



THÈSE D'UNIVERSITÉ



LES BIAIS ATTENTIONNELS ENVERS LES STIMULI NEGATIFS DANS LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

EMILIE VEERAPA

THÈSE SOUTENUE LE VENDREDI 9 JUIN 2023

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

DISCIPLINE : NEUROSCIENCES

JURY

PROFESSEURE MARION TROUSSELARD	UNIVERSITÉ DE LORRAINE	RAPPORTEURE
PROFESSEURE MANDY ROSSIGNOL	UNIVERSITÉ DE MONS	RAPPORTEURE
PROFESSEUR PHILIPPE BIRMES	UNIVERSITÉ DE TOULOUSE	EXAMINATEUR
PROFESSEUR GUILLAUME VAIVA	UNIVERSITÉ DE LILLE	EXAMINATEUR
DR FABIEN D'HONDT	UNIVERSITÉ DE LILLE	DIRECTEUR

Remerciements

Au Professeur Marion Trousselard

Vous m'avez fait l'honneur d'accompagner ce travail en présidant mon comité de suivi de thèse et aujourd'hui de l'évaluer. Je vous remercie pour votre accompagnement, vos remarques et votre bienveillance. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux professeurs Mandy Rossignol et Philippe Birmes

Vous m'avez fait l'honneur d'évaluer ce travail de thèse. Je vous remercie pour votre accompagnement et vos remarques constructives dans mon comité de suivi de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Guillaume Vaiva

Je vous remercie infiniment pour votre accompagnement et votre confiance, depuis maintenant près de 10 ans. C'est un honneur pour moi d'apprendre et de grandir à vos côtés.

Au Docteur Fabien D'Hondt

Que dire... ton soutien et ton aide ont largement dépassé ce travail de thèse. Pour ton enseignement, ta rigueur scientifique, ton accompagnement au quotidien et ton humour, merci infiniment. Ça y est, tu peux enfin lâcher ta boule noire du motus pour en piocher une autre !!

À tous mes amis et collègues

À mes parents, mes sœurs et mon frère, merci pour votre soutien et votre sens aigu de la famille à toute épreuve. À Rom2, Michat et Nanou, évidemment.

À mamie, pour nos conversations quasi-quotidiennes qui me sauvent souvent (et tout le reste bien sûr) !

À Emma. Ma loulou, je suis vraiment fière de la jeune femme que tu es en train de devenir

À Felix et Paco,

Aux Tiquets, Parrain, Sandrine, Manon, Jérôme, Toto et Cloclo

À Romain, pour tout.

À Alya, mon petit Bilou, mon petit Gak. Je n'ai absolument pas de mots pour décrire ce que je ressens pour toi. Je ne sais pas ce qu'on faisait avant, sans toi. On t'aime.

Résumé :

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est un trouble psychiatrique fréquent qui se manifeste par des reviviscences, des comportements d'évitement, des troubles de la cognition et de l'humeur, ainsi que des troubles de la réactivité, suite à un événement traumatique. Les modèles cognitifs actuellement dominants du TSPT se concentrent sur les dysfonctionnements mnésiques, mais ne parviennent pas à expliquer l'ensemble de la symptomatologie. Malgré les prises en charges recommandées, qui s'appuient sur ces modèles, environ un tiers des patients présentent des symptômes résiduels après ces thérapies. D'autres modèles suggèrent que les biais attentionnels (BA) envers les stimuli émotionnels à valence négative (EVN) jouent un rôle crucial dans l'apparition et le maintien du TSPT.

La tâche la plus couramment utilisée pour évaluer les BA est la *Dot-Probe Task* (DPT), une tâche de détection de cibles. Ces cibles sont précédées par des paires de stimuli comprenant un stimulus neutre et un stimulus EVN présentés de part et d'autre d'un écran. L'analyse des performances à cette tâche est utilisée pour inférer une tendance à allouer davantage de ressources attentionnelles envers les stimuli négatifs ou à les éviter. Les études menées sur le TSPT ont abouti à des résultats contradictoires et les limites méthodologiques liées aux mesures comportementales employées ont été mises en cause. Ainsi, notre travail de thèse avait un triple objectif : (i) développer une nouvelle stratégie méthodologique d'évaluation des BA ; (ii) utiliser cette nouvelle méthodologie pour étudier les BA dans le TSPT ; (iii) analyser la littérature sur l'efficacité des méthodes existantes de traitement des BA dans le TSPT, afin de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur nos résultats expérimentaux.

Pour répondre à notre premier objectif, nous avons mené une étude auprès de 38 participants sains, qui ont réalisé une DPT tandis que nous enregistrions leurs mouvements oculaires. Bien que l'analyse des temps de réponses n'ait pas révélé de BA pour les stimuli EVN, les analyses oculométriques ont notamment indiqué que les participants fixaient leur attention plus longtemps sur les stimuli EVN après les avoir détectés.

Pour répondre à notre second objectif, nous avons utilisé la même stratégie pour comparer un groupe de 23 individus diagnostiqués avec un TSPT, un groupe de 23 individus sains ayant vécu un événement traumatique sans développer de TSPT et un groupe de 23 individus sains n'ayant pas été confrontés à un événement traumatique par le passé. Nos résultats ont montré que le biais initial de maintien de l'attention sur les stimuli EVN était présent dans les trois groupes, mais qu'il était plus important chez les patients avec un TSPT et augmentait avec une exposition prolongée aux stimuli, tandis qu'il disparaissait chez les individus sains, exposés ou non.

Finalement, pour répondre à notre troisième objectif, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur les thérapies dérivées de la DTP ciblant les BA envers les stimuli EVN, et visant à réduire

la symptomatologie psychotraumatique des patients. Cette revue a montré que *l'Attention Control Training* pourrait être plus efficace que *l'Attention Bias Modification* mais plusieurs limites invitent à modérer cette conclusion.

En conclusion, notre travail a permis d'identifier la nature du BA envers les stimuli EVN dans le TSPT, à savoir un maintien prolongé de l'attention envers les stimuli négatifs, grâce à une nouvelle méthode combinant la DPT et l'oculométrie. En guise de perspectives, nous proposons de développer une approche thérapeutique optimisée évaluant et ciblant spécifiquement ce biais pathologique grâce notamment à l'utilisation de l'oculométrie pour améliorer la prise en charge du TSPT.

Abstract :

Post traumatic stress disorder (PTSD) is a common disorder that can manifest as reexperiencing symptoms, avoidance, cognitive and mood disorders, and reactivity disorders following a traumatic event. While the currently dominant cognitive models of PTSD focus on memory dysfunction, they do not fully explain the entire symptomatology. Furthermore, despite recommended treatments based on these models, approximately one-third of patients continue to experience residual symptoms after therapy. Alternative models suggest that attentional biases (AB) towards negatively valence emotional stimuli (NVE) play a crucial role in the development and maintenance of PTSD. The most commonly used task to assess AB is the Dot-Probe Task (DPT), a target detection task where targets are preceded by pairs of stimuli consisting of a neutral stimulus and an NVE stimulus presented on opposite sides of a screen. Performance on this task is used to infer a tendency to allocate more attentional resources towards negative stimuli or to avoid them. However, studies on PTSD have produced contradictory results, and the methodological limitations of the behavioral measures used have been questioned. Therefore, our thesis work had a triple objective: (i) to develop a new methodological strategy for assessing BA; (ii) to use this new methodology to study BA in PTSD; (iii) to analyze the literature on the efficacy of existing methods for treating BA in to propose a new therapeutic strategy, based on our experimental results.

To address our first objective, we conducted a study with 38 healthy participants who performed a DPT while we recorded their eye movements. While response time analysis did not reveal AB for NVE stimuli, eye-tracking analyses indicated that participants fixated their attention longer on NVE stimuli after detecting them. To address our second objective, we used the same strategy to compare a group of 23 individuals diagnosed with PTSD, a group of 23 healthy individuals who had experienced a traumatic event without developing PTSD, and a group of 23 healthy individuals who had not experienced a traumatic event in the past. Our results showed that the initial maintenance bias on NVE was present in

all three groups, but it was greater in patients with PTSD and increased with prolonged exposure to the stimuli, whereas it disappeared in healthy individuals, whether exposed to trauma or not. Finally, to address our third objective, we conducted a systematic review of the literature on DPT-derived therapies targeting AB toward NVE stimuli, with the aim of reducing patients' psychotraumatic symptomatology. This review showed that Attention Control Training may be more effective than Attention Bias Modification, but several limitations require further investigation.

In conclusion, our work has allowed us to identify the nature of the AB towards NVE stimuli in PTSD, specifically a prolonged maintenance of attention towards negative stimuli, thanks to a new method combining DPT and eye tracking. We propose to develop an optimized therapeutic approach that specifically assesses and targets this pathological bias through the use of eye-tracking, with the goal of improving the management of PTSD.

Mots clés : Trouble de stress post-traumatique ; biais attentionnels ; Dot-Probe Task ; oculométrie ; thérapies attentionnelles

Keywords : Post-traumatic stress disorder ; attentional bias ; Dot-Probe Task ; eye tracking ; attentional therapies

Table des matières

Préambule	15
CHAPITRE I	18
Le trouble de stress post-traumatique	18
I. Définition de l'événement traumatique	18
II. Trajectoires post-traumatiques	22
1. Prévalence d'exposition à un événement traumatique et du trouble de stress post-traumatique	22
2. Les trajectoires cliniques post-traumatiques	23
3. Facteurs de risque de survenue du trouble de stress post-traumatique	24
III. Nosographie du trouble de stress post-traumatique	25
1. Critères diagnostiques du trouble de stress post-traumatique dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	25
2. Critique des critères du trouble de stress post-traumatique dans le <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> et comparaison avec ceux de la Classification Internationale des Maladies	27
CHAPITRE II	30
Du trauma au trouble de stress post-traumatique	30
I. Confrontation au trauma, stress et stress dépassé	30
1. Focus sur le stress : le stress physiologique	32
2. Focus sur le stress : le stress dépassé	35
II. Modèle du trouble de stress post-traumatique	37
1. Préambule : mémoire émotionnelle explicite et implicite	37
2. Les modèles basés sur le dysfonctionnement du conditionnement de peur	43
3. Limites actuelles des modèles cognitifs basés sur le conditionnement de peur	48
CHAPITRE III	52

Les biais attentionnels envers les stimuli négatifs dans le trouble de stress post-traumatique	52
I. L'attention.....	52
1. Les premiers modèles attentionnels.....	52
2. Le modèle attentionnel de Posner.....	53
3. Les réseaux attentionnels dorsal et ventral.....	56
II. Les biais attentionnels envers les stimuli négatifs dans le TSPT	61
1. La Dot-Probe Task.....	61
2. Les biais attentionnels dans les troubles anxieux	64
3. Les biais attentionnels dans le trouble de stress post-traumatique	66
CHAPITRE IV.....	71
Résumé de la partie théorique et objectifs du travail de thèse	71
I. Résumé de la partie théorique	71
II. Objectifs du travail de thèse.....	72
CHAPITRE V.....	74
Attentional bias towards negative stimuli in healthy individuals and the effects of trait anxiety	74
I. Abstract.....	75
II. Introduction	76
III. Methods.....	79
1. Participants.....	79
2. Stimuli	80
3. Apparatus.....	80
4. Procedure.....	81
5. Data preparation	81
6. Data analysis.....	82
IV. Results.....	83
1. Characteristics of the stimuli	83
2. Trait anxiety.....	83
3. Eye-tracking data	84

4. Response times.....	87
V. Discussion	88
CHAPITRE VI.....	94
Attentional bias toward negative stimuli in PTSD: An eye-tracking study	94
I. Abstract.....	95
II. Highlights	96
III. Introduction	97
IV. Methods.....	99
1. Participants.....	99
2. Dot-probe task.....	100
3. Apparatus	101
4. Procedure.....	102
5. Data preparation	102
6. Data analysis.....	103
V. Results	104
1. Demographic and psychopathological characteristics	104
2. Experimental data.....	105
3. Complementary analyses	109
VI. Discussion.....	109
CHAPITRE VII.....	114
Comparison between attention bias modification and attention control training for the treatment of PTSD: a systematic review	114
I. Abstract.....	115
II. Highlights	116
III. Introduction	117
IV. Methods.....	118
1. Research question	118
2. Identification and Selection of Studies.....	119

3. Data extraction and synthesis.....	119
V. Results	120
1. Search results	120
2. Characteristics of included studies.	121
3. Main findings.....	123
4. Quality of the studies	125
VI. Discussion.....	126
VII. Conclusion.....	129
CHAPITRE VIII.....	132
Discussion générale.....	132
I. Synthèse des résultats scientifiques	132
1. Synthèse du contexte scientifique et des objectifs.....	132
2. Synthèse de l'article 1	133
3. Synthèse de l'article 2	134
4. Synthèse de l'article 3	135
5. Résumé et éléments de discussion	137
II. Discussion générale des résultats expérimentaux.....	137
1. Discussion sur la méthodologie couplant la Dot-Probe Task couplée à l'oculométrie	137
2. Discussion sur la présence d'un biais attentionnel de type maintien de l'attention sur les stimuli émotionnels négatifs dans le trouble de stress post-traumatique.....	139
3. Vers un modèle cognitif intégrant les processus mnésiques et attentionnels du trouble de stress post-traumatique ?.....	143
III. Perspectives	147
1. Perspectives fondamentales	147
2. Perspectives cliniques : étude BATRAUMA	148
CHAPITRE IX.....	154
Conclusions.....	154
Bibliographie.....	155

Annexes.....	182
I. la Dot-Probe Task	182
1. Figure 1 : Représentation des trois biais attentionnels et de leur pattern d’exploration à la Dot probe task.....	182
2. Figure 2 : Représentation des deux biais attentionnels et de leur pattern d’exploration	183
II. Article 1.....	184
1. Links between trait anxiety and attentional maintenance	184
2. First fixation laterality	184
3. Contrôle des différents paramètres des stimuli présentés dans l'études 1	185
III. Article 2.....	188
IV. Article 3.....	189
1. Attention bias modification:.....	189
2. Attention control training:.....	189
3. Attention bias variability	190
4. Quality of the study	190

Liste des figures / tableaux des parties I et III :

Figure 1 : Trajectoire post-traumatique

Figure 2 : Mécanismes de l'axe du stress

Figure 3 : Structure de peur de M.A

Figure 4 : Modèle cognitif du TSPT selon Chemtob

Figure 5 : Tache d'indiçage avec un signal avertisseur valide périphérique

Figure 6 : Tache d'indiçage avec un signal avertisseur valide central

Figure 7 : Exemple d'un essai congruent à la Dot-Probe Task

Figure 8 : Exemple d'un essai non congruent à la Dot-Probe Task

Figure 9 : Mesure des trois biais attentionnels à la Dot-Probe Task

Figure 10 : Temps de recueil des données oculométriques et comportementales lors de la tache couplant la Dot-Probe Task à l'oculométrie

Figure 11 : Modèle d'Aupperle

Figure 12 : Modèle de Menon

Figure 13 : Modèle du trouble de stress post-traumatique selon Menon

Figure 14 : Mécanismes de l'Attention control Training

Figure 15 : Schéma de l'étude BATRAUMA

Tableau 1 : critères diagnostiques du trouble de stress post-traumatique selon le DSM 5

Tableau 2 : propriétés saillantes des stimuli

Tableau 3 : Résumé des données comportementales à la Dot-Probe Task

Tableau 4 : Biais attentionnels en fonction des données oculométriques ou comportementales

Liste des abréviations des parties I et III :

TSPT : trouble de stress post-traumatique
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
CIM : classification internationale des maladies
CAPS : Clinician-Administered PTSD Scale
PCL : PTSD Checklist
MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview
SCID : Structured Clinical Interview for DSM Disorders
OMS : organisation mondiale de la santé
PTSD : Post traumatic stress disorder
BLA : partie basolatérale de l'amygdale
CeA : partie centromédiale de l'amygdale
mPFC : cortex préfrontal médian
dACC : cortex cingulaire antérieur dorsal
vmPFC : cortex préfrontal ventromédian
CRH : corticotropin releasing hormone
ACTH : adrénocorticotrophine
SC : stimulus conditionné
SNeu : stimulus neutre
SI : stimulus inconditionné
RI : réponse inconditionnée
RC : réponse conditionnée
BOLD : blood-oxygen-level dependent
IPS : sillon intrapariétal
FEF : Frontal eye fields
EVN : émotionnel à valence négative
dlPFC : cortex préfrontal dorsolatéral
BA : biais attentionnel
DPT : Dot-Probe Task
TR : temps de réponse motrice
ABM : Attentionnal Bias Modification
ACT : Attention control training
STAI : State-Trait-Anxiety Inventory
SN : réseau de saillance
CEN : réseau exécutif
DMN : réseau de conscience par défaut

"Shall we begin?"

Daenerys Targaryen

Préambule

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT), qui touche entre 0.3% et 6.1% (Kessler et al. 2017) de la population générale mondiale, se caractérise par la survenue, après un évènement traumatique, de symptômes quotidiens invalidants tels que des reviviscences, des conduites d'évitement, des troubles de la cognition et de l'humeur ainsi que des troubles de la réactivité (American Psychiatric Association 2013b; OMS 2022). Bien que ce trouble soit décrit dès l'*Illiade* d'Homère en 900 av J.C, il n'a été officiellement reconnu et nommé qu'en 1888 par Oppenheim. Témoin d'accidents de chemin de fer, ce dernier a émis l'hypothèse qu'un choc émotionnel engendrerait des changements organiques, eux-mêmes entraînant des symptômes psychiques qu'il a nommés "névroses traumatiques" (Holdorff 2011). Ces observations ont été consolidées lors des deux guerres mondiales, avec notamment "l'obusite" (Myers 1940), puis avec les soldats revenant de la guerre du Vietnam (Marmar et al. 2015). En parallèle de ces observations chez les militaires, Burgess et Holstrom (1974) ont décrit le "*syndrome du traumatisme de viol*" (*Rape trauma syndrom*) faisant remarquer la similarité des reviviscences entre les femmes victimes et les anciens combattants, tandis que Kempes (1978) a mis en lumière les mêmes symptômes chez les enfants battus.

Dès lors, de nombreuses interrogations ont été soulevées quant à cette maladie qui engendre "*étonnamment des blessures psychiques majeures contrastant avec les blessures physiques qui peuvent être mineures*" (Charcot, 1889). Différemment nommé au fil du temps avant d'être appelé TSPT, ce trouble a connu divers critères diagnostiques à travers les évolutions du Manuel Diagnostique et Statistiques des Troubles Mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), à l'image de l'évolution des connaissances théoriques à son sujet.

Encore aujourd'hui, de nombreux travaux s'efforcent d'éclaircir les mécanismes de survenue et la prise en charge de ce trouble, qui a été le premier à être reconnu d'ordre psychogène. En effet, bien que de nombreux travaux valident des modèles cognitifs d'ordre mnésique (Ehlers and Clark 2000; Davidson and Foa 1991; VanElzakker et al. 2014), l'ensemble de la symptomatologie psychotraumatique peine à être expliqué par ces derniers. De plus, près d'un tiers des patients montrent des symptômes résiduels après des thérapies s'appuyant sur ces modèles mnésiques (Larsen, Fleming, and Resick 2019; Schnurr and Lunney 2019).

Ce travail de thèse s'inscrit humblement dans la lignée de ces réflexions. Parmi les hypothèses cognitives sur le TSPT, certaines ont récemment suggéré qu'un dysfonctionnement attentionnel pourrait être à l'origine de l'apparition et du maintien du trouble (Block and Liberzon 2016). Plus précisément, le TSPT

pourrait être associé à un biais attentionnel (BA) envers les stimuli négatifs de l'environnement. Néanmoins, la littérature actuelle ne s'accorde pas clairement sur la nature précise de ce biais. Les études initiales utilisant la *Dot-Probe Task* (DPT), qui mesure l'hypervigilance ou l'évitement des stimuli négatifs via des données comportementales, ont produit des résultats contradictoires en ce qui concerne le BA spécifique au TSPT (Block and Liberzon 2016). Certaines études ont signalé une hypervigilance, d'autres un évitement, d'autres une alternance entre hypervigilance et évitement, et enfin d'autres n'ont trouvé aucun BA. Préciser la nature du BA dans le TSPT permettrait de développer des thérapies attentionnelles efficaces dans la réduction des symptômes psychotraumatiques. En raison des limites méthodologiques importantes de la DPT et afin de mieux évaluer le BA spécifique au TSPT (Waechter et al. 2014; Weierich et al. 2008), nous avons souhaité développer une nouvelle méthode d'évaluation des BA, combinant la DPT à l'oculométrie, pour l'appliquer à l'étude du TSPT et enfin proposer une prise en charge du BA, s'appuyant sur la littérature existante quant aux approches thérapeutiques ciblant les BA (Bar-Haim 2010; Badura-Brack et al. 2015) et nos résultats expérimentaux.

Afin de répondre à ces objectifs, ce travail de thèse se divise en 3 volets. Le premier volet est consacré aux connaissances théoriques sur le TSPT, les BA et leurs outils de mesures. Le deuxième volet est dédié aux travaux réalisés au cours de cette thèse qui ont eu pour objectifs (i) de tester un nouvel outil de mesure des BA, (ii) de l'appliquer à l'étude du BA dans le TSPT, et (iii) de réaliser une revue de la littérature sur les thérapies attentionnelles existantes dans le TSPT. Le troisième volet propose une discussion générale des résultats de la thèse puis, en guise de perspective, un nouveau protocole de prise en charge du BA dans le TSPT.

Premier volet : contexte scientifique

Seuls ceux qui les ont éprouvées peuvent concevoir les séductions de la science.

Mary Shelley

Artiste, biographe, dramaturge, écrivaine, essayiste, romancière (1797 - 1851)

CHAPITRE I

Le trouble de stress post-traumatique

M. A. est un militaire de 35 ans, souffrant d'un TSPT sévère depuis 5 ans. Lors d'une opération extérieure, il a été victime d'un attentat à la bombe (un attentat kamikaze au cours duquel un homme portait une ceinture explosive). Son compagnon d'arme est décédé sur le coup. Aujourd'hui, M.A. a des flashbacks quotidiens et des cauchemars traumatiques toutes les nuits. D'ailleurs, il n'ose plus s'endormir avant le lever du soleil : "je le revois mourir toutes les nuits, comme si j'y étais de nouveau. J'entends le bruit, je sens l'odeur du sang et du métal, mon corps se fige, mon cœur s'emballe... Et je vois son corps". Sa thymie est effondrée, avec une culpabilité importante : "je suis un moins que rien, je n'ai pas su aider mon copain. Je n'ai rien fait d'autre qu'hurler de peur, sans même voir s'il fallait lui prodiguer les premiers secours... il est mort sous mes yeux". Les conséquences sont très importantes et invalidantes, M.A. ne sort plus de chez lui : "je n'arrive même pas à aller chercher mes enfants à l'école". Il dit regarder en permanence la télévision "pour ne pas y penser". Il sursaute au moindre bruit et explique faire cinq fois le tour de sa maison le soir "pour être sûr que tout soit bien fermé".

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est un trouble psychique fréquent, survenant après un événement traumatique. Il est constitué de quatre syndromes (American Psychiatric Association 2013b) : les reviviscences, l'évitement, les troubles de la cognition et de l'humeur et les troubles de la réactivité. Dans ce premier chapitre, nous allons définir (i) ce qu'est un événement traumatique, (ii) les trajectoires cliniques post-traumatiques possibles, et enfin (iii) discuter les critères diagnostiques actuels du TSPT selon les classifications internationales existantes.

I. Définition de l'événement traumatique

La définition de l'événement traumatique fait l'objet de vifs débats depuis son entrée dans les classifications il y a une cinquantaine d'années. L'exposition à un événement traumatique est considérée comme cruciale pour diagnostiquer un TSPT et son interprétation a donc, de fait, des répercussions importantes tant sur le plan clinique que dans le domaine de la recherche fondamentale. En effet, un diagnostic précis est essentiel pour mener des études fiables, notamment car l'absence d'homogénéité des groupes peut mettre à mal les données. En retour, la recherche fait évoluer les théories et la

pratique clinique. L'événement traumatique (appelé par certains "*gatekeeper criterion*" (Davidson and Foa 1991; Friedman et al. 2011; Hyland et al. 2021)) occupe ainsi une place centrale dans la définition du TSPT au sein du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* et de la Classification Internationale des Maladies (CIM) (voir encadré 1 pour les présentations des classifications internationales DSM et CIM).

Encadré 1 : les classifications internationales des troubles mentaux

Afin de garantir une uniformité des diagnostics des troubles mentaux à travers le monde, deux classifications sont classiquement utilisées : la Classification Internationale des Maladies (CIM), éditée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), publié par l'American Psychiatric Association. Bien que les deux classifications aient des objectifs différents, elles sont toutes deux élaborées par des comités d'experts pour refléter l'état actuel des connaissances scientifiques sur les troubles psychiatriques. La CIM est un système épidémiologique créé en 1946 dans le but de faciliter la recherche et la gestion sanitaire des maladies en fournissant un code alphanumérique pour le stockage des données, notamment les causes de décès. À l'époque, seule une liste limitée des troubles psychiatriques était rendue disponible. En réponse à cela, l'American Psychiatric Association a créé le DSM en 1952 pour offrir aux psychiatres un outil pratique et homogène afin de diagnostiquer les troubles mentaux et faciliter leurs prises en charges, notamment médicamenteuses.

Au fil du temps, ces classifications ont subi plusieurs révisions, contribuant à réduire les discordances entre les diagnostics de chaque classification. Aujourd'hui, la CIM en est à sa 11^{ème} édition (CIM 11), et le DSM à sa 5^{ème} édition (DSM 5).

Dans cette thèse, les deux classifications seront utilisées pour présenter la définition du TSPT et son évolution nosographique. Néanmoins, dans le cadre des travaux de recherche, seul le DSM 5 sera utilisé, notamment car la littérature scientifique s'appuie essentiellement sur deux échelles issues du DSM pour évaluer le TSPT : la Clinician-Administered PTSD Scale (F. W. Weathers et al. 2018) (CAPS, gold standard de l'hétéro-questionnaire) et la PTSD Checklist (F. Weathers et al., n.d.) (PCL, gold standard de l'auto-questionnaire).

La notion d'événement traumatique, appelé critère A du TSPT dans le DSM, est apparue pour la première fois dans sa troisième édition (Association 1980). Dans cette dernière, ce critère est défini comme un "facteur de stress reconnaissable qui évoquerait des symptômes importants de détresse chez presque tout le monde". En d'autres termes, il s'agit d'une expérience humaine inhabituelle et psychologiquement traumatique, capable d'engendrer des signes de détresse (excluant de fait un divorce, une maladie ou encore un deuil). Cette première définition a rapidement été critiquée : en plus d'être peu précise comme le soulignent Davidson et Foa (1991)(Davidson and Foa 1991), Herman (1992) argumente qu'un TSPT ne survient pas simplement parce que l'événement est "rare", mais parce qu'il "submerge les capacités d'adaptation d'un individu" (F. W. Weathers and Keane 2007). La version révisée du DSM-III (DSM-III-R)(American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Work Group to Revise DSM-III., n.d.) affine alors le critère A en précisant que l'événement traumatique devait être "une menace sérieuse pour sa vie ou son intégrité physique ; une menace ou un préjudice grave à ses enfants, son conjoint ou d'autres parents et amis proches ; une destruction soudaine de sa maison ou de sa communauté ; ou le fait de voir une autre personne qui a récemment été ou est en train d'être grièvement blessée ou tuée à la suite d'un accident ou d'une violence physique". Avec l'idée que les événements doivent "submerger les capacités d'adaptation d'un individu", la notion de menace

de mort ou d'atteinte à son intégrité physique, ainsi que la possibilité d'être témoin indirect d'un tel événement, définissent alors le critère A. Cependant, les critiques persistent, soulignant qu'une définition trop objective d'un événement traumatique ne peut répondre à l'hétérogénéité du vécu traumatique et du caractère potentiellement menaçant d'un événement (Davidson and Foa 1991). Le DSM-IV répond alors à ces remarques en imposant la présence de deux sous critères (Breslau and Kessler 2001). Le critère A1 caractérise le type de l'exposition (directe ou indirecte) ainsi que la nature de l'événement : "le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou à des événements durant lesquels des individus ont pu trouver la mort ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de blessures graves ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée". Le critère A2, lui, introduit la notion de vécu émotionnel : "la réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur". Ainsi, un événement est potentiellement traumatique en fonction de ses caractéristiques (critère A1) et le devient s'il est vécu comme tel (critère A2). Le critère A, censé être restrictif, a cependant eu tendance à surestimer la prévalence d'événements traumatiques. En effet, une étude comparant la prévalence de ces événements tels que définis par le DSM-III-R et le DSM-IV, sur un échantillon de 2181 individus, a révélé une augmentation de 22% d'individus "traumatisés" (Breslau and Kessler 2001), et jusqu'à près de 60% lorsque le critère A2 n'était pas pris en compte. De plus, il a été argumenté que ce critère A2 n'était pas représentatif de la clinique psychotraumatique dans le sens où la réponse péritraumatique est souvent plus hétérogène qu'une "peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur" (Friedman 2013; McNally 2009). Le DSM 5 (American Psychiatric Association 2013b) supprime alors le vécu émotionnel du critère A2 et propose une définition basée sur les caractéristiques de l'événement traumatique. Il s'agit maintenant "d'une confrontation à la mort ou une menace de mort, d'une blessure grave ou des violences sexuelles en étant directement exposé, témoin direct, en apprenant qu'un membre de la famille a été exposé à l'événement traumatisant, ou en étant exposé de manière répétée ou extrême à des détails horribles d'un événement traumatisant". Ainsi, quatre types d'expositions sont explicités : l'avoir vécu directement, y avoir été témoin, avoir appris qu'un proche a été victime ou avoir été exposé de manière répétée ou extrême à des détails horribles d'un événement traumatisant. Cette nouvelle définition rend le critère cette fois ci réellement plus restrictif que son prédécesseur (une étude a notamment constaté que 25% des personnes diagnostiquées pour un TSPT selon le DSM-IV ne répondaient plus aux critères du DSM 5 (Kilpatrick et al. 2013)).

Cependant, la définition actuelle du critère A ne fait toujours pas consensus. Il est alors proposé de considérer le "stress perçu" d'un "événement vécu comme stressant", plutôt que de s'appuyer sur une définition stricte de ce qui pourrait relever d'un événement traumatique. Cette suggestion est soutenue par de nombreuses études au sein desquelles un TSPT a été diagnostiqué dans des échantillons après

des événements non-traumatiques (i.e. ne répondant pas au critère A décrit par le DSM 5), tels que des individus apprenant souffrir d'un cancer ORL (Zhang et al. 2021), des individus ayant vécu le confinement lié à la pandémie du SARS-COV 2 (Yuan et al. 2021; Wathelet et al. 2021) ou ayant subi des problèmes socio-financiers induit par cette pandémie (Ikizer et al. 2021; Wathelet et al. 2021), voire encore des individus ayant subi un événement mineur mais où un lien entre le stress perçu et les symptômes d'un TSPT a été objectivé (Gori et al. 2023). De même, une méta-analyse datant de 2016 a montré que les symptômes du TSPT n'étaient que légèrement plus fréquents à la suite d'événements définis comme traumatiques par rapport à ceux non traumatiques selon le DSM-IV, et que cette différence disparaissait lorsque l'on se référait au DSM 5 (Larsen and Pacella 2016). Face à cette littérature disqualifiant la définition actuelle du critère A, une option envisagée est de le supprimer. Cependant, le comité travaillant sur les critères du TSPT au sein du DSM 5 soutient que bien que les symptômes psychotraumatiques peuvent se développer à la suite d'un événement non traumatique, ce dernier doit rester le critère garantissant le diagnostic, "les symptômes d'intrusion et d'évitement sont incompréhensibles sans exposition préalable à un événement traumatique" selon eux (Friedman et al. 2011).

Contrairement au DSM 5, la CIM 11 prend position en proposant au clinicien de se concentrer sur la présence des symptômes plutôt que sur la présence ou non de l'événement traumatique, afin de se concentrer sur les soins adéquats (Stein et al. 2014). Dans ce sens, l'événement traumatique est peu spécifique dans chacune de ses définitions. Parce que le TSPT n'a été introduit qu'en 1982 dans sa 10^{ème} édition, la CIM n'en propose donc, de fait, que deux définitions : celle de la CIM 10 et celle de la CIM 11. Selon la CIM 10, le TSPT est une réponse à "une situation ou à un événement stressant (de courte ou de longue durée), exceptionnellement menaçant ou catastrophique et qui provoquerait des symptômes évidents de détresse chez la plupart des individus". Dans la 11^{ème} édition, l'événement traumatique est acté comme "une exposition à un événement ou à une série d'événements extrêmement menaçants ou terrifiants", bien moins précis que la définition du DSM 5.

Le débat sur la définition de l'événement traumatique est donc un sujet de discordance intense au sein de la communauté scientifique, comme en témoigne une abondante littérature sur le sujet (Breslau and Kessler 2001; F. W. Weathers and Keane 2007; McNally et al. 2004; McNally 2009). Certains plaident en faveur d'une restriction du critère A, comme cela a été fait dans la définition du DSM 5 par rapport à celle du DSM-IV. D'autres, au contraire, appellent à son élargissement, voire à sa suppression (Zelazny and Simms 2015; F. W. Weathers and Keane 2007). Il serait souhaitable d'avoir un critère A avec une sensibilité élevée, minimisant ainsi les faux négatifs, mais sans exclure pour autant les personnes souffrant d'un TSPT. Les critères diagnostiques restants, reflétant les symptômes psychotraumatiques, permettraient alors d'exclure les individus qui ne souffrent pas de TSPT. Sans aucun doute, la définition

de l'événement traumatique évoluera encore au fil des prochaines éditions de ces deux classifications internationales. Dans le prochain chapitre, nous allons voir les conséquences cliniques possibles après un événement traumatique, avec la prévalence de ces trajectoires et les facteurs de risque de survenue d'un TSPT.

II. Trajectoires post-traumatiques

1. Prévalence d'exposition à un événement traumatique et du trouble de stress post-traumatique

L'épidémiologie du traumatisme psychique porte sur la prévalence de deux faits : celle des événements potentiellement traumatiques et celle du TSPT. Il est important de noter que ces chiffres varient fortement en raison de la méthodologie hétérogène des études. Certaines études s'appuient sur les critères du DSM (et donc de ses différents diagnostics au fil des éditions) ou sur les critères de la CIM, tandis que d'autres études recherchent seulement des syndromes subcliniques. Les outils de mesures sont également disparates, allant des questionnaires spécifiques au TSPT (notamment les autoquestionnaires tels que la *PTSD Checklist* (F. Weathers et al., n.d.) -PCL- ou les hétéro-questionnaires tels que la *Clinician-Administered PTSD Scale* (F. W. Weathers et al. 2018) -CAPS-), aux hétéro-questionnaires non spécifiques au TSPT, tels que le *Mini International Neuropsychiatric Interview* (Lecrubier et al. 1992) (MINI) ou la *Structured Clinical Interview for DSM Disorders* (Columbia University Department of Psychiatry n.d.) (SCID). De même, les conditions d'évaluation des symptômes psychotraumatiques et de la présence d'un événement traumatique varient d'une étude à l'autre (en entretien, par téléphone ou en ligne). Certaines études évaluent les événements traumatiques d'après une liste prédéfinie d'événements, tandis que d'autres invitent les individus à les nommer spontanément. Finalement, la population étudiée peut également varier considérablement, avec des études menées auprès de populations en zone de guerre, de militaires, de civils, de population carcérale, de femmes ou d'hommes uniquement, ainsi que des enfants et/ou des adolescents. Ainsi, la prévalence du traumatisme psychique et/ou du TSPT varie fortement au sein de la littérature, en fonction des objectifs des études, de la population étudiée ou encore de l'échelle utilisée.

Sur la base de ces spécificités, la prévalence mondiale de l'événement traumatique a été évaluée par la *World Mental Health Survey* de l'OMS (Kessler et al. 2017) dans 24 pays (n= 68,894) : elle serait de 70,4% au cours d'une vie, avec une exposition moyenne de 3,2 traumatismes par habitant. Les traumatismes les plus courants étaient ceux survenus à un être cher dont les répondants ont été témoins (35,7 %), des accidents (34,3 %), le décès inattendu d'un être cher (31,4 %), de la violence physique (22,9 %), de

la violence sexuelle (14,0 %), des traumatismes liés à la guerre (13,1 %) et des "autres" traumatismes (8,4 %). L'exposition allait de 29% en Roumanie à 83% au Pérou. Une autre étude (Koenen et al. 2017) issue de la *World Mental Health Survey* et analysant cette fois-ci des données de 26 enquêtes (n= 71 083) a évalué que la prévalence d'un TSPT vie entière était de 3,9 % dans l'échantillon total, allant de 0,3% en Chine à 8,8% en Nouvelle Zélande. Cette étude a mesuré un taux de 72,2% d'événement traumatique et une prévalence de TSPT vie entière à 3,9% dans la population française. Ces chiffres indiquent que l'exposition à un événement traumatique n'implique pas systématiquement l'apparition d'un TSPT.

2. Les trajectoires cliniques post-traumatiques

La majorité des personnes exposées à un événement traumatique ne développe pas de TSPT. Les trajectoires de réponse à un événement traumatique ne sont pas linéaires et sont caractérisées par une variabilité dans l'apparition (ou non) de symptômes, ainsi que leur sévérité, leur chronicisation ou leur guérison. Certains auteurs évoquent même une possible trajectoire de "croissance post-traumatique" (voir encadré 2) (Gradus 2013; Galatzer-Levy et al. 2018; Bonanno 2004; Tedeschi and Calhoun 1996; 2009; Tedeschi et al. 2015).

Encadré 2 : la croissance post-traumatique

La notion de croissance post-traumatique est un concept relativement récent selon lequel des conséquences positives peuvent résulter d'un événement traumatique. Selon Tedeschi et Calhoun (Tedeschi et al. 2015; Tedeschi and Calhoun 1996; 2009), cette croissance post-traumatique pourrait se produire par le biais d'une restructuration cognitive en trois étapes : la quête de compréhension, avec des ruminations permanentes ; une phase de gestion, où les ruminations sont de moins en moins coûteuses émotionnellement ; et une phase de signification, avec une transformation des ruminations en "réflexion", ce qui permet une reconstruction psychique via l'intégration de l'événement traumatique dans l'histoire de vie de la personne.

