à l'appui. Sa forme de psychothérapie utilisait la technique de la désensibilisation systématique des phobies (Wolpe, 1958).

La technique de la désensibilisation systématique, telle que mise au point par Wolpe (1958), consiste à apprendre au patient une technique de relaxation. Ensuite, une hiérarchie de stimuli angoissants pour le sujet est construite, partant du moins anxiogène au plus anxiogène. Une fois ces deux étapes franchies, la thérapie débute. Après s'être assuré que le patient est bien relaxé, le thérapeute lui dit d'imaginer de façon aussi claire que possible une situation non anxiogène. Ensuite, graduellement, il lui demande d'imaginer le stimulus le moins anxiogène de la liste de la hiérarchie. Après lui avoir fait imaginer la scène anxiogène pendant 20 secondes, le thérapeute

demande au sujet de relaxer pendant 20 secondes, et ainsi de suite, jusqu'à l'image la plus anxiogène pour lui. Plus tard, le patient doit recevoir des instructions afin de pouvoir généraliser dans la vie quotidienne chacune des étapes franchies dans la désensibilisation (Cottraux, 1998). Cette technique fut la première à être utilisée à grande échelle dans le traitement des phobies (André, 1998). En raison de la longueur et de la lourdeur de ce traitement, elle tend actuellement à être délaissée au profit de techniques d'exposition (voir point 1.3.2.1.2).

1.3.1.1.1 Principe du contre-conditionnement ou de l'inhibition réciproque

Wolpe a décrit sous le terme d'inhibition réciproque un principe sous-jacent à la technique de désensibilisation systématique, qui rend compte de la procédure de contre-conditionnement en termes physiologiques. Il affirme que l'anxiété déclenchée par un stimulus peut être neutralisée si une réponse antagoniste à cette anxiété peut être appliquée en présence du stimulus provoquant l'anxiété. De ce fait, il permettra une inhibition partielle ou complète de la réponse anxieuse (Wolpe, 1958).

C'est à partir d'une série d'expériences chez deux groupes de chats que Wolpe (1958) a élaboré son concept d'inhibition réciproque. Dans le premier groupe, un bruit suivi d'un choc électrique douloureux se faisait entendre. Dans le second groupe, le bruit était d'abord associé à de la nourriture et ensuite à un choc, ceci de façon à opposer deux tendances, la peur et la faim. Dans les deux groupes, une inhibition du comportement de prise alimentaire a été observée. Wolpe considéra que

si l'anxiété était inhibitrice de la réponse de prise de nourriture, le fait de manger était peut-être inhibiteur d'anxiété : phénomène d'inhibition réciproque comparable à l'innervation réciproque de Sherrington. Les animaux étaient très anxieux dans leurs cages habituelles, mais beaucoup moins dans d'autres. Ils ont été nourris dans des cages différentes puis, remis dans des cages de plus en plus similaires à leurs cages initiales. Le procédé d'affrontement graduel au stimulus anxiogène avec inhibition par la nourriture fut poursuivi jusqu'à ce que les chats ne montrent plus d'anxiété dans leur cage.

Chez l'homme, Wolpe chercha des réponses inhibitrices d'anxiété. La relaxation lui apparut comme la meilleure méthode pour contre-conditionner l'anxiété en l'associant au stimulus conditionné générateur d'angoisse. Le meilleur exemple de contre-conditionnement est donné par la désensibilisation systématique des phobies. Le sujet est d'abord relaxé (nouveau comportement), puis on lui présente successivement en imagination les items d'une hiérarchie concernant la situation phobogène, comme de toucher à une araignée pour un arachnophobe. Il apprend ainsi une réponse incompatible avec l'anxiété, qu'il généralisera ensuite à la vie réelle.

1.3.1.2 Technique d'exposition graduelle

Dans les années soixante, Isaak Marks développe les traitements par exposition prolongée en imagination et en réalité aux stimuli anxiogènes. Le principe d'exposition *in vivo* aux stimuli anxiogènes, qui vise l'habituation des réponses émotionnelles et l'extinction des comportements d'évitement, est le point commun et

essentiel de toutes les techniques des thérapies comportementales qui se sont avérées efficaces pour traiter la PS (Cottraux, 1998).

Parmi toutes les formes de psychothérapie, c'est la thérapie comportementale qui a démontré la meilleure efficacité pour le traitement des phobies (Marks, 1987 ; Chambless, 1990). Cette méthode est constituée de différentes étapes (Öst, 1989). D'abord, le sujet s'engage à demeurer dans la situation d'exposition jusqu'à ce que son niveau d'anxiété diminue et ne doit pas s'enfuir de la situation durant le traitement. Le sujet est amené à approcher l'objet phobogène (par ex. l'araignée) le plus possible et à continuer de s'exposer jusqu'à ce que son niveau d'anxiété revienne à un niveau confortable ou jusqu'à ce que l'anxiété disparaisse. Lorsque l'anxiété est revenue au niveau de base, le sujet est incité à se rapprocher davantage de l'objet et à demeurer à cette distance tant que l'anxiété ne diminue pas. Cette étape est poursuivie jusqu'à ce que le sujet puisse se trouver le plus près possible de l'objet. La session thérapeutique se termine seulement lorsque le niveau d'anxiété des sujets a diminué d'au moins 50% par rapport à son intensité maximale. L'exposition est combinée avec du « modeling », consistant à montrer au sujet comment interagir avec l'objet. Le thérapeute doit se tenir à proximité de l'objet et doit montrer au sujet comment on peut le toucher sans en avoir peur. Durant l'exposition *in vivo*, le sujet doit se concentrer sur le stimulus phobogène et avoir recours le moins possible à des stratégies de distraction (comme de penser à autre chose, regarder ailleurs, etc.).

1.3.1.2.1 Principe de l'habituation/extinction

L'habituation correspond à la diminution de la force des réponses conditionnées (Cottraux, 1998). Marks (1987), considéré comme l'un des fondateurs de la thérapie par exposition, a construit toute sa pratique de la psychothérapie sur ce principe et sur la procédure thérapeutique d'exposition *in vivo* aux stimuli évocateurs d'anxiété. L'exposition *in vivo* et/ou en imagination entraîne l'habituation des réponses physiologiques et l'extinction des comportements d'évitement qui n'ont plus lieu d'être, du fait de la réduction de l'anxiété. Pour être efficaces, les techniques d'habituation doivent présenter, en imagination ou *in vivo*, non seulement les stimuli, mais aussi les réponses physiologiques associées. Ainsi, durant l'exposition, un certain niveau d'anxiété doit absolument être vécu pour que l'émotion puisse être traitée par le sujet, apprenant à nouveau à maîtriser la situation redoutée. Ceci est une explication du fait que les benzodiazépines à dose élevée empêchent l'habituation de prendre place car elles bloquent l'activation émotionnelle et la mémorisation de la maîtrise de l'anxiété (Marks, 1987). Une autre façon d'expliquer ce phénomène est que lorsqu'un comportement n'est plus suivi par un renforcement, il va décroître en intensité et en fréquence et s'éteindra graduellement. À cette définition en termes de conditionnement opérant, on peut ajouter la définition du conditionnement pavlovien classique. À force de répétition, le SC, non couplé avec le SI, sera dissocié de la RI. Ainsi, une nouvelle association se crée et le sujet maîtrise alors ses émotions.

1.3.2 Thérapie cognitive

Le faible succès des techniques de thérapie comportementale dans le traitement de la dépression a incité les chercheurs à tenir compte davantage de ce qui se passe dans la tête des sujets, c'est-à-dire leur perception et leur interprétation du stimulus. C'est dans cet esprit que la thérapie cognitive s'est développée à partir de travaux effectués par Beck vers 1959. Tout d'abord psychanalyste, il fit une étude statistique où il remarqua une homologie entre le vécu conscient et le contenu latent du rêve des patients dépressifs. L'étude du rôle des cognitions conscientes, puis préconscientes allaient devenir le centre des travaux de Beck sur la dépression. Il proposa ainsi un ensemble de techniques et un modèle psychothérapeutique précis. La thérapie cognitive sera ensuite étendue aux phobies, aux obsessions, à l'anxiété généralisée, à la médecine comportementale, aux problèmes sexuels et au traitement des troubles de personnalité. En 1961, Beck développa la thérapie cognitive qui pris rapidement de l'essor, au sein et parfois un peu en marge du mouvement behavioriste. Beck parle actuellement de thérapie cognitivo-comportementale (TCC), signifiant que le centre de la thérapie, même si elle cherche en bout de ligne à agir sur le comportement, est la modification des pensées, des systèmes de croyances conscientes et inconscientes de même que des attentes du sujet (Cottraux, 1998).

Le postulat de base des cognitivistes est que la cognition (langage intérieur, idées, croyances, inférences, interprétations, valeurs, mémoires) influence les émotions. Cette idée provient en fait du philosophe grec Epictète, qui disait que « ce qui trouble les hommes, ce ne sont pas les choses, mais les opinions qu'ils en ont.

Lors donc que nous sommes contrariés, troublés ou tristes, n'en accusons point d'autres que nous-mêmes, c'est-à-dire nos opinions » (Pensées et entretiens).

1.3.2.1 Technique de restructuration cognitive

Selon les tenants de l'école cognitiviste, la mauvaise perception ou interprétation du stimulus permet de maintenir les comportements d'évitement ainsi que les réponses conditionnées. Par conséquent, une restructuration cognitive, c'est-à-dire une correction de la perception catastrophique devrait réduire ces conséquences. Les modifications des événements cognitifs, tels que les sentiments, pensées, images, affects, entraînent une modification du comportement externe. Il est aussi possible de modifier les systèmes de croyances en modifiant les schémas cognitifs stockés dans la mémoire. Étant donné que les cognitions semblent jouer un rôle dans le développement et le maintien de la PS, la technique de la restructuration cognitive est souvent utilisée en combinaison avec l'exposition. L'hypothèse de cette technique repose sur l'observation que les sujets souffrant de phobies ont des cognitions négatives, catastrophiques, disproportionnées et irrationnelles lorsqu'ils sont confrontés à l'objet phobogène. Par conséquent, le thérapeute doit corriger les mauvaises interprétations et s'assurer que le sujet pense adéquatement et qu'il possède une connaissance juste de l'objet. Même si la restructuration cognitive employée seule ne démontre pas de résultats supérieurs aux techniques comportementales dans le traitement de la PS, l'ajout des procédures cognitives est donc laissée au jugement du clinicien (Ladouceur et al., 1999).

1.4 Thérapie cognitive-comportementale (TCC)

La thérapie cognitive-comportementale (TCC) est le résultat de la fusion de la thérapie comportementale, basée sur les théories du béhaviorisme, et de la thérapie cognitive, basée sur les théories cognitives. À la fin des années soixante-dix, la TCC constituait déjà une forme de psychothérapie pratiquée par un nombre de plus en plus grand de cliniciens partout à travers le monde (Cottraux, 1998). Elle constitue aujourd'hui la psychothérapie la plus largement acceptée et celle qui fait l'objet de la plus grande validation empirique (Rachman, 1999). La TCC est devenue une école de psychothérapie bien établie dont les techniques représentent une indication de choix pour traiter les troubles anxieux et pour promouvoir la réhabilitation des patients psychotiques chroniques. L'application de la TCC a influencé plusieurs disciplines variées telles la pédopsychiatrie, les sciences de l'éducation, la psychogériatrie, la prévention de maladies physiques ou psychiatriques, ainsi que la publicité, la gestion des ressources humaines et le marketing (Cottraux, 1998).

1.4.1 Modèle biologique de la TCC

Jusqu'à présent, peu d'hypothèse neurobiologique a été testée chez l'humain concernant les effets de la TCC (Rachman, 1999). La seule étude publiée concernant l'effet d'une TCC sur le substrat neuronal a été effectuée avec la TEP chez des sujets souffrant de trouble obsessionnel-compulsif (Baxter et al., 1992 ; Schwartz et al., 1996). Cette étude consistait à mesurer le métabolisme du glucose cérébral avant et après l'application de la TCC. Les résultats ont démontré que la TCC permet de diminuer l'activité des régions cérébrales impliquées dans le comportement pathologique.

La relation entre les partisans des causes psychologiques et ceux des causes biologiques des maladies devienne de plus en plus importante. Une des raisons est probablement la progression fulgurante des neurosciences cognitives. Il semble d'ailleurs que de plus en plus de médecins-chercheurs seront formés aux nouvelles techniques cognitives-comportementales (Rachman, 1999). Rachman envisage rien de moins qu'une révolution cognitive au niveau de la recherche médicale, dans laquelle plusieurs aspects de la santé, des maladies et des traitements seront ré-analysés en terme cognitifs. Ainsi, selon cet auteur, l'utilisation des techniques de neuroimagerie fonctionnelle marquera le début d'une ère nouvelle, contribuant à valider ou à amener une nouvelle compréhension neurobiologique des théories et des traitements cognitifs et comportementaux.

L'habileté des sujets phobiques à décrire clairement ce qu'ils ressentent permet d'étudier comment l'expérience consciente peut se modifier suite à l'application d'un traitement quelconque et permet de mesurer les effets sur le fonctionnement cérébral. Si aucune intervention pharmacologique n'a démontré son efficacité dans le traitement de la PS, les interventions psychologiques sont bien connues pour avoir le meilleur taux de succès (Boisvert et al., 1999). Actuellement, le traitement le plus efficace pour traiter la PS est la TCC. Les conséquences de l'application de la TCC chez des sujets ayant une PS aux araignées sont des modifications au niveau de la perception des araignées (perception moins menaçante et moins dangereuse), de l'expérience subjective (diminution de la peur), de la réaction comportementale (diminution des comportements d'évitement) et des réactions physiologiques (pas d'augmentation significative du rythme cardiaque). Le

fait que ces différentes dimensions soient affectées suggère des changements au niveau du fonctionnement cérébral. Les résultats de ce type d'étude amèneront les sujets souffrant de PS ainsi que les cliniciens à mieux comprendre la relation qui existe entre l'expérience subjective, les réponses comportementales et le cerveau.

2. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

La présente étude a utilisé un modèle test-retest, dans lequel une mesure biologique a été prise avant et après un traitement. Les deux objectifs consistaient à :

- a) Identifier *in vivo*, à l'aide de l'IRMf, la neuroanatomie fonctionnelle sous-jacente à l'expérience de la peur chez douze femmes arachnophobes confrontées au visionnement d'extraits de films d'araignées.
- b) Mesurer *in vivo*, à l'aide de l'IRMf, les effets de la TCC sur le substrat neuronal mis en jeu lors de l'induction de la réaction phobique chez les mêmes sujets.

L'hypothèse générale était que le visionnement des films d'araignées permettrait d'induire les symptômes phobiques, tels une expérience subjective de peur (mesurée sur une échelle subjective d'anxiété de 1 à 8), une réaction physiologique ainsi que des pensées irrationnelles (mesurées à partir d'un questionnaire). Ces symptômes seraient associés à l'activation des régions cérébrales documentées comme étant impliquées dans la PS telles : l'amygdale, l'hippocampe, le cortex cingulaire, le cortex préfrontal et les aires visuelles associatives. De plus, le succès de la TCC devrait être associé à une diminution des symptômes phobiques ainsi qu'une diminution de l'activité de ces régions cérébrales.

3. EFFETS DE LA THÉRAPIE COGNITIVE-COMPORTEMENTALE SUR LE SUBSTRAT NEURONAL DE LA PHOBIE DES ARAIGNÉES.

*Article : “Change the mind and you change the brain”:
Effects of cognitive-behavioral therapy on the neural
correlates of spider phobia.*

par

Vincent Paquette^{1,2}

Johanne Lévesque^{2,3}

Gilles Beaudoin⁴

Pierre Bourgouin⁴

Mario Beaugard^{1,2,4,5}

¹Centre de Recherche en sciences neurologiques, département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

²Centre de Recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

³Département de psychologie, Université de Montréal

⁴Département de radiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

⁵Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Notre-Dame

Date of submission at Nature Neuroscience: 08-08-2001

ABSTRACT

Cognitive-behavioral therapy (CBT) is recognized as a very effective treatment for specific phobias (SP). Although various psychological models have been provided to account for the therapeutic effects of CBT, little is known regarding the neurobiological mechanisms underlying this psychotherapeutic approach. Here, we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to measure the effects of CBT on the neural correlates of spider phobia. Results showed that, before CBT, significant activation was observed in the frontal polar area of the dorsolateral prefrontal cortex, the parahippocampal gyrus, and the extrastriate visual cortex. After successful CBT, no activation was found in the prefrontal and hippocampal regions, two key areas implicated in the pathophysiology of SP. These findings demonstrate that CBT has the potential to functionally “rewire” the dysfunctional neural circuitry associated with SP.

Key words: mind-brain interaction, psychotherapy, functional magnetic resonance imaging, dorsolateral prefrontal cortex, parahippocampal gyrus.

INTRODUCTION

Specific phobias (SP) are the most common psychiatric disorders, with an estimated lifetime prevalence of 11,3% in the United States¹. Spider phobia is one of the most widespread forms of SP². People with spider phobia experience persistent and intense fear when confronted with spiders, and develop anticipatory anxiety about this animal, avoiding all contexts related to it³.

To date, a few functional brain imaging studies have been carried out to map the neural substrate of spider phobia. In one of these studies, subjects were scanned with positron emission tomography (PET) while they were viewing a color videotape of a spider⁴. Fear and anxiety associated with phobic stimulation increased regional cerebral blood flow (rCBF) in the visual associative cortex and decreased rCBF in the hippocampus, posterior cingulate, orbitofrontal, prefrontal, and temporopolar cortices. These findings were construed to mean that the rCBF increase in the visual associative cortex might reflect increased visual attention to the significance (potential threat) of the stimulus whereas the reduced rCBF activity in limbic and paralimbic cortices might reflect reduced conscious cognitive processing during the cerebral response associated with the defense reaction. In another of these studies, subjects suffering from SP were scanned with PET while they were exposed to an individualized provocative stimulus (e.g., a container with the feared animal inside – spider, snake, bees, rat)⁵. Significant rCBF increases were found in the anterior cingulate, insular, anterior temporal, and medial orbitofrontal cortices. Activation of these limbic/paralimbic regions was interpreted as being associated with autonomic hyperactivity and exaggerated anxiety response to the phobogenic stimulus. More

recently, subjects suffering from spider phobia were scanned - using the ^{133}Xe inhalation method - when they were exposed to a video showing living spiders⁶. Half of the subjects showed severe panic during the spider exposure and had marked rCBF decreases in right frontal cortex. The remaining subjects became frightened, but not panic-stricken, during spider exposure and showed a rCBF increase in the right frontal cortical area. This frontal rCBF increase was hypothesized to be correlated with the use of cognitive strategies for coping with the phobic situation.

Cognitive-behavioral therapy (CBT) is an effective psychotherapeutic approach for reducing the symptoms of SP⁷⁻¹⁰. This form of therapy consists of exposure-based treatment to the phobogenic stimuli (spiders) combined with education for changing negative cognitive misattributions related to spiders. Although several psychological models have been proposed to explain the therapeutic effects of CBT, little is known regarding the neurobiological mechanisms underlying this form of psychotherapy. With respect to this issue, PET findings have demonstrated that successful CBT of obsessive-compulsive disorder is associated with significant changes in glucose metabolic rates within various brain regions^{11,12}.

The goal of the present functional magnetic resonance imaging (fMRI) study was to probe the effects of CBT on the neural correlates of spider phobia. Subjects suffering from this SP were scanned, before and after CBT, while they were viewing film excerpts showing either living spiders (activation task) or living butterflies (reference task). Before CBT, when the brain activity associated with viewing butterflies was subtracted from that associated with viewing spiders, significant loci

of activation were noted in the dorsolateral prefrontal cortex, parahippocampal gyrus, and extrastriate visual cortex. No activation was found in these brain regions after successful completion of CBT.

RESULTS

Subjective data

Before CBT. Phenomenologically, viewing the film excerpts depicting spiders induced a transient state of fear in all phobic subjects (mean rating of fear = 6.3/8; SD = 1.2). While experiencing fear, phobic subjects were attempting to control the magnitude of the fearful feeling by reporting volitionally acting on their respiration. No fear reaction was reported in normal control subjects (mean rating of fear = 0.4/8; SD = 0.7). A significant difference was observed between the average ratings of fear measured in the two groups ($p < 0.001$).

After CBT. All phobic subjects were judged responders to CBT. Accordingly, the post-CBT scanning session for treated-subjects was marked by a dramatic reduction of the fear experienced during the exposure to the film excerpts showing spiders (mean rating of fear = 0.1/8 SD = 0.3). The post-CBT average subjective rating was significantly lower than that observed before CBT ($p < 0.001$).

fMRI data

Before CBT. When the brain activity associated with viewing butterflies was subtracted from that associated with viewing spiders in phobic subjects (**Table 3.1**; **Table 3.2**), significant loci of blood oxygenation level dependent (BOLD) signal

increases were observed bilaterally in the superior frontal gyrus (Brodmann area – BA 6 and 10) (**Fig. 3.1**), the right parahippocampal gyrus (BA 36) (**Fig. 3.2**), the left fusiform gyrus (BA 37) (**Fig. 3.3**), the right inferior temporal gyrus (BA 20), and the middle occipital gyrus (BA 19) ($p < 0.0001$, corrected) (**Fig. 3.3**). Significant activation was also seen in the midline cerebellar vermis, the left parahippocampal gyrus (BA 36) (**Fig. 3.2**), and the left inferior temporal gyrus (BA 20) ($p < 0.05$, corrected).

After CBT. In treated-subjects, the Spiders minus Butterflies contrast produced significant loci of activation (**Table 3.1; Table 3.2**) bilaterally in the fusiform gyrus (BA 37) (**Fig. 3.3**), the middle occipital gyrus (BA 18/19) (**Fig. 3.3**), and the superior parietal lobule (BA 7) ($p < 0.0001$, corrected). In addition, this contrast produced significant peaks of activation in the right inferior frontal gyrus (BA 9/44), as well as in the right superior temporal gyrus (BA22) ($p < 0.0001$, corrected). No significant activation was found in the superior frontal gyrus (**Fig. 3.1**) or the parahippocampal gyrus (**Fig. 3.2**).

In normal control subjects, the Spiders minus Butterflies contrast was associated with significant peaks of BOLD signal increases bilaterally in the middle temporal gyrus (BA 37) and the middle occipital gyrus (BA 19) ($p < 0.05$, corrected) (**Table 3.1; Fig. 3.3**).

[Insert **Table 3.1** and **Table 3.2** about here]

[Insert **Fig. 3.1; 3.2** and **3.3** about here]

DISCUSSION

Exposure to the film excerpts showing spiders produced - in phobic subjects before CBT - significant bilateral activation of the frontal polar area of the dorsolateral prefrontal cortex (superior frontal gyrus - BA 10), parahippocampal gyrus (BA 36), and extrastriate visual cortex (BA 19, 37). Viewing the film excerpts depicting spiders also activated bilaterally the inferior temporal gyrus (BA 20) and the cerebellar vermis. Activation of the dorsolateral prefrontal cortex, parahippocampal gyrus, and extrastriate visual cortex corroborate the results of previous PET studies that have investigated the neural substrate of spider phobia⁴⁻⁶.

Recent fMRI studies have confirmed the view that the dorsolateral prefrontal cortex (superior frontal gyrus - BA 10) is a key brain structure implicated in voluntary self-regulation of emotion^{13,14}. This heteromodal (higher-order) association isocortex¹⁵ is also involved in metacognitive/executive top-down processes, i.e., the ability to monitor and control the information processing necessary to produce voluntary action¹⁶. There is an interesting similarity between the prefrontal activation seen in the present study, while subjects were volitionally attempting to control the magnitude of their fear, and that reported in frightened phobic subjects when they were exposed to spiders⁶. In this context, we surmise that the dorsolateral prefrontal activity noted here reflects the use of metacognitive strategies aimed at self-regulating the fear and anxiety evoked by the phobogenic situation.

Functional brain imaging studies have shown that the hippocampal formation is involved in panic attacks in individuals suffering from panic disorder¹⁷⁻¹⁹.

Behaviorally, both phobic and panic disorders are characterized by phobic avoidance, which arises from an association of panic attacks or intense fear reaction with the context in which the fear response originally occurred. Phobic avoidance represents a type of contextual learning analogous to that seen in fear conditioning in animals²⁰. Indeed, animals that have undergone a fear-conditioning experience also become conditioned to the context in which the negative conditioning experience occurred²⁰. This learning phenomenon has its neural basis mostly in the memory systems of the hippocampal formation and the medial temporal lobe. In humans, the contextual fear memory through which the fear conditioning is established also appears to involve the hippocampal formation²⁰⁻²². Given that the majority of phobic subjects examined in this study developed spider phobia following an experience perceived in a traumatic manner, we propose that the parahippocampal activation seen here might be related to a reactivation of the contextual fear memory that led to the development of spider phobia.

Activation of the extrastriate visual cortex (including the inferotemporal area) is consistent with the results of recent neuroimaging studies showing that, when compared with neutral visual stimuli, emotionally laden visual stimuli elicit increased activation in this cortical region^{13,23}. Along the same lines, perceiving aversive stimuli has been shown to modulate activation in the middle temporal gyrus²⁴. In light of the various lines of evidence indicating that attention to visual stimuli can modulate neural activity in the visual association cortex²⁵⁻³⁰, it seems conceivable that, in the Spiders minus Butterflies contrast, activation in this cortical area may reflect enhanced visual attention to the phobogenic stimuli presented (e.g., spiders). As

already suggested, such a modulation action may support vigilance functions in anxiety^{4,31}.

Clinical neuropsychological investigations have demonstrated that lesions involving the cerebellar vermis can produce a blunting of affect³². In the present context, one could tentatively speculate that the cerebellar vermis activation detected during the viewing of the film excerpts showing spiders has something to do with the unconscious programming of motor actions that, if implemented, would have provided some psychological relief to the phobic subjects lying down immobilized in the MR scanner. Further studies are required to elucidate the role of this brain structure in emotional processing.

After CBT, exposure to the film excerpts depicting spiders was associated, in treated-subjects, with activation of the extrastriate visual cortex (BA 18, 19, 37) and superior parietal lobule (BA 7), bilaterally. Significant activation was also noted in the right inferior frontal gyrus (BA 9/44) and the right superior temporal gyrus (BA 22). Interestingly, no significant activation was seen in the dorsolateral prefrontal cortex and the parahippocampal gyrus. No frontal or hippocampal activity was measured in the normal control group whereas only significant occipital activation was found.

The absence of activation of the dorsolateral prefrontal cortex and parahippocampal gyrus, after effective CBT, provides strong support to the view that CBT reduces phobic avoidance by deconditioning contextual fear learned at the level

of the hippocampus, and by decreasing cognitive misattributions and catastrophic thinking at the level of the prefrontal cortex³³. Considering CBT as an extinction/habituation therapy represents another way to interpret this finding. According to this hypothesis, overcoming fear in the context of CBT involves acquiring new associations, which can prevent the reactivation of the traumatic memories³⁴. Within such a theoretical framework, CBT would allow phobic subjects to modify their perception of the fear-evoking stimuli. Once this perception has been reframed, those stimuli would not constitute a threat anymore. Such cognitive restructuring would render obsolete the activation of the brain regions previously associated with the phobic reaction. In any case, the absence of prefrontal and hippocampal activation, after successful CBT, convincingly demonstrates that the changes made at the mind level, during psychotherapy, have the capacity to functionally “rewire” the brain. In other words, change the mind and you change the brain.

In conclusion, the present fMRI study, which constitutes the first neuroimaging investigation of the effects of CBT using an emotional activation paradigm, clearly demonstrates that a psychological treatment has the potential to normalize the dysfunctional neural circuitry associated with anxiety disorders. This study also provides important new insights with respect to the neurobiological mechanisms underlying CBT.