Cependant, la croissance post-traumatique reste un concept difficile à évaluer. Une méta-analyse menée par Wu et al. en 2019 (Wu et al. 2019) a inclus 26 études et 10181 individus qui avaient été exposés à différents types d'événements traumatiques tels que des agressions physiques ou sexuelles, un infarctus, des maladies graves, etc... Cette étude a évalué la prévalence de la croissance post-traumatique. Les résultats ont montré que 52,6% [IC95% : 48,7-56,5] des victimes présentaient un niveau modéré ou élevé de croissance post-traumatique, mais avec une forte hétérogénéité entre les études ($I^2 = 92,3\%$, $p < 0,001$). Cette hétérogénéité était due en partie à la diversité des définitions et des outils utilisés pour mesurer le phénomène de croissance post-traumatique. Dans ce contexte, il est important de manier avec précaution ce concept et de prendre en compte les limites actuelles de sa compréhension et de son évaluation.

Outre l'apparition d'un TSPT qui peut être défini quand les symptômes apparaissent 30 jours après un événement traumatique (sinon il s'agit d'un stress aigu), Bonanno et al. (Bonanno 2004; Bonanno and Diminich 2013) ont identifié quatre types de trajectoires possibles à la suite d'un événement traumatique : (i) la résilience, qui correspond à une santé mentale et physique stable, similaire à celle avant l'événement, (ii) la récupération, qui implique une détresse prolongée avec l'apparition d'un TSPT, mais dont les symptômes finissent par décroître, (iii) l'apparition retardée du TSPT, qui se caractérise

par l'apparition des symptômes après un délai important (généralement 6 mois après l'événement traumatique selon le DSM 5 (American Psychiatric Association 2013b)), et (iv) le TSPT chronique (le maintien dans le temps du TSPT) (figure 1).

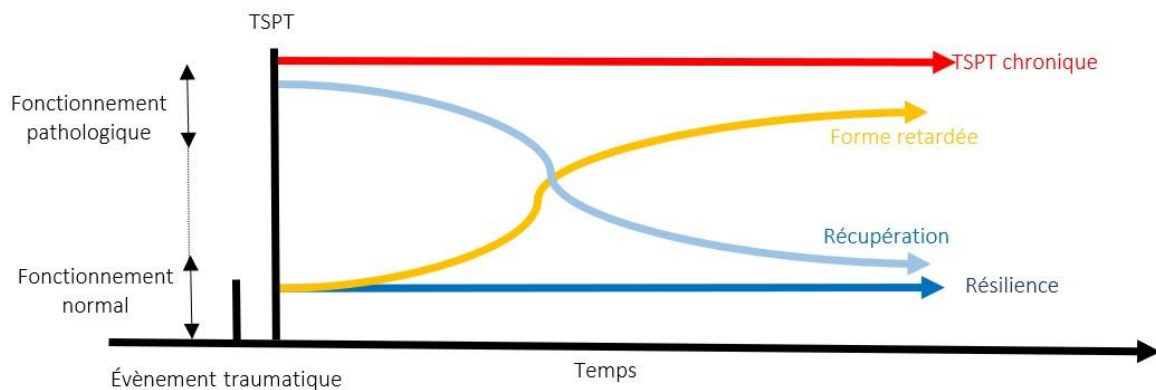


Figure 1 : Trajectoires prospectives et longitudinales de réponses observées face à un événement traumatique potentiel. Adaptée de Bonanno et al 2004.(Bonanno 2004)

Ces différents modèles ont été examinés dans une revue menée par Galatzer-Levy et al. (Galatzer-Levy et al. 2018) à partir d'études longitudinales ou prospectives. Les résultats ont montré que la trajectoire de résilience était la réponse la plus fréquente dans la population étudiée (65,7 % [0,616, 0,698]), suivie de la récupération (20,8 % [0,162, 0,258]), puis de la chronicité (10,6 %, [0,086, 0,127]) et enfin de l'apparition retardée du TSPT (8,9 % [0,053, 0,133]). Cette revue incluait des événements traumatiques ainsi que des événements non traumatiques, tels que le deuil. Ces données mettent en lumière l'importance d'identifier les facteurs de risque de survenue du trouble, puisque sur l'ensemble des personnes vivant un événement traumatique, moins de 5% développeront un TSPT (Kessler et al. 2017).

3. Facteurs de risque de survenue du trouble de stress post-traumatique

Les facteurs de risque de développer un TSPT sont multiples et peuvent être classés en 3 sous-groupes (Galea et al. n.d.) : pré-traumatiques, péri-traumatiques et post-traumatiques. Les facteurs de risque pré-traumatiques classiquement identifiés incluent le sexe féminin, les troubles psychiatriques passés et/ou actuels, ainsi qu'un bas niveau socio-économique. Les caractéristiques de l'événement traumatique, comme le fait qu'il ait été causé par un tiers (Liu et al. 2017) ou qu'il soit accompagné d'une dissociation péri-traumatique (Hansen et al. 2017) (encadré 4, chapitre II) sont des facteurs de

risque largement reconnus. Enfin, la présence de séquelles physiques ainsi qu'un faible soutien social, familial et/ou professionnel peuvent également contribuer au développement d'un TSPT. Bromet et al (Bromet et al. 2017) ont analysé les données de 18 études (n = 438) issues des *World Mental Health Surveys*, et ont identifiés trois facteurs de risques principaux : la psychopathologie antérieure, la gravité de la catastrophe (notamment si elle est causée par un tiers) et la présence de traumatismes antérieurs. Ces résultats renforcent certaines suggestions (North and Pfefferbaum 2013) proposant d'inclure un dépistage de ces facteurs de risque chez les survivants de catastrophes. En effet, étant donné que la survenue d'un TSPT après un événement traumatique n'est pas systématique et que l'accès aux soins n'est pas toujours optimal à travers le monde (y compris chez les militaires, particulièrement à risque de développer un TSPT, où seulement la moitié de ceux souffrant de TSPT reçoivent les soins adéquats dans les 6 mois (Hoge et al. 2014)), il est important d'identifier au mieux ces individus à risque, au décours immédiat de l'événement traumatique, afin de leur expliquer la possibilité de survenue du trouble et les prises en charges existantes.

Maintenant que nous avons vu les trajectoires post-traumatiques possibles après un événement traumatique, leur prévalence ainsi que les facteurs de risque de survenue d'un TSPT, définissons, à travers les critères diagnostiques du DSM et de la CIM, le trouble psychotraumatique.

III. Nosographie du trouble de stress post-traumatique

1. Critères diagnostiques du trouble de stress post-traumatique dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Dans le DSM 5, le TSPT est caractérisé par l'apparition de quatre syndromes (critères B, C, D et E)(American Psychiatric Association 2013b), après exposition au critère A. Il s'agit : B) du syndrome de répétition, avec une détresse physique et psychique, à travers des flashbacks ou des cauchemars ; C) des conduites d'évitement concernant les rappels internes ou externes reliés à l'événement (personnes, lieux, objets, émotions, pensées...) ; D) des troubles de la cognition (croyances erronées sur soi ou sur le monde) et de l'humeur (perte d'intérêt pour les loisirs et difficulté à ressentir des émotions positives) ; E) des troubles de la réactivité neurovégétative, tels une irritabilité, des sursauts, et une hypervigilance. Ces 5 critères (A à E) doivent être présents depuis plus d'un mois (critère F), afin de différencier le TSPT d'un état de stress aigu. Ces critères doivent avoir un impact fonctionnel sur le plan social et professionnel (critère G) et ne doivent pas être dû aux effets d'une substance ou dû à une autre affection (critère H). Ainsi, l'ensemble des huit critères doivent être présents pour diagnostiquer un TSPT selon les critères du DSM 5 (tableau 1).

A	Confrontation à la mort ou une menace de mort, d'une blessure grave ou des violences sexuelles en étant directement exposé, témoin direct, en apprenant qu'un membre de la famille a été exposé à l'événement traumatisant, ou en étant exposé de manière répétée ou extrême à des détails horribles d'un événement traumatisant	<i>Attentat kamikaze à la bombe, au cours duquel un homme portait une ceinture explosive et où son compagnon d'arme est décédé.</i>
B	1) Souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants de l'événement 2) Rêves récurrents dont le contenu ou les émotions sont liés à l'événement et qui provoquent un sentiment de détresse. 3) Réactions dissociatives (p. ex. rappels d'images, flashbacks) au cours desquelles la personne se sent ou agit comme si l'événement traumatisant se reproduisait. 4) Sentiment intense ou prolongé de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatisant 5) Réactions physiologiques marquées lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect de l'événement traumatisant	<i>"Je le revois mourir toutes les nuits, comme si j'y étais de nouveau. J'entends le bruit, je sens l'odeur du sang et du métal, mon corps se fige, mon cœur s'emballe... Et je vois son corps": ensemble des symptômes</i>
C	1) Évitement ou tentative d'évitement des souvenirs, pensées ou sentiments relatifs à l'événement traumatisant ou qui y sont étroitement associés, et qui provoquent un sentiment de détresse ; 2) Évitement ou tentative d'évitement des rappels externes (personnes, endroits, conversations, activités, objets, situations) qui ramènent à l'esprit des souvenirs, pensées ou sentiments pénibles relatifs à l'événement traumatisant ou qui y sont étroitement associés, et qui provoquent un sentiment de détresse.	<i>Dit regarder en permanence la télévision "pour ne pas y penser": Évitement des pensées</i>
D	1) Incapacité de se souvenir d'éléments importants de l'événement traumatique (en raison d'une amnésie dissociative) ; 2) Croyances ou attentes négatives, persistantes et exagérées à propos de soi-même, d'autrui ou du monde ; 3) Idées déformées persistantes concernant la cause ou les conséquences de l'événement traumatisant qui poussent la personne à se blâmer ou à blâmer autrui ; 4) État émotionnel négatif persistant (p. ex. peur, horreur, colère, culpabilité, ou honte) ; 5) Réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités ; 6) Sentiments de détachement ou de devenir étranger par rapport aux autres ; 7) Incapacité persistante de ressentir des émotions positives	<i>"Je suis un moins que rien, je n'ai pas su aider mon copain. Je n'ai rien fait d'autre qu'hurler de peur, il est mort sous mes yeux": croyances négatives sur lui-même et culpabilité</i>
E	1) Irritabilité et accès de colère qui s'expriment typiquement sous forme d'agression verbale ou physique envers des personnes ou des objets ; 2) Comportement irréfléchi ou autodestructeur ; 3) Hypervigilance ; 4) Réaction de sursaut exagéré ; 5) Problèmes de concentration ; 6) Troubles du sommeil	<i>Sursaute au moindre bruit et explique faire cinq fois le tour de sa maison le soir "pour être sûr que tout soit bien fermé": sursaut et hypervigilance</i>
F	Durée supérieure à 1 mois	<i>Depuis 5 ans</i>
G	Souffrance cliniquement significative ou une incapacité importante dans les dimensions sociale, professionnelle, ou toute autre dimension importante du fonctionnement.	<i>"Je n'arrive même pas à aller chercher mes enfants à l'école": retentissement social</i>
H	La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection.	

Tableau 1 : critères diagnostiques du trouble de stress post-traumatique, selon le DSM 5, illustrés de la clinique de M.A.

Il convient de préciser que, lors de la 5^{ème} édition du DSM, un sous-type dissociatif a été ajouté aux critères diagnostiques. En plus des symptômes psychotraumatiques, ce sous-type inclut également des symptômes persistants ou récurrents tels que la dépersonnalisation (expériences persistantes ou récurrentes où l'on se sent détaché de soi, comme si l'on était un observateur extérieur de ses processus mentaux ou de son corps) et la déréalisation (expériences persistantes ou récurrentes d'un sentiment d'irréalité de l'environnement). Il est important de noter que l'utilisation de ce sous-type n'est appropriée que si les symptômes dissociatifs ne peuvent pas être attribués aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, une intoxication alcoolique) ou à une autre condition médicale (par exemple, des crises épileptiques partielles).

Enfin, le DSM 5 mentionne également une forme de TSPT avec "expression retardée". Cette caractéristique est utilisée lorsque tous les critères diagnostiques ne sont remplis que 6 mois après l'événement traumatique, bien que l'apparition et l'expression de certains symptômes puissent être immédiates.

2. Critique des critères du trouble de stress post-traumatique dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* et comparaison avec ceux de la Classification Internationale des Maladies

La notion du TSPT est apparu dès le DSM-I, mais le trouble est nommé comme tel à partir du DSM-III, avec une évolution constante de ses critères (encadré 3). Cette évolution illustre la difficulté à stabiliser la nosographie. Depuis son introduction dans le DSM-III, la fiabilité des critères est régulièrement remise en question, comme le soulignent Brewin et al (Brewin et al. 2017). Tout d'abord, en raison de ces changements successifs, il est possible aujourd'hui de diagnostiquer un TSPT avec plus d'un demi-million de combinaisons de symptômes possibles (Galatzer-Levy and Bryant, n.d.). Deuxièmement, les critères actuels manquent de spécificité pour le TSPT car les symptômes tels que les troubles du sommeil, les troubles de la concentration et l'irritabilité sont également présents dans d'autres troubles (comme le trouble anxieux généralisé (Joseph R Bardeen and Fergus 2018; American Psychiatric Association 2013a)) ; de même, les cognitions négatives, la culpabilité, la perte d'intérêt pour les activités ou ses proches ou encore l'émoussement des affects, en plus des trois précédents symptômes communs avec le trouble anxieux généralisé, sont aussi retrouvés dans la dépression (American Psychiatric Association 2013a). Ce manque de distinction peut entraîner une confusion entre un TSPT seul et un TSPT avec des comorbidités comme un trouble anxieux ou une dépression, ce qui peut entraver l'efficacité des prises en charges (Ballenger et al. 2004; Spinhoven et al. 2014; Barbano et al. 2019).

Encadré 3 : évolution des critères diagnostiques psychotraumatiques au sein du DSM

Le DSM-I ne mentionne pas explicitement le TSPT, mais propose le diagnostic de "Gross Stress Reaction" pour les personnes qui réagissent au stress induit par des situations, comme des combats ou des situations de catastrophes civiles. Ce diagnostic reprend les critères diagnostiques de la "névrose de guerre" (Chidiac and Crocq 2010) décrite par Fenichel, qui comprend des "symptômes de répétitions", "des complications psychonévrotiques" et un "blocage des fonctions du moi" (Fenichel 1953). Le "Post Vietnam Syndrome", bien qu'il ne soit pas inclus dans le DSM-II, décrit aussi une pathologie traumatique avec des reviviscences, des cauchemars, un état d'alerte, une impression de séparation d'autrui, de l'agressivité et des changements de personnalité chez les soldats (Shatan 1974).

Le DSM-III (Association 1980) est la première édition à nommer le trouble "Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD en anglais)", et clarifie les critères diagnostiques qui sont proposés depuis le DSM-I (American Psychiatric Association. Work Group to DSM-I. n.d.). Il y a maintenant quatre critères principaux : A) avoir subi un événement qui provoquerait de la détresse chez quiconque, B) des reviviscences intrusives de cet événement, C) de l'émoussement psychique avec restriction des affects et D) un ensemble disparate de symptômes tels que l'état d'alerte, les conduites d'évitement, les troubles du sommeil, la culpabilité du survivant et les troubles de la mémoire et de la concentration. Deux avancées sont majeures dans le DSM-III. Premièrement, avec le critère A, le TSPT ne concerne plus uniquement les individus avec une personnalité "fragile". Deuxièmement, le TSPT peut résulter de toute situation stressante, et non simplement d'une situation de combat ou d'une catastrophe civile. Le DSM III-R ajoute le critère E (symptôme qui dure au moins 1 mois) ainsi que la possibilité de qualifier le trouble de "différé" s'il se manifeste plus de 6 mois après l'événement. Les DSM-IV et IV-R (Association n.d.) modifient le critère A pour que le TSPT puisse être donné à un témoin d'un traumatisme et non uniquement à une victime. Le critère B reste le syndrome de répétition, le critère C devient les conduites d'évitements/émoussements et le critère D définit le trouble de l'hyperactivité neurovégétative en regroupant différents symptômes déjà identifiés auparavant (trouble du sommeil, trouble de la concentration, irritabilité, sursaut et hypervigilance). Ces éditions ajoutent aussi la présence d'une détresse cliniquement significative. Dans le DSM 5 (American Psychiatric Association 2013a), les trois groupes de symptômes sont répartis en quatre groupes, trois nouveaux symptômes sont ajoutés et un sous-type dissociatif est inclus pour la première fois.

La CIM 11, quant à elle, propose une simplification du diagnostic du TSPT afin d'être plus spécifique, restrictif et cliniquement subtil face aux éventuelles comorbidités anxieuses ou dépressives. Selon cette classification, le TSPT est un trouble qui se développe à la suite d'une exposition à un événement ou une série d'événements extrêmement menaçants ou horribles, et se caractérise par trois types de symptômes distincts : 1) les reviviscences de l'événement ou des événements traumatisants sous la forme de souvenirs intrusifs, de flashbacks ou de cauchemars, accompagnées généralement d'émotions fortes ou accablantes telles que la peur ou l'horreur; 2) l'évitement des pensées et des souvenirs de l'événement ou des événements, ainsi que des situations, activités ou personnes qui rappellent l'événement ou les événements ; et 3) des perceptions persistantes de menace actuelle accrue, par exemple par une hypervigilance ou une réaction accrue à des stimuli imprévus. Ces symptômes doivent persister pendant au moins plusieurs semaines et entraîner des troubles importants dans plusieurs domaines de la vie d'un individu (OMS 2022). La CIM 11 introduit, pour la première fois, le TSPT complexe qui comprend six groupes de symptômes, dont trois sont partagés avec le TSPT (reviviscence, évitement et sentiment de menace) et trois groupes supplémentaires liés au "Disturbance Self Organisation" (Cloitre et al. 2013) que sont la dysrégulation émotionnelle, le trouble de l'identité et le trouble des relations interpersonnelles. Cette onzième édition de la CIM apporte donc des modifications substantielles par rapport au DSM 5, notamment une focalisation sur les symptômes

pathognomoniques du traumatisme (reviviscences, évitements et hyperactivation neurovégétative), une disparition des symptômes existants dans les troubles anxieux ou la dépression, et une définition du TSPT complexe, permettant ainsi une recherche plus fiable sur cette sous particularité psychotraumatique.

Plusieurs études ont comparé la prévalence du TSPT en fonction des critères DSM 5 et ceux de la CIM 11. Dans l'ensemble, les critères du DSM 5 semblent conduire à une prévalence plus élevée du TSPT que ceux de la CIM 11, validant ainsi l'approche restrictive de la CIM. Par exemple, une étude menée par O'Donnell et al. (O'Donnell et al. 2014) sur un échantillon de 510 personnes blessées a montré que la prévalence du TSPT selon le DSM 5 n'était pas significativement différente de celle du DSM-IV (6,7 % contre 5,9 %, $z = 0,53$, $p = 0,59$). En revanche, la prévalence selon la CIM 11 était significativement inférieure à celle de la CIM-10 (3,3 % contre 9,0 %, $z = -3,8$, $p < 0,001$) et la prévalence actuelle du TSPT était significativement plus élevée pour le DSM 5 que pour la CIM 11 (6,7 % contre 3,3 %, $z = 2,5$, $p = 0,01$). L'utilisation de la CIM 11 a également montré des taux de comorbidité plus faibles avec la dépression. Hyland et al. (Hyland et al. 2016) ont également évalué la prévalence du TSPT selon les critères DSM 5 et ceux de la CIM 11 chez 434 adultes victimes d'abus sexuels dans l'enfance. Les résultats ont montré que le DSM 5 diagnostiquait une proportion significativement plus élevée de personnes atteintes de TSPT (60,0%) que la CIM 11 (49,1%), avec comme facteur discriminant le critère relatif aux reviviscences, qui est plus restrictif pour la CIM 11. Enfin, une étude menée par Hansen et al. (Hansen et al. 2015) sur sept échantillons de traumatismes différents ($N = 3\,746$), a montré que les taux de diagnostic du TSPT étaient significativement inférieurs selon les critères de la CIM 11 par rapport à ceux du DSM 5 (pour l'ensemble de l'échantillon : 30.4% pour le DSM 5 contre 22.6% pour la CIM 11, $z = 8.88$, $p < 0.001$).

Il paraît crucial de continuer à œuvrer à la convergence des critères diagnostiques du DSM et de la CIM, afin de limiter les situations où l'une des deux nomenclatures permet d'identifier un TSPT alors que l'autre ne le permet pas. En effet, cette divergence ne concerne pas seulement la question de l'accès aux soins centrés sur le psychotraumatisme pour les patients qui pourraient souffrir d'un TSPT non diagnostiqué, mais elle soulève également le risque de "sur-psychiatisation" d'une population "traumatisée" (Hansen et al. 2022). De plus, cette différence met en péril le cadre nosographique nécessaire à la production d'une littérature de qualité, qui doit reposer sur une méthodologie fiable et robuste, en passant inévitablement par un cadre de diagnostic précis et juste (Hansen et al. 2022).

CHAPITRE II

Du trauma au trouble de stress post-traumatique

Maintenant que les définitions de l'événement traumatique et du TSPT ont été précisées, explorons comment un tel événement peut engendrer le trouble. Pour cela, il convient de définir d'abord le stress physiologique, puis le stress dépassé, avant d'aborder les modèles neurocognitifs du TSPT.

I. Confrontation au trauma, stress et stress dépassé

Afin de comprendre la genèse du psychotraumatisme et ses possibles conséquences sur le psychisme humain, il est essentiel de comprendre le concept de "trauma" et la biologie du stress.

Les termes "trauma", traumatisme psychique ou encore événement traumatique sont souvent utilisés par les cliniciens qui travaillent avec des personnes souffrant de psychotraumatisme pour décrire l'événement de vie qui peut engendrer un TSPT. Étymologiquement, le mot "traumatisme" vient du grec *trauma* qui signifie blessure. Par conséquent, la notion de traumatisme psychique (ou "trauma") est empruntée à la pathologie chirurgicale, avec l'idée que *"la transmission d'un choc psychique exercé par un agent psychologique extérieur sur le psychisme provoque des perturbations psychopathologiques, que ces dernières soient transitoires ou définitives"* (Chidiac and Crocq 2010).

Avant l'avènement des neurosciences, Freud utilise une métaphore simple dans son essai *"Au-delà du principe du plaisir"* en 1920 (Freud 1920) pour représenter le "trauma" sur le psychisme. Selon lui, le psychisme est l'équivalent d'une *"vésicule vivante"*, protégée par une couche superficielle appelée *"pare-excitation"*. Lorsqu'un individu est confronté à un danger extérieur, il renforce son *"pare-excitation"* en mobilisant son énergie psychique. Cependant, lorsqu'un événement dangereux survient soudainement, et que le sujet n'a pas l'opportunité de mobiliser son énergie psychique pour renforcer son *"pare-excitation"*, le "trauma" fait alors irruption dans le psychisme en y laissant des blessures. Bien que cette théorie ne soit pas étayée scientifiquement, elle illustre la genèse de la réflexion concernant la clinique face à un événement traumatique, ainsi que ses potentielles séquelles : *"il se forme ainsi une formidable contre-charge, au prix de l'appauvrissement de tous les autres systèmes psychiques et, par conséquent, au prix d'un arrêt ou d'une diminution de toutes les autres fonctions psychiques"*. La notion de "trauma" désigne donc le moment précis faisant effraction dans le fonctionnement psychique d'une personne. Cet événement peut laisser une "cicatrice cognitive, comportementale et émotionnelle".

Cette idée est renforcée par les avancées des neurosciences et la compréhension des mécanismes neurobiologiques du stress, décrivant l'effet dévastateur que peut avoir un traumatisme sur l'individu.

Le terme "*stress*" a été introduit pour la première fois en psychiatrie par Grinker et Spiegel, deux psychiatres militaires américains, dans leur ouvrage *Men under stress* publié en 1945 (Grinker and Spiegel 2005). Ils l'ont utilisé pour qualifier l'état psychologique des soldats au combat qui développaient des troubles mentaux chroniques, avec la peur comme substrat émotionnel. Ce terme, anglais, provient de la métallurgie et décrit le comportement d'un métal soumis à des forces de pression, d'étirement ou de torsion. En ingénierie, on peut "stresser" un métal jusqu'à ce qu'il se brise comme du verre). Bien que cela rappelle la "*vésicule vivante malmenée*" de Freud lors d'un "trauma", Grinker et Spiegel ont utilisé le terme "stress" de manière délibérée pour souligner l'aspect biophysique du corps face à un événement traumatique qui engendre une réaction de peur, écartant ainsi les conceptions freudiennes.

Hans Selye, un physiologiste hongrois, a ensuite décrit, en 1950, la réaction physiologique de l'organisme face à une agression ou à une menace (Selye 1976). Ces travaux ont été reproduits par la suite et ont défini le stress comme "*une réaction biologique, physiologique et psychologique d'alarme, de mobilisation et de défense de l'individu à une agression, une menace ou une situation inopinée de peur^a*". Le stress est donc une réaction normale, utile et indispensable à la survie et est considérée comme "adapté", c'est-à-dire qu'il comporte un mécanisme évolutionniste (le terme "adapté" aura ainsi ce sens dans le reste de ce manuscrit) (Chidiac and Crocq 2010). Cette définition permet de rompre avec l'approche psychanalytique et de considérer le stress comme un phénomène complexe.

Cependant, il a été rapidement constaté que le stress, lorsqu'il est intense, peut dépasser les capacités d'adaptation d'une personne et devenir pathologique, entraînant un TSPT (Chidiac and Crocq 2010). Un "trauma" étant alors capable de provoquer un stress dépassé, les termes "trauma" et "stress" ont donc été associés pour désigner le trouble mental qui survient après un traumatisme psychique. De même (et il en sera ainsi dans la suite de ce travail de thèse), en clinique, le terme "trauma" est équivalent à "traumatisme psychique" ou "événement traumatique" et désigne le moment précis dans une vie qui peut entraîner un TSPT en raison de la réaction psycho-cognitivo-neurobiologique qu'il déclenche.

Afin de mieux appréhender les mécanismes sous-jacents au TSPT, la neurobiologie du stress normal puis du stress dépassé vont être abordés dans le chapitre suivant.

^a Le stress étant défini comme une réaction complexe qui peut survenir en étant associée à une émotion de "peur", le stress et la peur seront considérés comme des états identiques dans ce travail de thèse (car intimement liés dans la genèse du TSPT)

1. Focus sur le stress : le stress physiologique

a. Le circuit neuronal du stress

Lorsqu'un individu est confronté à un stressor, tel qu'un stimulus^b menaçant, une réaction psychobiologique se déclenche et permet à cet individu de s'adapter aux contraintes environnementales. Le rôle central de l'amygdale dans le décodage des stimuli menaçants et la réponse physiologique qui en découle, est aujourd'hui largement admis (Phelps and LeDoux 2005; A. S. Fox et al. 2015; Amano et al. 2011). Située dans la partie rostrale du lobe temporal, la partie basolatérale de l'amygdale (BLA^c) est directement connectée à différentes structures du cortex qui lui envoient des informations sensorielles issues de l'environnement. Du BLA, ces informations sont transmises, via les connexions internes du complexe amygdalien (et notamment des neurones inhibiteurs GABAergiques (Amano et al. 2011; J. LeDoux 2007)) à la partie centromédiale de l'amygdale (CeA). Cette dernière active à son tour, via ses projections neuronales au niveau de l'hypothalamus et du locus coeruleus, les voies adrénergiques et corticotropes pour une réponse de type "*fight*" or "*flight*" nécessaires face à un stressor (ces réponses physiologiques et comportementales seront décrites dans le paragraphe suivant).

Des études animales (Venkataraman and Dias 2023; Phelps and LeDoux 2005) ont montré que le BLA reçoit les informations sensorielles de l'environnement par deux voies distinctes. La première est la voie thalamo-amygdalienne, rapide mais "grossière", qui relie le BLA directement au thalamus sensoriel. Cette voie permet une réaction physiologique et comportementale avant même que l'intégration perceptuelle complète du stimulus ne soit effectuée. Ce traitement de l'information est donc rapide, automatique et inconscient, ce qui pourrait expliquer les résultats des études d'imagerie cérébrale observant une activation de l'amygdale en réponse à des photographies de visages menaçants, présentées de manière infraliminale (Whalen et al. 1998; Vuilleumier et al. 2001). La deuxième voie est dite thalamo-cortico-amygdalienne. Il s'agit d'une voie plus lente mais qui permet une représentation complète et précise du stimulus grâce au cortex sensoriel. Dans cette voie, différents niveaux de traitements successifs sont réalisés, allant du cortex sensoriel primaire pour le traitement des différentes modalités sensorielles de l'information, au cortex associatif unimodal pour fournir une représentation de l'objet à l'amygdale, jusqu'au cortex associatif multimodal pour une conceptualisation complète du stimulus, également transmise à l'amygdale (Ledoux 2000; J. E. LeDoux 1994).

^b Un stimulus est une modification de l'environnement extérieur, qui peut provoquer une réaction sensorielle, physique ou psychologique. Lorsqu'il est dit "menaçant", une réaction de peur/stress peut se déclencher

^c Toutes les abréviations des régions cérébrales sont présentées en anglais dans le manuscrit, pour une meilleure fluidité avec la littérature scientifique anglaise

L'amygdale peut donc être directement activée par des caractéristiques ou des fragments de stimuli via la voie thalamo-amygdalienne, avant que la voie thalamo-cortico-amygdalienne finisse sa représentation complète du stimulus. Cela peut entraîner une activation inappropriée des réponses physiologiques de stress, comme l'illustre Ledoux (J. E. Ledoux 1994), lorsqu'il évoque l'exemple d'une marche dans les bois où la courbure d'un mince bâton sur le sol peut activer l'amygdale comme si un serpent avait été détecté.

Pour résumer (Ledoux 2000; J. LeDoux 2007; J. LeDoux 1994; Phelps and LeDoux 2005), si un stimulus est perçu comme menaçant par le BLA, le CeA est activé, ce qui conduit à la mise en place de réponses du système endocrinien et du système nerveux végétatif. Par le biais du locus coeruleus, le CeA active la production immédiate de catécholamines par le système nerveux sympathique et les glandes surrénales : il s'agit de la voie thalamo-amygdalienne. En parallèle, la voie thalamo-cortico-amygdalienne analyse le stimulus de manière plus approfondie. Si le caractère menaçant du stimulus est confirmé, les réponses initiées par la voie rapide se poursuivent. Dans le cas contraire, elles s'estompent. Reprenons l'exemple du promeneur dans le bois, tel que décrit par Ledoux (1994), qui perçoit l'image floue d'un bâton qui pourrait s'avérer être un serpent. L'activation de l'amygdale par la voie rapide déclenche des réactions physiologiques préparant l'individu à agir rapidement (par exemple, pour fuir). En parallèle, la représentation plus fine et détaillée de l'objet par la voie thalamo-cortico-amygdalienne permet de déterminer s'il s'agit réellement d'un serpent. Si c'est le cas, le cortex cérébral renforce la fonction amygdalienne, et les manifestations corporelles sont maintenues, entraînant ainsi la réaction de fuite. En revanche, si le cortex visuel décrypte l'image d'un bâton, la réaction s'estompe. Cela est possible grâce au cortex préfrontal médian (mPFC) et à l'hippocampe, qui inhibent la fonction amygdalienne. En effet, selon les études animales et humaines, les réactions de peur sont régulées par le mPFC qui communique de manière bidirectionnelle avec le BLA et le CeA (Phelps and LeDoux 2005; Salzman and Fusi 2010; Venkataraman and Dias 2023; McGarry and Carter 2016). Plus précisément, certaines régions neuronales spécifiques du mPFC, tels que le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) et le cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC), sont recrutées pour différencier les stimuli dangereux des stimuli sûrs. En présence d'un stimulus dangereux, le CeA active les réponses physiologiques de stress via le dACC, tandis qu'en présence d'un stimulus non menaçant, le BLA inhibe de manière indirecte le CeA via le vmPFC. Le mPFC est informé de la valeur affective du stimulus par le BLA (Leppla et al. 2022) et régule son activité, ainsi que celle du CeA, en fonction de cette information. En parallèle, de cette modulation de l'activité de l'amygdale par le mPFC, l'hippocampe effectue une analyse contextuelle du stimulus : ce dernier recherche des similitudes avec des situations antérieures pour décider, en concertation avec le mPFC, si la réaction biophysique et comportementale de stress doit être poursuivie ou non.

(Venkataraman and Dias 2023). Cette coordination entre différentes régions cérébrales permet ainsi une réponse adaptative et proportionnelle face à des situations potentiellement menaçantes.

b. La réaction biophysique et comportementale du stress

La réponse de stress (dont les cascades biologiques citées dans le paragraphe précédent) a pour objectif d'initier une réponse biophysique comportementale. Cette réponse se fait via deux voies (toutes deux activées par le CeA) : une "voie courte" et une "voie longue".

La voie courte fait intervenir le tronc cérébral et en particulier la formation réticulée ainsi que le locus coeruleus, qui est essentiel pour le maintien de la vigilance (Aston-Jones et al. 1994). Cette voie est responsable de l'activation du système nerveux sympathique, ce qui entraîne la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons sympathiques et de l'adrénaline par la médullosurrénale. Cette réaction permet de mobiliser rapidement les ressources nécessaires pour combattre ou fuir, telles que l'augmentation de la fréquence et du rythme cardiaque, la dilatation des pupilles et des bronches, la libération du glucose par le foie, etc. Cependant, l'action de la voie courte s'estompe rapidement, en quelques minutes. Si la réaction comportementale est toujours nécessaire, une deuxième voie plus lente intervient alors, mais produit une réponse plus durable.

En effet, l'activation de l'hypothalamus par l'amygdale entraîne la production de deux hormones, la *corticotropin releasing hormone* (CRH) et la vasopressine, qui stimulent la libération de l'adrénocorticotrophine (ACTH) par l'hypophyse. Cette hormone agit sur la corticosurrénale qui libèrent des glucocorticoïdes (le cortisol), qui permettent une mobilisation des ressources énergétiques à plus long terme, bien qu'encadrée dans la durée. L'élévation du taux de glucocorticoïdes freine l'activité de cet axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par rétrocontrôle négatif, ce qui évite une consommation excessive d'énergie sur le long terme et permet un retour à l'équilibre physiologique.

En résumé, lorsqu'un individu détecte une menace dans l'environnement, une série de réponses biophysiques comportementales rapides sont déclenchées grâce à l'activation de l'axe du stress. Cette cascade biologique est essentielle pour permettre à l'individu de faire face à la situation stressante. En cas de stress prolongé, l'axe du stress permet également de mobiliser des ressources à plus long terme, toujours dans un souci d'adaptation face à l'événement. Une synthèse de ces réponses est illustrée dans la figure 2. Néanmoins, que se passe-t-il lors d'un événement potentiellement traumatique ? Dans le prochain paragraphe, nous aborderons le concept de "stress dépassé".

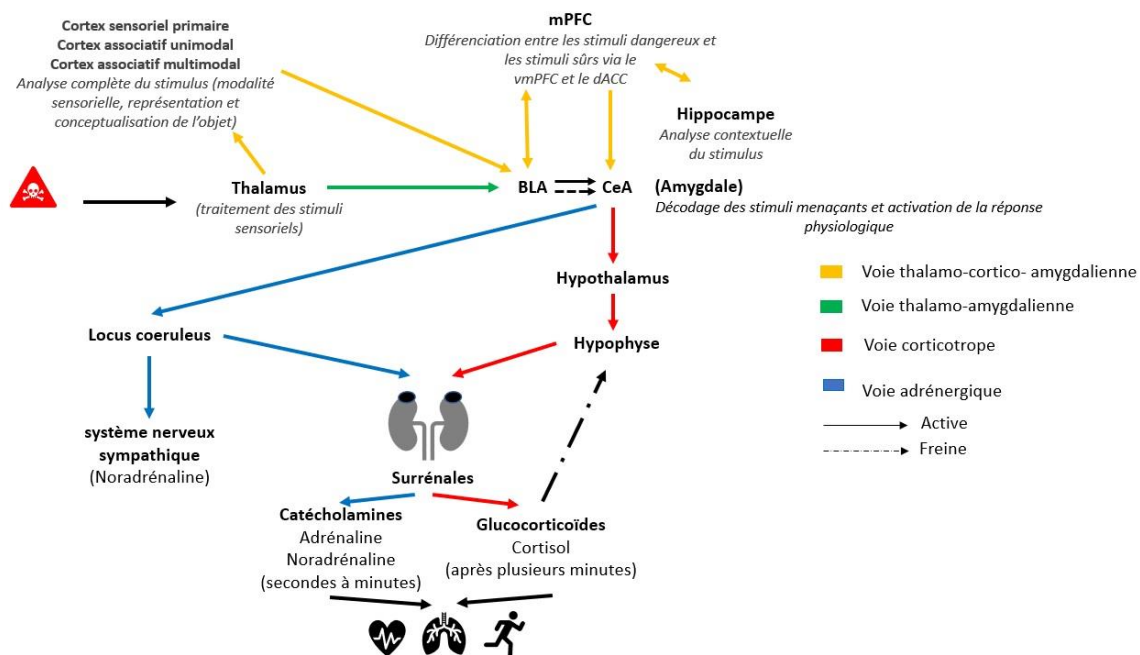


Figure 2 : illustration des structures cérébrales et des mécanismes impliqués dans l'axe du stress et sa régulation. BLA : amygdale baso-latérale ; CeA : amygdale centromédiale ; mPFC : cortex préfrontal médial ; vmPFC : cortex préfrontal ventromédian ; dACC : cortex cingulaire antérieur dorsal

2. Focus sur le stress : le stress dépassé

Comme nous venons de le voir, la réaction de stress face à un événement stressant (comme un stimulus menaçant par exemple) est considérée comme une réponse adaptée, permettant à l'individu d'affronter les contraintes environnementales. Toutefois, cette réponse peut devenir pathologique lorsque le stress est prolongé ou trop intense, dépassant ainsi les ressources de l'individu (McEwen 2007).

Dans les cas d'un stress intense, notamment lors d'un événement traumatique, l'activation de l'amygdale peut être telle que la réponse émotionnelle devient inadaptée. On parle alors de "stress dépassé". Dans cette situation, l'hyperexcitabilité des neurones du BLA (McEwen 2007; Kielbinski et al. 2022) représente un risque majeur pour l'organisme, que ce soit sur le plan cardiovasculaire puisque la surproduction d'adrénaline entraîne un risque d'ischémie myocardique, ou sur le plan neurologique, la surproduction de cortisol entraînant des atrophies neuronales et dendritiques localisées au niveau de l'hippocampe. Ces atteintes peuvent s'accompagner de crises comitiales, de perte de connaissance et d'amnésie lacunaire (Louville and Salmona 2013). De même, il peut y avoir un raccourcissement des dendrites dans le mPFC et une croissance neuronale au niveau de l'amygdale (McEwen 2006), démontrant un bouleversement neurobiologique intense et délétère pour l'organisme (Moisan and Le Moal 2012).

Le stress dépassé se manifeste alors comme une réponse de survie pour protéger l'individu en "isolant" l'amygdale des autres fonctions neurobiologiques, afin de prévenir les éventuelles complications. Cette disjonction de l'axe du stress peut provoquer 4 types de réactions, que nous illustrerons par des exemples cliniques :

- (i) La sidération, qui peut empêcher l'individu de comprendre, de penser, de s'exprimer, de décider, ou d'initier un mouvement. Par exemple, les victimes de viol peuvent se retrouver incapable de réagir face à leur agresseur,
- (ii) L'agitation, réaction inverse à la sidération, se manifeste par des gesticulations, des cris, et des propos incohérents. Par exemple, une personne, soignante de formation, présente lors de l'attentat de Nice en 2016 a expliqué n'avoir *"rien fait d'autre qu'hurler de peur pendant près d'une heure"* plutôt que de prodiguer des premiers secours comme elle aurait souhaité faire,
- (iii) La fuite panique se manifeste sous la forme d'une réaction impulsive qui pousse l'individu à courir sans autre but que de se soustraire à la situation, se heurtant aux obstacles, bousculant autrui, et ne s'arrêtant que par épuisement. Cette réaction explique notamment les mouvements de foule, où certains peuvent mourir piétinés par d'autres,
- (iv) Enfin, lors d'une réaction automatique où l'individu agit comme un automate : ses gestes sont répétitifs, inutiles ou dérisoires, et peu adaptés à la situation. Par exemple, une personne ayant découvert sa fille pendue a expliqué avoir d'abord rangé l'appartement et fait la vaisselle avant d'appeler les secours.

Ces quatre réactions mettent en lumière une réelle disjonction entre les processus cognitifs menés par l'hippocampe et le mPFC, et les réactions émotionnelles engendrées par l'amygdale. Cette réponse de survie peut durer de quelques minutes à plusieurs heures et peut s'accompagner d'une dissociation péri-traumatique, où des impressions de déréalisation, de dépersonnalisation, de décorporation, de distorsion temporo-spatiale, d'anesthésie émotionnelle ou encore d'amnésie partielle ou totale des faits sont possibles (Chidiac and Crocq 2010) (encadré 4 pour la définition des termes).

Encadré 4 : la dissociation

La dissociation est un phénomène hétérogène, transdiagnostique et défini comme une perte d'intégration dans les fonctions essentielles telles que la mémoire, la conscience, la perception, le contrôle moteur ou l'identité (American Psychiatric Association 2013a). Cela va du simple symptôme isolé (dont les plus fréquents sont la déréalisation et la dépersonnalisation) à un trouble psychiatrique identifié (le trouble dissociatif de l'identité).

Les symptômes dissociatifs isolés ont été signalés dans un large nombre de troubles psychiatriques (dont principalement le trouble de la personnalité borderline et le TSPT (Knefel et al. 2016; Scalabrini et al. 2017)) mais ont aussi été identifiés au décours immédiat d'un événement traumatique : on parle alors de dissociation péri-traumatique. Les victimes peuvent à ce moment-là ressentir une déréalisation (sens altéré de la réalité ou impression d'être dans un rêve), une dépersonnalisation (irréalité, étrangeté vis-à-vis de soi ou de son identité), une décorporation (altération de la perception de son corps), une distorsion temporo-spatiale (perception altérée du passage du temps), une anesthésie émotionnelle (déconnexion avec ses émotions ou sensation d'indifférence et d'insensibilité avec un sentiment de détachement) ou encore une amnésie partielle ou totale (incapacité à se souvenir d'une ou de plusieurs parties de l'événement).

Lors d'un événement traumatique, les connexions entre le BLA et le CeA d'une part, et l'hippocampe et le mPFC d'autre part, subissent un réaménagement brutal. Ce phénomène explique les séquelles psychiques durables observées chez certains individus après un événement traumatique (VanElzaker et al. 2014; Venkataraman and Dias 2023). Bien que le rôle premier d'une réponse de stress dépassé, et d'une dissociation péri-traumatique, soit de garantir notre survie, il est fréquent que les états de stress intense soient pourvoyeurs de troubles psychiques post-traumatiques comme le TSPT (Chidiac and Crocq 2010).

II. Modèle du trouble de stress post-traumatique

1. Préambule : mémoire émotionnelle explicite et implicite

Nous avons tous expérimenté personnellement l'influence considérable des émotions (encadré 5) sur notre mémoire. Par exemple, nous pouvons facilement nous rappeler de notre premier baiser, tout comme nous pouvons nous souvenir de ce que nous faisons le 11 septembre 2001. De nombreux travaux se sont intéressés ces dernières décennies aux mécanismes qui confèrent un statut privilégié aux événements "émotionnels" dans notre mémoire.

Encadré 5 : qu'est-ce qu'une émotion ?

Le débat sur la nature des émotions est toujours très intense aujourd'hui. Les émotions sont des ensembles complexes et variés de réponses subjectives physiologiques et comportementales (Damasio 2000). En d'autres termes, elles sont à la fois mentales, somatiques et associées à une réaction comportementale (Salzman and Fusi 2010). Les théories concernant les émotions de base ou primaires avancent que des émotions fondamentales telles que la peur, la joie ou la colère, sont générées par des régions cérébrales ou des réseaux neuronaux spécifiques, selon un mécanisme issu de l'évolution. L'hypothèse la plus populaire est celle du rôle critique de l'amygdale dans l'émotion de peur, mais d'autres hypothèses existent, telles que l'insula comme substrat cérébral du dégoût, le cortex orbitofrontal pour la colère ou encore le cortex cingulaire antérieur pour la tristesse (Lindquist et al. 2012). Certaines théories considèrent également que les émotions plus complexes résultent de la combinaison d'émotions de base. Par exemple, le mépris serait une combinaison de la colère et du dégoût. Cette approche classique s'oppose à celle des théories de l'émotion construite, qui avancent notamment l'absence de preuves formelles quant à l'existence de circuits cérébraux spécifiques à chaque émotion (Lindquist et al. 2012). L'idée centrale de ces théories est que les émotions, tout comme les autres états mentaux, résultent de l'interaction complexe de réseaux cérébraux associés à des fonctions psychologiques de base, qui varient fortement en fonction de multiples facteurs cognitifs, physiologiques, et culturels. Parmi les réseaux considérés, les théories de l'émotion construite accordent une importance particulière à un ensemble de régions qui seraient impliquées dans les représentations mentales des sensations corporelles, appelées affects, tels que l'amygdale, l'insula, le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur, le thalamus, l'hypothalamus, le noyau du lit de la strie terminale, et les structures basales du cerveau antérieur. Les affects associés à ce réseau peuvent être caractérisés selon deux dimensions : la valence (niveau de plaisir/déplaisir) et l'arousal (niveau d'activation physiologique). Ainsi, l'expérience d'une émotion comme la peur résulterait d'un état affectif caractérisé par un niveau d'arousal élevé et une valence négative, considéré par l'individu selon sa perception de l'environnement, son expérience passée, son langage, ses normes sociales, etc. Bien qu'il n'y ait pas encore de consensus sur la manière dont le cerveau crée les émotions, de nombreuses études menées au cours des vingt dernières années ont largement contribué à l'identification des mécanismes sous-jacents à la détection de stimuli chargés affectivement et aux réponses induites par ces stimuli.

Dans ce chapitre, nous aborderons les effets du stress et de l'émotion de peur sur la mémoire, qu'elle soit explicite ou implicite. Pour contextualiser cette discussion, un bref rappel du système mnésique est présenté dans l'encadré 6. Nous verrons ensuite comment ces phénomènes psychologiques peuvent avoir des conséquences promnésiantes, c'est-à-dire qu'ils peuvent renforcer la consolidation et la récupération des souvenirs.

Encadré 6 : Rappel des différents systèmes mnésiques

La mémoire correspond à la capacité de notre cerveau d'enregistrer, de stocker et de récupérer des informations pour une utilisation future. Cependant, la mémoire n'est pas un système unitaire. Elle est constituée de deux catégories distinctes, chacune comportant plusieurs sous-catégories, qui font appel à des régions cérébrales différentes (Graf and Schacter 1985). Ces deux grandes catégories mnésiques se différencient selon la durée de rétention de l'information. Ainsi, il existe les mémoires à court terme (pour le stockage et l'utilisation limités d'informations pendant une période allant de quelques millisecondes à quelques minutes) et la mémoire à long terme (pour le stockage et l'utilisation illimités d'informations pendant une période très longue).

La mémoire à court terme est divisée en trois sous catégories : (i) la boucle phonologique (pour le stockage limité et le traitement des informations auditives et relatives à la parole), (ii) le calepin visuo-spatial (pour le stockage limité et le traitement des informations visuelles), et (iii) le tampon épisodique (pour le regroupement des informations précédentes). Ces trois sous catégories sont contrôlées et coordonnées par l'administrateur central, qui est une composante attentionnelle permettant de sélectionner les informations à stocker et à mettre en relation avec la mémoire à long terme.

La mémoire à long terme est divisée en deux sous catégories, chacune comportant plusieurs sous catégories. Premièrement, la mémoire déclarative (explicite), dont le contenu peut être verbalisé, permet une récupération consciente et explicite de l'information. Elle regroupe la mémoire sémantique (mémoire des faits et des concepts, comme savoir qu'une semaine est constituée de sept jours) et la mémoire épisodique (pour les événements autobiographiques, permettant de contextualiser un événement par le lieu et/ou la date, comme se souvenir de ses dernières vacances). Deuxièmement, la mémoire non déclarative (implicite) regroupe plusieurs capacités mnésiques qui s'expriment au travers d'une action ou d'une réaction, sans que le sujet en ait conscience. On distingue (i) la mémoire procédurale (pour les habilités motrices, comme se souvenir de comment faire du vélo), (ii) l'amorçage (pour la facilitation de la détection ou du traitement d'objet, comme par exemple identifier un mot en ne lisant que les trois premières lettres), (iii) le conditionnement classique (pour l'acquisition progressive d'une certaine réaction, émotionnelle ou comportementale, face à un stimulus présenté plusieurs fois) et (iv) l'apprentissage non associatif (pour l'habituation, la sensibilisation ou le phénomène d'empreinte).

a. La mémoire émotionnelle explicite

La formation de souvenirs en mémoire à long terme implique trois étapes distinctes : l'acquisition, la consolidation et le rappel (Abel and Lattal 2001). L'acquisition consiste à stocker temporairement des informations en mémoire à court terme, ce qui permet leur utilisation immédiate. Cependant, certaines de ces traces mnésiques peuvent se consolider et être transférées dans la mémoire à long terme, devenant ainsi des souvenirs plus stables et plus durables. Il s'agit de la consolidation qui se produit dans les heures suivant l'acquisition et nécessite la synthèse de nouvelles protéines au sein de l'hippocampe (Hawk and Abel 2017) ainsi que la formation de nouvelles connexions synaptiques entre l'hippocampe et le cortex adjacent (Huijgen and Samson 2015). Ces circuits neuronaux sont les substrats cérébraux des souvenirs qui peuvent être rappelés de manière volontaire.

L'ensemble des souvenirs stockés via l'hippocampe constitue la mémoire épisodique, qui est responsable de notre histoire personnelle et notre identité. Ces événements peuvent être rappelés : ils sont donc contextualisés. En d'autres termes, le rappel volontaire se fait lorsque les souvenirs sont définis par un lieu et une durée (Scoville and Milner 2000; Takahashi 2018), et qu'ils appartiennent au passé. Puisque nous sommes exposés à une multitude d'informations au quotidien, et que toutes ne

sont pas mémorisées, certains stimuli, de par leur charge émotionnelle, sont plus susceptibles d'attirer notre attention et donc d'être retenus (nous aborderons plus en détails l'interaction entre l'émotion et l'attention dans la suite de ce manuscrit). Dans ce sens, de nombreuses études ont démontré que la consolidation en mémoire à long terme est influencée par divers éléments promnésiants (favorisant la mémorisation) ou amnésiants (favorisant l'oubli), comme la peur ou le stress.

L'hypermnésie d'un événement de vie négatif illustre ainsi l'influence de l'émotion sur la capacité à se souvenir de détails précis. La mémoire émotionnelle repose sur une interaction complexe entre l'amygdale et l'hippocampe. En effet, lorsqu'un événement émotionnellement intense se produit, l'amygdale déclenche la libération de catécholamines, des neurotransmetteurs qui vont faciliter la mise en mémoire à long terme de cet événement par l'hippocampe (LaBar and Cabeza 2006). Des études ont montré que l'activation des récepteurs des catécholamines au niveau de l'amygdale, par la molécule appelée Yohimbine, favorisait la consolidation mnésique d'un événement en mémoire épisodique. À l'inverse, le blocage de ces récepteurs avec des molécules de type β bloquants diminuait cette consolidation mnésique (LaBar and Cabeza 2006; McGaugh and Roozendaal 2002). Par ailleurs, l'hippocampe dispose de nombreux récepteurs aux glucocorticoïdes, ce qui module aussi la mémorisation d'informations (émotionnels ou non) par le stress. Lors d'un stress aigu, à faibles doses, le cortisol favorise l'acquisition, mais ne favorise pas la consolidation et peut altérer le rappel. À fortes doses, il favorise la consolidation. Le rôle promnésiant des glucocorticoïdes est moins évident que celui des catécholamines (il est aussi plus difficile à apprécier du fait de la variation des taux soumise au cycle circadien (LaBar and Cabeza 2006)) mais il paraît clair que l'émotion de peur a un effet promnésiant sur la mémoire explicite.

b. La mémoire émotionnelle implicite : le conditionnement de peur

La peur peut également affecter la mémoire implicite par un processus appelé conditionnement de peur. Ce processus est émotionnel, automatique et involontaire, basé sur l'apprentissage associatif. Lors du conditionnement de peur, un individu apprend rapidement à avoir une réponse de peur à un stimulus qui était auparavant totalement inoffensif (le stimulus neutre devient alors conditionné), car il prédit la survenue d'un événement aversif (qui est le stimulus inconditionnel). Cela a été démontré chez l'homme par Watson (1920) dans le cadre de "l'expérience du Petit Albert". Dans cette expérience, on présente un rat blanc (stimulus neutre, "SNeu") à un enfant de 11 mois. Cette première présentation n'évoque aucune réaction de la part du petit garçon. Ensuite, le rat lui est présenté en même temps qu'un bruit violent (stimulus inconditionnel "SI"), déclenchant les pleurs de l'enfant (réponse inconditionnelle "RI"). Après plusieurs répétitions de cette association (la phase d'acquisition), la simple présentation du rat

(devenu stimulus conditionné "SC") suffit à faire pleurer l'enfant (réponse conditionnée "RC"). Le conditionnement de peur peut également se généraliser à d'autres stimuli présentant une propriété commune avec le stimulus conditionné. Dans l'expérience du petit Albert, il a été observé que l'enfant présentait des réponses de peur non seulement face au rat blanc, mais aussi face à d'autres animaux à poil blanc (Watson and Rayner 1920).

Des recherches menées sur des animaux puis sur des humains ont permis de mettre en évidence le rôle essentiel de l'amygdale dans le conditionnement de la peur : son activation serait à l'origine du lien entre le SI et le SC (dans l'exemple précédent, le bruit et le rat) engendrant ainsi la RC au fur et à mesure des expositions (Liberzon and Abelson 2016; Alexandra Kredlow et al. 2022). Au cours de l'apprentissage, les entrées sensorielles du SNeu et du SI convergent au niveau du BLA, ce qui permet l'acquisition du conditionnement de peur en créant une trace mnésique entre les deux stimuli au sein du BLA. Les substrats cellulaires de cette trace sont la potentialisation à long terme et la dépression à long terme (Eichenbaum 1996; Bunsey and Elchenbaum 1996; Matynia et al. 2003). Une fois le conditionnement opérant, la présentation ultérieure du SNeu, devenu SC, active la trace mnésique, qui à son tour, active le réseau neuronal du BLA, activant ainsi le CeA pour la RC.

Les preuves expérimentales de ce modèle sont convaincantes. Par exemple, une lésion unilatérale ou bilatérale de l'amygdale empêcherait l'acquisition d'une RC (mesurée par la réactivité électrodermale des participants) même après plusieurs essais. Par contre, contrairement à ceux dont seul l'hippocampe était lésé, les participants étaient conscients que le stimulus allait survenir (Bechara et al. 1995; Alexandra Kredlow et al. 2022). Ces études ont donc aussi démontré le rôle de l'hippocampe, en contextualisant les informations via les propriétés spatiales du stimulus, mais aussi en intégrant ce stimulus à notre expérience personnelle. En d'autres termes, l'hippocampe ferait en sorte que non seulement un stimulus devienne une source de peur conditionnée, mais également les objets autour, la situation ou encore le lieu où le stimulus se trouve (Izquierdo et al. 2016).

En utilisant l'imagerie fonctionnelle, des études ont montré une augmentation du signal *blood-oxygen-level dependent* (BOLD) au niveau de l'amygdale, reflétant l'augmentation de son activité face à un SC (par rapport à un stimulus non conditionné). Cette augmentation de l'amplitude du signal était corrélée à la réactivité électrodermale des participants, lors de la phase précoce du conditionnement de peur (Büchel et al. 1998; LaBar et al. 1998). Plus récemment, une méta-analyse menée par Fullana et al (Fullana et al., n.d.). a montré qu'il y avait une augmentation de l'activité du dACC lors du conditionnement de peur, introduisant le rôle important de cette région (Fullana et al., n.d.). Une étude menée par Milad et al. (Milad et al. 2007) a également montré que la majoration de l'épaisseur corticale

et l'amplitude au signal BOLD du dACC en réponse à un SC étaient corrélées à la réactivité électrodermale des participants.

Heureusement, le conditionnement de peur peut être "éliminé". L'extinction de la réponse conditionnée de peur représente en réalité un nouvel apprentissage qui s'oppose au conditionnement initial. Cette extinction peut se produire de deux manières différentes : soit (i) après plusieurs présentations du SC sans le SI (par exemple, dans l'expérience du petit Albert, il suffirait de présenter de nouveau plusieurs fois le rat sans le bruit violent), soit (ii) par un changement de contexte (par exemple, dans l'expérience du petit Albert, il suffirait de présenter le rat dans un autre contexte qui est neutre). Plusieurs régions cérébrales sont impliquées dans ce processus. Les données de neuroimagerie suggèrent que le vmPFC aurait un rôle médiateur sur l'amygdale, ce qui diminuerait l'activation de l'amygdale et donc de la réponse émotionnelle (Gottfried and Dolan 2004; Phelps et al. 2004; Alexandra Kredlow et al. 2022). De nombreuses études en imagerie fonctionnelle, résumées par Kredlow et al (Alexandra Kredlow et al. 2022), ont montré le rôle central du vmPFC dans le processus d'extinction et du rappel, avec une augmentation du signal BOLD dans cette région, corrélée au degré d'extinction mesurée via la réactivité électrodermale. Des études ont également montré que le processus d'extinction était plus rapide lorsque les participants bénéficiaient d'une stimulation transcrânienne à courant direct sur le vmPFC (Dittert et al. 2018). En ce qui concerne l'hippocampe, il intervient également de concert avec le vmPFC dans le traitement du contexte en lien avec le processus d'extinction (Milad et al. 2007; Lang et al. 2009). En effet, LaBar et Phelps (LaBar and Phelps 2005) ont montré que des patients ayant des lésions hippocampiques présentaient une réactivité électrodermale inchangée après une tentative d'extinction du conditionnement de peur par le contexte. De même, des études en imagerie ont montré une activation hippocampique durant le processus d'extinction et une augmentation de la connectivité entre l'hippocampe et les structures préfrontales pendant la phase d'extinction par le contexte ainsi que lors du rappel (Milad et al. 2007; Lang et al. 2009) .

Au vu des conséquences qu'un événement chargé émotionnellement peut avoir sur la mémoire implicite et explicite, il est raisonnable de supposer que les événements traumatiques peuvent causer des séquelles mnésiques importantes sous-tendant le processus physiologique neuronal du TSPT. Au cours des dernières décennies, la psychiatrie a connu une transformation fondamentale dans la façon dont les troubles mentaux sont perçus. En effet, les avancées scientifiques convergent vers une vision des troubles psychiatriques comme étant des dysfonctionnements spécifiques du système nerveux central, plutôt que comme des troubles "fonctionnels" non liés à des substrats neurobiologiques. Ce changement conceptuel a été central dans l'évolution de la compréhension des mécanismes neurocognitifs sous-jacents au TSPT, expliquant peut-être la modification continue des critères diagnostiques au fil des éditions des classifications internationales, en dehors des trois critères

permanents que sont les reviviscences, l'évitement et l'hyperactivité. Ainsi, le développement de méthodologies en neuroimagerie a déplacé l'attention de la recherche neuropsychiatrique vers des circuits neuronaux spécifiques qui pourraient conduire au développement du TSPT. Les preuves concordantes des anomalies des structures cérébrales impliquées dans le conditionnement de peur ont généré de puissants modèles physiopathologiques basés sur ces neurocircuits altérés (Liberzon and Abelson 2016). Dans les prochains paragraphes, nous allons explorer les différents dysfonctionnements possibles du conditionnement de peur dans le TSPT, et leur application dans les modèles cognitifs proposés pour expliquer la physiopathologie du trouble.

2. Les modèles basés sur le dysfonctionnement du conditionnement de peur

De plus en plus de données neurobiologiques, fonctionnelles et structurelles, suggèrent que la symptomatologie psychotraumatique pourrait être expliquée par un dysfonctionnement des structures impliquées dans le conditionnement de peur, à savoir l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal. Ces données convergent vers des modèles cognitifs simples et interconnectés qui pointent vers un défaut d'apprentissage avec généralisation, un défaut d'extinction et/ou de rappel, ainsi qu'un défaut de contextualisation (Liberzon and Abelson 2016).

a. Le défaut d'apprentissage avec généralisation du conditionnement de peur

Lors d'un événement traumatique, il est possible qu'une réponse conditionnée de peur soit directement acquise, conduisant à un apprentissage "excessif et anormal" (Liberzon and Abelson 2016; VanElzakker et al. 2014). Les données en neuroimagerie fonctionnelle suggèrent que les individus atteints de TSPT présentent une hyperactivation des régions cérébrales impliquées dans le conditionnement de peur, à savoir l'amygdale et le dACC, au moment de l'acquisition. Par exemple, Bremner et al (Bremner et al. 2005) ont montré que les femmes atteintes d'un TSPT suite à des abus sexuels avaient une plus grande activation de l'amygdale et du dACC lors de la phase d'acquisition d'un paradigme de conditionnement de peur (comparativement à des femmes non victimes d'abus sexuels). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études, comme celle de Milad et al (Milad et al. 2009), où l'amygdale (à J1 du conditionnement) et le dACC (à J2 du conditionnement) des personnes atteintes de TSPT ont montré une plus grande activation lors d'un processus de conditionnement que celles des personnes saines. Ces données suggèrent donc que les structures impliquées dans le conditionnement de peur (à savoir l'amygdale et le dACC) pouvaient être impliquées dans la symptomatologie du TSPT, et ce en faveur d'un conditionnement excessif. Cette hypothèse repose aussi sur la dérégulation noradrénergique qui favoriserait ce conditionnement de peur de manière instantanée lors de l'événement traumatique (Alexandra Kredlow et al. 2022), en raison de la libération massive de noradrénaline et d'adrénaline

(Elzinga and Bremner 2002; Jovanovic and Ressler 2010; VanElzakker et al. 2014). Cette idée est soutenue par l'efficacité (partielle) de la *prazosine*, un inhibiteur des récepteurs noradrénergiques, dans la réduction des symptômes psychotraumatiques (Bryant 2019).

Cliniquement, le conditionnement excessif peut être à l'origine de symptômes psychotraumatiques, puisque tous les SI internes ou externes ainsi que les SNeu qui ont acquis le statut de SC par association, ont la capacité de déclencher une RC. Par exemple, si quelqu'un est victime d'un vol à main armée (SI) alors qu'il est au guichet automatique (SNeu), une réponse de peur est déclenchée (RI). Si cette victime développe un TSPT, le seul fait de passer devant un guichet automatique (devenu SC) peut déclencher une attaque de panique (RC). Ainsi, l'exposition à un SC est susceptible de provoquer le rappel incontrôlé de l'événement traumatique via une RC : l'individu revit alors la réponse émotionnelle vécue lors du trauma à chaque fois qu'il y est confronté, il s'agit des reviviscences. La victime cherche alors à éviter ces stimuli afin de diminuer la probabilité de survenue des reviviscences : il s'agit de l'évitement. Cette alternance entre reviviscences et évitement peut provoquer un sentiment d'insécurité permanente, conduisant à une hypervigilance. En raison du phénomène de généralisation (c'est-à-dire, lorsque d'autres stimuli proches des SC, de par leurs formes, leurs tailles, leurs couleurs, etc., peuvent également déclencher une RC), les personnes atteintes de TSPT sont plus susceptibles de développer une réaction de peur à des stimuli similaires à ceux qui ont été associés au trauma (Lissek et al. 2005) : par exemple, si la victime a été agressée par une personne ayant un T-shirt rouge, elle peut activer une RC face à n'importe quel élément de couleur rouge.

Néanmoins, la théorie selon laquelle le TSPT serait causé par un conditionnement excessif de la peur et une généralisation de ce phénomène d'apprentissage ne fait pas l'unanimité. Certaines études remettent en question cette théorie en montrant que des individus atteints d'un TSPT ne montrent pas de facilitation du processus d'apprentissage du conditionnement de la peur par rapport à des contrôles sains. Par exemple, dans les paradigmes typiques de conditionnement de peur, certains ne montrent pas d'acquisition de la RC accrue par rapport aux contrôles sains (Garfinkel et al. 2014; Milad et al. 2009). Et même si certains ont montré une augmentation de la réactivité électrodermale au moment de l'acquisition chez les individus atteints d'un TSPT par rapport aux contrôles sains (Orr et al. 2000), ces résultats ne sont pas récurrents (Milad et al. 2008; 2009). Ces données suggèrent que la capacité à acquérir de nouvelles RC par la peur n'est pas intrinsèquement anormale ou excessive chez les individus atteints de TSPT par rapport aux contrôles sains. D'autres études se sont alors penchées sur le processus d'extinction et de son rappel.

b. Le défaut d'extinction et de son rappel

L'extinction consiste à apprendre que le SC n'est plus menaçant et à s'en rappeler. Cette forme d'apprentissage est moins robuste que le conditionnement de peur. Elle ne supprime pas la peur initiale, mais la recouvre par un nouveau souvenir plus sûr du SC. L'extinction est donc spécifique au contexte : le SC redevient non aversif car une condition de sécurité y est de nouveau présente. Pour que cela se produise, il faut une interaction entre l'hippocampe et le vmPFC afin de créer une nouvelle trace mnésique au sein de l'amygdale.

Plusieurs études de neuroimagerie suggèrent que les individus souffrant d'un TSPT présentent des anomalies structurelles et fonctionnelles du vmPFC et de l'hippocampe (i.e. les structures cérébrales impliquées dans le processus d'extinction et de rappel de ses souvenirs d'extinction) par rapport à des contrôles sains (Liberzon and Abelson 2016; VanElzakker et al. 2014; Yehuda et al. 2015).

Par exemple, Keding et al. (Keding and Heringa 2014) ont montré que chez les adolescents atteints de TSPT, il y avait une réduction du volume du vmPFC, qui était inversement corrélée à la durée du TSPT. D'autres études ont également montré une réduction du volume du vmPFC, que ce soit chez des jeunes maltraités (victimes de négligences ou violences physiques et/ou sexuelles) par rapport à des jeunes non maltraités (Morey et al. 2016) ou encore dans un échantillon d'anciens combattants atteints d'un TSPT par rapport à des non malades (Mueller et al. 2015). Une grande méta-analyse a comparé les volumes corticaux structurels chez 1379 patients atteints de TSPT à 2192 témoins. Là aussi, les volumes des gyri orbitofrontaux latéraux gauche et droit (sous parties du vmPFC) étaient significativement plus petits chez les patients atteints de TSPT que chez les témoins et étaient négativement corrélés à la gravité des symptômes. Ensemble, ces résultats indiquent que le volume du vmPFC des patients atteints de TSPT sont plus petits que chez les sujets sains, suggérant un déficit d'extinction du conditionnement de peur.

Cependant, d'autres travaux suggèrent que l'apprentissage d'extinction est intact dans le TSPT, mais qu'il s'agit du rappel de ces souvenirs d'extinction qui est altéré (Garfinkel et al. 2014; Milad et al. 2009). Le souvenir d'extinction nécessitant une association entre le vmPFC et l'hippocampe (Quirk and Mueller 2008; Corcoran and Quirk 2007), Milad et al. (Milad et al. 2009) ont démontré par exemple un défaut de rappel en lien avec une hypoactivation du vmPFC et de l'hippocampe. En effet, lors d'un protocole de conditionnement de la peur et de son extinction durant 2 jours (l'acquisition et l'extinction se faisant le 1^{er} jour et le rappel le 2^{ème} jour) comparant des individus ayant un TSPT à des individus sains, les résultats ont montré que l'ampleur du rappel de l'extinction chez tous les sujets était corrélée à l'activation de l'hippocampe et du vmPFC, mais qu'une activation moindre au sein de ces structures cérébrales était observée dans le groupe TSPT.

c. Défaut de contextualisation

Certains auteurs (Liberzon and Abelson 2016) ont, eux, souligné l'importance du contexte dans l'extinction et son rappel. En effet, le contexte est primordial pour l'évaluation d'un stimulus dans l'environnement : cela permet de moduler notre réponse émotionnelle face à ce dernier. Par exemple, si l'on voit un lion dans son jardin, on ressentira immédiatement un danger et des réponses de peur s'ensuivront tels un *freezing* ou une fuite. En revanche, si l'on voit un lion dans un zoo, on ne ressentira pas ce danger et aucune réponse comportementale de peur ne se déclenchera.

Le traitement du contexte, ainsi que son rappel, est rendu possible par la partie ventrale de l'hippocampe, qui permet de contextualiser les éléments non spatiaux tels que les formes et les odeurs, ainsi qu'à son lien avec le mPFC, qui contextualise le lieu et nos émotions actuelles (Liberzon and Abelson 2016). Ce processus permet de nuancer le stimulus perçu, de lui donner une signification spécifique en fonction de la situation, et de moduler la réponse émotionnelle. Cela a son importance dans l'extinction du conditionnement de la peur : lorsqu'un individu est confronté à un SC, le processus de contextualisation lui permet de se rappeler qu'il est dans un endroit sûr. Le BLA sera alors freiné par l'hippocampe et le mPFC, puis freinera à son tour le CeA, ce qui permettra un phénomène d'extinction.

Bien que l'hypoactivation et la diminution du volume du mPFC soient fréquemment retrouvées dans le TSPT, la littérature actuelle concernant l'hippocampe est plus nuancée. Les études fonctionnelles ont des résultats mixtes, avec certaines suggérant une hyperactivation et d'autres une hypoactivation (Hughes and Shin 2011). Cependant, une réduction du volume hippocampique est constamment retrouvée chez les personnes souffrant d'un TSPT (Kitayama et al. 2005; Yehuda et al. 2015), ce qui pourrait être lié au défaut de contextualisation dans le trouble.

Les dysfonctionnements mnésiques liés à l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal sont aujourd'hui largement considérés comme la base de la physiopathologie du TSPT. Les modèles s'accordant sur ces dysfonctionnements s'appuient en grande partie sur le conditionnement de peur, que ce soit en raison d'un défaut d'apprentissage, de généralisation, d'un défaut d'extinction (ou de son rappel), ou encore d'un défaut de contextualisation. Les études d'imagerie cérébrale soutiennent cette approche, qui est parfaitement compatible avec les théories cognitivo-comportementales du TSPT. Le modèle de la "structure de peur pathologique" d'Edna Foa (1989) (encadré 7), qui est à la base de la thérapie par exposition prolongée (considérée comme une thérapie gold-standard dans le TSPT (Edna B. Foa et al. 1991; E. B. Foa et al. 2000; M. B. Powers et al. 2010)), s'adapte parfaitement aux théories sur le conditionnement de peur, ce qui renforce l'argumentaire en faveur d'un trouble psychotraumatique d'étiologie mnésique.

Encadré 7 : La structure de peur pathologique d'Edna Foa appliquée au conditionnement de peur :

Le modèle de la structure de peur pathologique d'Edna Foa s'appuie sur la notion de "structure de peur" de Lang (1977,1979,1985) qui a pour rôle principal de s'activer afin de préparer l'individu à réagir face à un danger potentiel. Selon cet auteur, la peur se décrit selon trois systèmes de réponses : cognitivo-affective, comportementale et physiologique. Ces réponses s'inscrivent dans une structure cognitive au sein de la mémoire à long terme via un réseau neuronal stable. Ce réseau relie donc entre eux le souvenir de l'événement, les réponses physiologiques et le comportement associé.

Le modèle de TSPT de Foa intègre cette notion de structure stable mais postule qu'un élément supplémentaire en fait partie : l'interprétation erronée de danger imminent. Selon son modèle, c'est l'attribution d'une signification de danger à un lien stimulus-réponse autrefois considéré comme sécuritaire ou neutre qui serait à la base du développement du TSPT. De plus, de par le caractère imprévisible du trauma, la croyance qu'a l'individu sur le fait de savoir correctement discriminer le danger d'un événement sécuritaire est ébranlé, renforçant l'interprétation erronée du danger. Par conséquent, les liens stimuli-réponses auparavant neutres mais qui ont une signification de danger constituent la structure de peur, nommée "pathologique" car cette structure s'active face à un danger erroné.

Dans ce contexte, chaque stimulus interne ou externe qui a été associé à l'événement traumatique (au moment du trauma ou ensuite par processus de généralisation) peut déclencher la structure de peur pathologique, et donc une réponse cognitivo-affective, comportementale et physiologique. Ces rappels pathologiques constituent les reviviscences. L'individu atteint de TSPT éviterait alors d'être exposé à ces stimuli : il s'agit des conduites d'évitement, qui empêcheraient le phénomène d'extinction de se produire. De plus, le déficit qu'a l'individu dans sa capacité à contextualiser un stimulus peut l'amener à se sentir constamment en danger ("ici et maintenant"). Cela peut causer des troubles de la réactivité (tels que l'hypervigilance, les sursauts, et l'irritabilité), ainsi que des troubles de l'humeur et des pensées négatives (par exemple, "le monde est dangereux", "je ne peux faire confiance en personne", "je suis un incapable").

Pour M. A. (illustration clinique au début du chapitre I), chaque fois qu'il fait de l'exercice et transpire par exemple, et qu'il ressent une accélération de son rythme cardiaque, cela peut déclencher les reviviscences de son traumatisme. De même, il peut être effrayé par des stimuli tels qu'un "homme grand", un bruit de pot d'échappement ou un feu d'artifice, qui sont devenus des SC du fait de la généralisation de la peur. Cette peur peut entraîner des conduites d'évitement, telles que ne pas aller chercher ses enfants à l'école, et des troubles de la réactivité, comme sursauter au moindre bruit, alimentés par le déficit du traitement du contexte. L'évitement peut également empêcher le phénomène d'extinction de se produire, ce qui rend difficile pour M.A. de réapprendre le fait que des "hommes grands" qu'il rencontre dans la rue ne représentent pas de danger. Enfin, il peut avoir assimilé que sa réaction lors de l'attaque est synonyme d'incompétence, ce qui peut causer des troubles de la cognition et de l'humeur (figure 3).

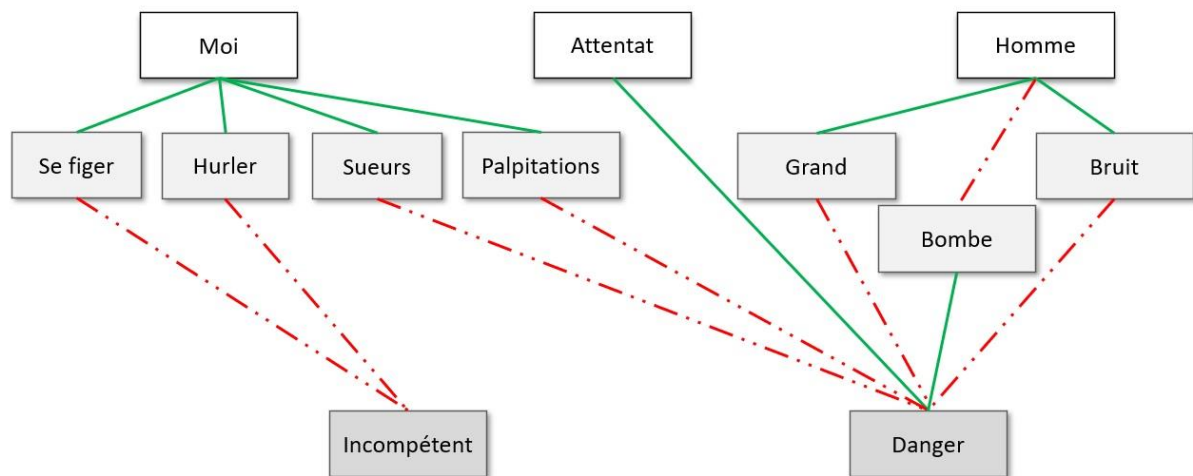


Figure 3 : Exemple de structure de peur pour M.A. Les traits pleins verts représentent les associations non pathologiques entre deux stimuli. Les traits en pointillé rouges représentent les associations pathologiques entre les stimuli aversifs et les stimuli non aversifs, du fait du conditionnement de peur et du défaut d'extinction, à l'origine de la symptomatologie du TSPT

3. Limites actuelles des modèles cognitifs basés sur le conditionnement de peur

Bien que les "thérapies centrées sur le trauma" soient considérées comme les traitements dits "*gold standard*" dans le TSPT (E. B. Foa et al. 2000; Edna B. Foa et al. 2015), elles peinent à répondre à la complexité de ce trouble. Parmi ces thérapies, équivalentes en termes d'efficacité (Hamblen et al. 2019; Forbes et al. 2010), l'une est basée sur la structure de peur pathologique d'Edna Foa : il s'agit de la thérapie par exposition prolongée (Edna B. Foa et al. 2015). Conceptuellement basée sur le conditionnement de peur, elle est présentée dans l'encadré 8.