METHODS

Phobic subjects. Twelve females (mean age = 24.8 years; SD = 4.5), medication free at the time of the scan, were included in this study. They were selected from a group of 60 respondents to an advertisement in a local newspaper. After a first phone selection that permitted the screening of potential subjects and the exclusion of individuals with psychiatric or neurological brain disorder, a behavioral interview was scheduled. Spider phobia was defined based on: 1) DSM-IV³ criteria of SP, 2) a house-questionnaire about arachnophobia, according to the Spider Phobia Questionnaire³⁵ and the Fear of Spider Questionnaire³⁶, 3) the spider's item of the Fear questionnaire³⁷ and the Fear Survey Schedule-II³⁸ and, 4) the responsiveness of phobic subjects to confrontation with spiders. This latter procedure consisted of viewing pictures and film excerpts of spiders in a homemade MRI scanner simulator. Subjects were selected if the film excerpts showing living spiders can evoke an experience of fear that must be tolerable. All subjects completed the written informed consent approved by the local Ethics Committee of Notre-Dame Hospital.

Normal control subjects. Thirteen healthy females ($X = 28.6$; $SD = 7.8$) with no history of neurological or psychiatric illness were recruited. To ascertain the nonphobic status of these subjects, they were selected based on their absence of responsiveness to the film excerpts of spiders that were presented during the actual experiment. As in the case of phobic subjects, this selection procedure was carried out one week before scanning. Normal control subjects did not receive any psychological treatment and were scanned only once.

Cognitive-behavioral therapy (CBT). This therapy consisted of gradual exposure-based treatment (guided mastery⁸) to spiders and psychoeducation for correcting misappraisals about this animal. During four consecutive weeks, phobic subjects met once a week with their therapists (V.P. and J.L.) for a 3-hour intensive group session. This approach was chosen in light of evidence suggesting that short intensive exposure sessions should be considered the method of choice for SP⁷⁻¹⁰. During the four weeks of therapy, subjects were gradually exposed to color pictures of spiders, films excerpts of living spiders (excerpts that were also used in this experiment), and real spiders. Self-exposure homework was given between each session and was reviewed with the therapists at the next meeting. All phobic subjects responded successfully to CBT and were scanned for a second time one week after the last group session. Responders to CBT were defined *a priori* as subjects who were able to touch – without reporting fear reactions - the entire series of pictures depicting spiders, the TV screen showing living spiders, and the real spiders.

Experimental design. A block design paradigm was used. Within a single run (duration: 529 s), subjects were exposed to five blocks of film excerpts of living spiders in captivity (activation condition), alternating with five blocks of emotionally neutral film excerpts displaying butterflies in nature (baseline condition). Each block lasted 30 s. Blocks were separated by resting periods of 15 s during which they saw a blue screen. The order of presentation of the blocks was counterbalanced across subjects. The film excerpts showing the two categories of stimuli (spiders, butterflies) were matched in terms of color, speed, camera angle and focus. Subjects were asked to watch attentively to both categories of film excerpts. These film excerpts were

displayed soundless through goggles connected to a MR compatible video system (Resonance Technology, Inc., Van Nuys, CA, USA).

Subjective rating. Subjective ratings of the fear experienced during the viewing of the film excerpts showing spiders were recorded immediately after the scanning session on an 8-point Anxiety Analog Scale (AAS), with 0 representing absence of fear reaction and 8 representing a fear as intense as if real spiders were touching phobic subjects' bodies.

MRI. Echoplanar images (EPI) were acquired on a 1.5 Tesla system (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlangen, Germany). Twenty-eight slices (5 mm thick) were acquired every 3 s in an inclined axial plane, aligned with the AC-PC axis. These T2* weighted functional images were acquired using an EPI pulse sequence (TR = 0.8 ms, TE = 44 ms, Flip angle = 90°, FOV = 215 mm, Matrix = 64 x 64, Voxel size = 3.36 x 3.36 x 5 mm³). Following functional scanning, high-resolution anatomical data were acquired via a T1-weighted 3D volume acquisition obtained using a gradient echo pulse sequence (TR = 9.7 ms, TE = 4 ms, Flip angle = 12°, FOV = 250 mm, Matrix = 256 x 256, Voxel size = 0.98 mm³).

Data analysis. Data were analyzed using Statistical Parametric Mapping software (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Images for all subjects were realigned to correct for artifacts due to small head movements and spatially normalized into an MRI stereotactic space³⁹. Images were then convolved in

space with a three-dimensional isotropic gaussian kernel (12 mm FWHM) to improve the signal-to-noise ratio and to accommodate residual variations in functional neuroanatomy that usually persist between subjects after spatial normalization.

A conventional subtraction method was used to contrast the brain activity associated with the viewing of the film excerpts showing spiders and that associated with the viewing of the film excerpts depicting butterflies (Spiders minus Butterflies contrast). For the statistical analysis, the time series of the images were correlated with the delayed box-car function, which approximates the activation patterns, and a fixed effects general linear model for autocorrelated observations was applied voxelwise. Voxel values for this contrast yielded a statistical parametric map of the t statistic (SPM t), subsequently transformed to the unit normal distribution (SPM Z).

Two search strategies were used: an *a priori* search strategy and a whole-brain *post-hoc* analysis. The *a priori* search strategy was carried out in the prefrontal (orbitofrontal, dorsolateral, anterior cingulate) cortex, the hippocampal region, and the visual associative cortex. The search volume corresponding to the brain regions of interest was defined a priori by tracing the neuroanatomical boundaries of these regions on the MR reference image. These boundaries were also traced using the standard atlas of Talairach and Tournoux (1988). For this *a priori* search, a corrected probability threshold of $P < 0.05$ was used. For the whole-brain *post-hoc* analysis, a corrected probability threshold of $P < 0.005$ was utilized. Only clusters showing a spatial extent of at least 10 contiguous voxels were kept for image analysis.

References

1. Magee, W.J., Eaton, W.W., Wittchen, H.-U., McGonagle, K.A. & Kessler, R.C. Agoraphobia, Simple Phobia, and Social Phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* **53**, 159-168 (1996).
2. Bourdon, K.H. et al. Gender differences in phobias: results of the ECA community survey. *J. Anxiety Disord.* **2**, 227-241 (1988).
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, 4th edition*. (American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994).
4. Fredrikson, M., Wik, G., Annas, P., Ericson, K. & Stone-Elander, S. Functional neuroanatomy of visually elicited simple phobic fear: Additional data and theoretical analysis. *Psychophysiology* **32**, 43-48 (1995).
5. Rauch, S.L. et al. A Positron Emission Tomographic Study of Simple Phobic Symptom Provocation. *Arch. Gen. Psychiatry* **52**, 20-28 (1995).
6. Johanson, A. et al. Brain Function in Spider Phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* **84**, 101-111 (1998).
7. Öst, L.-G. One-session group treatment of spider phobia. *Behav. Res. Ther.* **34**, 707-715 (1996).
8. Öst, L.-G. in *Phobias: A handbook of theory, research and treatment* (Ed. G.C.L. Davey) 227-246 (Wiley, New York, 1997).
9. Öst, L.-G. One-session treatment for specific phobias. *Behav. Res. Ther.* **27**, 1-7 (1989).
10. Antony, M.M. & Swinson, R.P. in *Phobic disorders and panic in adults: A guide to assessment and treatment* (eds M.M. Antony & R.P. Swinson) 79-104 (American Psychological Association, Washington, DC, 2000).
11. Baxter, L.R. et al. Caudate Glucose Metabolic Rate Changes With Both Drug and Behavior Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **49**, 681-689 (1992).
12. Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter, L.R., Martin, K.M. & Phelps, M.E. Systematic Changes in Cerebral Glucose Metabolic Rate After Successful Behavior Modification Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **53**, 109-113 (1996).
13. Beauregard, M., Lévesque, J. & Bourgouin, P. Neural correlates of the conscious self-regulation of emotion. *J. Neurosci.* **21**, RC 165, 1-6 (2001).
14. Davidson, R.J., Putnam, K.M. & Larson, C.L. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation – A possible prelude to violence. *Science* **289**, 591-594 (2000).
15. Mesulam, M.-M. in *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, second edition, (Ed. M.-M. Mesulam) 1-120 (Oxford University Press, Oxford, 2000).
16. Flavell, J.H. Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive development inquiry. *American Psychologist* **34**, 906-911 (1979).
17. Reiman, E.M., Raichle, M.E., Butler, F.K., Herscovitch, P. & Robins, E. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* **310**, 683-685 (1984).

18. Reiman, E.M. et al. The Application of Positron Emission Tomography to the Study of Panic Disorder. *Am. J. Psychiatry* **143**, 469-477 (1986).
19. Nordahl, T.E. et al. Cerebral Glucose Metabolic Differences in Patients with Panic Disorder. *Neuropsychopharmacology* **3**, 261-272 (1990).
20. Phillips, R.G. & LeDoux, J.E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav. Neuroscience* **106**, 274-285 (1992).
21. Kim, J.J. & Fanselow, M.S. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* **256**, 675-677 (1992).
22. Bechara, A. et al. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* **269**, 1115-1118 (1995).
23. Lane, R.D., Chua, P.M.-L. & Dolan, R.J. Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures. *Neuropsychologia* **37**, 989-997 (1999).
24. Kosslyn SM, et al. Neural effects of visualizing and perceiving aversive stimuli: a PET investigation. *Neuroreport* **7**, 1569-76 (1996).
25. Corbetta, M., Miezin, F.M., Dobmeyer, S., Shulman, G.L. & Petersen, S.E. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J. Neurosci.* **11**, 2383-2402 (1991).
26. Treue, S. & Maunsell, J.H. Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature* **382**, 539-541 (1996).
27. Lane, R.D. et al. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* **35**, 1437-1444 (1997).
28. O'Craven, K.M., Rosen, B.R., Kwong, K.K., Treisman, A., Savoy, R.L. Voluntary attention modulates fMRI activity in human MT-MST. *Neuron* **18**, 591-598 (1997).
29. Büchel, C. et al. The functional anatomy of attention to visual motion: A functional MRI study. *Brain* **121**, 1281-1294 (1998).
30. Chawla, D., Rees, G. & Friston, K.J. The physiological basis of attentional modulation in extrastriate visual areas. *Nature Neurosci.* **2**, 671-676 (1999).
31. Fredrikson, M. et al. Regional Cerebral Blood Flow During Experimental Phobic Fear. *Psychophysiology* **30**, 126-130 (1993).
32. Schmahmann, J.D. & Sherman, J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* **121**, 561-579 (1998).
33. Gorman, J.M., Kent, J.M., Sullivan, G.M. & Coplan, J.D. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am. J. Psychiatry* **157**, 493-505 (2000).
34. Foa, E.B. & Kozak, M.J. Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychol Bull* **99**, 20-35 (1986).
35. Watts F.N. & Sharrock, R. Questionnaire Dimensions of Spider Phobia. *Behav. Res. Ther.* **22**, 575-580 (1984).
36. Szymanski, J. & O'Donohue, W. Fear of Spiders Questionnaire. *J. Behav. Ther & Exp. Psychiatr.* **26**, 31-34 (1995).
37. Marks, I.M. & Mathews, A.M. Brief standard self-rating for phobic patients. *Behav. Res. Ther.* **17**, 263-267 (1979).

38. Geer, J.H. The Development of a Scale to Measure Fear. *Behav. Res. Ther.* **3**, 45-53 (1965).
39. Talairach, J. & Tournoux, P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain* (Stuttgart, Thieme, 1988).

Acknowledgements

V.P. was supported by a studentship from Réseau de recherche en géronto-gériatrie of FRSQ. This work was supported by grants from National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and Département de radiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal to M.B. We thank the staff of the Département de radiologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Notre-Dame, for their skilful and technical assistance.

Table 3.1. Brain regions for the *a priori* search volume ($p < 0.05$, corrected), showing a significant blood oxygenation level dependent (BOLD) increase when the cerebral activity associated with viewing Butterflies (baseline condition) was subtracted from that associated with Spiders (activation condition).

Brain regions activated (Brodmann areas)	Talairach coordinates	Z score
Phobic subjects before treatment		
R Superior frontal gyrus (BA 10)	18, 64, 0	9.43
L Superior frontal gyrus (BA 10)	-21, 64, -3	9.31
L Fusiform gyrus (BA 37)	-42, -65, -14	8.02
L Superior frontal gyrus (BA 6)	-15, 6, 63	7.33
R Superior frontal gyrus (BA 6)	15, -11, 67	7.27
R Middle occipital gyrus (BA 19)	53, -70, 6	6.70
L Middle occipital gyrus (BA 19)	-39, -81, 12	5.87
R Parahippocampal gyrus (BA 36)	30, -13, -25	6.16
L Parahippocampal gyrus (BA 36)	-33, -13, -30	5.43
Phobic subjects after treatment		
R Middle temporal gyrus (BA 37)	53, -64, 6	13.46
L Middle occipital gyrus (BA 19)	-48, -73, 6	11.37
R Middle temporal gyrus (BA 19)	45, -68, -10	10.24
L Middle occipital gyrus (BA 18)	-36, -84, 4	10.17
L Middle temporal gyrus (BA 37)	-42, -62, -12	9.26
R Middle occipital gyrus (BA 18)	33, -87, 7	8.31
R Inferior frontal gyrus (BA 9/44)	51, 10, 27	8.2
Normal control subjects		
L Middle temporal gyrus (BA 37)	-54, -67, 6	7.62
R Middle temporal gyrus (BA 37)	50, -53, -18	5.21
R Middle occipital gyrus (BA 19)	48, -71, 2	5.12
L Middle occipital gyrus (BA 19)	-45, -72, 12	4.98

Loci of activation are shown for phobic subjects - before and after CBT - and normal control subjects. Stereotaxic coordinates are derived from the human brain atlas of Talairach and Tournoux³⁹ and refer to medial/lateral position (x) relative to midline (positive = right), anterior/posterior position (y) relative to the anterior commissure (positive = anterior), and superior/inferior position (z) relative to the commissural line (positive = superior). The Z score of peak activation consist of the unit normal distribution of the voxel level based on the peak height. Designation of Brodmann areas (BA) for cortical regions are also based on this atlas. L, left; R, right; M, midline.

Table 3.2. Brain regions for the whole-brain *post-hoc* analysis ($p < 0.005$, corrected), showing a significant blood oxygenation level dependent (BOLD) increase when the cerebral activity associated with viewing Butterflies (baseline condition) was subtracted from that associated with Spiders (activation condition)

Brain regions activated (Brodmann areas)	Talairach coordinates	Z score
Phobic subjects before treatment		
R Inferior temporal gyrus (BA 20)	44, -24, -19	7.28
M Cerebellar vermis	0, -71, -14	5.73
L Inferior temporal gyrus (BA 20)	-42, -16, -27	5.35
Phobic subjects after treatment		
R Superior parietal lobule (BA 7)	24, -61, 58	9.17
R Superior parietal lobule (BA 7)	-33, -50, 55	6.83
R Superior temporal gyrus (BA 22)	59, -37, 21	6.48

Figure 3.1. Statistical parametric map showing significant bilateral frontopolar (BA 10) activation in phobic subjects - before CBT - when the brain activity associated with viewing Butterflies was subtracted from that associated with Spiders. No dorsolateral prefrontal activation was noted after successful treatment with CBT. Images are axial sections for the data averaged across subjects. The right hemisphere of the brain corresponds to the right side of the image.

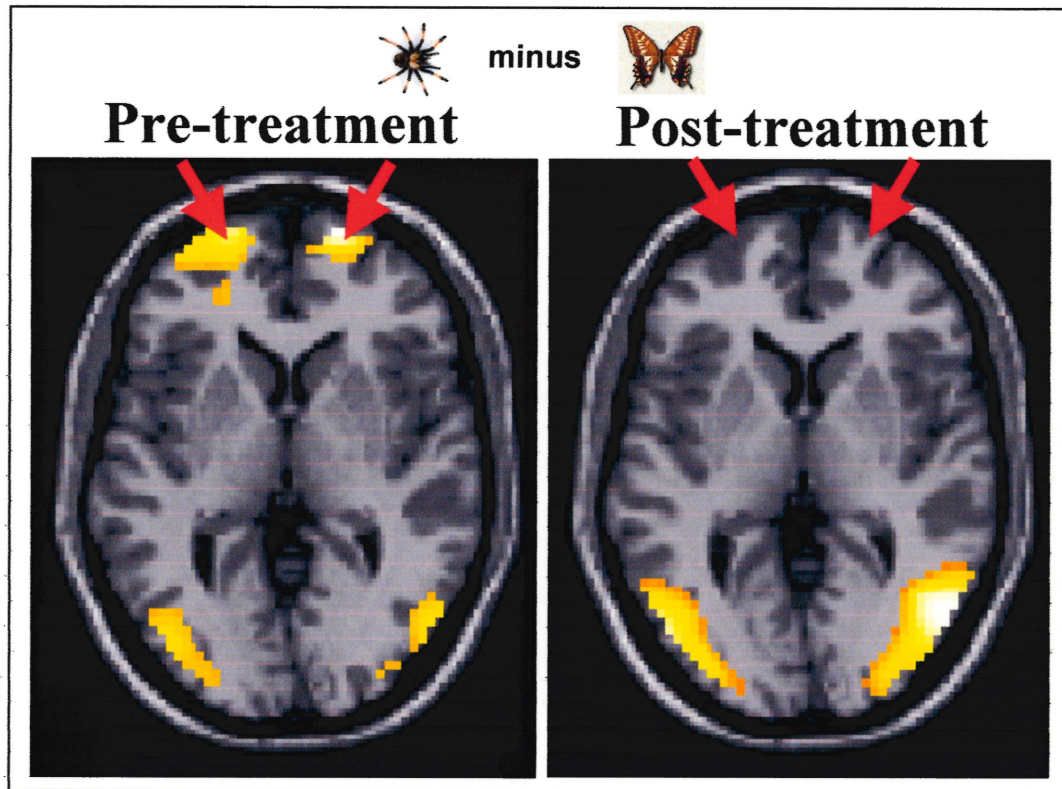


Figure 3.2. Statistical parametric map showing significant bilateral activation of the parahippocampal gyrus (BA 36) in phobic subjects - before CBT - when the brain activity associated with viewing Butterflies was subtracted from that associated with Spiders. No parahippocampal activation was found after CBT.

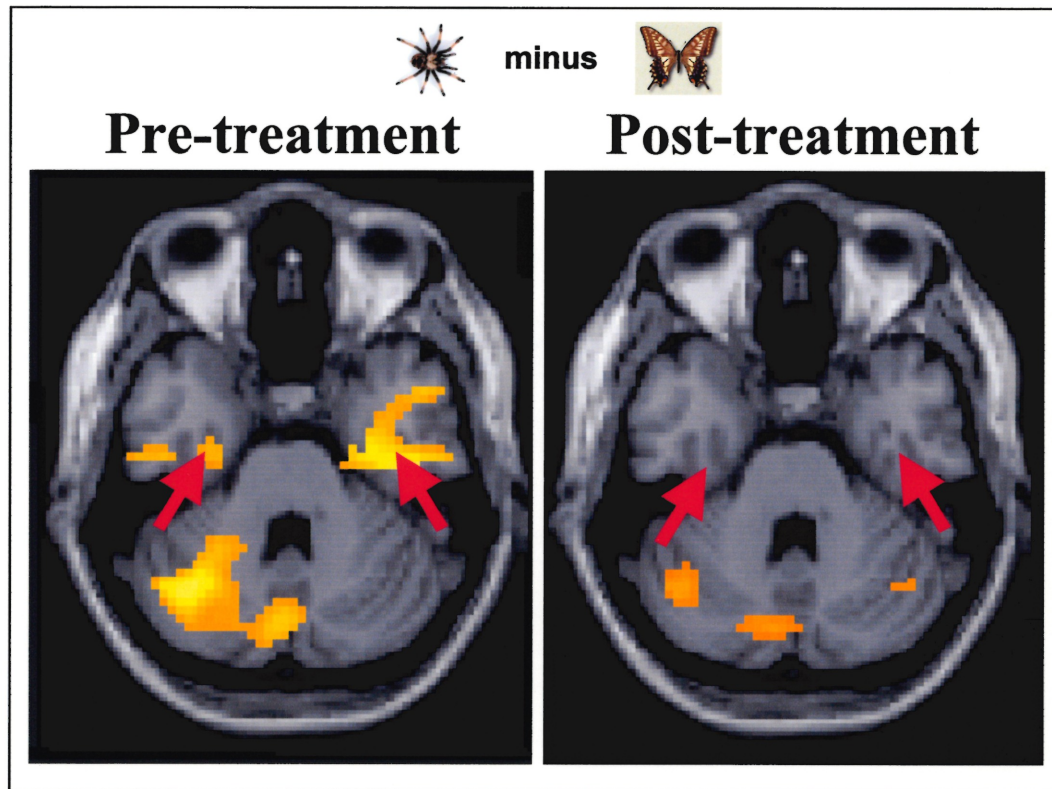
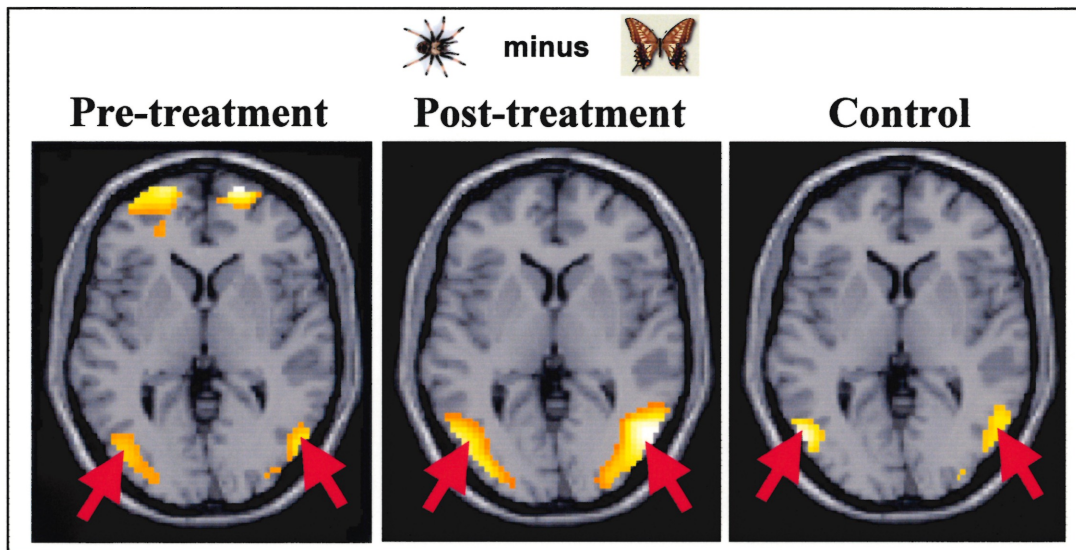


Figure 3.3 Statistical parametric maps showing increased activation in the extrastriate visual cortex for phobic subjects - before and after CBT - as compared to normal control subjects.



4. DISCUSSION GÉNÉRALE

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que l'activité des systèmes neuronaux mise en jeu lors de l'induction des symptômes de la PS peut être modifiée par une TCC. Ces données neurobiologiques fournissent une nouvelle source d'information aux modèles psychologiques de la PS et de son traitement, prenant en ligne de compte autant les données psychologiques que biologiques. Avant de discuter des implications et de la portée des résultats de cette étude, une analyse plus approfondie sera présentée au sujet de chacune des régions cérébrales activées lors de l'induction des symptômes de la PS avant et après TCC. Ces régions seront également comparées à celles activées chez les sujets non phobiques. Finalement, des considérations méthodologiques concernant cette étude seront abordées.

4.1 Avant le traitement

Dans la présente étude, l'induction de la réaction phobique suite au visionnement d'extraits de films d'araignées a entraîné une expérience subjective de peur chez tous les sujets phobiques. Au niveau des régions cérébrales associées à cette expérience, une activation significative a été observée dans le pôle frontal du cortex préfrontal dorsolatéral (BA 10), le gyrus parahippocampique (BA 36), les aires visuelles associatives (BA 19/37) incluant le gyrus temporal inférieur (BA 20), le cortex prémoteur (BA 6) et les vermis du cervelet.

4.1.1 Le cortex préfrontal (CPF)

Avant d'interpréter les fonctions du pôle frontal du cortex préfrontal dorsolatéral (CPF_{DL}), abordons d'abord la neuroanatomie du CPF.

Du point de vue anatomo-fonctionnel (Botez, 1996), chacun des lobes frontaux peut être divisé en trois aires distinctes : le cortex moteur primaire (BA 4), le cortex prémoteur (BA 6, 8, 44, 45 et une partie de l'aire 9), et le cortex préfrontal (CPF). Selon Botez (1996), le CPF peut aussi se diviser en trois : la partie dorsolatérale -CPF_{DL}- (BA 9, 10, 11, 12, 46, 47), la partie basale et médiane (BA 9, 10, 11, 12, 13, 24, 32), et la partie orbitale (BA 10, 11, 12, 13, 14, 15, 47). D'après la nomenclature de Luria (1966), le lobe frontal est aussi divisé en trois : les aires primaires motrices, secondaires hétéromodales et tertiaires multimodales.

D'après les subdivisions fonctionnelles du cortex cérébral proposées par Mesulam (2000), le CPF_{DL} est un cortex associatif hétéromodal (BA9-10, 45-47, 11-12 antérieur, 8 antérieur), tandis que le cortex préfrontal ventromédian (CPF_V) fait partie du cortex paralimbique (partie orbitofrontale : BA 13, BA 11-12 postérieur). Le cortex frontal médian (CFM) représente la confluence du cortex cingulaire (BA 32, 25), du cortex orbitofrontal- CPF_{OF} (BA11-13 postérieur) et du CPF_{DL} (BA9-10). D'après Mesulam (2000), le CPF peut être conceptualisé comme un site de confluence de deux fonctions : la mémoire de travail/fonctions exécutives/attention (CPF_{DL}), et la coordination du comportement (CPF_V). Ainsi, le CPF est en position pour activer un circuit précis, pour en supprimer un autre, et pour orchestrer

les interactions entre eux. Le CPFDL est un isocortex homotypique (néocortex). Ce type de cortex constitue de loin la plus grande surface du cortex cérébral du cerveau humain. La partie hétéromodale de ce cortex compte trois caractéristiques propres (Mesulam, 2000): 1) les réponses neuronales ne sont pas restreintes à une seule modalité sensorielle, 2) les afférences sensorielles prédominantes proviennent des aires unimodales de plusieurs modalités ainsi que des autres aires hétéromodales, 3) les déficits résultants des lésions de ces aires sont toujours multimodales et jamais restreints à des tâches unimodales.

Au niveau phylogénétique, Tucker, Luu et Pribram (1995) suggèrent que les voies cortico-limbiques du CPF ont évolué à partir de deux points d'origine. En effet, la partie dorsale (BA 9, 10, 46, partie dorsale de 8) peut provenir de l'évolution de l'archicortex de l'hippocampe vers le cortex cingulaire (BA 24, 25, 32) ; et la partie ventrale (BA 8, 10, 11, 12, 14, 46) peut provenir de l'évolution du cortex olfactif, de la partie rostrale de l'insula vers la partie orbitale du CPF.

Fonctions

Le CPF peut être considéré comme « le chef d'orchestre des émotions » (Goleman, 1997), c'est-à-dire qu'il peut évaluer les réactions émotionnelles en les inhibant, en les augmentant ou en les maintenant. Cette capacité propre à l'humain est désignée sous le terme d'auto-régulation émotionnelle (Tucker et al., 1995 ; Davidson et al. , 2000 ; Jackson et al., 2000). De par ses connexions anatomiques, le CPF reçoit des informations de toutes les aires sensorielles ainsi que des régions limbiques. Il constitue donc une des régions cruciales dans la planification, la coordination et la

décision de nos actions et de nos réponses émotionnelles. Lorsqu'une émotion est suscitée, le CPF évalue le rapport risque/bénéfice pour chaque réaction possible et mise sur celle qu'il juge la meilleure. Chez les animaux, la décision peut être de fuir, d'attaquer ou de s'immobiliser. Chez l'humain, les décisions peuvent être les mêmes que chez les animaux, mais elles peuvent aussi prendre la forme d'attitude de persuasion, de contrôle, de rumination, de concentration sur les sensations intéroceptives (respiration, rythme cardiaque), de réflexion sur différentes alternatives à entreprendre, de relativisation de l'importance du stimulus, etc. Les liaisons neuronales entre les structures limbiques et le néocortex (surtout le CPF) sont au centre des batailles ou des traités de coopération entre la tête et le cœur, la pensée et les sentiments. Ces liens entre les zones préfrontales et limbiques jouent un rôle décisif dans la vie mentale, qui va bien au-delà d'un réglage minutieux des émotions. En effet, les connections cortico-limbiques sont indispensables pour nous guider lorsque nous prenons les grandes décisions de notre existence (Goleman, 1997).