Encadré 8: la thérapie d'exposition prolongée

La thérapie basée sur l'exposition prolongée est conceptuellement basée sur l'extinction de la peur puisqu'elle permet l'extinction de la réponse conditionnée de peur et la réhabilitation du traitement contextuel de l'événement traumatique.

Le but de la thérapie est de créer une nouvelle association entre le SC (acquis lors de l'événement traumatique) et une nouvelle RC autre que celle acquise lors de l'événement traumatique.

Concrètement, il est demandé au patient de raconter en détail le souvenir traumatique (avec les pensées, les cognitions, les sensations, les émotions, etc...présents lors de l'événement) afin de réactiver la RC. Cependant, comme cela se fait avec le thérapeute (dans un milieu sécurisé, tout en diminuant le niveau d'inconfort perçu par des exercices de respirations abdominales), la RC se modifie grâce au contexte et devient de plus en plus tolérable. Au fur et à mesure des séances, cet exercice renforce la nouvelle association SC-RC, jusqu'à ce que le phénomène d'extinction se fasse et que le souvenir traumatique soit associé à un changement de contexte. En parallèle, les cognitions erronées sont travaillées, amenant progressivement le patient à recontextualiser le souvenir (par exemple, M. A. sera enfin capable de se dire : "je me suis fait agresser non pas parce que je suis faible mais parce que je suis tombé au mauvais endroit, au mauvais moment") et à intégrer l'évènement dans un contexte spatio-temporel fini.

Ainsi, le souvenir traumatique serait reconsolidé en permettant un rappel moins chargé en émotion, la réponse émotionnelle (i.e. la RC) étant atténuée et le souvenir mieux contextualisé (Edna B. Foa et al. 1991).

Outre les taux élevés d'abandon avant rémission (Schottenbauer et al. 2008; Najavits 2015; Goetter et al. 2015), les thérapies centrées sur le trauma (dont la thérapie par exposition prolongée) présentent un taux de rechute de 8% après une thérapie complète (Edna B. Foa et al. 2005) et un taux élevé de symptômes résiduels (jusqu'à 40%), notamment ceux du critère E du DSM 5, à savoir une irritabilité, des sursauts, une hypervigilance et des troubles du sommeil (Larsen et al. 2019; Schnurr and Lunney 2019).

Ainsi, si le modèle du TSPT se basant sur le conditionnement de peur expliquait l'ensemble de la physiopathologie du trouble, la thérapie par exposition prolongée aurait un taux élevé de guérison, et ce sans symptôme résiduel.

En outre, ce modèle mnésique permet aisément d'illustrer les reviviscences et l'évitement, mais peine à expliquer pleinement le troisième symptôme psychotraumatique qui est pathognomonique selon la CIM 11, à savoir "des perceptions persistantes de menace actuelle accrue, par exemple par une hypervigilance ou une réaction accrue à des stimuli imprévus". Il est effectivement présenté comme la conséquence des deux autres symptômes, et non comme un signe clinique pouvant être au cœur du trouble. De plus, les symptômes résiduels (l'hypervigilance, les sursauts, l'irritabilité) des thérapies *gold standard* se rapprochent de ces "perceptions persistantes de menace actuelle accrue", renforçant la question de l'indépendance de ce troisième symptôme face aux reviviscences et à l'évitement.

Le modèle du TSPT qui soutient que le trouble est uniquement mnésique est ainsi remis en question. Dès lors, dans ce contexte où ce dernier ne semble pas suffisant pour expliquer le TSPT, d'autres théories proposent un autre domaine cognitif défaillant dans le trouble : l'attention. En effet, des modèles cognitifs fondés sur des dysfonctionnements attentionnels ont émergé, arguant que des biais

attentionnels (BA) envers les stimuli négatifs de l'environnement favorisent l'apparition et le maintien du trouble (Block and Liberzon 2016; Cisler and Koster 2010).

Il y a plusieurs décennies, Chemtob et ses collègues (1988)(Chemtob et al. 1988) ont proposé que les patients atteints de TSPT avaient une hypervigilance à la menace, qui initie une cascade de réactions (figure 4). Tout d'abord, l'hypervigilance à la menace majorerait le risque de détecter les signaux menaçants de l'environnement (y compris les signaux faux positifs), ce qui majorerait le sentiment de menace, et donc, renforcerait l'hypervigilance de l'individu. Il s'agit ici d'une boucle rétroactive favorisant l'hypervigilance. De plus, Chemtob et al soutiennent l'existence de "noyaux", comme celui de la structure de la peur décrit par Foa. Selon eux, l'hypervigilance activerait ces "noyaux", eux même responsable des symptômes psychotraumatiques. Conoscenti et al (Conoscenti et al. 2009) ont plus récemment mis à jour l'ensemble des travaux sur l'hypervigilance dans le TSPT et ont considéré ce symptôme comme une passerelle vers les troubles post-traumatiques.

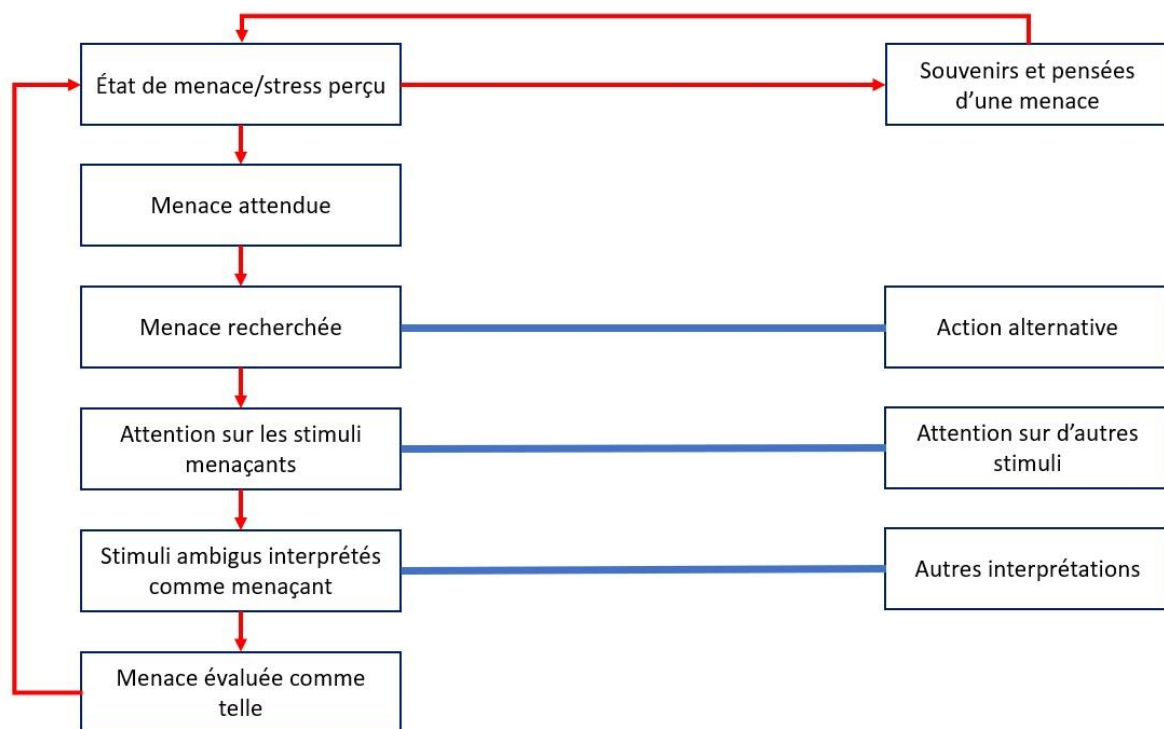


Figure 4 : Modèle cognitif du TSPT selon Chemtob et al qui stipule une boucle rétroactive positive sur l'anxiété et l'hypervigilance. Cette hypervigilance activerait ensuite des "noyaux" de souvenirs et de pensées d'une menace, eux même responsables des symptômes psychotraumatiques. Les liens en rouge symbolisent une activation entre les différentes étapes reliées, et ceux en bleu une diminution.

Dans ce travail de thèse, nous appuyons le questionnement concernant le fait que le TSPT soit uniquement un trouble mnésique, et soutenons qu'un état d'hypervigilance face à la menace peut provoquer la symptomatologie psychotraumatique. Le prochain chapitre aborde le concept de l'attention et son dysfonctionnement éventuel dans le TSPT

CHAPITRE III

Les biais attentionnels envers les stimuli négatifs dans le trouble de stress post-traumatique

I. L'attention

1. Les premiers modèles attentionnels

Dans notre environnement, nous sommes constamment confrontés à une multitude de stimuli, et notre attention joue un rôle crucial pour sélectionner ou privilégier le traitement de certains d'entre eux. Bien que nous utilisions fréquemment des expressions comme "prêter attention", "capter l'attention", "détourner son attention" ou encore "faites attention !", définir scientifiquement ce concept est plus complexe. La première proposition a été formulée par Williams James (1890), qui considère que *"l'attention est la prise de possession par l'esprit, sous une forme claire et vive, d'un objet ou d'une suite de pensées parmi plusieurs qui semblent possibles [...] Elle implique le retrait de certains objets afin de traiter plus efficacement les autres"*. Cette définition établit les fondements d'une réflexion scientifique, définissant l'attention comme le processus par lequel un individu peut "porter l'information à sa conscience" de manière passive ou active. L'attention est donc à l'origine d'un traitement approfondi, adéquat et optimisé de l'information et est ainsi nécessaire dans chacune de nos activités cognitives (Vossel et al. 2014; Connor et al. 2004; Carrasco 2011).

De nombreuses théories ont été formulées pour tenter de conceptualiser l'attention. Les premières, dites "fondatrices" se basent sur l'idée que l'attention est un système filtrant les informations, tel un canal unique en forme d'entonnoir. Ce filtre permettrait de laisser passer uniquement les informations utiles, pour qu'elles aient accès au système de traitement de l'information, comme le décrit Broadbent en 1958 (Broadbent 1958). Cependant, elles vont rapidement se révéler "limitées", n'expliquant pas l'étendue des capacités attentionnelles observables au quotidien, et vont surtout être rapidement dépassées par l'arrivée de l'imagerie cérébrale, qui propose un substrat anatomique extrêmement complexe à la fonction attentionnelle. Ainsi, l'attention est devenue un terme générique et l'expression "processus attentionnels" reflète mieux ses fonctions multiples et complexes. De nouveaux modèles ont alors émergé, à l'image du modèle de Posner (M. I. Posner and Petersen 1990).

Dans ce modèle, l'attention est pensée en trois blocs fonctionnels, chacun étant associé à un réseau neuronal spécifique. De plus, l'attention peut être orientée de manière volontaire ou involontaire, comme un *"faisceau lumineux"* qui se déplace dans l'espace et qui *"éclaire"* certains éléments

seulement, laissant les autres "*dans l'ombre*". De ses travaux découle la découverte de multiples composantes attentionnelles, avec des preuves grandissantes quant aux liens que peut avoir l'attention avec certaines de nos fonctions exécutives, notamment la mémoire et son administrateur central (comme décrit dans l'encadré 6).

2. Le modèle attentionnel de Posner

Le modèle attentionnel de Posner est l'un des plus connus dans la littérature (M. I. Posner and Petersen 1990; Michael I Posner, n.d.; Michael I. Posner 1980). Selon cet auteur, l'attention sélective visuelle aurait trois fonctions principales essentielles au traitement de l'information, et seraient sous-tendues par des réseaux anatomiques distincts : une fonction d'orientation (via le réseau attentionnel postérieur constitué du cortex pariétal postérieur, le pulvinar et le colliculus supérieur), une fonction d'alerte (via le locus coeruleus) et une fonction de contrôle exécutif (via le réseau attentionnel antérieur constitué du cortex cingulaire et de l'aire motrice supplémentaire). Avec ce modèle, Posner suggère que non seulement l'attention peut être orientée, mais aussi que cela puisse se faire de deux manières : de façon exogène, captée automatiquement par un stimulus émergeant de notre environnement, ou de façon endogène, en fonction de la volonté de l'individu.

Pour démontrer cela, plusieurs études ont tout d'abord soumis des individus sains ou cérébrolésés à une tâche d'indication. Dans cette tâche expérimentale, le participant fixe initialement un point central sur un écran. Des stimuli (cibles) apparaissent ensuite à gauche ou à droite du point de fixation pendant une durée variable. Le participant doit appuyer le plus rapidement possible sur un bouton dès l'apparition du stimulus, qu'il soit à droite ou à gauche. Chaque stimulus est toutefois précédé d'un avertisseur (également appelé indice d'orientation de l'attention ; par exemple, un carré jaune en surbrillance) qui peut indiquer soit le côté où la cible va apparaître (indice valide), soit le côté opposé (indice invalide), soit les deux côtés (indice neutre). Les résultats principaux montrent que le temps de réaction des individus est fortement influencé par les informations véhiculées par les avertisseurs : l'avertisseur valide accélère le temps de réponse, alors que l'avertisseur invalide le ralentit. De même, les temps de réponses diffèrent selon la nature des avertisseurs (Muller and Rabbitt 1989). Selon Posner, ces délais de temps de réponse reflètent une orientation de l'attention, qui dépend soit d'une source exogène (orientation vers un endroit), soit d'une source endogène stockée en mémoire. Le processus exogène est activé de manière réflexe par l'apparition d'un indice, et le processus endogène est contrôlé volontairement (Michael I. Posner 1980; M. I. Posner and Petersen 1990; Petersen and Posner 2012).

Comme déjà précisé, cela a pu être mis en évidence par la manipulation de la nature des avertisseurs : par exemple, les résultats d'études menées par Muller (Muller and Rabbitt 1989) ont montré que les coûts et les bénéfices d'un avertisseur périphérique étaient observables entre 50 ms et 170 ms après sa présentation, tandis que ceux d'un avertisseur central étaient observables à partir de 300 ms. De plus, l'orientation provoquée par un avertisseur central restait facilement interruptible, contrairement à celle provoquée par un indice périphérique. En somme, l'orientation sollicitée par un indice périphérique correspond à l'attention exogène (figure 5), alors que celle sollicitée par un indice central correspond à l'attention endogène (figure 6).

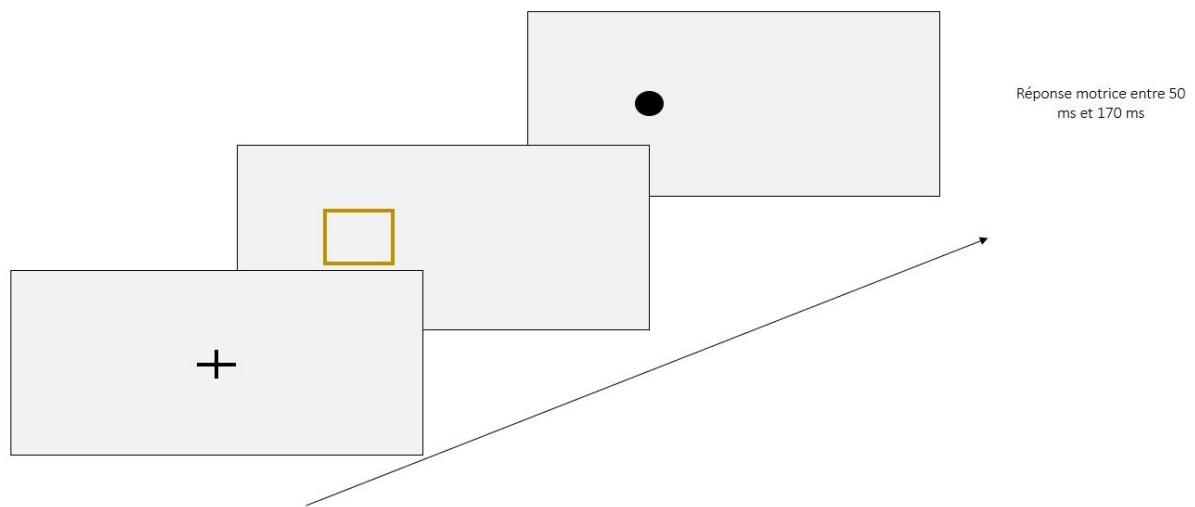


Figure 5 : tâche d'indication avec un signal avertisseur valide (i.e. prédicteur de l'endroit de l'apparition de la cible) en périphérie (ici un carré en surbrillance jaune). Il permet une réponse motrice facilitée et rapide, lors de l'apparition de la cible, entre 50 et 170 ms après l'apparition de la cible. Il s'agit de la mesure de l'attention exogène.

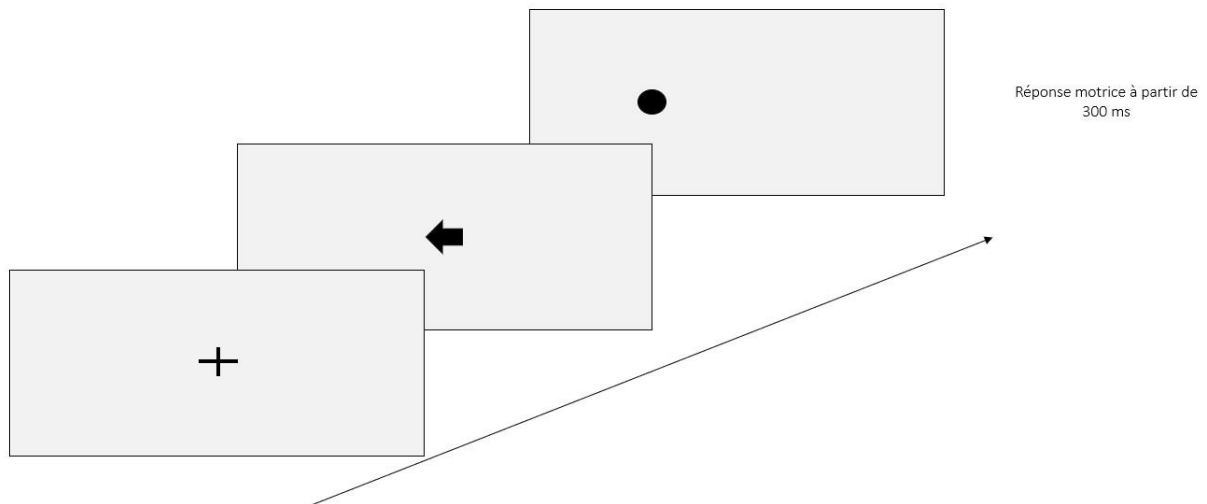


Figure 6 : tâche d'indication avec un signal avertisseur valide (i.e. prédicteur de l'endroit de l'apparition de la cible) en position centrale (ici une flèche indiquant l'endroit où le participant doit orienter son attention). Il permet une réponse motrice facilitée et rapide, lors de l'apparition de la cible, dès 300 ms après l'apparition de la cible. Il s'agit de la mesure de l'attention endogène.

De manière plus générale, cette orientation de l'attention (qu'elle soit endogène ou exogène) se décompose en trois fonctions : une fonction de désengagement de l'attention de la position actuelle, une fonction de déplacement de l'attention et enfin une fonction de réengagement de l'attention sur la nouvelle position. Lorsqu'un indicage est valide, l'attention est déjà engagée vers le lieu d'apparition de la cible, ce qui accélère sa détection. Dans le cas d'un indicage invalide, les étapes de désengagement, d'orientation et de réengagement vers la nouvelle cible ralentissent la détection. Ces trois fonctions sont donc associées au type d'indication lors de ce type de tâche expérimentale. D'un point de vue anatomique, Posner suggère que le réseau attentionnel postérieur permet cette orientation de l'attention vers des stimuli pertinents (M. I. Posner and Petersen 1990) : le cortex pariétal serait impliqué dans les processus de désengagement de l'attention d'un endroit donné ; le colliculus supérieur agirait pour le déplacement de l'attention d'un endroit à l'autre ; le pulvinar permettrait l'engagement de l'attention vers le nouvel emplacement.

Posner (M. I. Posner and Petersen 1990; Petersen and Posner 2012) a ainsi posé les bases de notre compréhension actuelle de l'attention. Premièrement, l'attention ne traite pas l'information (elle permet juste son traitement si elle sélectionne cette information)(Petersen and Posner 2012). Deuxièmement, les processus attentionnels se distinguent aussi bien par leurs fonctionnements que par les réseaux cérébraux qui les sous-tendent.

Les données d'imagerie plus récentes ont permis de réajuster ce modèle. Il y aurait finalement deux "réseaux d'activité attentionnelle", qui s'activeraient lorsque nous prêtons attention aux éléments de

notre environnement : un réseau relevant d'un processus automatique et un réseau relevant d'une activité cognitive. Les travaux de Corbetta et Schulman (Corbetta and Shulman 2002) s'en inspirent et proposent deux réseaux attentionnels distincts mais en interaction.

3. Les réseaux attentionnels dorsal et ventral

Il existe deux réseaux attentionnels, dont l'équilibre permet une évaluation juste de l'environnement. Il s'agit des réseaux attentionnels dorsal et ventral.

a. Le réseau dorsal

Le premier réseau est un réseau fronto-pariétal dorsal qui sous-tendrait un processus top-down d'attribution attentionnelle volontaire, sur des informations que nous jugeons pertinentes à l'instant t. Ce réseau dorsal serait régulé par des facteurs cognitifs tels que les connaissances, les attentes et les objectifs actuels de l'individu. Des études en imagerie fonctionnelle ont montré que lorsque l'on demandait à des participants de diriger leur attention vers la périphérie de leur champ visuel après un signal avertisseur, les zones du lobe occipital présentaient une activité transitoire, alors que les zones du sillon intrapariétal (IPS) et des champs oculomoteurs frontaux (*Frontal eye fields*, FEF) avaient une activité plus soutenue, de manière bilatérale. Tandis que la réponse transitoire dans les zones occipitales pouvait refléter l'analyse sensorielle du signal, la réponse soutenue correspondait au laps de temps où les participants prêtaient attention à la localisation en périphérie comme demandé par le signal avertisseur. En d'autres termes, le phénomène mesuré était celui où l'attention était portée volontairement à un endroit. Le réseau dorsal sous-tend donc la trajectoire neuronale du processus top-down et se compose du IPS et des FEF de chaque hémisphère cérébral (Vossel et al. 2014; Corbetta and Shulman 2002).

b. Le réseau ventral

Le second réseau est un réseau fronto-pariétal ventral, qui sous-tendrait un processus bottom-up de détection, guidé par la saillance des stimuli ou leur aspect inattendu. Il serait régulé, indépendamment de notre volonté, par des facteurs qui relèvent des caractéristiques des stimulations sensorielles. Ce réseau serait constitué de deux régions cérébrales clés, la jonction temporo-pariétale (TPJ) et le cortex frontal ventral (VFC), qui s'activent lorsque des stimuli inattendus (comme lors d'un paradigme d'*oddball* par exemple) (Vossel et al. 2014; Corbetta and Shulman 2002) ou saillants apparaissent dans notre champ visuel. Toutefois, contrairement au réseau dorsal, la localisation anatomique exacte du réseau ventral est encore débattue. Contrairement au processus top-down du réseau dorsal, le processus bottom-up du réseau ventral nécessite un faible niveau d'analyse, et est activé lorsque les

caractéristiques d'un stimulus émergent clairement de notre environnement : il s'agit de la saillance, notion que nous allons aborder dans les paragraphes suivants.

i. La notion de saillance

Certaines propriétés physiques des stimuli, telles que la couleur ou les fréquences spatiales, seraient considérées comme "saillantes". Cela signifie qu'elles facilitent leur détection dans un environnement riche en stimuli, permettant à ces derniers d'accéder à un traitement approfondi (Wolfe and Horowitz 2004; Delplanque et al. 2007). Pour mettre en évidence la saillance d'une propriété d'un stimulus, les chercheurs ont souvent recours à une tâche de recherche visuelle, au cours de laquelle les temps de réponse pour détecter une cible parmi des distracteurs sont mesurés (par exemple, si un individu est plus rapide à détecter un chiffre "5" rouge parmi des chiffres "5" noirs, la couleur rouge est une propriété saillante d'un stimulus). D'après les résultats d'études expérimentales, ces propriétés peuvent être classées en cinq catégories : "*indiscutables, probables, possibles, cas douteux et très peu probables*" (Wolfe and Horowitz 2004) (tableau 2).

Indiscutables	Probables	Possibles	Cas douteux	Très peu probables
○ Couleur ○ Mouvement ○ Orientation ○ Taille	○ Clignotement ○ Polarité de luminance ○ Décalage de Vernier ○ Profondeur stéréo ○ Indices picturaux de profondeur ○ Forme ○ Terminaisons de lignes ○ Fermeture ○ Structure topologique ○ Courbure	○ Ombres ○ Brillance ○ Expansion ○ Nombre ○ Proportions	○ Nouveauté ○ Identité des lettres ○ Catégorie alphanumérique	○ Intersection ○ Flot optique ○ Changements de couleur ○ Volumes 3D ○ Visages ○ Nom de la personne ○ Catégorie sémantique

Tableau 2 : Propriétés des stimuli les rendant saillants, selon Wolfe et Horowitz (2004)(Wolfe and Horowitz 2004)

ii. La saillance émotionnelle

Un stimulus est une modification de l'environnement extérieur qui peut provoquer une réaction sensorielle, physique ou psychologique chez un individu. Lorsqu'un stimulus est émotionnel, il engendre une réaction teintée d'une émotion particulière (encadré 4 pour la définition d'une émotion). Comme décrit précédemment, les émotions sont des réponses subjectives physiologiques et comportementales, et les représentations mentales que nous nous en faisons sont appelées "affects". Afin de caractériser au mieux un stimulus émotionnel, les neuroscientifiques utilisent généralement trois dimensions affectives fondamentales : son degré de valence (i.e. plaisant/déplaisant), son degré d'activation comportementale (faible/élevée) et sa dominance (peu utilisée en pratique). Ses dimensions sont classiquement mesurées par la *Self-Assessment Manikin* (SAM) (M. M. Bradley and Lang 1994) et permettent, entre autre, d'identifier dans les travaux de recherche des stimuli émotionnels à valence négative, neutre ou positive.

Concernant la notion de saillance émotionnelle, le lien entre attention et émotion est indiscutable mais complexe (voir Dolcos et al. (Dolcos et al. 2019) pour une revue de la littérature).

Tout d'abord, les stimuli émotionnels bénéficient toujours d'un traitement de l'information attentionnel prioritaire, y compris face à d'autres stimuli ayant des caractéristiques saillantes comme celles évoquées dans le tableau 2 (Pourtois et al. 2013; Goodhew and Edwards 2022). Plusieurs études ont montré que, dans les situations où les capacités attentionnelles sont limitées, les stimuli émotionnels (qu'ils soient positifs ou négatifs) bénéficient d'un traitement attentionnel prioritaire par rapport aux stimuli neutres (Phelps et al. 2006; Brosch et al. 2008; Pool et al. 2016). Par exemple, lors d'une tâche de détection visuelle où une cible doit être détectée rapidement parmi des distracteurs, si la cible est un stimulus émotionnel et que les distracteurs sont neutres, la performance à la tâche est améliorée. En revanche, si la cible est neutre et que les distracteurs sont des stimuli émotionnels, alors la performance à la tâche est diminuée. Ces mécanismes attentionnels, en offrant une détection rapide des éléments négatifs ou positifs de notre environnement, proposent donc un mécanisme adaptatif évident de survie (que ce soit pour détecter rapidement un danger, ou détecter facilement des éléments positifs de notre environnement, comme de la nourriture (Mathews and Mackintosh 1998; Mogg and Bradley 1998)).

Ensuite, la valence émotionnelle négative d'un stimulus semble surpasser les autres valences émotionnelles possibles. Par exemple, dans l'expérience *face-in-the-crowd*, où des visages avec des expressions, soit de colère soit de joie, sont mélangés à des visages neutres, les visages en colère sont détectés plus rapidement que les visages ayant une expression de joie (Öhman et al. 2001; E. Fox et al. 2000; Eastwood et al. 2001). Cela montre que le phénomène de traitement prioritaire était observé en

particulier pour les stimuli "émotionnels à valence négative" (EVN). Ce phénomène de traitement prioritaire pour les stimuli EVN s'explique par le fait que l'attention soit (i) plus rapidement orientée vers ce type de stimulus, entraînant un traitement de l'information plus rapide, soit (ii) s'y désengage plus difficilement, conduisant à un traitement plus approfondi, par rapport à un stimulus neutre ou positif (Lipp and Derakshan 2005; Massar et al. 2011; Nelson et al. 2015). Ainsi, la saillance émotionnelle, en lien avec le processus bottom-up, permet donc d'adapter notre comportement si besoin (Corbetta and Shulman 2002; Corbetta et al. 2008).

Enfin, la place particulière de l'émotion dans la détection d'un stimulus, est illustrée par le fait que certaines études ont montré que le lien entre attention et émotion pouvait être automatique. En effet, dès 1989, Öhman et son équipe, ont observé une réactivité électrodermale accrue chez des participants exposés de manière infraliminale à des visages exprimant la colère, indiquant ainsi un traitement automatique pré-attentionnel de l'information émotionnelle. Ces résultats ont été confirmés en 1993 par le même auteur, cette fois avec des images de serpents et d'araignées (Öhman 2002; Öhman and Mineka 2001; Öhman 2005).

Finalement, concernant la neuroanatomie du lien entre attention et émotion, des études en imagerie fonctionnelle ont mis en évidence une hyperactivité de l'amygdale lors de la détection des stimuli émotionnels, en particulier ceux qui sont négatifs. Par ailleurs, il semble que l'amygdale soit activée en collaboration avec le pulvinar et le colliculus supérieur pour le traitement de l'information émotionnelle infraliminale (J. LeDoux 2012), mais aussi avec le mPFC et le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC). Ces effets suggèrent que les informations émotionnelles peuvent être traitées automatiquement ou non.

c. L'équilibre du processus top-down et bottom-up : la notion de réorientation attentionnelle

Pour évoluer et survivre dans l'environnement, nous devons sélectionner rapidement des informations sensorielles pertinentes en fonction de nos objectifs (par exemple, les itinéraires, la nourriture, les partenaires). Néanmoins, nous devons aussi rediriger rapidement notre attention et modifier notre ligne de conduite lorsque nous sommes confrontés à des stimuli nouveaux, potentiellement menaçants ou gratifiants (Corbetta and Shulman 2002; Corbetta, Patel, and Shulman 2008). Cet ajustement complexe, en réponse à des stimuli nouveaux et inattendus, est défini ici comme une réponse de réorientation. Des travaux récents (Corbetta and Shulman 2002; Corbetta, Patel, and Shulman 2008) indiquent que ce comportement adaptatif implique une interaction complexe et permanente entre les deux systèmes corticaux spécialisés pour la sélection des informations sensorielles, à savoir le réseau dorsal (i.e. le processus top-down, qui permet de sélectionner des stimuli sensoriels en fonction d'objectifs ou d'attentes internes et de les relier à des réponses motrices appropriées) et le réseau

ventral (i.e. le processus bottom-up, qui détecte les stimuli saillants et pertinents dans l'environnement, en particulier lorsqu'ils ne sont pas attendus).

Ainsi, ces systèmes interagissent de manière dynamique pour un traitement global et adapté de l'information de notre environnement. Par exemple, lorsqu'un individu est engagé dans une tâche spécifique ou qu'il poursuit un objectif précis, il est moins susceptible d'être distrait par des stimuli saillants de l'environnement. Les études en imagerie fonctionnelle ont montré une atténuation de l'activité du réseau ventral lors de tâches exigeant des processus top down, tel un mécanisme de filtrage des distracteurs potentiels. Cependant, si un stimulus est saillant parce qu'il évoque une menace ou de par son caractère inattendu, il sera traité prioritairement (Vossel et al. 2014; Corbetta and Shulman 2002; Corbetta et al. 2008). Il a également été démontré que le réseau ventral peut s'activer pour soutenir les processus top-down, en particulier lorsque la saillance peut aider à détecter l'information souhaitée (Burnham 2020). Par exemple, lorsqu'on cherche une écharpe rouge dans un vestiaire, le processus bottom-up détecte tous les stimuli rouges de ce vestiaire. Enfin, lors d'une réorientation de l'attention, comme lors d'une tâche d'orientation spatiale de Posner où l'attention est initialement dirigée dans la mauvaise direction, les réseaux ventraux et dorsaux s'activent conjointement. Cela suggère que la distinction anatomique et fonctionnelle entre ces deux processus n'est pas si évidente, et qu'il s'agit bien de deux réseaux travaillant étroitement ensemble pour évoluer dans notre environnement.

L'équilibre dynamique entre les processus top-down et bottom-up est crucial pour le traitement des informations pertinentes pour l'individu, à un instant donné (Corbetta and Shulman 2002; Vossel et al. 2014; Corbetta et al. 2008). Cependant, des recherches ont démontré que chez les individus présentant des caractéristiques telles qu'une dépression infraclinique ou une dimension anxieuse infraclinique (Frewen et al. 2008), le phénomène attentionnel envers les stimuli EVN pouvait être amplifié (Nelson et al. 2015; Massar et al. 2011; Vuilleumier and Huang 2009), au point de devenir dysfonctionnel. Ainsi, un biais attentionnel (BA) envers ces stimuli a pu être observé au sein de la littérature, en lien avec un probable déséquilibre entre les processus top-down et bottom-up (Bar-Haim et al. 2007a). En conséquence, l'exploration d'un éventuel BA dans le TSPT est devenue une piste de réflexion importante dans la physiopathologie du trouble.

II. Les biais attentionnels envers les stimuli négatifs dans le TSPT

Dans ce chapitre, nous commencerons par nous concentrer sur la Dot-Probe Task (DPT), tâche expérimentale issue des travaux de Posner et al. pour évaluer les processus attentionnels physiologiques et/ou dysfonctionnels aussi bien en population générale (Bar-Haim et al. 2007a) qu'en population pathologique (Frewen et al. 2008). Pendant longtemps, cette tâche a été considérée comme la référence en la matière (Frewen et al. 2008; Bar-Haim et al. 2007a), même si d'autres tâches ont été utilisées pour évaluer les processus attentionnels (encadré 9). Nous aborderons ensuite les BA envers les stimuli EVN dans les troubles anxieux (le TSPT étant considéré comme un trouble anxieux jusqu'au DSM 5), puis les BA envers les stimuli EVN plus spécifiquement retrouvés dans le TSPT, avec les données issues de la DPT mais aussi de l'oculométrie, méthodologie utilisée depuis deux décennies et qui consiste à enregistrer les mouvements oculaires liés aux processus attentionnels.

Encadré 9

En dehors de la DPT, deux autres tâches expérimentales sont utilisées pour évaluer les processus attentionnels. La première tâche est la tâche de recherche visuelle, principalement utilisée pour étudier la priorité attentionnelle lorsque plusieurs objets se disputent l'attention. Cependant, elle n'a été que rarement utilisée dans le contexte de la recherche sur l'anxiété (et a fortiori sur le TSPT) et ne sera donc pas plus développée ici (Gilboa-Schechtman et al. 1999; Becker et al. 2001).

La deuxième tâche est le Stroop émotionnel, qui est une version modifiée du paradigme classique d'interférence de Stroop avec la dénomination des couleurs (Stroop 1935). L'effet Stroop fait référence à la différence de performance de dénomination des couleurs (qui correspond à la cible de la tâche) entre des stimuli congruents (par exemple, le mot rouge imprimé en rouge) et incongruents (par exemple, le mot rouge imprimé en vert). La présence de l'effet Stroop renseigne sur l'incapacité à se concentrer sur la cible, à cause du distracteur (le mot). Dans le Stroop émotionnel, l'impact de la valence d'un mot est évalué. Par exemple, la latence de réponse pour nommer la couleur d'un mot à valence négative sera comparée à la latence de réponse pour nommer la couleur d'un mot neutre. Lorsque des images sont utilisées, le participant peut être invité à nommer la couleur d'un visage schématisé, ce visage affichant soit une expression neutre, soit une expression de colère.

Qu'il s'agisse d'un mot ou d'un visage, le BA envers les stimuli EVN est alors déduit lorsque la dénomination des couleurs prend plus de temps avec un stimulus EVN qu'avec un stimulus neutre (C. M. MacLeod 1991).

Le Stroop émotionnel était initialement l'outil le plus utilisé pour évaluer les stimuli EVN dans l'anxiété. Cependant, il a été critiqué avec l'argument selon lequel les latences de réponse retardées pouvaient résulter de processus tardifs autres que ceux liés à l'attention (Algom et al. 2004).

La DPT s'est alors imposée pour évaluer les processus attentionnels, puisque cette dernière est (i) validée en population générale et en population pathologique, (ii) ne peut pas être entravée par les barrières de la langue ou de l'illettrisme, (iii) a des consignes relativement simple et (iv) peut "découper" différents temps dans les processus attentionnels en modulant les temps de présentation des stimuli (explications développées dans la suite de ce manuscrit) (Frewen et al. 2008; Bar-Haim et al. 2007b).

1. La Dot-Probe Task

La *Dot-Probe Task* (DPT) est une tâche expérimentale qui permet d'évaluer les processus attentionnels liés aux stimuli émotionnels. Cette tâche a été développée à partir des travaux de Posner (M. I. Posner

and Petersen 1990). Elle se compose de plusieurs essais (en générale une centaine), chacun comprenant 3 étapes : dans un premier temps, le participant doit fixer une croix au centre de l'écran pour stabiliser son attention. Ensuite, deux stimuli sont présentés de chaque côté de l'écran, un stimulus émotionnel et un stimulus neutre pour une durée variable en fonction du protocole (classiquement entre 500 ms et 1500 ms). Il est demandé au sujet d'explorer librement les stimuli. Enfin, une cible (par exemple, un point) apparaît à l'endroit de l'un des deux stimuli et le participant doit indiquer le plus rapidement possible la localisation de la cible^d. Si la cible apparaît du côté du stimulus émotionnel (et donc du stimulus EVN dans la suite de ce manuscrit), alors l'essai est congruent (figure 7). Si la cible apparaît du côté du stimulus neutre, alors l'essai est non congruent (figure 8).