4.1.1.2 Cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)

À la lumière des différentes classifications anatomo-fonctionnelles du CPF, l'aire 10 activée dans la présente étude (**fig. 3.1**) semble faire partie du CPFDL. Une analyse approfondie des résultats individuels permet de voir que la région antérieure et dorsale de l'aire 10 est davantage activée que la partie ventrale ou médiane. L'implication du CPF corrobore les résultats de la plus récente étude d'imagerie cérébrale fonctionnelle au sujet de la phobie des araignées (Johanson et al., 1998). Cette étude a démontré que les sujets phobiques ayant présenté un certain niveau de

contrôle sur leur réaction de peur, comparés à ceux qui ont vécu des réactions de peur intenses semblables à des attaques de panique, ont montré une activation du lobe frontal. En effet, la présente étude a été effectuée avec des sujets phobiques ayant été recrutés parce qu'ils étaient capables de tolérer la confrontation des araignées, bien que ressentant un niveau d'anxiété élevé. Dans leur vie quotidienne, la majorité de ces sujets évitaient de regarder des images d'araignées sur papier ou à la télévision. Ils ont tous déclaré refuser systématiquement de participer à l'étude si les araignées devaient être présentées vivantes durant l'expérimentation.

L'activation du CPF n'a été observée dans aucune autre étude concernant la PS. Une des explications possibles est la fameuse courbe en U-inversée de Yerkes-Dodson (Yerkes & Dodson, 1908), qui démontre la relation entre l'anxiété et la performance. Ainsi, la performance augmente avec l'anxiété, mais jusqu'à un certain niveau. Après ce niveau élevé d'anxiété, il y a une corrélation négative avec la performance. Les meilleures performances sont associées à un niveau d'anxiété moyen. Une étude en TEP a tenté de démontrer la relation entre l'anxiété et le débit sanguin cérébral général-DSCg (Rodriguez et al., 1989). Il a été observé que plus les sujets avaient un niveau d'anxiété élevé, moins il y avait d'activation cérébrale. Cette corrélation négative affectait davantage le lobe frontal, c'est-à-dire que plus l'anxiété était élevée, moins le lobe frontal était activé. C'est probablement pour cette raison que Johanson et ses collègues (1998) ont remarqué que plus les sujets phobiques étaient anxieux, moins il y avait d'activation cérébrale dans le lobe frontal. Cela laisse suggérer, selon la courbe d'anxiété de Yerkes-Dodson, que ces derniers sujets seraient moins performants lors de l'exécution de tâches cognitives. De fait, dans

l'étude de Johanson (1998), les sujets qui ont démontré une activation du lobe frontal étaient ceux qui ont manifesté moins d'anxiété et qui ont affirmé avoir un certain contrôle sur leur réaction émotionnelle. Il serait alors logique de croire que ce groupe serait plus performant dans l'exécution des tâches cognitives. En comparaison avec les résultats de la présente étude d'IRMf, les sujets phobiques avaient été sélectionnés pour manifester une expérience de peur face aux araignées, mais en étant capable de tolérer la vue d'un film d'araignées. Cette capacité cognitive de modulation émotionnelle ou d'autorégulation (*emotional self-regulation*) semble être reflétée ici par l'activité du CPFDL.

Est-ce que le CPF a un rôle à jouer dans le maintien des comportements phobiques ? À ce propos, il est intéressant de constater que la réaction phobique ou de peur intense ainsi que les comportements d'évitement phobique, tels que décrits dans la première partie de ce mémoire, ne sont pas propres à l'espèce humaine. En effet, même les poissons rouges peuvent répondre à des anxiolytiques (Geller, 1974). De plus, après quelques présentations répétées d'une stimulation aversive, la plupart des animaux vont apprendre à éviter le stimulus aversif ainsi que le contexte associé à cette expérience désagréable (Mineka et al., 1980 ; 1983). Par exemple, les études faites chez l'aplasie, dépourvue de CPF, ont montré qu'une simple stimulation douloureuse pouvait être mémorisée pendant plusieurs heures (Kandel & Schwartz, 1982). Par contre, dès l'absence de toute stimulation aversive, les comportements d'évitement ont cessé rapidement de se manifester. Pour que cet apprentissage se maintienne, ces comportements d'évitement (RC) doivent être continuellement renforcés par la stimulation aversive (SI), sinon il y aura extinction de la RC.

Il semble que plus l'organisme est complexe, plus il peut se souvenir longtemps d'éviter les SC et ce, sans renforcement par le SI (Kandel & Schwartz, 1982). L'humain a donc la capacité de maintenir les comportements d'évitement très longtemps, même si le SI n'est plus appliqué. Dans certains cas, la manifestation d'une seule réponse inconditionnée-RI (attaque de panique ou sursaut suite au contact avec une araignée, etc.) peut être suffisante pour développer des comportements d'évitement qui vont persister très longtemps dans la vie de l'individu. Par exemple, il n'est pas rare de rencontrer des adultes avec la PS des araignées qui n'ont eu qu'une seule ou peu d'expérience négative avec cet animal durant leur enfance. Pour ces gens, ce conditionnement a été suffisant pour développer des comportements d'évitement durables et qui vont par le fait même renforcer le maintien de la PS. Ainsi, l'évitement est un phénomène appris qui implique probablement les régions cérébrales impliquées dans l'apprentissage et la mémoire. À ce sujet, Gorman et al. (1989, 2000) proposent que le maintien de ces comportements d'évitement est médié par le CPF. Les connections cortico-limbiques peuvent permettre les associations entre le stimulus et la réponse physiologique (émotionnelle). Cliniquement, il est reconnu que les cognitions catastrophiques chez les individus souffrant d'arachnophobie permettent de maintenir cette association entre l'araignée et la réponse émotionnelle associée. L'explication neurobiologique peut alors résider dans le fait que les pensées irrationnelles, sous la responsabilité du CPF, stimulent et maintiennent l'activité des régions limbiques qui, à leur tour, vont mobiliser le corps pour provoquer les comportements d'évitement.

Les études en neuropsychologie ont montré que des lésions du CPF pouvaient provoquer un déficit dans l'inhibition des réponses causé par la persévération du comportement appris (Perret, 1974). En rapport avec les résultats de la présente étude, l'activation du CPF suggère que les sujets tentaient d'inhiber la réponse émotionnelle, mais puisque cette activation demeurait présente tout au long de la présentation des araignées, cela peut signifier que les sujets ne réussissaient pas à inhiber complètement la réponse et que les afférences émotionnelles continuaient à être émises pour influencer le comportement.

Enfin, les études récentes en neuroimagerie fonctionnelle suggèrent aussi un rôle important du CPF dans les émotions, c'est-à-dire pour guider et organiser le comportement de l'organisme vers un but précis (Frijda, 1988). Afin d'accomplir cette tâche, il est essentiel que l'organisme soit muni d'un moyen de représenter l'affect en l'absence du stimulus externe. Le mécanisme avec lequel l'affect est associé avec son objet de représentation peut se nommer « mémoire émotionnelle de travail » (*affective working memory*) (Davidson & Irwin, 1999). Par ailleurs, il est suggéré que le CPF joue un rôle fondamental dans ce processus. Des lésions de secteurs spécifiques du CPF semblent affecter l'habileté des individus à maintenir leurs émotions et à les utiliser pour guider leurs comportements de façon appropriée (Davidson & Irwin, 1999). Il est à noter que des lésions du CPF n'affectent pas la réaction immédiate au stimulus, mais plutôt la capacité de maintenir et d'anticiper ce type de réaction lorsque le stimulus n'est pas présent. Il a été suggéré que la partie ventromédiane du CPF (CPFVM) est davantage impliquée dans la représentation de l'affect élémentaire positif ou négatif en l'absence de stimulus immédiat, tandis que

la partie dorsolatérale (CPF_{DL}) est probablement davantage impliquée dans la représentation du but à atteindre (*goal states*) à travers lequel l'affect élémentaire positif ou négatif est dirigé (Davidson & Irwin, 1999). Ainsi, en rapport avec la présente étude, l'activation du CPF_{DL} chez les sujets phobiques pourrait être associée à la tentative de contrôler la réponse émotionnelle négative qui avait comme but d'inciter le sujet à fuir et à éviter les images d'araignées. Du point de vue clinique, ces stratégies permettant de faire face à la peur peuvent être aussi désignées comme des inquiétudes (*worries*) et ont aussi été suggérées comme étant médiées par le CPF (Mathews, 1990).

4.1.2 Le gyrus parahippocampique

Le gyrus parahippocampique, désigné par certains comme un cortex de transition (Ledoux, 1996), représente un site intermédiaire entre l'hippocampe et le néocortex. Or, avant de connaître le rôle du gyrus parahippocampique, il est utile de connaître la fonction principale de l'hippocampe, avec qui il entretient de nombreuses connexions. La région hippocampique est reconnue depuis longtemps comme une région impliquée dans la rage et l'hydrophobie, caractérisées par des symptômes émotionnelles intenses (Papez, 1937). Aussi, l'implication de l'hippocampe dans les émotions a été centrale dans la constitution du cerveau viscéral de MacLean (1949). Enfin, plusieurs études animales et humaines ont établi que l'hippocampe et ses régions avoisinantes jouaient un rôle fondamental dans la mémorisation du contexte (Kim & Fanselow, 1992; Phillips & Ledoux, 1992 ; Bechara et al., 1995 ; Maguire et al., 2001). Chez l'humain, des études ont démontré qu'une lésion bilatérale sélective

à l'hippocampe empêchait les sujets de se rappeler du contexte dans lequel les stimuli avaient été pairés avec les SC, tout en manifestant les réponses émotionnelles suite à la présentation des SC (Bechara et al., 1995 ; Maguire et al., 2001).

Peu d'étude en neuroimagerie fonctionnelle a démontré une activation du gyrus parahippocampique lors de l'induction d'un état phobique. Cependant, dès 1984, une étude a démontré chez sept patients ayant un trouble panique, dont la réponse est similaire à la réaction phobique, une diminution significative du DSCr dans le gyrus parahippocampique gauche (Reiman et al., 1984 ; 1986). Une autre étude de TEP a montré une plus grande métabolisation du glucose dans la région de l'hippocampe droit (Nordahl et al., 1990) chez le même type de sujets. Les sujets souffrant de phobie et d'attaques de panique ont en commun le développement de comportements d'évitement. En effet, ils vont éviter le contexte ou des éléments du contexte associé à la RI. Cette association semble impliquer le système de mémoire de la région hippocampique. Par exemple, il est bien connu que les animaux soumis à une expérience de conditionnement à la peur deviennent aussi conditionnés au contexte dans lequel l'association s'est produite (Phillips & Ledoux, 1992).

Dans la présente étude, l'activation bilatérale du gyrus parahippocampique (**fig. 3.2**) suite à l'observation des araignées peut être interprétée comme la reviviscence des éléments contextuels de la mémoire du passé du sujet. Ainsi, selon les modèles psychologiques de l'acquisition de la PS, il est suggéré que l'organisme a déjà associé, par conditionnement direct ou indirect, les araignées avec une réponse physiologique de peur. Dans le contexte de la présente étude d'IRMf, la fonction du

gyrus parahippocampique fut probablement de rappeler à l'organisme (via les projections vers le cortex préfrontal) que les araignées sont menaçantes et qu'il doit les éviter à tout prix. En d'autres termes, lorsqu'on montrait des araignées aux sujets phobiques, la mémoire des états émotionnels (viscéraux) vécus dans des circonstances similaires refaisait surface à la conscience de ces sujets pour fournir une information supplémentaire quant à l'action à entreprendre.

4.1.3 Les aires visuelles associatives

Dans la présente étude, il est important de noter que les activations cérébrales observées chez les sujets phobiques avant la TCC (tout comme après la TCC) sont le résultat de la soustraction de la moyenne des activations des cinquante volumes cérébraux acquis lors du visionnement des films d'araignées par rapport à la moyenne des activations des cinquante volumes acquis lors du visionnement des films de papillons (aussi nommé le contraste *Spiders–Butterflies*). Cette méthode de soustraction permet, théoriquement, d'éliminer ce qui est commun entre les deux tâches (dans le cas présent, la perception visuelle d'un petit animal).

En appliquant la méthode de soustraction, les résultats de cette étude d'IRMf ont montré que les aires visuelles associatives (BA 19, 37) (**fig. 3.3**) ainsi que le cortex temporal inférieur (BA 20) (**fig. 4.1**) étaient significativement activés. Cela laisse suggérer que le traitement visuel des extraits de films d'araignées implique plus de régions cérébrales que celui des films de papillons. L'observation que les tâches visuelles émotionnelles activent davantage les aires visuelles associatives que les

tâches visuelles neutres émotionnellement a été rapportée dans plusieurs études d'imagerie cérébrale fonctionnelle (Fredrikson et al., 1993 ; 1995 ; 1997 ; Lane et al., 1999 ; Beauregard et al., 2001). Ces auteurs ont suggéré que l'activation des aires visuelles associatives, lors des tâches visuelles émotionnelles, évoque une augmentation de l'attention et de la vigilance des sujets. Cette hypothèse semble s'appliquer à la présente étude. En effet, l'hypervigilance dirigée vers l'objet phobogène est caractéristique de presque tous les troubles anxieux. Ainsi, les sujets souffrant de PS tendent à diriger davantage l'attention visuelle vers le stimulus phobogène comparé aux sujets non phobiques (Lavy et al., 1993a ; 1993b). De plus la « attentional narrowing theory » suggère que les sujets arachnophobes restreignent leur attention vers le centre de l'araignée et diminue les ressources attentionnelles vers la périphérie de celle-ci (Wessel & Merckelbach, 1997 ; 1998).