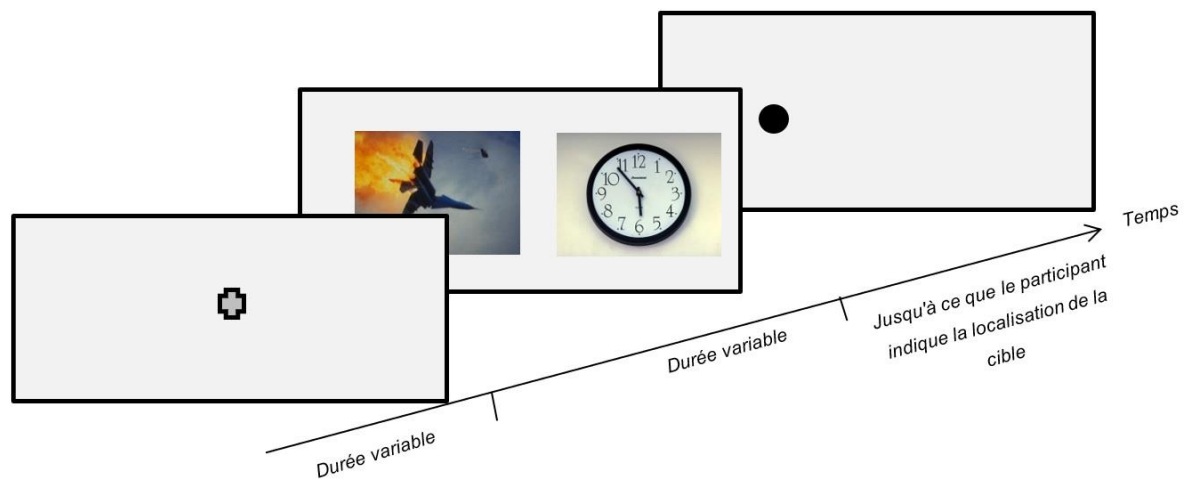


Figure 7 : Exemple d'un essai congruent de la DPT : la cible apparaît du côté du stimulus EVN (stimulus représentant l'avion en feu) ; images issues de la banque de données internationales *International Affective Picture System (IAPS)*(LANG and PJ 2005)

^d À noter que les deux stimuli peuvent apparaître aussi en haut ou en bas de l'écran, que la cible peut être une lettre ou un sigle à discriminer ou encore que la paire de stimuli peut être neutre-neutre ou neutre-positif en fonction du protocole ou de la valence émotionnelle évaluée

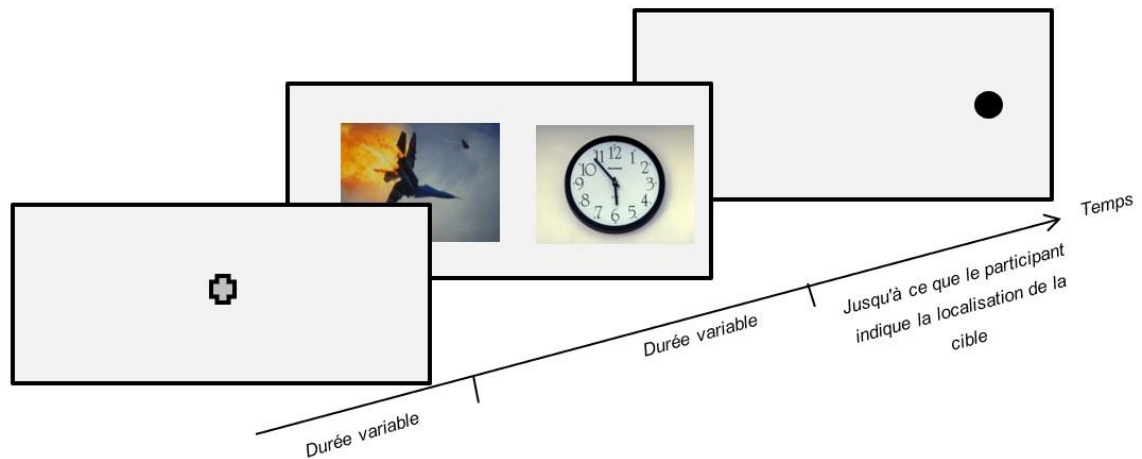


Figure 8 : Exemple d'un essai non congruent de la DPT : la cible apparaît du côté du stimulus neutre (stimulus représentant l'horloge) ; images issues de la banque de données internationales International Affective Picture System (IAPS)(LANG and PJ 2005)

La réponse motrice enregistrée (TR ; c'est-à-dire le temps mis par le participant pour appuyer sur la touche correspondant à la bonne réponse à partir de l'apparition de la cible) permet de mesurer deux types de processus attentionnels: (i) l'hypervigilance face aux stimuli EVN mise en évidence par une moyenne des TR plus courte en condition congruente par rapport à la condition non congruente, avec soit une facilitation d'orientation (où l'attention est anormalement attirée sur le stimulus) ou soit un défaut de désengagement (où l'attention est anormalement fixée sur le stimulus) ; et (ii) l'évitement (où l'attention est anormalement détournée du stimulus EVN) qui se manifeste par une moyenne des TR plus courte en condition non congruente par rapport à la condition congruente (Annexe I.1). Ces deux mesures d'hypervigilance et d'évitement, très largement utilisées, sont la référence (tableau 3 et figure 9) (C. MacLeod and Mathews 1988), même si un petit nombre d'études évaluent les BA en comparant les TR congruents ou non congruents aux TR lors d'essais présentant une paire de stimuli neutres (Salemink et al. 2007).

TR congruent	TR non congruent	BA retrouvés
-	+	<i>Facilitation d'orientation / Défaut de désengagement = hypervigilance</i>
+	-	<i>Evitement</i>

Tableau 3 : Tableau résumant les différentes moyennes des temps de réponses motrices (TR) des essais congruents et non congruents en fonction des biais attentionnels (BA).

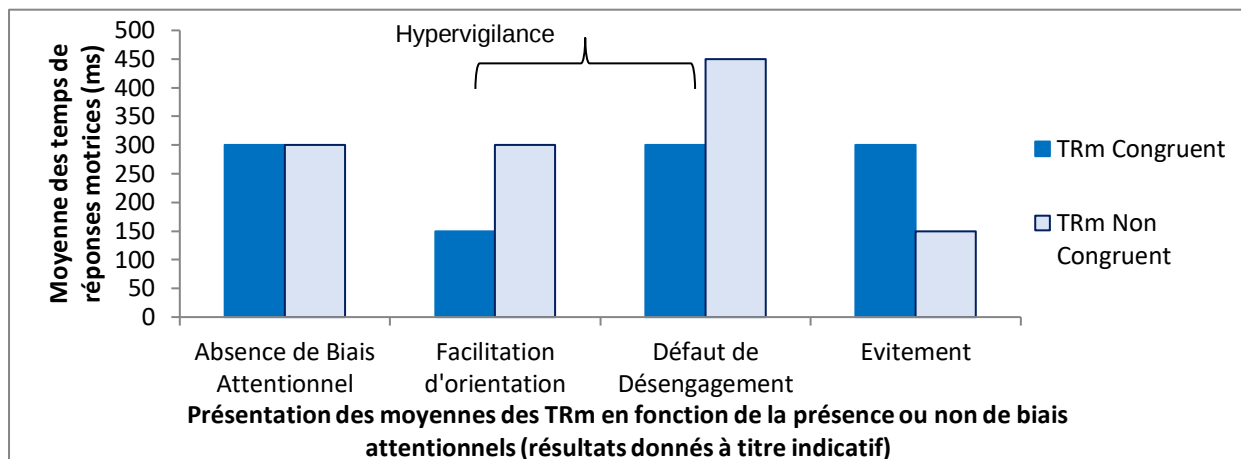


Figure 9 : Présentation des différentes moyennes des temps de réponses motrices (congruents et non congruents, en ms) en fonction des biais attentionnels (données à titre indicatif) par rapport aux moyennes des temps de réponses motrices sans biais attentionnels.

Ainsi, de ces mesures d'hypervigilance et d'évitement, des BA ont été recherchés en population psychiatrique (notamment anxieuse puis psychotraumatique), afin d'améliorer la compréhension physiopathologique des troubles, voire de penser de nouvelles pistes thérapeutiques.

2. Les biais attentionnels dans les troubles anxieux

Les modèles cognitifs des troubles anxieux suggèrent que les dysfonctionnement attentionnels envers les stimuli EVN ont une place centrale dans l'apparition et le maintien de ces troubles (voir Bar-Haim et al., (Bar-Haim et al. 2007a)). Différentes théories ont été proposées en fonction du stade du traitement de ces stimuli. Une première théorie propose que toutes les informations menaçantes étaient favorisées à chaque stade cognitif, que ce soit précoce (comme l'attention) ou tardif (comme la mémoire). Une deuxième théorie prédisait un défaut dans les processus attentionnels uniquement, avec une hypervigilance attentionnelle précoce face à la menace, engendrant une anxiété permanente. Enfin, la troisième théorie, au contraire, postulait un évitement face aux stimuli EVN (empêchant leur traitement détaillé et par conséquent entravant une éventuelle baisse de l'anxiété).

Au fil du temps, la compréhension des processus attentionnels a évolué, mettant en lumière leur nature dynamique. Cette évolution a conduit à l'émergence de la théorie dite de l'hypervigilance-évitement. Cette dernière suppose une détection initiale précoce, accrue et automatique des stimuli EVN (ce qui

peut augmenter l'anxiété), puis vient ensuite l'évitement de ces stimuli EVN, empêchant un traitement adéquat de l'information globale de la situation (qui serait pourtant utile pour réduire le niveau d'anxiété).

Cependant, malgré l'utilisation de la DPT, la théorie de l'hypervigilance-évitement peine à être validée par les données expérimentales. En effet, pour évaluer la dynamique éventuelle des processus attentionnels chez un même individu, des études ont utilisé des temps de présentation différents des paires de stimuli, au sein d'une même DPT (avec, de manière aléatoire par exemple, des essais ayant des temps de présentation des stimuli de 500 ms et d'autres ayant des temps de présentation de 1500 ms ; ces différents temps permettant de différencier des processus attentionnels précoces et tardifs chez un même individu). Grâce à cette technique, des études menées auprès d'une population dite "non clinique" (Mogg et al. 1997) ou chez des sujets souffrant de trouble anxieux généralisé (B. P. Bradley et al. 1998), ont montré une hypervigilance primaire face aux stimuli EVN (avec des TR congruents plus court que les TR non congruents aux temps de présentation des stimuli de 500 ms) mais sans évitement secondaire (lorsque les stimuli étaient présentés pendant 1000 et 1500 ms respectivement en fonction des études). Des études plus récentes ont aussi testé cette théorie d'hypervigilance-évitement, mais seule une étude menée auprès de personnes souffrant d'arachnophobie y est parvenue (Pflugshaupt et al. 2005). Les autres études (Evans et al. 2016) (dont une méta-analyse chez des personnes souffrant d'anxiété sociale (Bantin et al. 2016)) ont toutes échoué à retrouver un BA statistiquement significatif au temps de présentation des stimuli plus long.

Parallèlement dans les troubles anxieux, une autre théorie attentionnelle apparaît. Cette dernière soulève l'idée d'un possible maintien attentionnel sur les stimuli EVN qui serait lié à une difficulté à se désengager de ces stimuli (E. Fox et al. 2010; Yiend and Mathews 2001; Salemink et al. 2007). Ce dysfonctionnement pourrait être à l'origine du trouble : une focalisation excessive sur le stimulus EVN empêcherait une analyse des autres stimuli potentiellement rassurant environnants, ne permettant pas de baisser le niveau d'anxiété induit par le stimulus EVN. À la DPT, l'idée soutenue est alors que la moyenne des TR congruents serait inférieure à la moyenne des TR non congruents (tableau 3), non pas parce que les participants seraient plus rapides à aller sur les stimuli EVN (il s'agirait donc dans ce cas précis d'un raccourcissement des TR en condition congruente), mais parce que les participants seraient fixés sur le stimulus EVN et, lors de l'apparition de la cible en condition non congruente, ils seraient plus long à détecter cette cible et à s'en désengager (Weierich et al. 2008) (il s'agit donc d'un allongement des TR non congruents) (tableau 3, figure 9 et annexe I.2 pour illustrer les TR identiques à la DPT, pour une facilitation d'orientation ou un défaut de désengagement, malgré des processus attentionnels différents).

Toutes ces théories cognitives (les théories princeps, l'hypervigilance-évitement ou le maintien attentionnel) postulent que les BA envers les stimuli EVN sont au centre de la physiopathologie des troubles anxieux. Cette idée est soutenue par de multiples études, dont une méta-analyse menée par Bar-Haim et al (Bar-Haim et al. 2007a), comprenant 172 études (n = 2 263 patients anxieux, incluant le TSPT, et n = 1 768 non anxieux). Les résultats ont montré qu'un BA était bien présent envers les stimuli EVN chez les patients anxieux, y compris à des stades infracliniques. Le biais est d'ampleur comparable dans les différents types de populations anxieuses (individus présentant différents troubles cliniques, individus non cliniques très anxieux, enfants et adultes anxieux) et n'est pas observé chez les individus non anxieux.

Voyons maintenant la place des BA dans le TSPT.

3. Les biais attentionnels dans le trouble de stress post-traumatique

Tel que mentionné précédemment à la fin du chapitre II, un dysfonctionnement attentionnel face aux stimuli EVN dans le TSPT pourrait être considéré comme l'un des facteurs déterminants dans le développement des symptômes psychotraumatiques.

a. Mesure des biais attentionnels par la Dot-Probe Task : état des lieux et limites

Depuis longtemps, le lien entre les BA envers les stimuli EVN et le TSPT est évalué dans la littérature en utilisant la DPT (pour une revue, voir Block et Liberzon (Block and Liberzon 2016)). Les BA se manifestent en général uniquement face à des stimuli EVN et non face à des stimuli positifs (Thomas et al. 2013; Armstrong et al. 2013). De plus, ils concerneraient tous les types de stimuli EVN (EVN dits "généralisés", comme les visages ayant une expression négative, ou une image représentant une scène à valence négative issue de la vie de tous les jours) et non uniquement ceux rappelant l'évènement traumatique (EVN "spécifiques au traumatisme") (Cisler and Koster 2010).

Néanmoins, les résultats de ces études sont divergents : certaines études ont révélé un BA de type hypervigilance envers des stimuli EVN (sans préciser s'il s'agit d'une facilitation d'orientation ou d'un défaut de désengagement) (Joseph R. Bardeen et al. 2011; N. Fani et al. 2012) et d'autres ont trouvé un évitement (Bar-Haim et al. 2010; Negar Fani et al. 2011; Sipos et al. 2014). D'autres encore ont démontré une variabilité intra individuelle des BA, caractérisée par une alternance entre une hypervigilance et un évitement au cours de la DPT (Iacoviello et al. 2014; Naim et al. 2015), tandis que certains travaux n'ont trouvé aucun BA (Negar Fani et al. 2012; Schoorl et al. 2013). En outre, une méta-analyse récente évaluant les BA envers les stimuli EVN par une DPT n'a trouvé aucune preuve de BA dans un échantillon

de patients souffrant de troubles anxieux, y compris des patients ayant un TSPT (Kruijt et al. 2019). Ce dernier résultat a soulevé des doutes quant à savoir si non seulement les troubles anxieux et le TSPT étaient réellement associés à des BA envers les stimuli EVN mais aussi si la DPT était la meilleure méthode pour évaluer les BA.

Les mesures comportementales utilisées par ces études, et notamment les TR à la DPT, présentent certaines limitations. Tout d'abord, elles ne permettent de connaître l'attention qu'à un instant donné, seulement après que les stimuli aient été analysés. En effet, puisque la réponse mesurée est la réponse comportementale lors de l'apparition de la cible, la DPT ne permet pas d'évaluer directement le traitement de l'information lorsqu'un individu est confronté aux stimuli émotionnels. En outre, les mesures comportementales associées à la DPT ne prennent pas en compte l'aspect dynamique des processus attentionnels (Cooper and Langton 2006) malgré les différents temps de présentation des stimuli. Cela inclut notamment l'éventuel déplacement attentionnel du sujet d'un stimulus à un autre, appelé "shift attentionnel" (Joseph R. Bardeen et al. 2011), qui ne peut, par définition, être mesuré par la DPT (annexe I.2). Le fait de ne pas savoir détecter le shift attentionnel à la DPT a pour conséquence directe de ne pas pouvoir différencier une hypervigilance initiale (appelée "facilitation d'orientation" dans les études utilisant la DPT) d'un éventuel maintien de l'attention (appelé "défaut de désengagement" dans ces mêmes études) lorsqu'un BA envers des stimuli EVN est observé. En effet, dans ces deux cas, la réponse motrice enregistrée est identique (la moyenne des TR congruents est inférieure à celle des TR non congruentes), même si le mécanisme sous-jacent est différent (Annexe I.2).

Par ailleurs, lors de la présentation des stimuli EVN, certaines études avancent qu'un bref phénomène de *freezing* serait possible chez les participants : face à un stimulus menaçant, les sujets pourraient s'immobiliser quelques millisecondes du fait de la peur engendrée (McNaughton and Corr 2004), altérant alors les TR à la DPT. Il est également important de noter que d'autres biais de mesure ont été mis en avant, tels qu'un ralentissement psychomoteur induit par une pathologie ou un traitement psychotrope (situation fréquente dans les troubles psychiatriques), un déficit cognitif (entraînant par exemple une non compréhension des consignes) ou encore la perte de données (mauvaises réponses ou réponses jugées aberrantes à la DPT (Armstrong and Olatunji 2012).

Finalement les propriétés psychométriques de la DPT sont souvent critiquées (McNally 2019), avec notamment une faible fiabilité (Waechter and Stolz 2015; Waechter et al. 2014). Plusieurs études s'y sont intéressées : elle peut être estimée de plusieurs manières (comme la cohérence interne, la reproductibilité, etc ... (Waechter et al. 2014)). Pour la plupart des auteurs, la DPT a une assez faible fiabilité pour la mesure des BA. En effet, Schmukle et al (Schmukle 2005) retrouvaient une fiabilité entre

-0.22 et +0.32, Staugaard et al (Staugaard 2009) trouvaient quant à eux une fiabilité entre -0.58 et +0.37, tout comme Cooper et al (Cooper et al. 2011) qui retrouvaient une fiabilité comprise entre -0.33 et +0.48. Un test est considéré avec une fiabilité acceptable si celle-ci dépasse 0.70 et bonne si elle dépasse 0.90. A l'inverse, elle est considérée comme inacceptable lorsqu'elle est inférieure à 0.60.

En réponse à ces critiques, la littérature s'est tournée vers une nouvelle méthode d'évaluation des processus attentionnels : l'oculométrie. Cette technique permet une mesure plus directe de l'attention visuelle, et ainsi une meilleure compréhension des processus dynamiques de l'attention (Armstrong and Olatunji 2012). Cela a suscité l'espoir de pouvoir clarifier les divergences entre les hypothèses concernant le BA spécifique au TPST tout en s'exemptant des problèmes inhérents aux mesures comportementales de la DPT.

b. Mesure des biais attentionnels par l'oculométrie

La technique d'oculométrie permet d'enregistrer de manière continue et directe le regard lors d'une tâche d'exploration visuelle, et est fortement corrélé à l'attention (GA. 2008). Contrairement à la DPT, elle évalue directement l'attention visuelle sans les difficultés d'interprétation associées au TR (Nummenmaa et al. 2006; Armstrong and Olatunji 2012). En utilisant cette technique, il est possible d'évaluer les fixations oculaires, les durées de fixation et les mouvements oculaires lorsque les individus sont confrontés à des stimuli EVN, fournissant ainsi des indices attentionnels continus et non invasifs.

Depuis un peu plus d'une décennie, l'oculométrie est utilisée seule pour évaluer les BA dans le TSPT, en présentant des stimuli EVN et/ou neutres sur un écran, en exploration libre mais sans procédures standardisées (Armstrong and Olatunji 2012; Lazarov et al. 2019). Dans ces études, les analyses de la première fixation envers les stimuli EVN, notamment sa direction et sa latence, permettent d'étudier l'orientation initiale de l'attention (i.e la facilitation d'orientation dans les études utilisant la DPT). Les analyses du temps total de fixation et le nombre total de fixations servent d'indice de maintien de l'attention sur les EVN (i.e le défaut de désengagement dans les études utilisant la DPT). Enfin, la direction et la latence de la première fixation envers les stimuli neutres ainsi que le temps total de fixations et le nombre total de fixation sur les stimuli neutres renseignent sur l'évitement face aux stimuli EVN (figure 10).

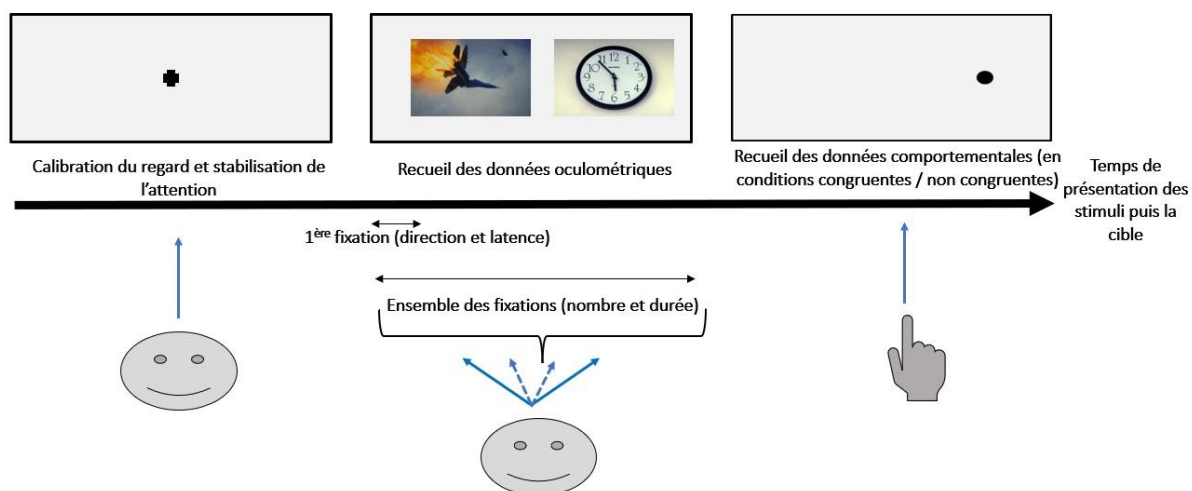


Figure 10 : figure illustrant les temps des différentes mesures oculométriques permettant de différencier la facilitation d'orientation du défaut de désengagement ou de l'évitement lors de la présentation des stimuli.

Mesure	Appellation des BA en fonction de la mesure utilisée			
DPT	Facilitation d'orientation	Défaut de désengagement	Évitement	Variabilité des BA
Oculométrie	Hypervigilance	Maintien	Évitement	Hypervigilance-évitement
BA retrouvé envers le stimuli EVN	Attention anormalement attirée	Attention anormalement fixée	Attention anormalement détournée	Alternance entre une attention anormalement attirée et anormalement détournée lors d'une tâche expérimentale

Tableau 4 : appellation des BA en fonction de leurs mesures oculométriques et comportementales, et principe du BA retrouvé selon la littérature.

Au démarrage de ce travail de thèse, les seules études évaluant les BA dans le TSPT à l'aide de l'oculométrie proposaient une tâche d'exploration libre (c'est-à-dire que les participants regardaient librement les stimuli présentés sans qu'aucune consigne ne leur était donnée). Les tâches présentaient soit des images ou soit des mots en rapport avec l'événement traumatique, avec des temps de présentation allant de 1 à 30 secondes. Plusieurs de ces études ont mis en évidence un maintien attentionnel des patients souffrant de TSPT face aux stimuli EVN, avec notamment un temps total de fixation sur les stimuli EVN plus élevé que les participants ayant vécu un événement traumatique sans développer de TSPT au décours (pour une revue, voir Lazarov et al (Lazarov et al. 2019)).

c. Synthèses des données actuelles de la littérature et perspectives

De ces observations et remarques, nous avons souhaité coupler la DPT à l'oculométrie. La première raison est que la DPT, qui reste la tâche expérimentale de référence dans l'étude du déploiement attentionnel, permet aux participants de maintenir un objectif lors de la tâche expérimentale, contrairement à une tâche d'exploration libre : cela permettra d'encourager les participants à être plus attentifs au cours de cette tâche et donc de ne pas biaiser les données recueillies (Orquin and Holmqvist 2018; Hsee et al. 2010; Garner et al. 2006). Deuxièmement, le fait de garder la DPT nous permettra de comparer nos résultats avec la littérature évaluant les BA par la DPT seule. Troisièmement, l'oculométrie permettra d'analyser le déploiement attentionnel de l'individu lorsqu'il est directement confronté aux stimuli EVN de la DPT via l'oculométrie, donc de distinguer la facilitation d'orientation du défaut de désengagement malgré les données comportementales identiques (figure 10 et tableau 4 pour les données oculométriques et comportementales lors de la tâche couplant la DPT à l'oculométrie).

Au-delà d'améliorer les connaissances théoriques sur le TSPT, différencier la facilitation du défaut de désengagement, et plus largement identifier le BA dans le TSPT, est primordial. En effet, si un BA se distingue chez les sujets souffrant de TSPT (en lien avec modèles cognitifs suggérant que ces BA sont centraux dans la physiopathologie du trouble), ce dernier pourra être ciblé par une thérapie, comme c'est déjà le cas pour les troubles anxieux (Mogg et al. 2017; Kruijt et al. 2019). En effet, depuis peu, deux thérapies attentionnelles sont proposées dans la littérature, toutes deux issues de la DPT. La première thérapie est appelée "*Attentionnal Bias Modification*" (ABM) (Bar-Haim 2010) (Annexe IV.1) et consiste à proposer au sujet de réaliser, sur plusieurs séances, une DPT modifiée, où 80 à 100 % des essais sont non congruents. Ainsi, le sujet associerait au fur et à mesure les stimuli neutres à la cible. De ce fait, il détournerait l'attention du stimulus EVN et apprendrait à réorienter son attention vers ces stimuli (et non plus uniquement vers les stimuli EVN). La deuxième thérapie est appelée "*Attention Control Training*" (ACT) (Badura-Brack et al. 2015) (Annexe IV.2) et consiste à proposer au sujet une DPT modifiée mais avec cette fois-ci autant d'essais congruents que non congruents. Cette thérapie encouragerait les sujets à progressivement ignorer la valence émotionnelle des stimuli et à se concentrer sur la performance à la DPT. Cette technique, à terme, permettrait donc au sujet de réhabiliter sa capacité à orienter l'attention par "sa propre volonté", et non plus uniquement par la saillance émotionnelle négative du stimulus. Ces deux techniques ne ciblent donc pas les mêmes processus attentionnels : l'une réduit une orientation initiale de l'attention supposée en faveur d'un stimulus EVN (donc une facilitation d'orientation), alors que l'autre désengage l'attention de ce stimulus (donc ciblerait un défaut de désengagement). C'est pourquoi objectiver précisément la nature du BA chez les patients souffrant de TSPT pourrait aussi ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

CHAPITRE IV

Résumé de la partie théorique et objectifs du travail de thèse

I. Résumé de la partie théorique

Dans le **chapitre I**, nous avons vu la difficulté, bien illustrée par l'évolution constante des classifications internationales, à définir un événement potentiellement traumatique et le TSPT. Le DSM propose désormais que le TSPT se compose de quatre syndromes (les reviviscences, l'évitement, les troubles de la cognition et de l'humeur et les troubles de la réactivité), survenant après un événement potentiellement traumatique (American Psychiatric Association 2013b). Nous avons également souligné que l'exposition à un événement traumatique (qui est de l'ordre de près de 70% dans la population mondiale au cours d'une vie) n'était pas synonyme de la survenue d'un TSPT (qui concerne près de 4% dans la population mondiale) (Kessler et al. 2017). Ainsi, l'idée d'affiner la compréhension des mécanismes de survenue et de maintien du TSPT semblent nécessaire.

Dans le **chapitre II**, nous avons étudié le stress physiologique, le stress dépassé, et les modèles neurocognitifs du TSPT. Lorsqu'une menace est détectée dans notre environnement, cela déclenche une série de réponses physiologiques et comportementales rapides nécessaires pour faire face à cet événement. Ce processus est une réponse de stress physiologique, qui résulte d'interactions entre l'amygdale d'une part, et le mPFC et l'hippocampe d'autre part, et fait intervenir les système endocrinien et neurovégétatif (Ledoux 2000). Néanmoins, lorsque le stress est intense, comme dans le cas d'un événement traumatique, il peut devenir "dépassé", entraînant un réaménagement brutal des connexions amygdalo-préfronto-hippocampique, et éventuellement des séquelles post-traumatiques psychiques, dont le TSPT (Canini et al. 2011). Les différents modèles cognitifs psychotraumatiques actuels supposent un défaut dans le conditionnement de la peur pendant le traumatisme, tels qu'un défaut d'apprentissage, un processus de généralisation, un défaut d'extinction ou de son rappel, ou encore un défaut de contextualisation (VanElzakker et al. 2014). Ces modèles sont cohérents avec les théories cognitivo-comportementales du TSPT, comme la "structure de peur pathologique" d'Edna Foa (1989), qui est à la base de la thérapie par exposition prolongée, considérée comme l'un des traitements de référence dans le TSPT (Forbes et al. 2010). Cependant, certains symptômes ne sont pas expliqués par ces théories, et près d'un tiers des patients ne guérissent pas complètement après les thérapies centrées sur le trauma, remettant en question le modèle uniquement mnésique du TSPT

(Larsen et al. 2019; Schnurr and Lunney 2019). En conséquence, nous soutenons l'existence d'un modèle cognitif alternatif qui prend en compte le lien entre les BA et le TSPT, discuté dans la littérature depuis de nombreuses années (Block and Liberzon 2016).

Le chapitre III aborde les processus attentionnels en mettant notamment en lumière l'importance de l'équilibre entre des processus top-down et bottom-up pour assurer un traitement juste et adapté des informations de notre environnement (Vossel et al. 2014). Il a ainsi été suggéré qu'un déséquilibre entre ces processus pourrait faire émerger des BA, à l'origine du développement des troubles anxieux (Bar-Haim et al. 2007a). Ainsi, le rôle des BA dans l'apparition et le maintien du TSPT est devenu un objet de recherche ces dernières années (Block and Liberzon 2016). Les BA ont été évalués initialement par la DPT. Cependant, cette méthode présente des limites importantes, qui remettent en question la validité des données comportementales (Waechter et al. 2014). En effet, elle ne permet pas d'analyser la dynamique des processus attentionnels lors de l'exposition directe à des stimuli EVN, et donc de mesurer de manière précise les processus attentionnels (Weierich et al. 2008). Ainsi, la littérature s'est tournée vers une nouvelle technique d'évaluation des BA : l'oculométrie (Armstrong and Olatunji 2012). Une identification plus précise de la nature des BA fournirait de nouveaux éléments de compréhension du trouble et de nouvelles pistes thérapeutiques. Dans ce sens, deux thérapies attentionnelles existent mais ne ciblent pas les mêmes processus attentionnels (Badura-Brack et al. 2015). Dès lors, cibler le BA spécifique au trouble permettrait ensuite de voir si la thérapie attentionnelle adéquate permettrait de diminuer la symptomatologie psychotraumatique.

II. Objectifs du travail de thèse

Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer les BA chez les personnes atteintes de TSPT en combinant la DPT à l'oculométrie. Cette méthodologie permet ainsi (i) d'utiliser la DPT, tâche expérimentale de référence dans l'étude des BA, tout en analysant la dynamique du déploiement attentionnel de l'individu lorsqu'il est directement confronté aux stimuli négatifs par l'oculométrie et (ii) de distinguer la facilitation d'orientation du défaut de désengagement par l'oculométrie. Nous pourrions ainsi clarifier le BA spécifiquement associé au TSPT, ce qui permettra d'envisager une prise en charge adaptée, visant à réduire la symptomatologie psychotraumatique.

Nous avons ainsi élaboré trois axes de travail : (i) tester une nouvelle méthodologie combinant la DPT et l'oculométrie pour étudier les BA, chez les sujets sains ; (ii) utiliser cette méthodologie pour étudier les BA dans le TSPT; (iii) faire une revue de la littérature sur l'efficacité des méthodes actuelles de traitement des BA dans le TSPT.

Chaque axe a fait l'objet d'un article scientifique rédigé en anglais. Ces trois articles seront présentés dans la seconde partie de ce manuscrit.

Notons que pour le 1^{er} axe, la DPT couplée à l'oculométrie en population saine a étudié le lien entre les processus attentionnels et l'anxiété-trait (mesurée par le score à la *State-Trait-Anxiety Inventory* (STAI-Y) (Charles D. Spielberger 2010)). En effet, il s'agit d'un facteur endogène induisant les BA lorsque son score est élevé (E. H W Koster et al. 2005; Ernst H.W. Koster et al. 2006). En prenant en compte l'anxiété-trait, nous évaluerons si notre méthodologie est sensible à ce genre de facteur endogène subclinique, avant de l'appliquer en population clinique (dans le TSPT).

Enfin, et à partir des résultats des trois axes de ce travail de thèse, notre objectif final est de pouvoir proposer une nouvelle prise en charge du BA envers les stimuli EVN dans le TSPT.

Deuxième volet : travaux scientifiques

*La science progresse le mieux lorsque les observations nous obligent à modifier nos idées
préconçues.*

Vera Rubin

Astronome, scientifique (1928 - 2016)

CHAPITRE V

Attentional bias towards negative stimuli in healthy individuals and the effects of trait anxiety

Emilie **Veerapa**^{a,b}, Pierre **Grandgenevre**^{a,b}, Mohamed **El Fayoumi**^a, Benjamin **Vinnac**^a, Océanne **Haelewyn**^a, Sébastien **Szaffarczyk**^{a,b}, Guillaume **Vaiva**^{a,b,c}, Fabien **D'Hondt**^{a,b,c,*}

^a Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France

^b CHU Lille, Clinique de Psychiatrie, CURE, F-59000 Lille, France

^c Centre national de ressources et de résilience Lille-Paris (CN2R), F-59000 Lille, France

Word count / Manuscript: 4864 words

Word count / Methods: 1506 words

Word count (Abstract): 184 words

Number of Figures/Tables: 1/3

Supplementary Information: Supplementary Results and Supplementary Table

I. Abstract

This study aimed to investigate the time course of attentional bias for negative information in healthy individuals and to assess the associated influence of trait anxiety. Thirty-eight healthy volunteers performed an emotional dot-probe task with pairs of negative and neutral scenes, presented for either 1 or 2 seconds and followed by a target placed at the previous location of either negative or neutral stimulus. Analyses included eye movements during the presentation of the scenes and response times associated with target localization. In a second step, analyses focused on the influence of trait anxiety. While there was no significant difference at the behavioral level, the eye-tracking data revealed that negative information held longer attention than neutral stimuli once fixated. This initial maintenance bias towards negative pictures then increased with increasing trait anxiety. However, at later processing stages, only individuals with the highest trait anxiety appeared to fixate longer on negative pictures than neutral pictures, individuals with low trait anxiety showing the opposite pattern. This study provides novel evidence that healthy individuals display an attentional maintenance bias towards negative stimuli, which is associated with trait anxiety.

Keywords

Attentional bias; emotion; dot-probe task; eye-tracking; trait anxiety.

II. Introduction

Vision, like the other sensory systems, is constrained by its limited capacity of processing. Attention allows coping with this issue by selecting specific information within our rich and complex environment that will benefit from more elaborate processing and access to consciousness. The properties of the retina also constrain visual perception by limiting high-resolution processing to the fovea, which covers only the central 2° of visual angle. In naturalistic viewing, attentional selection relies on eye movements allowing to bring visual stimuli onto the fovea (Henderson 2003). Overt attention is functionally coupled to, and share neural mechanisms with (Beauchamp et al. 2001; de Haan, Morgan, and Rorden 2008; Kustov and Robinson 1996), covert attention that improves perception at a specific visual location without gaze reorienting but also guides eye movements (Carrasco 2011; Kowler et al. 1995; Melcher 2007; Rolfs et al. 2011; Michael I. Posner 1980; Zhao et al. 2012). Attentional selection is also supposed to operate according to two complementary and interacting processes (Corbetta and Shulman 2002; Michael I. Posner, Snyder, and Davidson 1980; Theeuwes 1994; Wolfe and Horowitz 2004). The reflexive or exogenous attention is a fast, bottom-up (stimulus-driven) process that selects stimuli according to their physical features or because they are novel or unexpected. The voluntary or endogenous attention is a slower, top-down (goal-driven) process selecting stimuli that are expected or relevant to current goals. It is also increasingly recognized that emotionally laden stimuli, given their strong adaptive significance, benefit from preferential processing over neutral stimuli (Dolcos et al. 2019; Vuilleumier 2015). The exact nature of the mechanisms responsible for this effect remains open to debate, in particular regarding the degree to which they differ from classical attention mechanisms (Pourtois, Schettino, and Vuilleumier 2013; Mulckhuyse 2018). However, evidence suggests that "emotional attention" also involves a balance between bottom-up and top-down processes (S J Bishop 2008; Pourtois, Schettino, and Vuilleumier 2013). The valence-related salience of a stimulus may thus depend on internal factors (Barbot and Carrasco 2018), and there has been much interest regarding the link between anxiety and the special status of negative information (Mogg and Bradley 2016; 2018).

Cognitive models of anxiety posit that, even though effective detection of danger is crucial for survival, interindividual differences exist regarding the processing of threatening information (Beck and Clark 1997; Eysenck et al. 2007; Mathews and Mackintosh 1998; Mogg and Bradley 1998; Williams et al. 1988). Trait anxiety, which constitutes a vulnerability to affective disorders (Chambers, Power, and Durham 2004; Sandi and Richter-Levin 2009), is supposed to be associated with a preferential selection of aversive stimuli over neutral cues so that individuals with high trait anxiety, unlike those with low trait anxiety, would present with attentional bias (AB) to threat (Bar-Haim et al. 2007a; Cisler and Koster 2010; S J Bishop 2008). One of the most commonly used paradigms to assess AB for emotional information is

the emotional dot-probe task (C. MacLeod, Mathews, and Tata 1986). In this task, two visual stimuli (one emotional stimulus and one neutral stimulus; either words, photographs of facial expressions, or pictures of natural scenes) are displayed simultaneously on the left and right side of a computer screen. AB towards or away from emotional stimuli is respectively inferred by faster or slower responses to detect a probe replacing an emotional stimulus than a probe replacing a neutral stimulus. The meta-analysis on threat-related AB performed by Bar-Haim et al. (Bar-Haim et al. 2007a), which included numerous dot-probe studies, found that individuals suffering from an anxiety disorder or with high trait anxiety, but not non-anxious persons, show an AB towards threat-related stimuli of comparable magnitude.