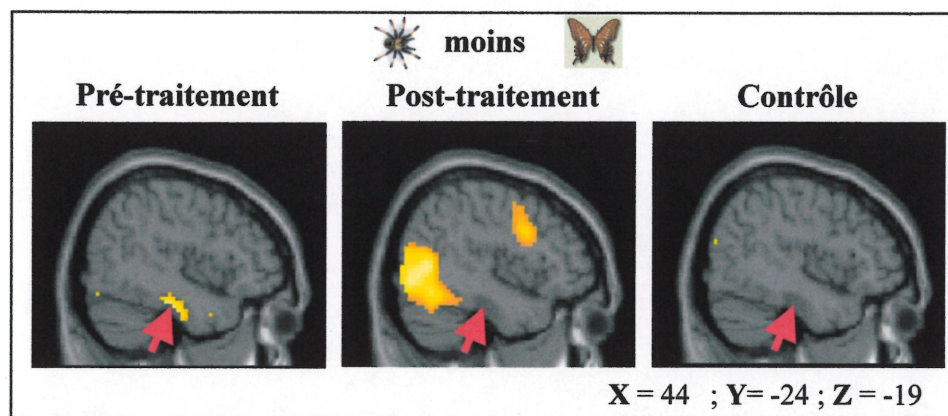


Fig. 4.1 Réponse hémodynamique montrant une activation significative ($p < 0.005$ corrigé) du cortex temporal inférieur droit (BA 20) chez les sujets phobiques avant la TCC, pour le contraste *Spiders - Butterflies*. Aucune activité dans ces régions n'a été observée chez ces mêmes sujets après la TCC, ainsi que chez les sujets contrôles non phobiques.

Les activations des aires visuelles associatives chez les sujets phobiques avant le traitement semblent affecter davantage la voie visuelle ventrale, impliquée dans la reconnaissance et l'analyse détaillée du stimulus. Le cortex inférotemporal (**fig. 4.1**) est impliqué dans cette voie et, de par ses connections avec l'amygdale, semble jouer un rôle dans l'intégration de l'état subjectif intéroceptif (LaBar et al., 2001). Ainsi, l'analyse des détails ou la reconnaissance du concept de l'araignée peut être médiée par le gyrus temporal inférieur qui envoie ensuite cette information vers l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal.

4.1.4 Le cortex prémoteur et le cervelet

Le visionnement des films d'araignées a provoqué une activation très significative dans le cortex prémoteur (BA 6) et les vermis du cervelet (**fig. 4.2**). Afin d'interpréter ces résultats, il faut tenir compte du contexte expérimental particulier de cette étude d'IRMf. En effet, dans leur environnement naturel, les individus souffrant de phobie des araignées manifestent une série de réactions associées à la peur lorsqu'ils sont confrontés à des araignées. Dans la présente étude, la peur a été expérimentée dans un contexte où les sujets étaient immobilisés à l'intérieur d'un scanographe. Cependant, l'observation passive d'araignées devrait avoir pour effet d'activer le programme moteur de fuite ou de combat. En effet, de par sa position anatomique entre le cortex préfrontal et le cortex moteur primaire, et de par ses connections avec le cervelet, l'aire 6 pourrait être associée aux réflexes de préhension, de tâtonnement des mains et des pieds (Botez, 1996) ou de tout autre comportement moteur associé à la peur. En rapport avec cette question, une étude récente d'IRMf a

démontré que les attributions internes des événements menaçants, lorsque l'individu se perçoit comme un agent actif, impliquent l'activation de l'aire prémotrice 6 (Blackwood et al., 2000).

L'implication du cervelet dans l'organisation des fonctions cognitives semble être une possibilité de plus en plus admise. À ce sujet, des lésions du cervelet peuvent entraîner le « cerebellar cognitive affective syndrome », qui se définit comme étant une dysfonction des fonctions exécutives, telles la planification, le raisonnement abstrait et la mémoire de travail. Ce syndrome peut parfois entraîner une modification de la personnalité due à un émoussement affectif ou à une désinhibition affective qui provoque des comportements inappropriés (Schmahmann & Sherman, 1998). Le cervelet semble aussi être impliqué dans l'aspect moteur du conditionnement classique (Mintz & Wang-Ninio, 2001).

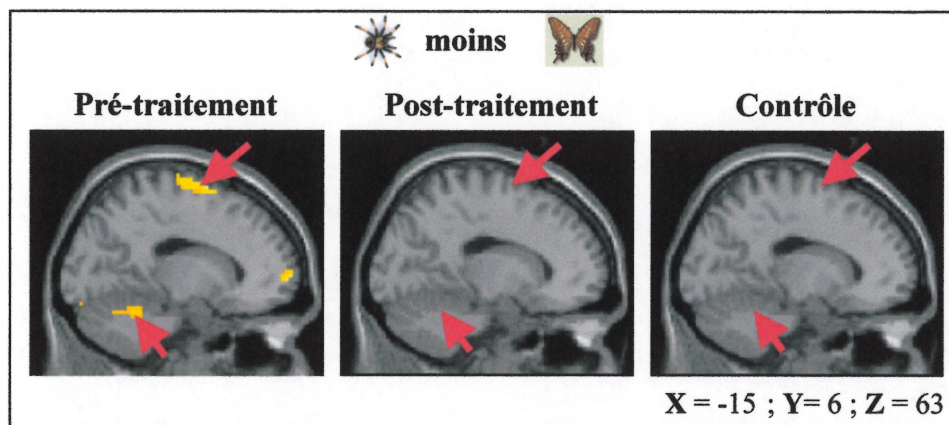


Fig. 4.2 Réponse hémodynamique montrant une activation significative ($p < 0.005$ corrigé) du cortex prémoteur gauche (BA 6) et du cervelet chez les sujets phobiques avant la TCC, pour le contraste *Spiders – Butterflies*. Aucune activité dans ces régions n'a été observée chez ces mêmes sujets après la TCC, ainsi que chez les sujets contrôles non phobiques.

4.2 Après traitement

Les douze sujets phobiques étudiés ont tous bien répondu au traitement et furent tous considérés asymptomatiques lors de la seconde scanographie. La TCC a entraîné une dé-activation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL) et du gyrus parahippocampique, ainsi qu'une activation des voies visuelles dorsales (lobule pariétal supérieur-BA 7 avec BA 18,19,37) et du cortex prémoteur (BA9/44).

L'absence d'activité dans le CPF DL et le gyrus parahippocampique après TCC (**fig. 3.1**) confirme l'hypothèse de Gorman (1989, 2000). Selon cette hypothèse, la TCC diminue les réactions phobiques en déconditionnant le contexte associé à la peur au niveau de l'hippocampe, et diminue les cognitions irrationnelles et les comportements d'évitement au niveau du cortex préfrontal. La disparition, après la TCC, de l'activation dans le CPF DL et le gyrus parahippocampique militent en faveur du modèle proposant que la TCC soit considérée comme une psychothérapie d'extinction/habitude (voir point 1.3.1.2.1). Cependant, ce point de vue demeure à vérifier de façon plus spécifique. Pour celui-ci, puisque la TCC a permis de modifier la perception négative des araignées qui ne représentent plus de danger pour l'organisme, l'implication du CPF DL et du gyrus parahippocampique ne semble plus nécessaire. En thérapie, les sujets phobiques ont appris dans un nouveau contexte que le SC peut ne pas constituer une menace. Conséquemment, le SC commence à se dissocier de la RI en créant une nouvelle association correspondant à cette nouvelle expérience. Ainsi, la TCC permet de vaincre la peur en créant un nouveau schème de référence, c'est-à-dire en associant le SC (l'araignée) à une nouvelle réponse qui est

neutre affectivement (le calme). De cette façon, l'exposition graduelle et répétée aux araignées permet de diminuer l'activité des régions neuronales associées à la PS des araignées.

Il a aussi été constaté qu'après la TCC, les aires visuelles associatives sont toujours activées bilatéralement (BA 18,19,37) (**fig. 3.3**). Cependant, l'information se dirige davantage vers la voie dorsale, soit dans le lobule pariétal supérieur (BA 7) des deux hémisphères (**fig. 4.3**). Ce résultat peut être interprété comme une modification de la façon dont les sujets perçoivent les araignées. Il semble que les sujets phobiques, avant le traitement, aient porté une attention particulière aux détails de l'araignée, tandis qu'après la TCC, l'attention semble avoir été déplacée davantage vers la périphérie de l'araignée. En effet, les sujets rapportaient avoir été surpris de constater qu'ils avaient une meilleure vue d'ensemble et qu'ils s'attardaient davantage au mouvement des araignées. Le lobule pariétal supérieur (BA 7) est connu pour être impliqué dans l'attention visuelle soutenue pour des stimuli neutres émotionnellement (Posner & Raichle, 1994; Le et al., 1998; Shibata & Ioannides, 2001). Ainsi, avec l'expérience et avec de nombreuses expositions, l'évaluation de la signification des stimuli de l'environnement dépend de plus en plus de nos cognitions, et la perception des sensations viscérales occupent probablement un rôle moins important (Iversen, Kupfermann & Kandel, 2000).

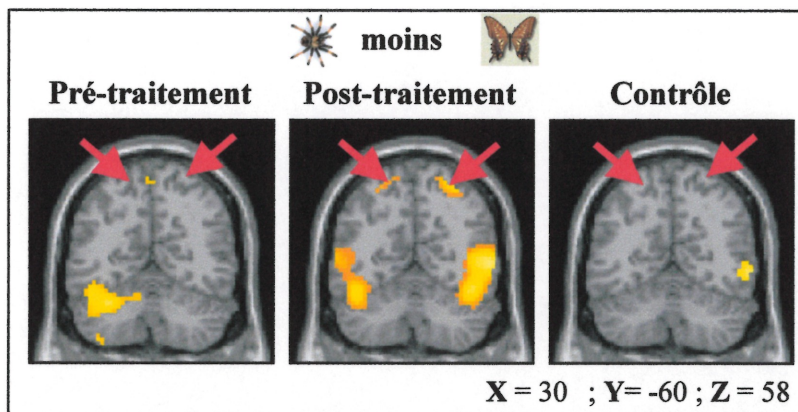


Fig. 4.3 Réponse hémodynamique montrant une activation significative ($p < 0.005$ corrigé) du lobule pariétal supérieur (BA 7) chez les sujets phobiques après la TCC, pour le contraste *Spiders* – *Butterflies*. Aucune activité dans ces régions n'a été observée chez ces mêmes sujets avant la TCC, ainsi que chez les sujets contrôles non phobiques.

Dans la présente étude, les sujets traités par la TCC ont montré une activation significative de l'aire 9/44 du côté droit (**fig. 4.4**) lorsqu'ils ont revu les films d'araignées. En général, les projections visuelles de la voie dorsale, en provenance du lobule pariétal supérieur, se dirigent vers les aires BA 8, 9, 44, 46 (Kaufer & Lewis, 1999). Récemment, un examen à la résonance magnétique de cinq patients hémiparétiques du côté gauche a révélé que la région commune des lésions se situait dans l'aire 44 dans l'hémisphère droit. Cela laisse suggérer que l'aire 44 de l'hémisphère droit joue un rôle important dans la direction de l'attention visuelle (Husain & Kennard, 1996). De plus, une étude de TEP a démontré qu'une tâche d'attention soutenue (vigilance) activait le lobule pariétal supérieur droit ainsi que le cortex frontal droit (BA 8, 9, 44, 46) (Pardo et al., 1991). Ces régions sont connues pour faire partie d'un réseau responsable du maintien de l'état de vigilance (Posner & Raichle, 1994). Ainsi, l'activation de ces régions combinée avec l'activité des aires

visuelles associatives chez les sujets traités par la TCC, suggère que les sujets demeurent vigilants toutefois sans ressentir ou manifester de peur.

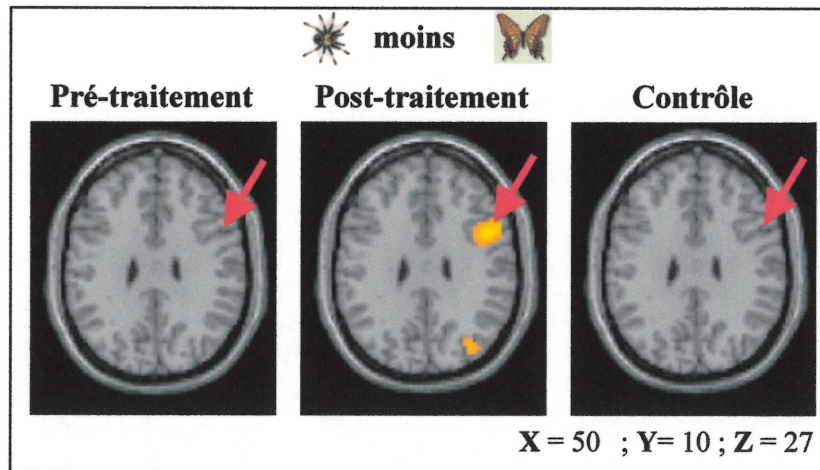


Fig. 4.4 Réponse hémodynamique montrant une activation significative ($p < 0.005$ corrigé) du cortex prémoteur (BA 9/44) chez les sujets phobiques après la TCC, pour le contraste *Spiders – Butterflies*. Aucune activité dans ces régions n'a été observée chez ces mêmes sujets avant la TCC, ainsi que chez les sujets contrôles non phobiques.

4.3 Considérations méthodologiques

Parmi les critiques que l'on pourrait adresser à cette recherche, on pourrait se demander si les activations cérébrales mesurées lors du second examen d'IRMf, après la TCC, peuvent simplement être dues à l'effet du temps ou de l'habituation. Pour contrer cette critique, on aurait pu former un autre groupe de sujets phobiques sans leur fournir de traitement. Ces sujets phobiques auraient pu être scanographiés une seconde fois en même temps que le groupe de sujets traités. De cette façon, l'activité cérébrale aurait pu être comparée entre les deux groupes (traité et non traité) afin de s'assurer que les sujets phobiques non traités ont toujours le même patron d'activité cérébrale au temps 1 et 2. Cependant, une personne ayant une PS, par définition, ne

peut pas s'habituer à la suite de seulement 5 blocs de 30 secondes de films représentant le stimulus phobogène en l'espace d'un seul mois. De plus, les études du groupe de Baxter (1992) et de Schwartz (1996) n'ont pas démontré d'effet d'habituation pour des sujets ayant un trouble obsessionnel-compulsif et scanographiés à deux reprises dans le temps. Compte tenu de ces raisons et des coûts très dispendieux associés aux examens d'IRMf, la décision de ne pas créer un groupe de phobiques sans traitement semble être justifiée.

Les données de l'IRMf présentées dans cette étude possèdent aussi une bonne validité prédictive. En effet, l'activation ou l'absence d'activité dans la région préfrontale permet d'inférer le niveau d'effort des sujets dans le contrôle de leur réaction émotionnelle. La reproductibilité des données obtenues par IRMf n'est pas toujours évidente. En effet, surtout pour des tâches cognitives et affectives, de nombreuses différences individuelles peuvent être observées. Cette variabilité dans la réponse hémodynamique ne semble pas être reliée à la technique, mais bien aux différentes stratégies auxquelles les sujets peuvent faire appel pour une même tâche. Il existe une multitude de façons de vivre et d'exprimer la peur. Ainsi, pour une personne donnée, pour un même type de stimulus, les activations peuvent être tout à fait différentes. Il serait donc important pour les futures études dans le domaine de la neuroanatomie fonctionnelle des émotions, de bien les définir opérationnellement et de tenter d'établir des protocoles qui permettraient de mesurer les régions cérébrales impliquées dans l'une ou l'autre de ses diverses composantes (évaluation émotionnelle, expérience subjective, mémoire émotionnelle, expression des émotions).

La validité externe des résultats de cette étude est limitée par le fait que les sujets représentent un sous-type de la PS, soit le type animal (araignées). Peut-on généraliser ces résultats à tous les PS et même à la phobie sociale, à l'agoraphobie, à la claustrophobie ou à toutes les formes de phobies ? Premièrement, l'analyse de groupe effectuée avec le « fixed effect », ne permet pas de généraliser à l'ensemble de la population. Il s'agit d'une statistique qui permet de faire un moyennage des activations de tous les sujets d'un groupe. Ainsi, si un seul sujet manifeste une grande activation dans une région donnée, il est possible que cette région apparaisse dans la moyenne. Pour cette raison, il est très important de regarder les données individuelles pour permettre de mieux généraliser les résultats. Dans la présente étude, l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral et du gyrus parahippocampique a été observée chez 10 sujets sur 12 (avant le traitement), tandis que l'activité au niveau des aires visuelles a été observée significativement chez tous les sujets. On peut donc être plus confiant dans la généralisation de ces résultats, car ces régions étaient presque toujours activées chez les sujets de l'étude.

CONCLUSION ET IMPLICATIONS

En résumé, l'apport de ce mémoire dans le domaine des neurosciences cognitives a été de répondre à deux objectifs: de déterminer la neuroanatomie fonctionnelle de la peur, ainsi que de mesurer l'impact d'un traitement psychologique sur le système neuronal. Les données en rapport avec le premier but a permis de proposer une façon originale d'interpréter l'expérience phobique du point de vue neurobiologique. Ainsi, chez un sujet ayant la PS des araignées, la reconnaissance de l'objet phobogène semble avoir été sous la responsabilité des aires visuelles associatives et du lobe temporal inférieur. De plus, tel que proposé par les différents modèles psychologiques de la PS, l'acquisition de la PS semble être due à un processus de conditionnement direct ou indirect. Or, l'araignée a pu être mémorisée à partir du système de mémoire temporal (région hippocampique) en l'associant à une expérience de peur. Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que la confrontation à des films d'araignées permet d'activer cette mémoire traumatique que l'organisme tente de gérer à l'aide du cortex préfrontal. De plus, puisque l'activation du cortex préfrontal a été observée avec une grande intensité et durant tout le temps de la confrontation, cela laisse supposer que les sujets tentaient continuellement de contrôler leur peur.

Dans un deuxième temps, l'objectif était de démontrer l'effet de la TCC sur le substrat neuronal associé à la PS. Les résultats ont démontré que la modification des pensées inadaptées combinée avec l'exposition aux araignées ont permis de modifier l'activité cérébrale régionale. Puisque l'activité des régions cérébrales associée à la PS

n'était plus observée après la TCC, cela laisse suggérer que la TCC pourrait être considérée comme une thérapie d'habituation/extinction. En effet, aucune activation significative n'a été induite dans le cortex préfrontal dorsolatéral, le gyrus parahippocampique ou le cortex temporal inférieur. En plus de réduire les activations cérébrales associées à la réaction de peur, la TCC semble avoir provoqué une modification de la perception visuelle face aux araignées. En effet, l'augmentation de l'activité dans le lobule pariétal supérieur et dans le gyrus prémoteur droit suggère le maintien de l'attention visuelle soutenue et ce, sans que les sujets rapportent avoir vécu d'expérience de peur.

Ce type d'étude est un exemple qui vise à réduire l'écart qui existe entre les perspectives psychologiques et biologiques dans la nature et le traitement des troubles anxieux. Cette contribution facilitera peut-être le développement de traitements plus efficaces, prenant en ligne de compte autant le système neuronal que le comportement de l'individu. Ainsi, une meilleure compréhension de l'interaction des effets des traitements psychologiques sur le système neuronal pourra amener un progrès significatif dans le traitement des troubles anxieux.

RÉFÉRENCES

- Adolphs, R., Tranel, D., & Damasio, H. (1995). Fear and the Human Amygdala. *The Journal of Neuroscience* 15(9), 5879-5891.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A.R. (1994). Impaired Recognition of Emotion in Facial Expressions Following Bilateral Damage to Human Amygdala. *Nature* 372, 669-672.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- André, C. (1998). Phobies spécifiques. Dans C. André (éd.). *Phobies et Obsessions*, (ch.1). Paris : Doin éditeur.
- Angrilli, A., Palomba, D., Flor, H., Birbaumer, N., Sartori, G., & di Paola, F. (1996). Startle Reflex and Emotion Modulation Impairment After a Right Amygdala Lesion. *Brain* 119(pt 6), 1991-2000.
- Antony, M.M. & Swinson, R.P. (2000). Dans *Phobic disorders and panic in adults: A guide to assessment and treatment* (pp79-104), eds M.M. Antony & R.P. Swinson, Washington, DC: American Psychological Association.
- Bandura, A. (1977). *Social learning theory*, Englewood Cliffs (NJ) : prentice-Hall.
- Baird, A.A., Gruber, S.A., Fein, D.A., Maas, L.C., Steingard, R.J., Renshaw, P.F., Cohen, B.M., & Yurgelun-Todd, D.A. (1999). Functional Magnetic Resonance Imaging of Facial Affect Recognition in Children and Adolescents. *Journal of American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 38(2), 195-199.
- Bard, P. (1929). The Central Representation of the Sympathetic System: As Indicated by Certain Physiologic Observations. *Archives of Neurology and Psychiatry* 22, 230-246.
- Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Bergman, K.S., Szuba, M.P., Guze, B.H., Mazziotta, J.C., Alazraki, A., Selin, C.E., Ferng, H-K., Munford, P. & Phelps, M.E. (1992). Caudate Glucose Metabolic Rate Changes With Both Drug and Behavior Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry* 49, 681-689.
- Beauregard, M., Lévesque, J. & Bourgouin, P. (2001). Neural correlates of the conscious self-regulation of emotion. *The Journal of Neuroscience* 21, RC 165, 1-6.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A.R. (1995). Double Dissociation of Conditioning and Declarative Knowledge Relative to the Amygdala and Hippocampus in Humans. *Science* 269, 1115-1118.

- Beck, A.T. (1967). *Depression*. Harper & Row, New York.
- Blackwood, N.J., Howard, R.J., Ffytche, D.H., Simmons, A., Bentall, R.P., Murray, R.M. (2000) Imaging attentional and attributional bias: an fMRI approach to the paranoid delusion. *Psychological Medicine*, 30, 873-883.
- Boisvert, J-M., Leblond, G. & Leblond, P. (1999). La phobie spécifique. Dans R. Ladouceur, A. Marchand et J-M. Boisvert (éds.). *Les Troubles Anxieux : Approche Cognitive et comportementale* (ch.1). Boucherville : Éditions Gaëtan Morin.
- Broks, P., Young, A.W., Maratos, E.J., Coffey, P.J., Calder, A.J., Isaac, C.L., Mayes, A.R., Hodges, J.R., Montaldi, D., Cezayirli, E., Roberts, N., & Hadley, D. (1998). Face Processing Impairments After Encephalitis: Amygdala Damage and Recognition of fear. *Neuropsychologia*, 36(1), 59-70.
- Botez, M.I. (1996). *Neuropsychologie Clinique et Neurologie du Comportement*, 2^e édition, Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal.
- Bourdon, K.H., Boyd, J.H., Rae, D.S., Burns, B.J., Thompson, J.W. & Locke, B.Z. (1988). Gender differences in phobias – results of the ECA community survey. *Journal of Anxiety Disorders* 2, 227-241.
- Boyd, J.H., Rae, D.S., Thompson, J.W., Burns, B.J., Bourdon, K., Locke, B.Z., Regier, D.A.. (1990). Phobia : prevalence and risk factors. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol.*, 25(6), 314-323.
- Broca, P. (1878). Anatomie Comparée des Circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Revue d'Anthropologie*, IIIe série, tome 1, 385-498.
- Brody, E.G. & Rosvold, H.E. (1952). Influence of prefrontal lobotomy on social interaction in a monkey group. *Psychosomatic Medicine*, 14, 406-415.
- Cannon, W.B., & Britton, S.W. (1925). Pseudoaffective Medulliadrenal Secretion. *American Journal of Physiology*, 72, 283-294.
- Cannon, W.B., Lewis, J.T., & Britton, S.W. (1927). The Dispensability of the Sympathetic Division of the Autonomic Nervous System. *Boston Medical and Surgical Journal* 197, 514-515.
- Cannon, W.B. (1953). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement*. (2e edition ed.). Boston (Mass.): Charles T. Branford Company.
- Chambless, D.L. (1990). Spacing of exposure sessions in treatment of agoraphobia and simple phobia. *Behavior Therapy*, 21, 217-229.

Chapman, W.P., Schroeder, H.R., Geyer, G., Brazier, M.A.B., Eager, C., Poppen, J.L., Solomon, H.C., & Yakovlev, P. (1954). Physiological Evidence Concerning Importance of the Amygdaloid Nuclear Region in the Integration of Circulatory Function and Emotion in Man. *Science* 120, 849-850.

Cottraux, J. & Mollard, É. (1986). *Les Phobies : Perspectives Nouvelles*. Paris : Presses universitaires de France.

Cottraux, J. (1998). *Les thérapies comportementales et cognitives*. 3^e édition, Paris : Masson.

Curtis, G.C., Magee, W.J., Eaton, W.W., Wittchen, H-U. & Kessler, R.C. (1998), Specific fears and phobias : Epidemiology and classification, *British Journal of Psychiatry* 173, 212-217.

Damasio, A.R. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. Grosset/Putman Books.

Damasio, A.R., Grabowski, T.J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L.B., Parvizi, J. & Hichwa, R.D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature neuroscience* 3(10), 1049-1056.

Davey, G.C.L., McDonald, A.S., Hirisave, U., Prabhu, C.G., Iwawaki, S., Jim, C.I., Merckelbach, H., De Jong, P.J., Leung, P.W.L. & Reimann, B.C. (1998). A cross-cultural study of animal fears, *Behavioral Research and Therapy* 36, 735-750.

Davidson, R.J. & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences* 3(1), 11-21.

Davidson, R.J., Putnam, K.M. & Larson, C.L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation – A possible prelude to violence. *Science* 289, 591-594.

de Molina, A.F., & Hunsperger, R.W. (1962). Organization of the Subcortical System Governing Defence and Flight Reactions in the Cat. *Journal of Physiology* 160, 200-213.

Fortin, L. (2000) . « Troubles anxieux, trouble panique et phobies », dans Lalonde et Grunberg (éd.). *Psychiatrie clinique : une approche bio-psycho-sociale*, 330-359. Boucherville : Édition Gaëtan Morin.

Fredrikson, M., Wik, G., Greitz, T., Eriksson, L., Stone-Elander, S., Ericson, K., & Sedvall, G. (1993). Regional Cerebral Blood Flow During Experimental Phobic Fear. *Psychophysiology* 30, 126-130.

- Fredrikson, M., Wik, G., Annas, P., Ericson, K. & Stone-Elander, S., (1995). Functional neuroanatomy of visually elicited simple phobic fear: Additional data and theoretical analysis. *Psychophysiology* 32, 43-48.
- Fredrikson, M., Fischer, H., & Wik, G. (1997). Cerebral Blood Flow During Anxiety Provocation. *Journal of Clinical Psychiatry* 58(suppl.16), 16-21.
- Frijda, N.H. (1988). The laws of emotion. *American Psychologist* 43, 349-358.
- Fulton, J.F. & Ingraham, F.D. (1929). Emotional disturbances following experimental lesions of the base of the brain (prechiasmal). *American Journal of Physiology* 90, 353.
- Garcia, R., Vouimba, R.M., Baudry, M., & Thompson, R.F. (1999). The Amygdala Modulates Prefrontal Cortex Activity Relative to Conditioned Fear. *Nature* 402, 294-296.
- Geller, I., Croy, D. & Ryback, D.S. (1974). Effects of ethanol and sodium phenobarbital on conflict behavior of goldfish. *Pharmacol Biochem Behav*, 2, 545-548.
- Goleman, D. (1997), *L'intelligence Émotionnelle: Comment transformer ses émotions en intelligence*. Paris : Éditions Robert Laffont.
- Gorman, J.M., Liebowitz, M.R., Fyer, A.J. & Stein, J. (1989). A Neuroanatomical Hypothesis for Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry* 146(2), 148-161.
- Gorman, J.M., Kent, J.M., Sullivan, G.M. & Coplan, J.D. (2000). Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *American Journal of Psychiatry* 157(4), 493-505.
- Gray, J.A. (1982). *The Neuropsychology of Anxiety*. Oxford: Clarendon.
- Gray, J.A. (1994). Three Fundamental Emotion Systems. Dans P. Ekman & R.J. Davidson (éds.). *The Nature of Emotion : Fundamental Questions* (pp.243-247), Oxford: Oxford University Press.
- Gray, J.A. & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-hippocampal System*, 2e éd., Oxford: University Press, Oxford.
- Halgren, E., Walter, R.D., Cherlow, D.G., & Crandall, P.H. (1978). Mental Phenomena Evoked by Electrical Stimulation of the Human Hippocampal Formation and Amygdala. *Brain* 101, 83-117.
- Heath, R.G., Monroe, R.R., & Mickle, W.A. (1955). Stimulation of the Amygdaloid Nucleus in a Schizophrenic Patient. *American Journal of Psychiatry* 111, 862-863.