Two main hypotheses attempt to account for the influence of anxiety on visual attentional processing (Weierich, Treat, and Hollingworth 2008). On the one hand, the "vigilance-avoidance" hypothesis (Mogg and Bradley 1998) suggests that anxiety is associated with facilitated orienting of attention towards threat-related stimuli. These vigilance responses, based on a reflexive selection of negative stimuli, are thought to be followed by a more strategic avoidance of this information. On the other hand, the "maintenance" hypothesis (E. Fox et al. 2001) posits that threat-related stimuli, once they are detected, hold attention longer than neutral stimuli in anxious individuals. This attentional maintenance bias could be due to a general difficulty associated with trait anxiety in recruiting top-down control systems in situations involving competing stimuli and when task demands do not fully occupy attentional resources (Sonia J. Bishop 2007; 2009; S J Bishop 2008; Eysenck et al. 2007). Several studies used emotional dot-probe task with different stimuli durations to investigate the time-course of attentional allocation. The underlying rationale is that using different stimuli durations allows distinguishing between initial vigilance (short exposure duration) and later maintenance of attention (long exposure duration) (B. P. Bradley et al. 1998; Mogg et al. 1997; 2004; E. H W Koster et al. 2005). The meta-analysis by Bar-Haim et al. (Bar-Haim et al. 2007a) found that anxious participants showed an AB towards negative information for all the tested exposure times (subliminal, 500ms, or ≥ 1000 ms), but differences with healthy controls were not significant for longer stimuli durations. Studies specifically designed to assess the time-course of AB for threatening stimuli with different exposure durations led to mixed results: while the study by Mogg et al. (Mogg et al. 1997) found no effect of exposure duration, others evidenced increased vigilance in individuals with high trait anxiety only for a short exposure duration (500 ms) (B. P. Bradley et al. 1998; Mogg et al. 2004; E. H W Koster et al. 2005), sometimes followed by avoidance with increasing exposure time (E. H W Koster et al. 2005). It appears, therefore, that AB for aversive stimuli operates at an early attentional stage, whereas evidence is less clear regarding the maintenance of attention.

Furthermore, there are many concerns expressed regarding the link between anxiety and disproportionate attention to aversive stimuli, and on the efficiency of AB assessment methods (Macleod, Grafton, and Notebaert 2019; McNally 2019). If some authors proposed that contradictory results obtained by dot-probe studies are due to methodological heterogeneity (e.g., the types of stimuli used or of anxiety investigated (Bögels and Mansell 2004)), a recent meta-analysis did not find any evidence for AB towards threat in individuals with clinical anxiety ($n = 1005$) (Kruijt, Parsons, and Fox 2019). This meta-analysis used another source of dot-probe data that emerged after the meta-analysis of Bar-Haim et al. (Bar-Haim et al. 2007a), namely baseline measures of AB obtained in randomized controlled trials evaluating the clinical efficacy of attentional bias modification procedures as a treatment for post-traumatic stress disorder (PTSD), social anxiety or panic disorder. It was thus not possible for the authors to test whether healthy individuals display an AB. Moreover, all the 13 studies included in this meta-analysis used a stimulus duration of 500 ms, leaving untested the possibility for AB to emerge after more prolonged exposure to stimuli. Finally, and importantly, one limitation of behavioral measures such as response time (RT) is that they only inform on the final processing output. In the context of dot-probe tasks, RT-based measures inform on attention at a single time point only, after stimuli replacement by the probe stimulus (Hermans, Vansteenwegen, and Eelen 1999; Quigley et al. 2012) and, therefore, do not directly assess information processing during actual exposure to stimuli.

The eye-tracking technology automatically detects eye position and gaze direction with a high temporal resolution and is thus an interesting method to investigate the time course of attentional deployment. Eye movements are faster and considered as a more direct manifestation of attention than manual responses, so that they may be more adapted to the study of emotional attention (Armstrong and Olatunji 2012; Mulckhuyse 2018). Although eye-tracking studies on this topic are limited (Mulckhuyse 2018), a series of studies using free viewing tasks found that healthy volunteers were more likely to fixate first on negative scenes presented concurrently with neutral scenes (Calvo and Lang 2004; 2005; Calvo, Nummenmaa, and Hyönä 2008; Nummenmaa, Hyönä, and Calvo 2006; Quigley et al. 2012). However, Quigley et al. (Quigley et al. 2012) observed this initial orienting bias towards negative stimuli regardless of trait anxiety, and Calvo & Averó (Calvo and Averó 2005) only in individuals with high trait anxiety. Studies analyzing attentional maintenance also found mixed findings. Some authors reported that healthy volunteers showed a higher viewing time on negative pictures than on neutral pictures at the beginning of exposure (Calvo and Lang 2004), regardless of trait anxiety (Quigley et al. 2012).

Conversely, the study by Calvo & Avero (Calvo and Avero 2005) revealed that only individuals with high trait anxiety showed higher gaze duration for pictures depicting actual harm than neutral pictures, followed by the opposite effect at later processing stages.

Given these controversial results, the present study used the eye-tracking technology to clarify (i) the time course of attentional capture by negative stimuli in healthy volunteers and (ii) the associated influence of trait anxiety. To ensure comparability with previous behavioral studies investigating AB for negative stimuli, we used an emotional dot-probe task. Thirty-eight individuals took part in this study in which pairs of negative and neutral scenes selected from the International Affective Picture System (Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert 2008) (IAPS) were presented for either 1000 or 2000 ms and followed by a target placed at the previous location of either negative (i.e., congruent condition) or neutral stimulus (i.e., congruent condition). The two exposure durations allowed to assess the dynamics of information processing with both analyses of eye movement during actual exposure to stimuli and standard AB measure calculated from RTs associated with correct probe detection. Regarding eye movements, analyses of first fixation direction and latency allowed to investigate the initial orientation of attention, whereas analyses of dwell time and the total count of fixations served as indexes of the overall maintenance of attention. We also examined the first fixation duration as an index of initial maintenance of attention, and the average duration of fixations, as an index of re-engagement of attention. In a second step of the analyses, we investigated the links between trait anxiety, assessed with the trait part of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI, Form Y) (Charles D. Spielberger 2010), and eye-tracking measures, as well as RT-based measures. The influence of cognitive control is likely to increase as the visual information is processed, so trait anxiety effects would concern mostly maintenance of attention, and could be stronger with increasing exposure time (Sonia J. Bishop 2007; S J Bishop 2008; Sonia J. Bishop 2009; Eysenck et al. 2007).

III. Methods

1. Participants

Thirty-eight participants (mean age = 23 ± 3 years; 26 women) provided informed consent before participating in the present study, which was approved by the local ethics committee (Comité de protection des personnes Nord Ouest IV, France) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients had normal or corrected-to-normal vision and lacked any neurological or

psychiatric disorders or drug consumption (as assessed by a trained psychiatrist during an exhaustive interview). All had a score on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test (Nasreddine et al. 2005) of 26 or above. Thirty-six participants were right-handed and 2 were left-handed (Oldfield 1971).

2. Stimuli

Given the differences usually observed between men and women in the processing of emotional stimuli (M. M. Bradley et al. 2001; Collignon et al. 2010), negative and neutral pictures from the IAPS (Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert 2008) were selected according to gender. Each gender-based set included 24 negative stimuli, including pictures associated with death and depicting attacks or injured, afraid or suffering persons, and 24 neutral stimuli, including pictures of inanimate objects or depicting people with neutral expressions or in neutral situations (such as daily activities for instance). Emotional characteristics of the stimuli were assessed from mean values of standardized IAPS ratings for valence (scale of 0–9, in which 0 indicates a very unpleasant picture and 9 indicates a very pleasant picture) and arousal (scale of 0–9, in which 0 indicates very calm and 9 indicates very arousing). Regarding visual characteristics, we computed for each picture average (and standard deviation values, as an index of contrast) luminance and RGB saturation values. Moreover, energy across spatial frequencies was assessed by using the MATLAB script provided by Delplanque et al. (Delplanque et al. 2007), which separates the different layers (RGB) and performs a grayscale transformation of the pictures. Then, discrete wavelet analysis is performed with Haar discrete bidimensional orthogonal wavelets (eight levels). This transformation provides wavelet coefficient matrices for each level. The energy measure is obtained by averaging the sum of the squared values for these coefficients. Finally, regarding cognitive characteristics, we assessed the complexity of the pictures by considering the JPEG file size (number of kilobytes) and face area by computing the percentage of the area occupied by faces in each picture (Calvo and Lang 2004). Negative and neutral scenes were tested for differences regarding these emotional, visual, and cognitive factors using Welch's t-tests for independent samples or Wilcoxon rank-sum tests (when normality assumption was not met). The angular size of the images was 8° (horizontal) × 6° (vertical) at a fixed viewing distance of 1 m, and the distance between the fixation cross and the center of each image was 8°. The pictures were displayed on a gray background.

3. Apparatus

The stimuli were displayed using a 22" monitor (AOC, resolution: 1680*1050; refresh rate: 60 Hz) connected to a PC with an Intel Core i3-2120 3.30 GHz processor and 3 GB RAM as well as an AMD Radeon HD5450 card. The presentation of stimuli and the recording of responses were performed using

the Psychophysics Toolbox Version 3 (Kleiner et al. 2007) for MATLAB (R2015a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States). Eye movements were recorded using the iViewX Hi-Speed eye tracker from Senso-Motoric Instruments (Teltow, Germany; connected to a PC with an Intel Pentium 4 3.00 GHz processor and 1 GB RAM) at a sampling rate of 350 Hz. The manufacturers report a gaze position accuracy of 0.25°-0.5°.

4. Procedure

Upon arrival at the study, participants provided informed consent and completed the trait part of the STAI (Charles Donald Spielberger, Bruchon-Schweitzer, and Paulhan 1993). The participant was then presented with a central white square (40°× 40°) containing five calibration points. The participant was asked to fixate on the black dots (center, top right, top left, bottom right, and bottom left) while his/her eye positions were recorded by the system. Once the calibration was completed, the participant started the dot-probe task. A trial was triggered when fixation had been stable for 500 ms. Each trial began with a black fixation cross presented for a randomly selected duration between 500 and 1500 ms on a gray background, followed by two stimuli, one neutral scene and one negative scene, presented simultaneously for a duration of either 1000 ms or 2000 ms (with an equal number of presentations for each presentation duration). A small black dot was randomly presented at the location previously occupied by the negative image (congruent trials) or by the neutral image (incongruent trials). Participants were instructed to focus their gaze on the central cross, then to freely explore the images and finally to indicate as quickly as possible the spatial location (left or right) of the dot by pressing one of two keys. A new trial started immediately after they gave their response. The experiment consisted of one practice block of 10 trials followed by one experimental block of 96 trials (24 pairs × 2 exposure durations × 2 trial types). Trials were presented in a randomized order.

5. Data preparation

a. Eye gaze data

Eye-tracking data were analyzed using BeGaze software from SensoMotoric Instruments (Teltow, Germany). Areas of interest corresponding to the location of the negative image and the neutral image were identified and used to determine fixation locations and fixation durations. Only fixations longer than 80 ms were considered in the analyses. The initial orientation of attention was assessed using two indices for each picture type: (i) first fixation direction, which corresponded to the total number of trials in which the first fixation was made on the negative picture type divided by the total number of trials in which the first fixation was made on either the negative picture or the neutral picture, and (ii) first

fixation latencies. Initial maintenance of attention was assessed by analyzing first fixation durations for each picture type. The overall maintenance of attention was assessed using three indices computed for each exposure duration and picture type: (i) dwell time (i.e., overall gaze duration) served as a global index, (ii) total fixation count was considered a reorientation index and (iii) average fixation duration was considered a re-engagement index.

b. [Response times](#)

RTs corresponded to the time between the presentation of the dot and the button press. Trials with response errors were excluded (.47% of data). No trial was excluded because of a very fast response time (all RTs ≥ 260 ms). However, some trials with long RTs (more than 2000 ms) were removed (.25% of data). Then, trials with RTs more than 2.5 SDs above or less than -2.5 SDs below the participant's mean were discarded to reduce the influence of outliers (1.89% of data). Individual mean RT was computed for each experimental condition on the remaining trials (representing, on average, $97 \pm 2\%$ of the total number of trials). AB was computed for each individual and each exposure duration by subtracting the RT in incongruent conditions from the RT in congruent conditions.

6. [Data analysis](#)

The statistical analyses were performed using the software R studio version 1.2.1335 (RStudio, Inc.).

a. [Eye gaze data](#)

Regarding our first objective, six statistical tests were performed, and statistical significance was accepted at a Bonferroni-adjusted alpha level of .008. Paired t-tests (or Wilcoxon signed-rank tests when normality assumption was not met) were performed to determine whether first fixation latencies and first fixation durations differed between negative and neutral pictures. A one-sample t-test was performed to determine whether the probability of first fixation on the negative picture significantly differed from .5 (a probability higher or lower than .5 indicates a bias towards or away from negative stimuli, respectively). Repeated measures analyses of variance (ANOVA) were performed on dwell time, total fixation count, and average fixation duration with valence (negative, neutral) and exposure duration (1000, 2000) as within-subject factors. Significant interactions were followed by pairwise comparisons. For these comparisons, statistical significance was accepted at a Bonferroni-adjusted alpha level of .004.

Regarding our second objective, six statistical tests were also performed, and like for the first objective, statistical significance was accepted at a Bonferroni-adjusted alpha level of 0.008. Links with trait anxiety

were assessed by: (i) performing Pearson (or Spearman when normality assumption was not met) correlation analyses between trait anxiety and the probability of first fixation on the negative pictures, as well as the difference scores between negative and neutral conditions for first fixation latencies and first fixation durations; (ii) by adding trait anxiety as a continuous predictor into a second step of the analysis of variance for other variables. In the case of a significant interaction between trait anxiety, exposure duration, and valence, Pearson correlation analyses were conducted between trait anxiety and difference scores according to valence at each exposure duration. For these analyses, statistical significance was accepted at a Bonferroni-adjusted alpha level of 0.004.

b. Response times

For all analyses, the threshold of significance was set at $p < .05$. One-sample t-tests were performed to determine whether AB measured from RTs in the 1000 ms and 2000 ms conditions significantly differed from 0. Then, a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was performed on AB measured from RTs with exposure duration as a within-subject factor. Link with trait anxiety was assessed by adding trait anxiety as a continuous predictor into a second step of the analysis of variance.

IV. Results

1. Characteristics of the stimuli

The stimuli were pictures selected from the IAPS according to gender. Each gender-based set included 24 negative and 24 neutral pictures (see Table S1 Annexe II.3). Regarding emotional characteristics, valence was significantly lower for negative pictures than for neutral pictures, and arousal was significantly higher for negative pictures than for neutral pictures (all p values $< .05$). Regarding visual characteristics, negative and neutral pictures did not differ in terms of luminance, color saturation (RGB), and energy across spatial frequencies (all p values $> .05$). Finally, regarding cognitive characteristics, negative and neutral pictures did not differ in terms of complexity (JPEG file size), and face area (the percentage of the area occupied by faces in each picture; all p values $> .05$).

2. Trait anxiety

Among the 38 participants, the mean STAI score for trait anxiety was 41 ± 9 (range = 26-58). According to the French norms (Charles Donald Spielberger, Bruchon-Schweitzer, and Paulhan 1993), twelve

participants had very low trait anxiety (T-note ≤ 35), 13 had low trait anxiety (T-note between 36 and 45), 12 had medium trait anxiety (T-note between 46 and 55), 1 had high trait anxiety (T-note between 56 and 65), and none had very high trait anxiety (T-note > 65).

3. Eye-tracking data

The threshold of significance was set at $p < .008$.

a. First fixation direction

On average, the first fixation occurred on one of the two pictures in $80 \pm 16\%$ of the trials. The probability of first fixating the negative pictures ($M = 40.68$, $SE = 1.47$) did not significantly differ from .5, $t(37) = 0.83$, $p = .410$, $d = 0.14$, suggesting that there was no significant orienting bias towards or away from negative stimuli. The probability of first fixating the negative pictures was not significantly correlated with trait anxiety, $r = -.19$, $p = .255$.

b. First fixation latency

The first fixation latency did not significantly differ between the neutral pictures ($Mdn = 238$) and the negative pictures ($Mdn = 261$), $V = 502$, $p = .057$, $r = -.31$. The difference between first fixation latencies for negative and neutral pictures was not significantly correlated with trait anxiety, $r = .11$, $p = .525$.

c. First fixation duration

The first fixations were significantly longer for the negative images ($Mdn = 233$) than for the neutral images ($Mdn = 206$), $V = 589$, $p = .001$, $r = -.53$. The difference between first fixation durations for negative and neutral pictures was not significantly correlated with trait anxiety, $r_s = .17$, $p = .301$.

d. Dwell time

The means and standard errors of dwell time are shown in Table 1. There was a significant main effect of exposure duration, $F(1,37) = 363.32$, $p < .001$, $\eta^2_p = .91$, showing longer dwell time in the 2000 ms condition ($M = 533$, $SE = 24$) than in the 1000 ms condition ($M = 240$, $SE = 10$). The main effect of valence was also significant, $F(1,37) = 34.36$, $p < .001$, $\eta^2_p = .48$, indicating longer dwell time on negative pictures ($M = 417$, $SE = 19$) than on neutral pictures ($M = 357$, $SE = 17$). The interaction between exposure duration and valence was not significant, $F(1,37) = 0.04$, $p = .852$, $\eta^2_p < .01$.

	Exposure duration	
	1000 ms	2000 ms
Valence		
Negative	271 (12)	562 (26)
Neutral	210 (9)	504 (25)

Table 1: Mean (standard error) dwell time (in ms) as a function of valence and exposure duration

The addition of trait anxiety as a continuous predictor in the analysis of variance revealed that the main effect of trait anxiety, $F(1,36) = 4.097$, $p = .051$, $\eta^2_p = .10$, the interaction between trait anxiety and exposure duration, $F(1,36) = 4.92$, $p = .033$, $\eta^2_p = .12$, and the interaction between trait anxiety, exposure duration and valence, $F(1,36) = 0.93$, $p = .342$, $\eta^2_p = .03$, were not significant. However, there was a significant interaction between trait anxiety and valence, $F(1,36) = 8.31$, $p = .007$, $\eta^2_p = .19$ (Fig 1A). Further analysis of the association between trait anxiety and valence revealed that the bias in dwell time towards negative pictures increased with increasing trait anxiety (see Supplementary Information, 1.1, for details).

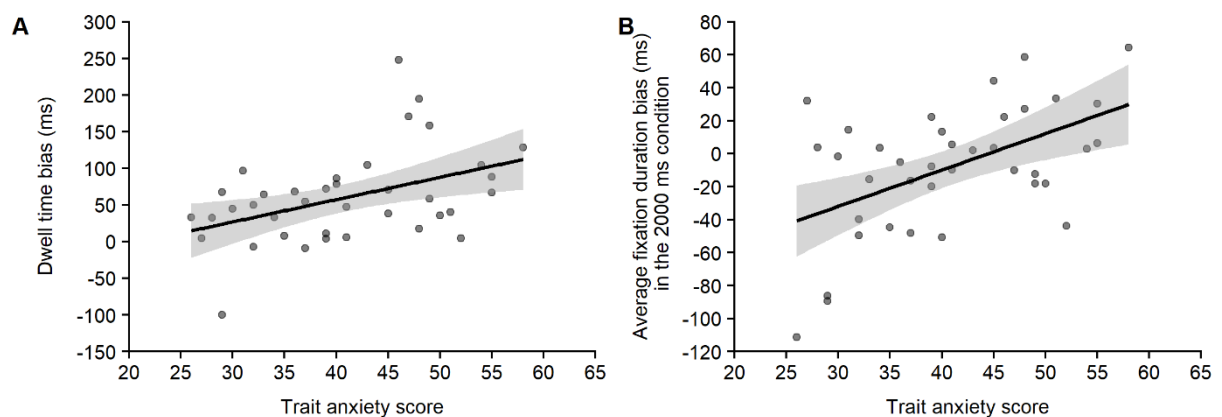


Figure 1: trait anxiety score and dwell time bias (ms) (A) and average fixation duration bias (ms) in the 2000 ms condition

e. Total fixation count

The means and standard errors of the total fixation counts are shown in Table 2. There was a significant main effect of exposure duration, $F(1,37) = 264.24$, $p < .001$, $\eta^2_p = .88$, showing more fixations in the 2000 ms condition ($M = 2.347$, $SE = 0.102$) than in the 1000 ms condition ($M = 1.283$, $SE = 0.048$). The main effect of valence was also significant, $F(1,37) = 41.27$, $p < .001$, $\eta^2_p = .53$, indicating more fixations on negative pictures ($M = 1.971$, $SE = 0.084$) than on neutral pictures ($M = 1.660$, $SE = 0.068$). The interaction between exposure duration and valence was not significant, $F(1,37) = 3.49$, $p = .070$, $\eta^2_p = .09$.

	Exposure duration	
	1000 ms	2000 ms
Valence		
Negative	1.410 (0.056)	2.532 (0.120)
Neutral	1.157 (0.047)	2.162 (0.095)

Table 2: Mean (standard error) total fixation count as a function of valence and exposure duration

The addition of trait anxiety as a continuous predictor in the analysis of variance revealed that the main effect of trait anxiety, $F(1,36) = 4.17$, $p = .048$, $\eta^2_p = .10$, the interaction between trait anxiety and exposure duration, $F(1,36) = 7.60$, $p = .009$, $\eta^2_p = .17$, the interaction between trait anxiety and valence, $F(1,36) = 4.29$, $p = .046$, $\eta^2_p = .11$, and the interaction between trait anxiety, exposure duration and valence, $F(1,36) = 0.00$, $p = .998$, $\eta^2_p < .01$, were not significant.

f. Average fixation duration

The means and standard errors of the average fixation duration are shown in Table 3. The main effect of valence was not significant, $F(1,37) = 0.14$, $p = .714$, $\eta^2_p < .01$. The main effect of exposure duration was significant, $F(1,37) = 66.65$, $p < .001$, $\eta^2_p = .64$, showing that average fixation duration was longer in the 2000ms condition ($M = 249$, $SE = 9$) than in the 1000 ms condition ($M = 194$, $SE = 5$). The interaction between exposure duration and valence was not significant, $F(1,37) = 5.66$, $p = .023$, $\eta^2_p = .13$.

	Exposure duration	
	1000 ms	2000 ms
Valence		
Negative	199 (5)	245 (10)
Neutral	188 (6)	253 (10)

Table 3 : Mean (standard error) average fixation duration (in ms) as a function of valence and exposure duration

The addition of trait anxiety as a continuous predictor in the analysis of variance did not reveal any significant main effect of trait anxiety, $F(1,36) = 0.42$, $p = .522$, $\eta^2_p = .01$. The interaction between trait anxiety and exposure duration, $F(1,36) = 0.29$, $p = .591$, $\eta^2_p < .01$, and the interaction between trait anxiety and valence, $F(1,36) = 4.67$, $p = .037$, $\eta^2_p = .11$, were not significant. There was a significant interaction between trait anxiety, exposure duration and valence, $F(1,36) = 10.61$, $p = .002$, $\eta^2_p = .23$. The difference in average fixation duration between negative pictures and neutral pictures was significantly correlated with trait anxiety in the 2000 ms condition ($r = .51$, $p = .001$; Fig.1 B) but not in the 1000 ms condition ($r = -.13$, $p = .422$). Further analysis of this significant association in the 2000 ms condition revealed that, while average fixation duration was shorter for negative pictures than for neutral pictures among individuals showing the lowest trait anxiety scores, this bias was reversed and not significant among individuals showing the highest trait anxiety scores (see Annexe II.1).

4. Response times

The threshold of significance was set at $p < .05$. AB scores (i.e. the difference of mean RT between congruent and incongruent trials) were not significantly different from 0 in the 1000 ms condition ($M = -2$, $SE = 4$), $t(37) = -0.38$, $p = .703$, $d = -0.06$, and in the 2000 ms condition ($M = -1$, $SE = 4$), $t(37) = -0.33$, $p = .745$, $d = -0.05$. There was no significant main effect of exposure duration, $F(1,37) = 0.00$, $p = .974$, $\eta^2_p < .01$. The addition of trait anxiety as a continuous predictor in the analysis of variance did not reveal any significant effect of trait anxiety, $F(1,36) = 1.50$, $p = .228$, $\eta^2_p = .04$, or significant interaction between trait anxiety and exposure duration, $F(1,36) = 0.64$, $p = .430$, $\eta^2_p = .02$.

V. Discussion

The objective of this study was twofold, as it aimed to (i) investigate the time course of attentional capture by negative stimuli in healthy volunteers and (ii) assess the associated influence of trait anxiety. To this end, we recorded eye movements and RTs of 38 healthy participants performing an emotional dot-probe task in which pairs of negative and neutral scenes were presented simultaneously for either 1000 or 2000 ms.

Previous results from eye-tracking studies in which participants viewed pairs of emotional and neutral scenes were controversial. Regarding initial orienting of attention, some studies showed more first fixations on negative pictures than neutral pictures (Calvo and Lang 2004; 2005; Calvo, Nummenmaa, and Hyönä 2008; Nummenmaa, Hyönä, and Calvo 2006; Quigley et al. 2012), regardless of trait anxiety (Quigley et al. 2012), or only in high trait anxious individuals (Calvo and Avero 2005). Regarding attentional maintenance, some studies reported a higher viewing time on negative pictures than on neutral pictures at early processing stages in healthy volunteers (Calvo and Lang 2004), regardless of trait anxiety (Quigley et al. 2012). Others found this effect only in individuals with high trait anxiety, which then avoided aversive stimuli (Calvo and Avero 2005).

In our study, analyses of eye-tracking data did not reveal any significant difference between negative and neutral stimuli regarding first fixation direction and first fixation latency, even when considering trait anxiety. Nonetheless, we found both higher dwell time and more frequent fixations on negative pictures than on neutral pictures, regardless of stimuli duration. From these results, it appears that healthy volunteers presented, therefore, with an attentional maintenance bias towards aversive stimuli in the first 1000ms of exposure, and not in the last 1000ms of exposure. Moreover, the analysis of dwell time also revealed that the AB increased with increasing anxiety. Altogether, results are thus in favor of the attentional maintenance hypothesis (E. Fox et al. 2001), which posits, unlike the vigilance-avoidance hypothesis (Mogg and Bradley 1998), that there is no facilitation of attentional orienting towards threat-related stimuli, which hold attention once detected (Weierich, Treat, and Hollingworth 2008).

However, the results obtained for the first fixation duration and the average fixation duration refined the analysis of the dynamics of AB to negative pictures. The first fixation duration was longer on negative stimuli than on neutral stimuli, regardless of trait anxiety. Therefore, higher trait anxiety increased the dwell time bias towards negative pictures in the first 1000ms of exposure, but probably only after the

first fixation on one of the two pictures. Moreover, regarding the average fixation duration, the difference between negative and neutral pictures correlated with trait anxiety only in the 2000 ms condition. This significant association showed that, at later processing stages (i.e., during fixations in the last 1000ms of the 2000ms condition), neutral stimuli held attention longer in individuals with low trait anxiety. In contrast, negative pictures still tended to hold longer attention in more anxious individuals.

Interestingly, the model of Williams et al. (Williams et al. 1988) posits that trait anxiety influences the allocation of attention after the assessment of the threat value of a stimulus. According to this model, individuals with high trait anxiety would be more likely to orient towards aversive stimuli, while individuals with low trait anxiety may present a tendency to shift their attention away from these stimuli. From our results, we can suggest that predictions of this model and that of the maintenance hypothesis are not incompatible and may reflect different attentional stages. Indeed, it appears that negative information holds longer attention than neutral stimuli once fixated. In line with the maintenance hypothesis, this initial maintenance bias increases with increasing trait anxiety, but only transiently. Then, in line with the model of Williams et al. (Williams et al. 1988), only individuals with the highest trait anxiety longer fixate negative pictures than neutral pictures, whereas individuals with low trait anxiety present a maintenance bias away from aversive information.

Importantly, the interpretation in terms of attentional maintenance implies that higher dwell time and longer fixation duration reflect sustained attention, as classically hypothesized by eye-tracking studies on attention (Armstrong and Olatunji 2012; Mulckhuyse 2018). First, several bottom-up and top-down factors are likely to influence gaze fixation and duration (Orquin and Holmqvist 2018). For instance, some categories of visual stimuli can attract more fixations than others because of their visual saliency. In line with previous works (Calvo and Lang 2004; 2005; Calvo, Nummenmaa, and Hyönä 2008), we carefully controlled the physical parameters of images to minimize the possibility that these stimulus-driven factors influenced our results. Besides, longer dwell time or fixation duration can also reflect processing difficulty (Rayner 2009). For this reason, we also considered pictures' complexity, in line with previous studies using pictures of natural scenes (Calvo and Lang 2004; 2005; Nummenmaa, Hyönä, and Calvo 2006), so that the only significant difference between the negative pictures and the neutral pictures concerned their affective dimensions.

Then, in eye-tracking research, the choice of the task is critical to draw valid conclusions as it determines inferences regarding the cognitive processes responsible for the eye movements (Yarbus 1967). On the one hand, in line with previous eye-tracking studies investigating attention to pairs of emotional and neutral images, we used a free viewing task with fixed stimuli duration (Calvo and Lang 2004; 2005; Calvo and Avero 2005; Calvo, Nummenmaa, and Hyönä 2008; Nummenmaa, Hyönä, and Calvo 2006; Quigley et al. 2012). Fixed exposure duration induces time pressure but can also create experiences of idleness that could significantly influence the interpretation of data (Hsee, Yang, and Wang 2010; Orquin and Holmqvist 2018), in particular when participants have no instruction at all. One can assume that it is most likely more evident to link eye movements to the attentional allocation when free viewing tasks require a response as they encourage participants to be attentive (Garner, Mogg, and Bradley 2006). The difference of paradigm may thus explain the discrepancies between the eye-tracking results obtained when participants had no specific instructions (Quigley et al. 2012) and results of studies requiring, like ours, a manual response by the participants (Calvo and Lang 2004; 2005; Calvo and Avero 2005; Calvo, Nummenmaa, and Hyönä 2008; Nummenmaa, Hyönä, and Calvo 2006).

On the other hand, however, the relevance of the stimuli for the task is another critical factor to consider as it influences the interpretation of data (Orquin and Mueller Loose 2013; Orquin and Holmqvist 2018). Regarding eye-tracking research on attentional capture by emotional stimuli, tasks with instructions emphasizing the affective content of pictures imply looking at both pictures. In the previous studies mentioned earlier, participants had to discriminate valence of pictures (Calvo and Lang 2004; Calvo and Avero 2005; Nummenmaa, Hyönä, and Calvo 2006), or determine whether a subsequently presented picture had the same content as one of these two scenes (Calvo and Lang 2005; Calvo, Nummenmaa, and Hyönä 2008). Accordingly, the emotional content of the stimuli was relevant to the task and probably influenced the time-course of information processing. In this context, it is thus challenging to determine whether valence-related differences in eye-tracking measures in either early or late processing stages reflected effects in initial orienting or maintenance of attention. For instance, the study by Calvo & Lang (Calvo and Lang 2004) found that the emotional advantage was limited to early attentional maintenance. In their study, however, the lack of significant difference between emotional and neutral pictures at later processing stages was possibly due to the task as participants were required to determine whether the valence of the two concomitantly presented pictures differed or not. Thus, participants, after having oriented first their attention towards the emotional stimulus, probably looked at the neutral picture to perform the task accurately. In the study by Calvo & Avero (Calvo and Avero 2005), the same task was employed and may have limited the possibility to investigate some anxiety effects at later time intervals (Sonia J. Bishop 2009).

Contrary to those studies, we employed the dot-probe paradigm, which is classically used to assess selective attention (C. MacLeod, Mathews, and Tata 1986). Participants had to detect targets appearing (i) just after the natural scenes that were presented during an unpredictable duration of either 1000 ms or 2000 ms and (ii) at an unpredictable location, either the one previously occupied by the negative stimulus or the one previously occupied by the neutral stimulus. Using this paradigm, we probably assessed more directly the influence of emotion on the spatio-temporal deployment of visual attention than studies with free viewing tasks without specific instruction or requiring valence discrimination, or a subsequent recognition test (Calvo and Lang 2004; 2005; Calvo, Nummenmaa, and Hyönä 2008; Nummenmaa, Hyönä, and Calvo 2006; Quigley et al. 2012; Calvo and Avero 2005). Furthermore, these different tasks probably involve different attentional mechanisms (Pourtois, Schettino, and Vuilleumier 2013; Quigley et al. 2012), which could explain while we failed to find any evidence for a preferential initial orienting towards negative pictures, unlike those studies. Indeed, even though orienting towards emotional stimuli may be exogenously controlled, there is evidence that top-down factors also influence first fixations on emotional pictures. For example, participants can saccade to neutral pictures rather than emotional pictures through explicit instructions (Nummenmaa, Hyönä, and Calvo 2006). Exogenous saccades are also supposed to be faster than the ones observed in those studies (<200 ms) (Godijn and Theeuwes 2002; Henik, Rafal, and Rhodes 1994). One possibility is, therefore, that preferential initial orienting towards negative pictures imply that these stimuli are relevant to current goals. Another possible influencing factor is the first fixation direction bias for the left hemifield, described in the literature in association with reading and writing habits (Foulsham et al. 2013; Nuthmann and Matthias 2014). In agreement with this idea, further analysis of the first fixation direction in the present study (see Annexe II.2, for details) revealed that the probability of first fixating on the picture in the left hemifield was higher than the probability of first fixating on the picture in the right hemifield. This left hemifield bias may have contributed to lowering the validity of this index to measure initial orientation as a function of picture content.

Even though the present eye-tracking study is, to the best of our knowledge, the first to use a dot-probe task with natural scenes, a few others eye-tracking studies have used a dot-probe task with facial stimuli, in the context of social anxiety (Schofield et al. 2012; Garner, Mogg, and Bradley 2006), social phobia (Stevens, Rist, and Gerlach 2011), generalized anxiety disorder (Mogg, Millar, and Bradley 2000), or PTSD (A. Powers et al. 2019). One study focusing on initial orienting of attention found that high trait anxious individuals were more likely to fixate, first, negative faces than neutral faces (Mogg, Garner, and

Bradley 2007). One possible explanation is that, because facial stimuli have greater intrinsic biological relevance than natural scenes, they are more prone to trigger initial vigilance responses (Mulckhuyse 2018). Conversely, pictures of natural scenes would be more likely to warrant maintained attentional processing due to their greater complexity (Mogg et al. 2004). This interpretation remains hypothetical, and further studies should investigate this issue.

The analysis of RT data in the emotional dot-probe task did not reveal any significant AB for negative information, which was also not significantly correlated with trait anxiety. These results support the idea that RT-based measures do not index AB for aversive stimuli in healthy volunteers. One could assume that these results are in line with the previous literature (Bar-Haim et al. 2007a) as our sample was mainly composed of individuals presenting with low to moderate trait anxiety, and we used longer stimuli durations. However, because eye-tracking results provided a different picture, they can also suggest that classic RT-based measures in dot-probe tasks do not constitute reliable indexes of AB (Evans and Britton 2018; Schmukle 2005). We cannot exclude either that both RT-based and eye-tracking results regarding the link between trait anxiety and attentional bias would differ for individuals with higher trait anxiety. Future studies should investigate this issue.

It has been argued that it is difficult to differentiate between covert and overt attentional shifts from the RT-based results of emotional dot-probe studies, as most of these studies did not use specific gaze behavior instructions (Petrova, Wentura, and Bermeitinger 2013). The present study measured eye movements, i.e. overt attention, but we cannot exclude that AB to negative stimuli also implies covert attentional shifts. For instance, a maintenance bias towards negative stimuli might occur before the initial fixation (Armstrong and Olatunji 2012; Garner, Mogg, and Bradley 2006). Considering that eye movements follow covert attentional shifts (Kowler et al. 1995), greater engagement in, or difficulty in disengaging from, negative stimuli may lead to longer first fixation latency for unpleasant pictures than neutral pictures. However, the difference of first fixation latency between negative and neutral pictures failed to reach significance in the present study ($p = .057$) and was not significantly correlated to trait anxiety. Besides, eyes are in constant motion even when people fixate one specific point in visual space. Interestingly, and despite controversial data (Horowitz et al. 2007), it is supposed that the direction of microsaccades, which can occur up to three times per second during fixation (Kowler 2011), can index covert attentional shifts (Laubrock et al. 2010; Yuval-Greenberg, Merriam, and Heeger 2014). Future works measuring eye movements to assess AB to emotional stimuli should consider investigating the

direction of microsaccades during fixations to infer covert attentional shifts using the adequate eye-tracking methodology (Poletti and Rucci 2016).

Finally, further research should also consider other relevant variables, notably the age of participants. The present study recruited young adults, and AB towards negative stimuli is likely to be different or even nonsignificant with older adults (Namaky et al. 2017). Future studies should try to determine whether anxiety disorders and PTSD are associated with specific patterns of eye movements using the procedure employed in this study. This research would pave the way for the development of new treatments improving the most common procedures based on a modification of the visual dot-probe task (C. MacLeod et al. 2002), the efficacy of which is currently debated (Cristea, Kok, and Cuijpers 2015; Grafton et al. 2017).

In conclusion, the present study provides new evidence that the emotional content of stimuli influences the time-course of visual attention, in part as a function of trait anxiety. The attentional bias for negative stimuli occurs after the initial orienting of attention, then transiently increases with increasing trait anxiety, and appears to persist longer only in individuals with high trait anxiety, individuals with low trait anxiety instead showing an attentional maintenance bias away from negative pictures at later processing stages.

Cet article a été publié dans scientific reports : <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68490-5>

Les résultats de cette première étude soulèvent la pertinence de coupler la DPT à l'oculométrie, puisque les données comportementales n'ont pas su mesurer les processus attentionnels révélés par l'oculométrie. De plus, ces données oculométriques ont été sensibles à la variabilité des processus attentionnels induite par l'anxiété-trait. Il y a donc indication à transposer cette méthodologie en population clinique, et, spécifiquement dans ce travail de thèse, au sein d'une population souffrant de TSPT.