Hess, W.R. (1954). Diencephalon: Autonomic and Extrapyrmidal Functions. New York: Grune & Stratton.

Husain, M. & Kennard, C. (1996). Visual neglect associated with frontal lobe infarction. *Journal of Neurology* 243, 652-657.

Iversen, S., Kupfermann, I., & Kandel, E.R. (2000). Emotional States and Feelings. Dans E.R. Kandel, J.H. Schwartz, & T.M. Jessell (éds). *Principles of Neural Science* (ch.50), 4e édition, New York: McGraw-Hill.

Jackson, D.C., Malmstadt, J.R., Larson, C.L., Davidson, R.J. (2000). Suppression and enhancement of emotional responses to unpleasant pictures. *Psychophysiology* 37, 515-522.

Johanson, A., Gustafson, L., Passant, U., Risberg, J., Smith, G., Warkentin, S., Tucker, D. (1998). Brain Function in Spider Phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* 84, 101-111.

Jones, M.C. (1924). A Laboratory Study of Fear: The Case of Peter. *Pedagogical Seminary* 31, 308-315.

Kandel, E.F. & Schwartz, J.H. (1982). Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 218, 433-443.

Kandel, E.R., Kupfermann, I. & Iversen, S., (2000). Learning and Memory. Dans E.R. Kandel, J.H. Schwartz, & T.M. Jessell (éds). *Principles of Neural Science* (ch.62), 4e édition, New York: McGraw-Hill.

Kaufer, D.I. & Lewis, D.A. (1999). Frontal Lobe Anatomy and Cortical Connectivity. Dans B.L. Miller & J.L. Cummings (éds.) *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders* (pp. 27-44), New York: The Guilford Press.

Kennard, M.A. (1945). Focal autonomic representation in the cortex and its relation to sham rage. *Journal of Neuropathology and experimental Neurology* 4, 295-304.

Kessler, R.C., Mcgonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U. & Kendler, K.S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey, *Archives of General Psychiatry* 51, 8-19.

Kim, J.J. & Fanselow, M.S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* 256, 675-677.

Klüver, H., & Bucy, P.C. (1939). Preliminary Analysis of Functions of the Temporal Lobes in Monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry* 42(6), 979-1000.

- LaBar, K.S., Gitelman, D.R., Parrish, T.B., Kim, Y.H., Nobre, A.C. & Mesulam, M.M. (2001). Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. *Behavioral Neuroscience* 115(2), 493-500.
- Ladouceur, R., Marchand, A. & Boisvert, J-M. (1999). *Les troubles anxieux : Approche Cognitive et Comportementale*. Boucherville : Éditions Gaëtan Morin.
- Lane, R.D., Chua, P.M.-L. & Dolan, R.J. (1999). Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures. *Neuropsychologia* 37, 989-997.
- Lavy, E. van den Hout, M. & Arntz, A. (1993a). Attentional Bias and Facilitated escape: A Pictorial test. *Advances in Behavioral Research and therapy* 15, 279-289.
- Lavy, E. van den Hout, M. & Arntz, A. (1993b). Attentional Bias and Spider Phobia: Conceptual and Clinical Issues. *Behavioral Research and Therapy* 31, 17-24.
- Ledoux, J.E. & Hirst, W. (1986). *Mind and brain, dialogues in cognitive neuroscience*, Cambridge: Cambridge University Press.
- LeDoux, J.E. (1996). *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York: Simon & Schuster.
- LeDoux, J.E. (2000). Introduction. Dans *The New Cognitive Neurosciences*, second edition, (pp. 1065-1066), éd. M.S. Gazzaniga. Cambridge, Mass.: The MIT Press.
- Lennox, W.G. (1931). The Cerebral Circulation. The Effect of Mental Work. *Archives of Neurological Psychiatry* 26, 725-730.
- Luria, A.R. (1966). *Higher Cortical Functions in Man*. New York: Basic Books.
- MacLean, P. (1949). Psychosomatic Disease and the "Visceral Brain": Recent Developments Bearing on the Papez Theory of Emotion. *Psychosomatic Medicine* 11, 338-353.
- MacLean, P. (1952). Some Psychiatric Implications of Physiological Studies on Frontotemporal Portion of Limbic System (Visceral Brain). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 4, 407-418.
- Magee, W.J., Eaton, W.W., Wittchen, H.U., Mcgonagle, K.A. & Kessler, R.C. (1996). Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey, *Archives of General Psychiatry* 53, 159-168.
- Maguire, E.A., Vargha-Khadem, F. & Mishkin, M. (2001). The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain*. 124(Pt 6), 1156-70.

- Mannoni, P. (1982). *La peur*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Marks, I.M. (1987). *Fears, Phobias and Rituals*. Oxford; Oxford University Press.
- Mathews, A. (1990). Why worry ? The cognitive function of anxiety. *Behavioral Research and Therapy* 6, 455-468.
- Mesulam, M.-M. (2000). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, second edition, Oxford: Oxford University Press.
- Miller, M.H. (1976). Dorsolateral frontal lobe lesions and behavior in the macaque: Dissociation of threat and aggression. *Physiological Behaviour* 17, 209-213.
- Mineka, S., Keir, R. & Price, V. (1980). Fear of snakes in wild- and laboratory-reared rhesus monkeys (*Macaca Mulatta*). *Animal Learning Behavior* 8, 653-663.
- Mineka, S. & Keir, R. (1983). The effects of flooding on reducing snake fear in rhesus monkeys: 6-month follow-up and further flooding. *Behavior Research and Therapy* 21, 527-535.
- Mintz M. & Wang-Ninio, Y. (2001). Two-stage theory of conditioning: involvement of the cerebellum and the amygdala. *Brain Research* 897(1-2),150-156.
- Morris, J.S., Frith, C.D., Perrett, D.I., Rowland, D., Young, A.W., Calder, A.J., & Dolan, R.J. (1996). A Differential Neural Response in the Human Amygdala to Fearful and Happy Facial Expressions. *Nature* 383, 812-815.
- Morris, J.S., Friston, K.J., Büchel, C., Frith, C.D., Young, A.W., Calder, A.J., & Dolan, R.J. (1998). A Neuromodulatory Role for the Human Amygdala in Processing Emotional Facial Expressions. *Brain* 121, 47-57.
- Mountz, J.M., Modell, J.G., Wilson, M.W., Curtis, G.C., Lee, M.A., Schmaltz, S., & Kuhl, D.E. (1989). Positron Emission Tomographic Evaluation of Cerebral Blood Flow During State Anxiety in Simple Phobia. *Archives of General Psychiatry* 46, 501-504.
- Mowrer, O.H. (1950). *Learning theory and personality dynamics*, New York: Arnold.
- Nordahl, T.E. Semple, W.E., Gross, M., Mellman, T.A., Stein, M.B., Goyer, P., King, A.C., Uhde, T.W. & Cohen, R.M. (1990). Cerebral Glucose Metabolic Differences in Patients with Panic Disorder. *Neuropsychopharmacology* 3, 261-272.
- Öhman, A., Erixon, G. & Löfberg, I. (1975). Phobias and Preparedness: Phobic Versus Neutral Pictures as Conditioned Stimuli for Human Autonomic Responses. *Journal of Abnormal Psychology* 84(1), 41-45.

Öhman, A. (1986). Face the Beast and Fear the Face: Animal and Social Fears as Prototypes for Evolutionary Analyses of Emotion. *Psychophysiology* 23(2), 123-145.

Öhman, A. (1993). Fear and Anxiety as Emotional Phenomena: Clinical Phenomenology, Evolutionary Perspectives, and Information-Processing Mechanisms. In M. Lewis & J. M. Haviland (Eds.), *Handbook of Emotions*. (pp. 511-536). New York (NY): The Guilford Press.

Öhman, A., & Soares, J.J.F. (1998). Emotional Conditioning to Masked Stimuli: Expectancies for Aversive Outcomes Following Nonrecognized Fear-Relevant Stimuli. *Journal of Experimental Psychology: General* 127(1), 69-82.

Öst, L.-G. & Hugdahl, K. (1981). Acquisition of Phobias and Anxiety Response Patterns in Clinical Patients. *Behaviour Research & Therapy* 19, 439-447.

Öst, L.-G. (1989). One-session treatment for specific phobias. *Behavior Research and Therapy* 27, 1-7.

Ottersen, O.P., & Ben-Ari, Y. (1979). Afferent Connections to the Amygdaloid Complex of the Rat and Cat. I. Projections From the Thalamus. *Journal of Comparative Neurology* 187(2), 401-424.

Panksepp, J. (1971). Aggression Elicited by Electrical Stimulation of the Hypothalamus in Albino Rats. *Physiology and Behavior* 6, 321-329.

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

Papez, J.W. (1937). A Proposed Mechanism of Emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry* 38, 725-743.

Pardo, J.V., Fox, P.T. & Raichle, M.E. (1991). Localization of a Human System for Sustained Attention by Positron Emission Tomography. *Nature* 349, 61-64.

Pellegrino, L. (1968). Amygdaloid Lesions and Behavioral Inhibition in the Rat. *Journal of Comparative physiological and Psychology* 65(3), 483-491.

Perret, E. (1974). The Left Frontal Lobe of Man and the Suppression of Habitual Responses in Verbal Categorical Behaviour. *Neuropsychologia* 12, 323-330.

Phillips, R.G. & LeDoux, J.E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience* 106, 274-285.

Phillips, M.L., Young, A.W., Scott, S.K., Calder, A.J., Andrew, C., Giampietro, V., Williams, S.C.R., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., & Gray, J.A. (1998). Neural

Responses to Facial and Vocal Expressions of Fear and Disgust. *Proc.R.Soc.Lond.B.* 265, 1809-1817.

Posner, M.I. & Raichle, M.E. (1994). Networks of Attention. Dans *Images of Mind* (éds. M.I. Posner & M.E. Raichle), 153-247, New York : Scientific American Library.

Rachman, S. (1968). *Phobias: Their Nature and Control*. Springfield: Thomas.

Rachman, S. (1977). The conditioning theory of fear acquisition : A critical examination, *Behaviour Research and Therapy* 15, 375-387.

Rachman, S. (1999). The Evolution of Cognitive Behavioral Therapy. Dans David M. Clark & Christopher G. Fairburn (eds). *Science and Practice of Cognitive Behavior Therapy* (Ch.1). Oxford: Oxford University Press.

Ranson, S.W. (1934). The hypothalamus : its significance for visceral innervation and emotional expression. *Trans. Coll. Physicians Phila. Ser. 4, 2*, 222-242.

Rauch, S.L., Savage, C.R., Alpert, N.M., Miguel, E.C., Baer, L., Breiter, H.C., Fischman, A.J., Manzo, P.A., Moretti, C. & Jenike, M.A. (1995). A Positron Emission Tomographic Study of Simple Phobic Symptom Provocation. *Archives of General Psychiatry* 52, 20-28.

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.

Reiman, E.M., Raichle, M.E., Butler, F.K., Herscovitch, P. & Robins, E. (1984). A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 310, 683-685.

Reiman, E.M. Raichle, M.E., Robins, E., Butler, F.K., Herscovitch, P., Fox, P. & Perlmutter, J. (1986). The Application of Positron Emission Tomography to the Study of Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry* 143, 469-477.

Rodriguez, G., Cogorno, P., Gris, A., Marengo, S., Mesiti, C., Nobili, F. & Rosadini, G. (1989). *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 9, 410-416.

Schmahmann, J.D. & Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121, 561-579.

Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter, L.R., Martin, K.M. & Phelps, M.E. (1996). Systematic Changes in cerebral Glucose Metabolic Rate After Successful Behavior Modification Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry* 53, 109-113.

Seligman, M.E.P. (1971). Phobias and preparedness. *Behavior Therapy* 2, 307-320.

Shibata, T. & Ioannides, A.A. (2001). Contribution of the human superior parietal lobule to spatial selection process: an MEG study. *Brain Research* 897, 164-168.

Siegel, A., Edinger, H. & Lowenthal, H. (1974). Effects of electrical stimulation of the medial aspects of the prefrontal cortex upon attack behavior in cats. *Brain Research* 66, 467-479.

Siegel, A., Edinger, H. & Koo, A. (1977). Suppression of attack behavior in the cat by the prefrontal cortex: Role of the mediodorsal thalamic nucleus. *Brain research* 127, 185-190.

Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*, Thieme, New York.

Tucker, D.M., Luu, P. & Pribram, K.H. (1995). Social and Emotional Self-Regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 213-239.

Watson, J.B. (1913). Psychology as the Behaviorist Views it. *Psychological Review* 20, 158-177.

Watson, J.B., & Morgan, J.J.B. (1917). Emotional Reactions and Psychological Experimentation. *The American Journal of Psychology* 28(2), 63-174.

Watson, J.B., & Rayner, R. (1920). Conditioned Emotional Reactions. *Journal of Experimental Psychology* 3(1), 1-14.

Weiskrantz, L. (1956). Behavioral Changes Associated with Ablation of the Amygdaloid Complex in Monkeys. *Journal of Comparative physiological and Psychology*, 49, 381-391.

Wessel, I. & Merckelbach, H. (1997). The Impact of Anxiety on Memory for details in Spider Phobics. *Applied in Cognitive Psychology*, 11, 223-231.

Wessel, I. & Merckelbach, H. (1998). Memory for threat-relevant and threat irrelevant cues in spider phobics. *Cognition & Emotion* 12, 93-104.

Wolpe, J. (1958). *Psychotherapy by reciprocal inhibition*, Stanford: Stanford University Press.

Yerkes, R.M. & Dodson, J.D. (1908). The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Journal of Comparative and Neurological Psychiatry* 18, 458-482.