CHAPITRE VI

Attentional bias toward negative stimuli in PTSD: An eye-tracking study

Emilie **Veerapa**^{1,2}, Pierre **Grandgenevre**^{1,2}, Guillaume **Vaiva**^{1,2,3}, Stéphane **Duhem**^{2,3,4,5}, Mohamed El **Fayoumi**¹, Benjamin **Vinnac**^{1,2}, Sébastien **Szaffarczyk**¹, Marielle **Wathelet**^{1,2,3,4}, Thomas **Fovet**^{1,2,3}, Fabien **D'Hondt**^{1,2,3,*}

¹ Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France

² Department of Psychiatry, CHU Lille, F-59000 Lille, France

³ Centre national de ressources et de résilience Lille-Paris (CN2R), F-59000 Lille, France

⁴ Fédération de Recherche en Psychiatrie et Santé Mentale des Hauts-de-France, F-59000 Lille, France

⁵ Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, CIC1403 - Clinical Investigation Center, F-59000 Lille, France

Word count/Manuscript: 5628 words

Word count/Abstract: 230

Number of Figures/Tables: 1/4

Supplementary Material: 1 supplementary table

This study was supported by a grant from the Fondation Pierre Deniker.

I. Abstract

Background. Research on biased processing of aversive stimuli in posttraumatic stress disorder (PTSD) has produced inconsistent results between response time (RT) and eye-tracking studies. Recent RT-based results of dot-probe studies showed no attentional bias (AB) for threat while eye-tracking research suggested heightened sustained attention for this information. Here, we used both RT-based and eye-tracking measures to explore the dynamics of AB to negative stimuli in PTSD.

Methods. Twenty-three individuals diagnosed with PTSD, 23 trauma-exposed healthy controls, and 23 healthy controls performed an emotional dot-probe task with pairs of negative and neutral scenes presented for either 1 or 2 s. Analyses included eye movements during the presentation of the scenes and RT associated with target localization.

Results. There was no evidence for an AB toward negative stimuli in PTSD from RT measures. However, the main eye-tracking results revealed that all three groups showed longer dwell times on negative pictures than neutral pictures at 1 s and that this AB was stronger for individuals with PTSD. Moreover, although AB disappeared for the two groups of healthy controls with prolonged exposure, it persisted for individuals with PTSD.

Conclusion. PTSD is associated with an AB toward negative stimuli, characterized by heightened sustained attention toward negative scenes once detected. Thus, this study sheds light on the dynamics of AB patterns associated with PTSD and encourages us to consider optimized therapeutic interventions targeting abnormal AB patterns.

Keywords

Attentional bias; emotion; dot-probe task; eye-tracking; PTSD.

II. Highlights

- Unlike recent response time research, eye-tracking studies found biased processing of aversive stimuli in PTSD.
- We used a dot-probe task and eye-tracking to explore attentional bias (AB) toward negative stimuli.
- There was no evidence for AB from performance in the dot-probe task.
- Eye-tracking revealed heightened sustained attention to negative stimuli in PTSD.
- This AB persisted with prolonged exposure.

III. Introduction

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder triggered after experiencing or witnessing a traumatic event. It regroups four main symptom clusters: re-experiencing symptoms such as flashbacks or nightmares, cognitive and behavioral avoidance of traumatic reminders, increased arousal, and negative cognitions and mood (American Psychiatric Association 2013b). Psychotherapy is considered the first-line treatment, whereas pharmacological interventions lack compelling evidence (Bryant 2019). However, although recommended trauma-focused therapies are reasonably efficacious, the current literature estimates that 30% of PTSD patients exhibit residual symptoms and 8% relapse despite appropriate care (R. Bradley et al. 2005; Larsen, Fleming, and Resick 2019; Schnurr and Lunney 2019). Several pharmacological or psychological adjunct interventions have been tested to augment trauma-focused therapies, but none of them have been recommended until now (Bryant 2019).

Cognitive models emphasize the implication of threat-related attentional biases (ABs) in the development and maintenance of PTSD (Aupperle et al. 2012; Ehlers and Clark 2000), suggesting that heightened sustained attention to negative information should be considered a potential target for PTSD treatment (Badura-Brack et al. 2015). The emotional dot-probe task (DPT) is one of the most commonly used paradigms to assess AB for emotional information (C. MacLeod and Mathews 1988). AB toward or away from emotional stimuli is inferred by faster or slower responses to respond to a target (for example, localize a dot) displayed at the previous location of an emotional stimulus (i.e., congruent trials) than a probe displayed at the previous location of a neutral stimulus (i.e., incongruent trials). The two stimuli, which can be words or photographs of faces or natural scenes, are presented together on a screen. In the last decade, mixed findings have been reported on the association between AB and PTSD using DPT: some studies found AB toward aversive stimuli (Joseph R. Bardeen et al. 2011; N. Fani et al. 2012), whereas others found AB away from threat (Bar-Haim et al. 2010; Sipos et al. 2014), AB variability (ABV) (Iacoviello et al. 2014; Naim et al. 2015), or even no AB at all (Negar Fani et al. 2012; Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013). Moreover, a recent meta-analysis of threat-related dot-probe bias did not find any evidence for AB toward threat in individuals with clinical anxiety, including patients with PTSD (Kruijt, Parsons, and Fox 2019). This latter result raised doubts on whether anxiety disorders and PTSD are characterized by AB toward negative information (Macleod, Grafton, and Notebaert 2019; McNally 2019).

The inconsistent findings for DPT have been related to the poor psychometric properties of standard RT-based measures to index AB (McNally 2019), with several DPT studies reporting low internal consistency, test-retest reliability, and convergent validity (Evans and Britton 2018; McNally 2019; Schmukle 2005; Staugaard 2009; Waechter et al. 2014; Waechter and Stolz 2015). In this context, eye-tracking measures have been considered a relevant alternative to explore attentional allocation, including in PTSD samples (Lazarov, Suarez-Jimenez, Tamman, et al. 2019; Lazarov et al. 2021). The eye-tracking technique automatically detects eye position and gaze direction, allowing for an investigation of the time course of attentional deployment during actual exposure to stimuli (Armstrong and Olatunji 2012). Consistent evidence has been obtained by eye-tracking studies in PTSD for heightened sustained attention on aversive information, with notably repeated observations of longer dwell time on negative stimuli among individuals with PTSD compared with healthy controls (HC) (Lazarov, Suarez-Jimenez, Tamman, et al. 2019; Mekawi et al. 2020). Importantly, Powers et al. (2019) (A. Powers et al. 2019) used the eye-tracking technique combined with DPT and found that PTSD was associated with both initial vigilance, and sustained attention to negative faces, as measured by the average initial fixation within the first 1000 ms and the average dwell duration over full 5000 ms, respectively. However, these authors, similar to others who used a combination of DPT and eye-tracking measures (Lakshman et al. 2020; Mekawi et al. 2020), did not report any RT-based results. Moreover, even though evidence shows the superiority of eye-tracking over RT regarding the psychometric properties of attentional bias measures, acceptable test-retest reliability, and high internal consistency have been observed for total dwell time but not for first-fixation measures (Lazarov, Abend, and Bar-Haim 2016; Lazarov et al. 2018; Waechter et al. 2014; Wermes, Lincoln, and Helbig-Lang 2017).

Eye-tracking evidence for heightened sustained attention on aversive information mainly comes from studies comparing individuals with PTSD with either trauma-exposed healthy controls (TEHC), or HC (Lazarov, Suarez-Jimenez, Tamman, et al. 2019). However, very few studies compared individuals with PTSD with both TEHC and HC, and it remains unclear whether or not exposure to a traumatic event in itself could be associated with an AB towards negative stimuli (Armstrong et al. 2013; Lazarov et al. 2021; Lee and Lee 2014; Thomas et al. 2013). Recently, Lazarov et al. (2021) (Lazarov et al. 2021) used a free viewing eye-tracking task in which participants were shown matrices depicting eight negatively-valenced faces (anger, fear, or sadness) and eight neutral faces. Analysis of total dwell time revealed that individuals with PTSD and TEHC showed an AB toward negative faces but the AB was stronger for individuals with PTSD. Conversely, HC dwelled longer on neutral faces. This result confirms that the impact of exposure to a traumatic event must also be considered.

The present study aimed to expand these findings to more complex and diverse aversive stimuli than negative faces, which is crucial to enhance their generalizability (Armstrong and Olatunji 2012; Richards et al. 2014). We also intended to link previous results from eye-tracking research and behavioral studies. To this end, we recorded eye movements and RT of participants with clinically diagnosed PTSD, TEHC, and HC performing an emotional DPT (Veerapa et al. 2020). In addition, the choice of the task performed by participants determines the cognitive processes responsible for eye movements (Yarbus 1967), and it appears that it is most likely more evident to link eye movements to attentional allocation when the task requires a response because it encourages participants to be attentive (Garner, Mogg, and Bradley 2006). Our emotional DPT was made up of gender-selected pairs of negative and neutral scenes from the International Affective Picture System (IAPS) (Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert 2008). These stimuli were presented for either 1 s or 2 s and were carefully controlled for their emotional characteristics and physical parameters to minimize the influence of stimulus-driven factors. We analyzed total dwell times and first-fixation direction, latency, and duration (Armstrong and Olatunji 2012; Lazarov, Suarez-Jimenez, Tamman, et al. 2019; Lazarov et al. 2021; Suslow et al. 2020). Based on previous PTSD studies in the field, we expected patients with PTSD to present a stronger AB toward unpleasant stimuli than both control groups, as measured with dwell times.

IV. Methods

1. Participants

Sixty-nine individuals took part in the study: 23 participants with clinically diagnosed PTSD, 23 TEHC, and 23 HC. Thirteen out of the 46 healthy participants had already been included in a previous analysis of AB published elsewhere (Veerapa et al. 2020). Demographic and psychopathological characteristics by group are presented in Table 1. PTSD participants were recruited from the Centre Regional Psychotrauma Hauts-de-France, CHU de Lille. Before inclusion in this study, they had been diagnosed with PTSD following DSM 5 criteria (American Psychiatric Association 2013b) by a psychiatrist, who also ensured that participants had been exposed to only one traumatic event without any childhood traumatic experiences, as assessed with the Childhood Questionnaire Trauma (CTQ (Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., & Foote 1994)). HC and TEHC were recruited through local advertising or from a list of volunteers at the CIC1403–Clinical Investigation Center (Univ. Lille, Inserm, CHU Lille).

All participants provided informed consent before participating in the study, which was approved by the local ethics committee (Comité de protection des personnes Nord Ouest IV, France) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Verification of inclusion and exclusion criteria, as well as clinical assessments, were performed by psychiatrists, who were trained over a one-day session on the semi-structured interviews used in the present study. All participants had normal or corrected-to-normal vision and had a score on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)(Nasreddine et al. 2005) test of 26 or above. All participants were assessed for primary and comorbid psychiatric diagnoses using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI(Lecrubier et al. 1992)). All lacked any neurological or psychiatric (other than PTSD for the PTSD group), substance-related, or major neurocognitive disorders. Participants in the two trauma-exposed groups met DSM 5 criterion A. Traumatic events included interpersonal violence (e.g., molestation, attacks, combat) and accidents (e.g., drowning, domestic accidents, public road accidents). TEHC had no current or past diagnosis of PTSD. To assess the severity of the symptoms among patients with PTSD, we administered the Clinician-Administered PTSD for DSM-IV(Blake et al. 1995) as we did not have access to the French version of the CAPS for DSM 5 at the time this study was initiated. Accordingly, given the partial reorganization of symptoms clusters between DSM-IV and DSM 5, we only considered the total score for further analyses with experimental results (see 6.c Complementary analyses) and it should be noted that this total score probably does not fully represent the severity of patients' symptoms as considered by the DSM 5 which includes three symptoms more than the DSM-IV did. The psychometric properties of the CAPS were found to be excellent(Blake et al. 1995). Cronbach's α in the sample was .95. All participants were administered the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS(Zigmond and Snaith 1983)). A literature review of the validity of the HADS indicates that it has satisfying psychometric properties and performs well in screening for anxiety and depression in the general population, general practice, and psychiatric patients(Bjelland et al. 2002). Cronbach's α in the sample was .95.

2. Dot-probe task

We used the version of the DPT developed by Veerapa et al. (2020)(Veerapa et al. 2020), which consists of one practice block of 10 trials followed by one experimental block of 96 trials presented in randomized order. Each trial begins with a black fixation cross on a gray background. Its duration is randomly selected between 500 and 1500 ms before its initiation. Participants are asked to fixate their gaze on the central fixation cross to ensure that they initially focus their visual attention at the center of the screen in each trial. This instruction is also used as a drift check to confirm the reliability of the eye-gaze calibration (see IV.4. procedure). Once the participant's eyes are detected at the center of the screen, the fixation cross is removed and two stimuli appear simultaneously—one neutral scene and

one negative scene—for a duration of either 1000 ms or 2000 ms (with an equal number of presentations for each presentation duration) and are followed by a small black dot randomly presented at the location previously occupied by the negative (i.e., congruent trials) or the neutral (i.e., incongruent trials) scene. During the task, participants have thus to successively focus their gaze on the central cross, freely explore the images, and then indicate as quickly as possible the spatial location (left or right) of the dot by pressing one of two keys. The entire task lasts approximately 15 minutes.

This DPT uses two sets of 24 negative stimuli and 24 neutral stimuli from the IAPS, one for women and one for men, selected using affective norms in terms of arousal and valence for female subjects and male subjects as provided in the IAPS manual (Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert 2008). The mean values of valence and arousal, were respectively, 2.49 ± 0.38 and 5.68 ± 0.83 for the unpleasant stimuli, 4.97 ± 0.19 and 2.99 ± 0.56 for the neutral in the sets for women, and 2.54 ± 0.46 and 5.63 ± 0.85 for the unpleasant stimuli, and 4.92 ± 0.28 and 2.94 ± 0.59 for the neutral in the sets for men (Veerapa et al. 2020). Affective characteristics of negative and neutral sets are thus very close between women and men. Negative stimuli include pictures associated with death and depicting accidents, attacks or injured, afraid, or suffering persons, and neutral stimuli include pictures of inanimate objects or depicting people with neutral expressions or in neutral situations (such as daily activities for instance). Descriptions of the stimuli and their physical and emotional characteristics are available in Veerapa et al. (2020) (Veerapa et al. 2020). At each trial, one negative stimulus and one neutral stimulus were randomly selected (without replacement) from the gender-based sets. The pictures were displayed on a gray background and had an angular size of 8° (horizontal) $\times$ 6° (vertical) at a fixed viewing distance of 1 m. The distance between the fixation cross and the center of each image was 8° .

3. Apparatus

Eye movements were recorded during the DPT using the iViewX Hi-Speed eye tracker from SensoMotoric Instruments (Teltow, Germany; connected to a PC with an Intel Pentium 4 3.00 GHz processor and 1 GB RAM) at a sampling rate of 350 Hz. The manufacturers report a gaze position accuracy of 0.25° – 0.5° .

The stimuli were presented on a 22" monitor (AOC, resolution: 1680*1050; refresh rate: 60 Hz) connected to a PC with an Intel Core i3–2120 3.30 GHz processor, 3 GB RAM, and an AMD Radeon HD5450 card. The presentation of stimuli and the recording of responses were performed using the

Psychophysics Toolbox Version 3 (Kleiner et al., 2007) for MATLAB (R2015a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States).

4. [Procedure](#)

Participants were tested individually at the CURE platform at CHU Lille. They provided informed consent and then participated in demographic and psychopathological measures. Participants were then seated in front of the eye-tracking monitor, with their heads on a chin rest. They were first presented with a central white square ($40^\circ \times 40^\circ$) containing five calibration points and had to fixate on the black dots (center, top right, top left, bottom right, and bottom left), whereas their eye positions were recorded by the system. Once the calibration was completed, the participant started the DPT.

5. [Data preparation](#)

a. [Eye-tracking measures](#)

Eye-tracking data were analyzed using BeGaze software from SensoMotoric Instruments (Teltow, Germany). Visual inspection of data indicated eye-gaze calibration was successful for all participants included in the present study. Areas of interest (AOIs) corresponded to the location of the negative and the neutral images. Only fixations longer than 80 ms were considered in the analyses. Using the dot-probe task, we had the opportunity to assess whether or not participants with PTSD were more likely than controls to dwell longer on negative stimuli compared to neutral stimuli when both are competing for attentional resources. Because the two stimuli are presented simultaneously for a predetermined length of time during each trial, each time one participant looks at one picture, he does not look at the other one and has also less time to do it as time goes by. Dwell time on one picture category has thus an influence on dwell time on the other. Considering a "valence" factor in the statistical model and directly applying analyses on dwell times according to the picture category (see IV.6.b Experimental data) did not seem appropriate as these measures are not fully independent from each other. For this reason, we chose to use a dwell time bias measure calculated for each exposure duration by computing the difference between the mean dwell times on negative and neutral pictures. First-fixation direction bias corresponded to the total number of trials in which the first fixation was made on the negative picture type divided by the total number of trials in which the first fixation was made on either the negative or the neutral picture. First-fixation latency and first-fixation duration were calculated by averaging the latency to and duration of first fixations for each AOI, respectively.

b. [Response times](#)

RT corresponded to the time between the presentation of the dot and the button press. Trials with response errors were excluded (1.68% of data). No trial was excluded because of a very fast (all RTs ≥ 170 ms) or long (all RTs ≤ 1968 ms) response time. Trials with RT more than 2.5 SDs greater or less than -2.5 SDs below the participant's mean were discarded to reduce the influence of outliers (2.07% of data). Individual mean RTs were computed for each experimental condition on the remaining trials (representing, on average, $96 \pm 2\%$ of the total number of trials). Individual AB scores were computed for each exposure duration by subtracting the individual mean RT in incongruent conditions from the individual mean RT in congruent conditions.

6. [Data analysis](#)

Statistical analyses were performed using R studio version 1.4.1106 software (RStudio, Inc.).

a. [Demographic and psychopathological characteristics](#)

The threshold of significance was set at $p < .05$. Groups were compared for age, trait anxiety, HADS anxiety, and HADS depression using Kruskal–Wallis tests (because the normality assumption was not met for these variables), and significant effects were followed up with post hoc tests (with an alpha corrected for the number of tests). Groups were also compared for gender by performing a Pearson chi-square test.

b. [Experimental data](#)

We performed four statistical tests for eye-gaze data, and statistical significance was accepted at a Bonferroni-adjusted alpha level of .0125. We performed mixed analyses of variance (ANOVA) on the dwell time bias with exposure duration (1000, 2000) as a within-subject factor and group (PTSD, TEHC, HC) as a between-subject factor, and on first-fixation duration and latency with valence (negative, neutral) as a within-subject factor and group (PTSD, TEHC, HC) as a between-subject factor. Significant interactions were followed up by: (i) dependent t-tests comparing exposure durations or valence categories in each group; (ii) one-way ANOVAs comparing groups for each exposure duration or valence category, and significant group effects were followed up by independent t-tests (or Welch's t-test when the assumption of homogeneity of variance was not met) comparing the groups. One-sample t-tests (unilateral) were also performed to determine whether the dwell time bias in the 1,000 ms and 2,000

ms conditions was significantly greater than 0 in each group. Finally, a one-way ANOVA compared the first-fixation direction bias between groups.

We also performed a mixed analysis of variance (ANOVA) on RT-based AB scores with exposure duration (1000, 2000) as a within-subject factor and group (PTSD, TEHC, HC) as a between-subject factor. For this analysis, the threshold of significance was set at $p < .05$.

The sample size was not determined for this study, which was part of a larger protocol. Consequently, we performed a sensitivity power analysis for a group x time or a group x valence interaction using a two-tailed $\alpha = 0.05$, with 0.90 power. Considering our sample size, this analysis indicated that the minimum effect size that the study was sensitive to was $\eta^2_p = 0.046$ (G*Power 3.1.9.4(Erdfelder et al. 2009)).

c. Complementary analyses

Bravais-Pearson correlational analyses examined the association between AB measures and psychopathological variables for which group differences were observed, across the sample and in each group separately, except for CAPS measures that were collected in PTSD participants only. We also indexed the internal consistency of the task by computing bivariate Bravais-Pearson correlations between AB measures of the odd and even trials (split-half reliability). In both cases, we conducted bootstrap analysis (2000 replications) of the Pearson correlations.

V. Results

1. Demographic and psychopathological characteristics

No significant group differences were observed for age, $H(2) = 4.28$, $p = .118$, or gender, $\chi^2(2) = 0.93$, $p = .627$ (Table 1). Groups significantly differed for HADS anxiety, $H(2) = 20.85$, $p < .001$, and HADS depression, $H(2) = 33.70$, $p < .001$. For the two measures, scores were significantly higher for the PTSD group than for the TEHC and HC groups.

	PTSD (N=23)	TEHC (N=23)	HC (N=23)
Gender ratio (M/F) ^{ns}	9/14	7/16	6/17
Age (in years) ^{ns}	36.0 (10.3)	31.8 (12.8)	31.1 (10.1)
CAPS Total	72.4 (26.4)		
CAPS B	23.0 (8.45)		
CAPS C	27.4 (13.5)		
CAPS D	22.0 (8.38)		
HADS Anxiety***	12.5 (5.3) ^{b,c}	6.3 (3.1) ^a	5.4 (2.2) ^a
HADS Depression***	10.3 (5.3) ^{b,c}	1.7 (2.5) ^a	2.1 (2.3) ^a

Table 1: Demographic and psychopathological characteristics of individuals with posttraumatic stress disorders (PTSD), trauma-exposed healthy controls (TEHC), and healthy controls (HC): mean (SD). Note: CAPS, Clinician-Administered PTSD Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale. ^{ns} nonsignificant, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

2. [Experimental data](#)

a. [Dwell time bias](#)

There was a significant interaction between exposure duration and group, $F(2,66) = 5.50$, $p = .006$, $\eta^2_p = .14$ (Figure 1). Follow-up analyses revealed that the dwell time bias was significantly greater in the 2000 ms condition than in the 1000 ms condition for the PTSD group, $t(22) = 2.65$, $p = .015$, $d = 0.55$, but did not significantly differ according to exposure duration for the TEHC group, $t(22) = -0.20$, $p = .842$, $d = -0.04$ and the HC group, $t(22) = -1.32$, $p = .201$, $d = -0.28$. Follow-up analyses also revealed a significant simple group effect in the 1000 ms condition, $F(2,66) = 6.35$, $p = .003$, $\eta^2_p = .16$. The bias was significantly greater in the PTSD group than the TEHC group, $t(39.95) = 2.64$, $p = .012$, $d = 0.78$, and the HC group, $t(37.87) = 3.12$, $p = .003$, $d = 0.92$, but did not differ between the TEHC group and the HC group, $t(43.60) = 0.48$, $p = .634$, $d = 0.14$. There was also a simple group effect in the 2000 ms condition, $F(2,66) = 7.21$, $p = .001$, $\eta^2_p = .18$. The bias was significantly greater in the PTSD group than the TEHC group, $t(42.03) = 3.17$, $p = .003$, $d = 0.94$, and the HC group, $t(35.66) = 2.95$, $p = .006$, $d = 0.87$, but did not differ between the TEHC group and the HC group, $t(40.40) = -0.64$, $p = .525$, $d = -0.19$.

One-sample t-tests showed that the dwell time bias was significantly greater than 0 in the PTSD group in the 1000 ms condition, $t(22) = 6.92$, $p < .001$, $d = 1.44$, and in the 2000 ms condition, $t(22) = 4.40$, $p < .001$, $d = 0.92$. In the TEHC group, it was also greater than 0 in the 1000 ms condition, $t(22) = 4.89$, $p < .001$, $d = 1.02$, but not in the 2000 ms condition, $t(22) = 1.65$, $p = .057$, $d = 0.34$. Finally, the bias was significantly greater than 0 in the HC group in the 1000 ms condition, $t(22) = 5.09$, $p < .001$, $d = 1.06$, but not in the 2000 ms condition, $t(22) = 0.42$, $p = .341$, $d = 0.09$.

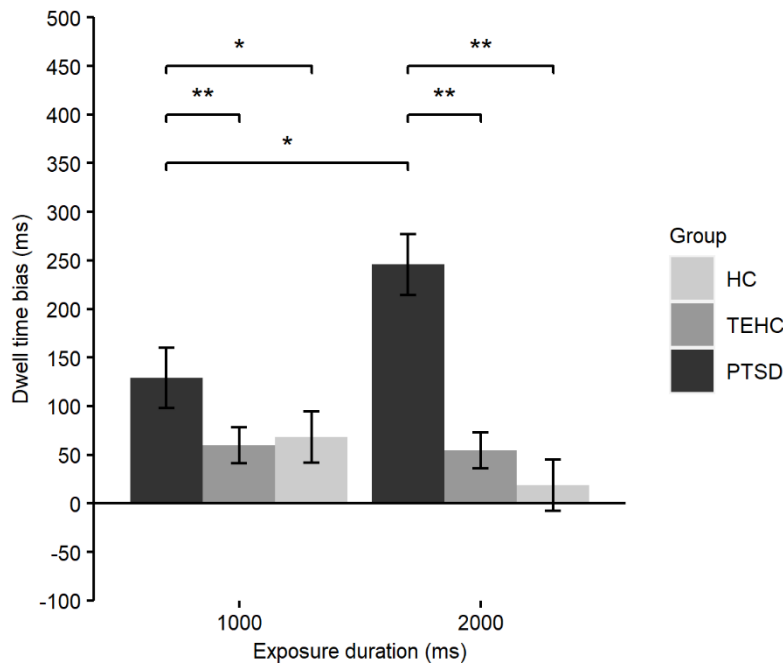


Figure 1: Dwell time bias (ms) and exposure duration (ms) for all groups.

b. [First-fixation measures](#)

The means and standard errors of the first-fixation measures are shown in Table 2. There was no significant group difference for first-fixation direction bias, $F(2,66) = 1.23$, $p = .299$, $\eta^2_p = .04$. For first-fixation latency, the main effect of valence, $F(1,66) = 1.38$, $p = .245$, $\eta^2_p = .02$, of group, $F(2,66) = 0.47$, $p = .624$, $\eta^2_p = .01$, and the interaction between valence and group, $F(2,66) = 2.25$, $p = .114$, $\eta^2_p = .06$, were not significant. For first-fixation duration, there was a significant main effect of valence, $F(1,66) = 31.96$, $p < .001$, $\eta^2_p = .33$, indicating longer first-fixation duration for negative pictures ($M = 233$, $SE = 7$) than for neutral pictures ($M = 209$, $SE = 6$). The main effect of group, $F(2,66) = 2.71$, $p = .074$, $\eta^2_p = .08$, and the interaction between valence and group, $F(2,66) = 0.68$, $p = .511$, $\eta^2_p = .02$, were not significant.

	PTSD (N=23)	TEHC (N=23)	HC (N=23)
First-fixation direction bias in %			
	52.87 (1.42)	51.08 (0.94)	50.36 (1.07)
First-fixation latency in ms			
Negative	285 (18)	259 (10)	267 (9)
Neutral	268 (13)	262 (12)	267 (10)
First-fixation duration in ms			
Negative	256 (13)	215 (10)	228 (12)
Neutral	226 (12)	198 (10)	202 (11)

Table 2: Mean (standard error) first-fixation direction bias as a function of group and mean (standard error) first-fixation latency and first-fixation duration as a function of valence and group. Note: HC, healthy controls; PTSD, posttraumatic stress disorder; TEHC, trauma-exposed healthy control.

c. [Response times](#)

The means and standard errors of RT-based AB scores are shown in Table 3. The main effect of exposure duration, $F(1,66) = 0.27$, $p = .602$, $\eta^2_p < .01$, the main effect of group, $F(2,66) = 0.30$, $p = .743$, $\eta^2_p < .01$, and the interaction between exposure duration and group, $F(2,66) = 2.31$, $p = .107$, $\eta^2_p = .07$, were not significant.

Exposure duration	1000ms	2000ms
PTSD	-14 (8)	7 (16)
TEHC	1 (6)	2 (11)
HC	11 (6)	-2 (6)

Table 3: Mean (standard error) RT-based AB scores (in ms) as a function of exposure duration, and group. Note: HC, healthy controls; PTSD, posttraumatic stress disorder; TEHC, trauma-exposed healthy control.

3. Complementary analyses

The results of the correlational analyses between AB measures and psychopathological characteristics are described in Annexe III. For the 1000 ms condition, significant correlations emerged between dwell time bias and HADS anxiety scores across the sample ($r = .30$), HADS depression scores across the sample ($r = .30$) and for HC ($r = -.58$), and CAPS scores ($r = .48$). For the 2000 ms condition, significant correlations emerged between dwell time bias and HADS anxiety scores across the sample ($r = .34$), and HADS depression scores across the sample ($r = .34$) and for HC ($r = -.43$). The results of split-half reliability analyses are described in Table 4. The reliability was high for dwell time and medium for first-fixation latency and RT.

AB measures	R [95%CI]	Bias	Standard error
Dwell time	.78*** [.65–.94]	-.01	0.07
1 st fixation direction	-.01 [-.30–.30]	-.01	0.15
1 st fixation latency	.30* [-.11–.81]	-.05	0.23
1 st fixation duration	.13 [-.17–.43]	-.00	0.15
Response time	.38** [.20–.58]	-.00	0.10

Table 4: Split-half reliability assessed through bootstrapped bivariate Bravais-Pearson correlations between odd and even trials of the dot-probe task for eye-tracking measures and response times. Note: * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

VI. Discussion

The present study analyzed both eye-tracking and behavioral data of patients with PTSD, TEHC, and HC performing an emotional DPT during which they were exposed to pairs of negative and neutral scenes for either 1 or 2 seconds. The main finding is that individuals with PTSD display an AB toward unpleasant stimuli, which is characterized by heightened sustained attention to this aversive information and persists with prolonged exposure to the stimuli.

Our results described a pattern of AB toward aversive stimuli among patients with PTSD, which occurs after a stronger initial engagement for this information regardless of the group of participants. First-fixation analyses did not reveal any significant group differences for direction or latency, in line with the results obtained by previous studies using images as emotional stimuli (Lazarov, Suarez-Jimenez, Tamman, et al. 2019; Lazarov et al. 2021; Mekawi et al. 2020; A. Powers et al. 2019). Moreover, the first-fixation duration was longer on negative than neutral stimuli, regardless of the group. Thus, it appears that PTSD is not associated with facilitated attention toward aversive stimuli and that negative information holds longer attention than neutral stimuli once detected, independent of the PTSD status. The results obtained on total dwell time show that group differences emerge after the initial attentional engagement, with patients showing heightened sustained attention on negative stimuli that persists with prolonged exposure. Indeed, we found a stronger total dwell time bias for PTSD participants than for the two control groups in the 1000 ms condition. This bias was even stronger in the 2000 ms condition for individuals with PTSD, whereas it was no longer significant for control groups. In other words, people with PTSD engage more attention in the processing of aversive information once detected, as do trauma- and nontrauma-exposed individuals without PTSD. However, contrary to those individuals, individuals with PTSD continue to engage more attentional resources to these stimuli afterward.

Previous eye-tracking studies found increased sustained attention to negative stimuli among PTSD patients, as revealed by longer dwell time on negative stimuli compared with control groups. This study notably extends the findings by Lee and Lee (2014) (Lee and Lee 2014) and Lazarov et al. (2021) (Lazarov et al. 2021), who observed an AB toward negative faces, whatever the discrete emotion considered (i.e., anger, fear, or sadness) among patients with PTSD. One previous eye-tracking study explored AB associated with PTSD using a free viewing task in which participants were presented with matrices of four images depicting natural scenes, combining one negative, positive, neutral, and (general or trauma-relevant) threat image (Armstrong et al. 2013). This study also found that participants from the clinical PTSD symptoms group presented heightened attention to threat images across the 2 initial seconds of exposition compared to the participants from the no-trauma-exposure group. However, this threat-related AB was restricted to trauma-relevant threat, which could question the exact nature of the AB linked to PTSD, or at least what can be considered as trauma-relevant stimuli. Indeed, several studies report AB toward negative faces (Lazarov, Suarez-Jimenez, Tamman, et al. 2019; Mekawi et al. 2020; A. Powers et al. 2019), which may be considered trauma-relevant when participants were exposed to a traumatic event of an interpersonal nature but not for other traumatic events. The present study also found AB toward multiple negative stimuli among a group of patients who were exposed to traumatic

events of different categories. Finally, unlike Thomas *et al.* (2013)(Armstrong *et al.* 2013), Kimble *et al.* (2010)(Kimble *et al.* 2010) found using a free viewing task that veterans of the war in Iraq with higher subclinical PTSD symptoms spent more time looking at negative pictures, either trauma-relevant (i.e. related to war) or not (i.e. pictures of motor vehicle accidents) when presented concurrently with neutral scenes.

In line with previous proposals(Lazarov, Suarez-Jimenez, Tamman, *et al.* 2019; Lazarov *et al.* 2021), our results may be associated with either hypervigilance or difficulty disengaging attention from negative stimuli, possibly because of impaired attention control. Either way, the dynamics of AB evidenced by our study support the "maintenance" hypothesis, positing that threat-related stimuli hold attention longer than neutral stimuli once they are detected rather than the "vigilance-avoidance" hypothesis postulating facilitated orienting of attention toward aversive stimuli, followed by avoidance of this information(Weierich, Treat, and Hollingworth 2008). We assume that patients with PTSD have difficulties "rebalancing" the distribution of their attentional resources once they face negative stimuli, leading to persisting AB with exposure time. The correlational results with psychopathological characteristics further suppose that the extent of these difficulties increases with symptom severity, in line with recent results from eye-tracking studies(Lazarov, Suarez-Jimenez, Tamman, *et al.* 2019; Mekawi *et al.* 2020; A. Powers *et al.* 2019).

Note that our results slightly differ from those recently obtained by Lazarov *et al.* (2021)(Lazarov *et al.* 2021), who also examined both first-fixation duration and total dwell time. First, although our results indicated that healthy individuals no longer engaged sustained attention to negative stimuli after initial vigilance, first-fixation results obtained by Lazarov *et al.*(Lazarov *et al.* 2021) in HC indicated a longer first-fixation dwell time in neutral AOI than in negative AOI. Methodological differences are likely to explain these discrepancies. Lazarov *et al.*(Lazarov *et al.* 2021) used a free viewing task of 4 x 4 matrices of faces displayed for 6000 ms—more information and during a longer exposure time. Isolated facial stimuli may also be less complex visual stimuli than most of the natural scenes we selected from the IAPS. Evidence suggests that affective characteristics of stimuli are associated with their visual complexity, with higher visual complexity being correlated with higher arousal ratings(Madan *et al.* 2018). It should also be noted that split-half reliability was low for the first-fixation duration in our study and that psychometric properties were lower (but still good) for the first-fixation dwell time than other eye-tracking indices analyzed by Lazarov *et al.*(Lazarov *et al.* 2021). Second, Lazarov *et al.* found more similarities in eye gaze patterns between trauma-exposed individuals with or without PTSD than

between nontrauma and trauma-exposed healthy individuals, suggesting that the impact on attentional processing is mediated by exposure to a traumatic event. However, and importantly, the clinical characteristics of TEHC differed significantly between our study and that of Lazarov et al. because in our work, TEHC were exposed to only one traumatic event and only during adulthood. In contrast, in Lazarov et al., they could have endorsed multiple traumatic events, including during childhood. It is then plausible that the observations made by Lazarov et al. among TEHC are the results of repeated exposure to traumatic events, and we agree with them that future studies should specifically consider this issue.

Following the meta-analysis by Bar-Haim.,(Bar-Haim et al. 2007a) showing a threat-related AB among individuals with anxiety, several studies used variations of the DPT in therapeutic versions aiming at modifying AB, with promising results(Hakamata et al. 2010). Recent results obtained from the meta-analysis by Kruijt et al.(Kruijt, Parsons, and Fox 2019), who considered threat-related dot-probe bias measured at baseline in randomized clinical trials using AB modification procedures, raised doubts over the relevance of using AB modification procedures considering the absence of evidence in favor of AB from RT-based measures. Here, we did find an AB toward negative stimuli, as revealed by eye-tracking data, whereas RT-based measures did not indicate any biased attention among individuals with PTSD. This result has important therapeutic implications because it invites us to still consider AB modification procedures in the treatment of PTSD. Moreover, it implies that these procedures should specifically target what we can consider abnormal AB. At the moment, two main types of AB modification procedures are used, and both are derived from the emotional DPT: (i) in the *attention bias modification treatment*, the probe always followed the neutral picture to train attention away from threatening stimuli(Bar-Haim 2010); (ii) in the *attention control training*, the probe replaces the negative and neutral stimuli with equal frequency to train participants to disregard irrelevant threat-related contingencies and focus instead on the task performance(Badura-Brack et al. 2015). Our results indicate that these procedures should be adjusted to specifically target the eye-gaze patterns that consist of continuing to engage more attentional resources toward negative stimuli after they have been fixated for the first time. This implies the use of real-time eye-tracking measures during AB modification procedures(Lazarov, Pine, and Bar-Haim 2017; Shamaï-Leshem et al. 2021).

The present study has several limitations. While we measured anxiety and depression levels and we evaluated their links with experimental results, we did not include patients with comorbid disorders. We thus cannot rule out that comorbid disorders influence the attentional patterns of patients, in particular anxiety and depression disorders, which frequently co-occur with PTSD(Pietrzak et al. 2011;

Rytwinski et al. 2013) and have been associated with AB to emotional information (Clauss, Gorday, and Bardeen 2022; Suslow et al. 2020). It should also be noted that the present study only included patients exposed to a single traumatic event. Even though preliminary data indicate that there is no significant association between overall trauma load and AB towards threat (A. Powers et al. 2019), future studies should consider the possible influence of multiple trauma exposure.

In conclusion, the present study provides new eye-tracking evidence that PTSD is associated with an AB toward aversive stimuli, which is characterized by heightened sustained attention toward negative scenes once detected and persists with exposure time. It encourages further analysis of individual differences, including the effect of repeated traumatic exposure, on attention to negative stimuli, and the design of optimized therapeutic interventions specifically targeting abnormal AB patterns.

Cette étude a été publiée dans Psychological Medicine : doi <https://doi.org/10.1017/S0033291722003063>.

Les résultats ont montré que même s'il existait un BA envers les stimuli EVN au sein des trois groupes de cette étude (un BA "physiologique" qui concerne l'engagement initial de l'attention), seul un BA "pathologique" s'exprimait ensuite uniquement dans le groupe TSPT, avec un maintien de l'attention sur les stimuli EVN au fur et à mesure de l'exposition aux stimuli.

Il paraît pertinent de cibler ce "BA pathologique" dans le TSPT, afin d'étudier si cela permet la réduction des symptômes psychotraumatiques.

Deux thérapies attentionnelles existent actuellement dans la littérature. Au vu du taux de symptômes résiduels ou du taux de rechutes en post-thérapies dites centrées sur le trauma, évaluer si l'une des thérapies attentionnelles réduit la symptomatologie psychotraumatique est essentiel.

CHAPITRE VII

Comparison between attention bias modification and attention control training for the treatment of PTSD: a systematic review

Emilie Veerapa^{1*}, Arnaud Bugnet¹, Coralie Creupelandt³, Marielle Wathelet^{1,2,3}, Pierre Grandgenevre¹, Guillaume Vaiva^{1,3}, Thomas Fovet¹, Fabien D'Hondt^{1,3}

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog - Lille Neuroscience and Cognition, 59000, Lille, France.

²Fédération de Recherche en Psychiatrie et Santé Mentale des Hauts-de-France, F-59000 Lille, France

³Centre national de ressources et de résilience Lille-Paris (CN2R), 59000, Lille, France.

*Correspondence should be sent to Emilie Veerapa

E-mail address: emilie.veerapa@chru-lille.fr

Postal address: CURE, Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Fontan 1, CHU de Lille, CS 70001, 59037 Lille cedex France

Abstracts: 298

Words: 5556

Number of Figures/Tables: 1/4

Supplementary Information: methodology and assessment of ABV; Q-Coh tool

I. Abstract

Introduction: Attentional therapies, including Attention Bias Modification treatment (ABM) and Attention Control Training (ACT) have been proposed as treatments for post-traumatic stress disorder (PTSD). However, there is currently no comprehensive overview of studies evaluating these therapies.

Objectives: This systematic review aimed to determine which therapy, ABM or ACT, is more effective in reducing PTSD symptoms, and whether reductions in PTSD symptoms are associated with reduction in attentional bias (AB) to negative stimuli. **Methods:** Following the PRISMA guidelines, we conducted a literature search from database inception to December 2022 through PubMed, PsycINFO, and Web of Science.

Inclusion criteria for the comparison between ABM and ACT were: (i) participants diagnosed with PTSD using the *Clinician-Administered PTSD Scale* (CAPS) or the *PTSD Checklist* (PCL), (ii) ABM as the intervention and ACT as the comparator, and (iii) the difference in PTSD symptoms reduction between ABM and ACT as the outcome.

Results: Among the six studies meeting the inclusion criteria, four found a significant interaction between time and type of intervention. One was in favor of ABM, while the other three were in favor of the ACT (Wald $\chi^2=28.22$, $df=3$, $p<0.0001$; Wald $\chi^2=55.23$, $df=3$, $p<0.0001$ and Wald=4.51, $p=0.03$). The remaining two studies did not find any significant results.

Regarding changes in AB, only attentional bias variability decreased, and this was the case in only 2 studies ($p<0.05$). This decrease in variability was marginally correlated with the decrease in PTSD symptoms ($r=0.36$, $N=28$, $p=0.06$).

Discussion: The current evidence does not allow us to conclude which therapy is more effective in reducing PTSD symptoms. Although some studies indicate that ACT may be more effective, methodological issues, including a lack of comparison with control conditions and an absence of proper monitoring of changes in AB, limit the findings. There is a need to better assess and target AB in PTSD.

Keywords (5 à 10): Attention bias modification; attention control training; PTSD; attentional bias; Dot-probe Task

II. Highlights

- This systematic review compared the effectiveness of Attention Bias Modification (ABM) and Attention Control Training (ACT) in reducing attentional bias (AB) and clinical symptoms in PTSD.
- While some studies indicated that ACT may be more efficient than ABM, this does not support the conclusion that either therapy is superior in reducing PTSD symptoms or AB.
- Future research should address several methodological issues, including the use of appropriate control conditions and the accurate monitoring of AB changes in comparative studies.

III. Introduction

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric condition that can develop in individuals who have experienced or witnessed a traumatic event(American Psychiatric Association 2013b). Symptoms typically manifest within a month or more after the traumatic experience and are generally grouped into four clusters: intrusive memories, avoidance, negative changes in thinking and mood, and alterations in arousal or reactivity(American Psychiatric Association 2013b). Although numerous treatments are available, current recommendations consider trauma-focused therapies, particularly prolonged exposure therapy, as the first-line treatment for PTSD(M. B. Powers et al. 2010). However, this therapy may not be suitable for everyone due to many contraindications(Edna B. Foa, Hembree, and Rothbaum 2015) and displays a high dropout rate of up to 30% before remission(Goetter et al. 2015; Najavits 2015). Additionally, research indicates that after complete therapy, approximately 8% of patients relapse(Edna B. Foa et al. 2005), and up to 30% of patients may continue to experience residual symptoms, particularly hyperarousal symptoms(Larsen, Fleming, and Resick 2019; Schnurr and Lunney 2019). Therefore, it is necessary to explore adjuvant treatments for PTSD that can improve acceptability, reduce the relapse rate, and/or alleviate the occurrence and severity of residual symptoms.

Attentional bias (AB) toward threat-related stimuli(C. MacLeod, Mathews, and Tata 1986; Pine et al. 2005)(Mogg and Bradley 1998) is a potential adjuvant therapeutic target for PTSD. Over the last two decades, interest has grown in AB as cognitive models of PTSD suggest that a heightened tendency to allocate attentional resources to threat is involved in the development and maintenance of the disorder. Several therapeutic strategies have been developed to try to reduce this AB, including modified versions of the emotional dot-probe task (DPT), one of the most commonly used paradigms to assess AB for emotional information(C. MacLeod, Mathews, and Tata 1986). In this task, two visual stimuli, one emotional and one neutral, are presented simultaneously on a computer screen, and AB towards or away from emotional stimuli is inferred by faster or slower responses to detect a probe replacing an emotional stimulus than a probe replacing a neutral stimulus.

The *Attention Bias Modification treatment* (ABM) has been used to train attention away from threatening stimuli(Woud, Verwoerd, and Krans 2017)(Bar-Haim 2010). The ABM includes multiple sessions of DPT over a month, during which the neutral picture is always followed by the probe (see Annexe IV.1). A recent meta-analysis(Linetzky et al. 2015) evaluated the efficacy of ABM (with an average of 7.82 sessions across studies; range = 4-14 sessions) in patients with social anxiety disorder, general anxiety disorder, PTSD, and pediatric anxiety disorder. The analysis showed that ABM was associated with a greater reduction of both anxiety symptoms and AB compared to the control condition. However, among the 11 included studies, only one evaluated ABM in PTSD and found no significant difference between ABM and the control condition (the target appeared in the location of

the neutral picture in 50% of the trials). Furthermore, the correlation between the change in AB and the reduction in anxiety symptoms was not assessed in this meta-analysis.

Some authors have raised doubts about the relevance of using ABM in PTSD (Badura-Brack et al. 2015), notably because DPT studies attempting to assess AB associated with PTSD have found rather mixed results. Several studies found AB toward aversive stimuli, either with facilitated attention towards negative stimuli or with difficulty in disengaging attention (Joseph R. Bardeen et al. 2011; N. Fani et al. 2012; Cisler and Koster 2010), but other found AB away from threat (Bar-Haim et al. 2010; Negar Fani et al. 2011; Sipos et al. 2014) or even no AB at all (Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013; Negar Fani et al. 2012; Iacoviello et al. 2014). It has been proposed that these mixed findings could reflect attention bias variability (ABV), i.e. within-subject variability of AB towards or away from threat over time in PTSD (Iacoviello et al. 2014). Accordingly, a therapeutic strategy targeting AB in PTSD should focus on promoting enhanced attention control rather than implicitly making PTSD patients learn to avoid negative stimuli.

More recently, the control condition of the ABM, in which the probe replaces the negative and neutral stimuli with equal frequency, has been explored as a potential method to improve attentional control abilities. By training participants to disregard irrelevant threat-related contingencies and focus on task performance (Badura-Brack et al. 2015), this condition is now known as *Attention Control Training* (ACT; see annexe IV.2). While some studies have evaluated the efficacy of ABM and ACT in treating PTSD, there has been no systematic review of these studies to compare the effectiveness of the two therapies in reducing PTSD symptoms or to determine if either therapy is associated with reduction in AB. The present study aims to address these gaps by conducting a systematic review of studies that have compared ABM and ACT in PTSD patients. Our goals are two-fold: (i) to determine which therapy is more effective in reducing PTSD symptoms and (ii) to investigate whether the superiority of one therapy over the other is associated with reduction in AB.

IV. Methods

1. Research question

We specified the research question following the PICO framework (Santos, Pimenta, and Nobre 2007). We included studies in which: participants were adult individuals diagnosed with PTSD, with symptoms assessed using either the *Clinician-Administered PTSD Scale* (CAPS) (Blake 2001) or the *PTSD Checklist* (PCL) (F. W. Weathers et al. 1993); the intervention was ABM; the comparator was ACT; and the primary outcome was the difference in reduction of PTSD symptoms at the CAPS or the PCL between ABM and ACT.

2. Identification and Selection of Studies

We conducted a systematic review following the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and adhered to their 27-item checklist (Stewart et al. 2015). We performed a literature search in 3 bibliographical databases (PubMed, PsycINFO, and Web of Science) from database inception to December 2022, using the search terms: (("attention control" OR "attention training" OR "attentional control" OR "attentional bias modification")) AND (PTSD or "post-traumatic stress disorder" or "posttraumatic stress disorder" or "posttraumatic stress disorder"). The selection of the articles was then conducted as follows (Figure 1): after the removal of the duplicates, we screened titles and abstracts to exclude papers that did not present experimental data (i.e., review, meta-analysis, reply, commentary, erratum, conference proceedings), did not include a human sample (i.e., animal studies), did not include adult sample, did not include individuals with PTSD, did not report results of an intervention using ABM or ACT, and were not written in English or French. We screened the remaining papers through full-text reading. The first author initially performed the identification and selection procedure, which was cross-checked by the second author, who performed the search independently, using the same criteria. Any discrepancies in the selection of the articles were resolved through discussions between the first and the second author. Any remaining disagreements were resolved by discussions with the last author.

3. Data extraction and synthesis

For each included article, we extracted data regarding: the population studied (sample size, age, gender ratio, civilians or militaries, and type of trauma), the intervention used (protocols of the ABM), the comparator (protocols of the ACT), and the outcome (PTSD symptoms scores and AB measurements at pre- and post-treatment). We report the data descriptively according to the best evidence synthesis. To evaluate the quality of the included studies, the first and the second author independently used the Q-coh (Jarde et al. 2013) tool. Discrepancies in the evaluation through discussions between them and remaining disagreements were resolved through discussions with the last author. We categorized each study into one of three quality levels: low, acceptable, or good (see Annexe IV a and b).

V. Results

1. Search results

The initial search identified 395 papers (124 in PsycINFO, 93 in PubMed, 178 in Web of Sciences; Figure 1). After removing duplicates, 228 unique papers were screened based on their title and abstract, and 223 papers were excluded. The remaining 5 papers were screened through full-text reading: another paper was added after screening the bibliographic references of these remaining papers; one was excluded because its results were already published and considered in a previously included study. Overall, five papers(Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013; Kuckertz et al. 2014; Badura-Brack et al. 2015; Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019; Niles et al. 2020; Segal, Pine, and Bar-Haim 2022; Alon et al. 2022) were included, with one presenting the results of two studies(Badura-Brack et al. 2015).

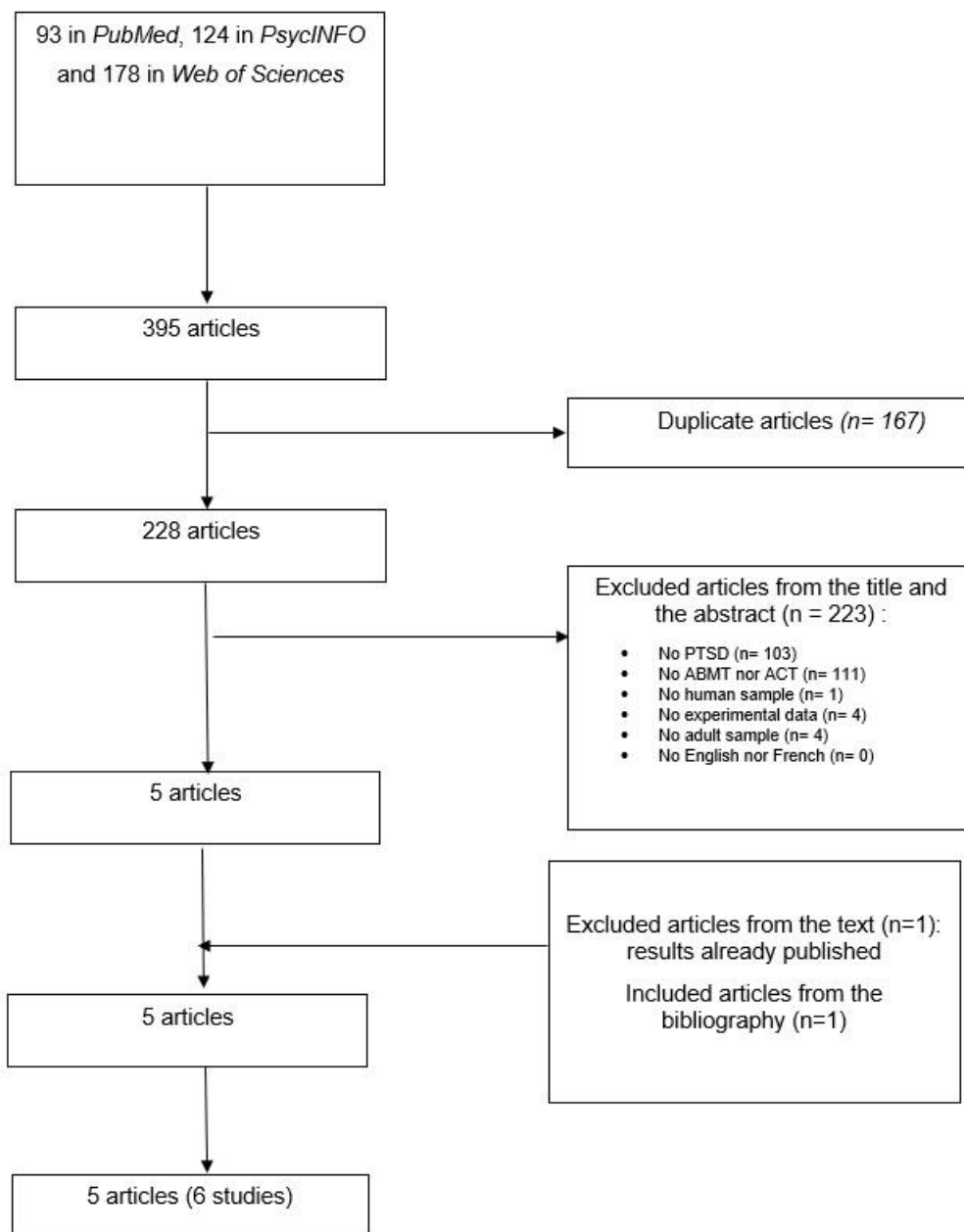


Figure 1: Flowchart of excluded and included articles, respecting PRISMA guidelines

2. Characteristics of included studies.

Table 1 presents a synthesis of the data extracted from the 5 papers included in this review. These papers comprised six studies with a total of 309 participants, of which 41.1 % were military, and the remainder were civilians four(Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013; Badura-Brack et al. 2015; Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019; Alon et al. 2022) studies used the CAPS to measure PTSD symptoms at pre and posttreatment, while two studies(Badura-Brack et al. 2015; Kuckertz et al. 2014) used the *PTSD Checklist Military Version (PCL-M)*(Weathers F, Litz B, Huska J 1994). Among the six

studies that compared the efficacy of ABM to ACT on PTSD symptoms reduction (Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013; Kuckertz et al. 2014; Badura-Brack et al. 2015; Alon et al. 2022), one study (Alon et al. 2022) used a remotely-delivered protocol and one study (Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019) used a bias-contingent ABM protocol therapy (BC-ABM) instead of the classic ABM protocol.

The protocols typically began with the presentation of a fixation cross for 500 ms. Subsequently, two stimuli, one neutral and one negative, were simultaneously displayed above and below the fixation location for 500 ms. A target stimulus, either "<" or ">" in two studies or "E" or "F" in three studies, then appeared in the spatial location of either the neutral or the negative picture. Participants were instructed to discriminate the target as fast as possible by pressing one of the two corresponding response keys.

In the ABM condition, the neutral stimuli were always followed by the target stimulus. In the ACT condition, the target stimulus appeared in the location of the neutral picture in half of the trials. In the BC-ABM condition (Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019), for participants showing a bias toward threat prior to treatment, the target ("<" or ">") appeared at the neutral location in 100% of the trials. Conversely, for those exhibiting a bias away from threat, the target appeared at the threat location in 100% of the trials.

Finally, the stimuli varied across the studies examined: one study used pictures from the International Affective Picture System (LANG and PJ 2005), two studies (Kuckertz et al. 2014; Badura-Brack et al. 2015) used words (threatening and neutral ones), and three studies (Badura-Brack et al. 2015; Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019; Alon et al. 2022) used images of faces expressing either anger or no emotion (i.e., neutral faces).

Authors Year	Aim of the study	Population (n=309)	Type of trauma	Characteristics (Age, Gender: M/F)	PTSD assessment at pre and posttreatment	AB and ABV evaluation at pre and posttreatment	Methods for ABM and ACT (Stimuli, targets frequency)
Schoorl and al. 2013	ABM vs ACT	Civilians ABM: n=34 ACT: n=38	Multiple childhood trauma	ABM*: 37.3 +/-11.2 14/40 ACT*: 36.8+/-11.4 14/40	CAPS	DPT (AB)	IAPS pictures "F" or "E" 8 sessions over 3 weeks
Kuckertz and al. 2014	ABM vs ACT	Militaries ABM: n=12 ACT: n=17	Combat experiences	25.62 (5.79) [20-45] 25/27	PCL-M	DPT (AB)	Words "F" or "E" Daily during 14 days
Badura-Brack and al. (study 1) 2015	ABM vs ACT	Militaries ABM: n=27 ACT: n=25	Combat experiences	36.05(12.10) [22-65] 52/0	PCL-M	DPT (AB and ABV)	Words "F" or "E" 4 sessions over a month
Badura-Brack and al. (study 2) 2015	ABM vs ACT	Militaries ABM: n=22 ACT: n=24	Combat experiences	32.43 (7.93) [24-65] 46/0	CAPS	DPT (AB and ABV)	Faces "c" or ">" 8 sessions over a month
Lazarov and al. 2018	BC-ABM vs ACT	Civilians ABM: n=26 ACT: n=24	Not specified	35.68 (10.22) [21- 34] 19/31	CAPS	DPT (AB and ABV)	Faces "c" or ">" 8 sessions over a month
Alon and al. 2022	ABM vs ACT at home	Civilians ABM: n=30 ACT: n=30	- MVA, sexual assaults, terrorist attacks, medical incidences - 50 %: multiple trauma	39.68 (12.19) [21-65] 20/40	CAPS	DPT (AB and ABV)	Faces "c" or ">" 8 sessions over a month At home

Table 1: Aim of the studies, type of trauma, patients' characteristics, PTSD assessment for outcomes, and methodology used for ABM and ACT, for each study. *: before dropout for each ATC and ABM group. ABM: *attention bias modification*; ACT: *attention control training*; CAPS: *Clinician-Administered PTSD Scale*; PCL-M: *PTSD Checklist Military Version*; DPT: *Dot-probe task*; AB : *attentional bias*; ABV : *attentional bias variability*.

3. [Main findings](#)

a. [PTSD Symptoms](#)

Table 2 summarizes the results from the six studies that compared ABM to ACT. Four studies reported a significant interaction between the type of intervention and time on PTSD symptoms. Specifically, the study by Kuckertz et al (Kuckertz et al. 2014) found that both ABM [$t(11) = -5.26$, $p = .0003$, $d = 3.17$] and ACT [$t(16) = -3.61$, $p = .002$, $d = 1.81$] led to a decrease in PTSD symptoms, but the decrease was greater in the ABM group than for the ACT group. On the contrary, the two studies by Badura-Brack et al (Badura-Brack et al. 2015) showed a time-by-treatment group interaction effect, where the reduction at the CAPS from pre- to posttreatment was greater for the ACT group than for the ABM group (study 1: Wald $\chi^2=28.22$, $df=3$, $p<0.0001$; study 2: Wald $\chi^2=55.23$, $df=3$, $p<0.0001$). Similarly, the study by Lazarov et al (Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019) revealed a time-by-group interaction (Wald = 4.51, $p=0.03$) reflecting a mean change in CAPS score that was 10.48 points larger for the ACT group ($M=26.44$, $S.D.=16.09$) than for the BC-ABM group ($M=15.96$, $S.D.=15.75$). The two other studies (Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013; Alon et al. 2022) found no significant interaction

between time and treatment ($F(1.9, 185.56)=1.18$ 0.31 for the study run by Schoorl et al (Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013) and Wald $\chi^2=0.067$, $p=0.796$ for the study run by Alon et al (Alon et al. 2022)).

b. Effects on attentional bias and links with PTSD symptoms

All studies (Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013; Kuckertz et al. 2014; Badura-Brack et al. 2015; Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019; Alon et al. 2022) assessed the effect of attentional therapies on AB, which is traditionally measured by evaluating whether participants respond more quickly or slowly to a probe replacing an emotional stimulus compared to a neutral stimulus during the DPT. In addition to AB, four studies (Badura-Brack et al. 2015; Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019; Alon et al. 2022) evaluated within-subject variability of AB towards or away from threat over time, which was calculated in four steps (see Annexe IV.3) and referred to as ABV. A summary of the results can be found in Table 2.

Effect of attentional therapies on attentional bias

The study by Schoorl et al (Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013) did not find a significant AB before treatment. However, the authors still examined the correlation between changes in AB and time or treatment condition for participants with at least moderate AB to threat (i.e., positive congruency scores, $n=46$), and those results were not significant. Kuckertz et al (Kuckertz et al. 2014) report on whether AB was present before treatment but found no significant effects for the main effect of time, and interaction of time and group. The two studies by Badura-Brack (Badura-Brack et al. 2015) measured AB and showed nonsignificant main effects and time-by-treatment interactions. The study by Lazarov (Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019) examined AB in both the BC-ABM and ACT groups. In the BC-ABM group, a group-by-time interaction (Wald $\chi^2=15.34$, $p<0.001$) indicated a treatment effect in both sub-groups (i.e., training away or towards negative stimuli), with both showing a significant shift in AB in the intended direction ($p=0.001$ for the bias-toward sub-group, $p=0.04$ for the bias-away sub-group). Follow-up analysis revealed nonsignificant ABs at post-treatment in either the bias-toward or bias-away sub-groups. In the ACT group, changes in AB from pre- to posttreatment were not significant. Finally, the study by Alon (Alon et al. 2022) found no significant change in AB following treatment, either as a main effect or in interaction with group.

Effect of attentional therapies on attentional bias variability

The two studies by Badura-Brack (Badura-Brack et al. 2015) measured ABV and found a significant main effect of time (Wald $\chi^2=6.04$, $df=1$, $p<0.02$) and time-by-treatment interaction (Wald $\chi^2=9.86$, $df=3$, $p=0.02$) in the first study, and a significant main effect of time (Wald $\chi^2=5.66$, $df=1$, $p=0.02$) and time-by-treatment interaction (Wald $\chi^2=19.91$, $df=3$, $p<0.001$) in the second study. Reduction in ABV from pre- to post-treatment was observed in the ACT group in both studies ($p=0.005$ and $p<0.001$, respectively), but not in the ABM group. When the samples' scores on the PCL and ABV were combined, a significant three-way interaction of ABV, time, and treatment was found (Wald $\chi^2=33.87$, $df=3$, $p<0.001$). Follow-up simple correlations between change in ABV and change in PCL score within each treatment group showed that the decrease in ABV from pre- to posttreatment was marginally correlated with the decrease in PTSD symptoms in the ACT group ($r=0.36$, $N=28$, $p=0.06$), but not in the ABM group ($r=-0.09$, $N=26$, $p=0.67$). In contrast, the study by Lazarov (Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019) did not find a significant change in ABV from pre- to posttreatment in the ACT group, and changes in ABV were not examined in the BC-ABM group. The study by Alon (Alon et al. 2022) showed that ABV decreased from pre- to post-treatment in both ACT and ABM (Wald $\chi^2=20.44$, $p<0.001$, $d=0.91$), but the time-by-group interaction was not significant on PTSD symptoms.

4. Quality of the studies

Of the six studies included in our evaluation, three were deemed to be of good quality (Badura-Brack et al. 2015; Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019), while two were classified as acceptable acceptable quality (Alon et al. 2022; Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013). One was considered to be of poor quality (Kuckertz et al. 2014) (see Annexe IV a and b).

Authors Year	Results at the CAPS ¹ or at the PCL-M ²	Change in AB and/or ABV	Correlation between AB/ABV change and PTSD's symptoms reduction	Quality evaluation
Schoorl and al. 2013	no significant interaction between time and group treatment ¹	<u>AB</u> : no AB found at pre-treatment	For participants who showed at least moderate AB: not significant results.	Acceptable
Kuckertz and al. 2014	Reduction ² for both but ABM > ACT	<u>AB</u> : no change	Not evaluated	Poor
Badura-Brack and al. (study 1) 2015	Reduction ² for both but ACT > ABM	<u>AB</u> : no change <u>ABV</u> : reduction in the ACT group only	When both scores (PCL and ABV) of the 2 samples are combined: Change in ABV is marginally correlated with the decrease in PTSD symptoms ($p=0,06$) in the ACT group (but not in the ABM group)	Good
Badura-Brack and al. (study 2) 2015	Reduction ¹ for both but ACT > ABM	<u>AB</u> : no <u>ABV</u> : reduction in the ACT group		Good
Lazarov and al. 2018	Reduction ¹ for both but ACT > BC-ABM	<u>AB</u> : reduction of both AB (towards or away from threat) in BC-ABM group but not in ACT group <u>ABV</u> : no reduction in the ACT group and not evaluated in the BC-ABM group	Not evaluated	Good
Alon and al. 2022	no significant interaction between time and group treatment ¹	<u>AB</u> : no change <u>ABV</u> : reduction for both ABM and ACT	Not evaluated	Acceptable

Table 2: Results at the CAPS¹ or at the PCL-M², change in AB and/or ABV, and correlation between AB/ABV change and PTSD's symptoms reduction for studies comparing ABM to ACT. *ABM: attention bias modification; ACT: attention control training; CAPS: Clinician-Administered PTSD Scale; PCL-M: PTSD Checklist Military Version; DPT: Dot-probe task; AB: attentional bias; ABV: attentional bias variability.*

VI. Discussion

This work reviewed studies that tested the effects of computerized protocols targeting AB to threat on PTSD symptoms. Of the six studies that compared ABM to ACT, three found that ACT was associated with a greater reduction in PTSD symptoms than ABM (Badura-Brack et al. 2015; Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019), while one observed the opposite effect (Kuckertz et al. 2014), and two reported no significant interaction between time and group treatment (Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013; Alon et al. 2022). Among the four studies that had significant results, only three had a good quality score, and those three studies showed that ACT was significantly superior to ABM in reducing PTSD symptoms. None of the studies found that either ABM or ACT changed RT-based AB measures from pre- to post-treatment. Only two studies (Badura-Brack et al. 2015) found a decrease in ABV from pre- to post-treatment in the ACT group, but this was not correlated with the reduction of PTSD symptoms.

Originally, ACT was used as a control condition for ABM, designed to shift attention away from threat in anxious patients (Bar-Haim 2010). However, the results suggest that ACT is more effective than ABM in reducing PTSD symptoms than ABM. Hence, the transition of ACT from a control condition to a treatment for the PTSD population requires to test whether ACT is also more efficient when compared to another control condition (e.g., a modified DPT without emotional information to eliminate attentional competition) (Segal, Pine, and Bar-Haim 2022; Niles et al. 2020) and if the reduction of PTSD symptoms compared to the control condition is also associated with AB reduction. To our knowledge, only one paper examined this question (Segal, Pine, and Bar-Haim 2022). This study by Segal et al. included 60 civilians and evaluated a personalized-ACT condition (pACT) (i.e., the threat-word stimuli were selected to be personally relevant for each participant) and standard ACT (all participants had the same set of threat-word stimuli) to a control condition in which participants were presented with only one neutral word on the center of the screen, always followed by the target. The two ACT arms involved six weekly word-based DPT sessions; each session consisted of 160 trials. The target used was 'E' or 'F' and the measures of PTSD symptoms at pre and posttreatment were the scores at the CAPS (Blake 2001). The results reported a non-significant time-by-group interaction. Moreover, ABV scores decreased similarly from pre to posttreatment in both the pACT and ACT conditions (Wald $\chi^2=16.37$, $p<0.001$, $d=0.91$) but the time-by-group interaction and the main effect of group were not significant. Given its nonsignificant results, we cannot conclude regarding the efficacy of ACT on PTSD symptoms alleviation, nor the effect of this therapy on attentional processes. Furthermore, considering the limited number of studies conducted so far and the rather mixed findings drawing from experimental designs of variable methodological quality, it is still difficult to conclude to the superiority of the ACT on PTSD symptoms and linking its potential effects to modifications of the AB found in PTSD.

Recently, the existence of AB in PTSD and anxiety disorders has been questioned by a meta-analysis (Kruijt, Parsons, and Fox 2019) that evaluated AB from RT-based measures at the baseline of randomized clinical trials using AB modification procedures. This work, which included the six studies (Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013; Kuckertz et al. 2014; Badura-Brack et al. 2015; Lazarov, Suarez-Jimenez, Abend, et al. 2019; Alon et al. 2022; Segal, Pine, and Bar-Haim 2022) selected in our review, showed no evidence of biased attention among individuals with PTSD. However, it is important to note that RT-based AB measures have poor psychometric properties (McNally 2019; Evans and Britton 2018; Schmukle 2005). Additionally, these measures only inform on attention after stimuli replacement by the probe stimulus and do not directly assess information processing during actual exposure to stimuli (Lazarov, Suarez-Jimenez, Tamman, et al. 2019) (Hermans, Vansteenwegen, and Eelen 1999; Quigley et al. 2012) (Block and Liberzon 2016). Therefore, the lack of evidence of AB in these

studies should be interpreted with caution, and further research is needed to determine the role of AB in PTSD and anxiety disorders.

Eye-tracking technology is increasingly being used to study how individuals, including those with PTSD, direct their attention towards visual stimuli, particularly those related to threat. Studies have shown that individuals with PTSD exhibit a maintenance bias towards threat cues, indicating sustained attention towards them (Lee and Lee 2014; Lazarov et al. 2021; A. Powers et al. 2019; Veerapa et al. 2022). Recently, a study (Veerapa et al. 2022) was conducted using a combination of RT-based and eye-tracking measures during a DPT (Veerapa et al. 2020) to investigate the dynamics of AB towards negative stimuli in PTSD. While RT-based measures did not reveal any evidence of AB toward negative stimuli in PTSD, the study found that patients did exhibit an AB towards aversive stimuli, which occurred after a stronger initial engagement with the information, irrespective of the participants' group. Two important conclusions can be drawn from these findings. First, the absence of AB as indexed by RT-based measures does not necessarily mean that there is no AB during actual exposure to threat-related information, highlighting the need to reconsider conclusions from studies targeting AB in mental health disorders. Second, the AB related to PTSD occurs after an initial AB, which is also found in healthy participants, suggesting that therapies aimed at reducing or addressing PTSD-related AB should target the specific AB that may be related to this disorder.

ACT is not designed to shift attention in any specific direction (Bar-Haim 2010; Schoorl, Putman, and Van Der Does 2013; Kuckertz et al. 2014) and is thought to enhance attentional control in the context of threat (Badura-Brack et al. 2015). Attentional control refers to the ability to focus attention despite distractors and flexibly disengage attention (Derryberry and Reed 2002). Because ACT uses a balanced version of the DPT, in which participants are implicitly encouraged to ignore threat-neutral locations, it is supposed to train them to disengage from threat, to focus on the competing cognitive task. To further investigate the underlying mechanisms of ACT, new studies are needed to the methodological limits identified in this review. Evaluating AB at pre- and post-treatment with eye-tracking, for instance, would be an important improvement. Additionally, a method for helping patients to disengage once they are on negative stimuli and/or to avoid re-engage after a first visit on the negative stimulus should be incorporated. This would enable an evaluation of the correlation between the reduction of AB and the reduction of PTSD symptoms, a that lacks in current studies. Future well-controlled randomized trials should also consider incorporating more suitable non-emotional control conditions among others. By doing so, it will be possible to gain a better understanding of the actual underlying mechanisms and causal relationships associated with the use of ACT.

To ensure the generalizability of attentional therapy for PTSD patients, it is imperative to conduct high-quality studies that (i) use precise and reliable symptom scales to measure therapy effectiveness, (ii) describe a well-defined therapy protocol that includes information on the number and duration of sessions, materials used, and number of stimuli presented, and (iii) include an "intermediate" assessment to evaluate the efficacy of the therapy in targeting AB. Such assessments will enable researchers to draw more robust conclusions regarding the effectiveness of attentional therapy in treating PTSD and guide the development of future treatment protocols.

VII. Conclusion

This review shows that there is currently insufficient evidence to support the efficacy of either ABM or ACT on the reduction of PTSD symptoms. Although some studies indicate that ACT may be more effective in reducing PTSD symptoms, methodological issues limit this conclusion, and future research should aim to overcome these limitations. Notably, recent results eye-tracking studies suggest that attentional therapy should target the maintenance bias related to PTSD that occurs after initial stronger engagement for threat-related cues. It is crucial to develop a suitable attentional therapy protocol that targets abnormal AB and evaluates AB at pre- and post-treatment using eye-tracking technology to assess the link between changes in AB and PTSD symptoms properly.

Cette étude est en cours de soumission.

Les résultats démontrent qu'il est nécessaire d'améliorer les thérapies attentionnelles, en ciblant spécifiquement le BA retrouvé dans le TSPT. Ensuite, évaluer si la réduction du BA en post-thérapie est liée à la réduction éventuelle de la symptomatologie psychotraumatique permettra de mieux appréhender l'efficacité de ces thérapies dans le trouble.

Troisième volet : discussion générale et perspectives

La science est une chose merveilleuse... tant qu'il ne faut pas en vivre !

Albert Einstein

Mathématicien, Physicien, Scientifique (1879 - 1955)

CHAPITRE VIII

Discussion générale

I. Synthèse des résultats scientifiques

1. Synthèse du contexte scientifique et des objectifs

Les différents modèles cognitifs psychotraumatiques actuels supposent un défaut dans le conditionnement de la peur pendant le traumatisme. Ces modèles sont cohérents avec les théories cognitivo-comportementales du TSPT, telle que la "structure de peur pathologique" d'Edna Foa (1989), qui est à la base de la thérapie par exposition prolongée, considérée comme l'un des traitements de référence dans le TSPT. Cependant, près d'un tiers des patients ne guérissent pas complètement après les thérapies centrées sur le trauma (dont celle se basant sur un défaut du conditionnement de peur) (Edna B. Foa et al. 2005; Larsen et al. 2019; Schnurr and Lunney 2019), et les modèles mnésiques peinent à intégrer pleinement l'un des trois symptômes pathognomoniques du trouble selon la CIM 11, qui est avoir "des perceptions persistantes de menace actuelle accrue, par exemple par hypervigilance ou une réaction accrue à des stimuli imprévus" (correspondant en termes d'équivalence au critère E du DSM 5). En outre, il s'agit des symptômes résiduels après des thérapies centrées sur le trauma. Cela remet en question le modèle cognitif du TSPT qui serait uniquement mnésique. En conséquence, nous soutenons l'existence d'un modèle cognitif alternatif prenant en compte le lien entre les BA envers les stimuli EVN et le TSPT, discuté dans la littérature depuis de nombreuses années (Block and Liberzon 2016). En effet, l'équilibre entre des processus top-down et bottom-up est nécessaire pour assurer un traitement juste et adapté des informations de notre environnement (Corbetta and Shulman 2002; Corbetta et al. 2008). Il a cependant été suggéré qu'un déséquilibre entre ces processus pouvait faire partie des causes de l'émergence des BA (Cisler and Koster 2010; Eysenck et al. 2007; Block and Liberzon 2016), à l'origine du développement et du maintien du TSPT. Les BA ont été évalués initialement par la DPT, mettant en évidence des résultats contradictoires dans la littérature psychotraumatique avec (i) soit une hypervigilance attentionnelle (Joseph R. Bardeen et al. 2011; N. Fani et al. 2012) (supposant une facilitation d'orientation ou un défaut de désengagement), (ii) soit un évitement (Bar-Haim 2010; Sipos et al. 2014), (iii) soit une absence de BA (Kruijt et al. 2019) ou finalement soit (iv) une alternance entre l'hypervigilance et l'évitement (Iacoviello et al. 2014). Cependant, la DPT présente des limites importantes. Outre sa faible fiabilité (Waechter et al. 2014; Waechter and Stolz 2015), elle ne permet pas d'analyser la dynamique des processus attentionnels lorsque le sujet est directement exposé aux stimuli EVN, et donc de mesurer de manière précise les processus attentionnels et différencier une

éventuelle facilitation d'orientation d'un défaut de désengagement (Weierich et al. 2008). Ainsi, la littérature s'est tournée vers une nouvelle technique d'évaluation des BA : l'oculométrie, qui enregistre les mouvements oculaires du sujet lors de l'exploration des stimuli (Armstrong and Olatunji 2012; Lazarov et al. 2019).

Une identification plus précise de la nature des BA fournirait de nouveaux éléments de compréhension du trouble et de nouvelles pistes thérapeutiques. En effet, deux thérapies attentionnelles existent, notamment proposées dans les troubles anxieux, mais elles ne ciblent pas les mêmes processus attentionnels. Dès lors, cibler le BA spécifique au TSPT permettrait de voir si l'une des deux thérapies attentionnelles permettrait ou non de diminuer la symptomatologie psychotraumatique.

Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer les BA chez les personnes atteintes de TSPT en combinant la DPT à l'oculométrie. Cette méthodologie permet ainsi (i) d'utiliser la DPT, tâche expérimentale de référence dans l'étude des BA, tout en analysant la dynamique du déploiement attentionnel de l'individu lorsqu'il est directement confronté aux stimuli EVN par l'oculométrie et (ii) de pouvoir distinguer si nécessaire la facilitation d'orientation du défaut de désengagement par l'oculométrie. Une fois le BA spécifiquement associé au TSPT clarifié, il sera possible d'envisager une prise en charge adaptée, visant à réduire la symptomatologie psychotraumatique.

Dans ce travail de thèse, nous avons donc élaboré trois axes de travail : (i) tester une nouvelle méthodologie combinant la DPT, tâche classiquement utilisée dans la littérature, à l'oculométrie pour étudier les BA, chez les sujets sains ; (ii) utiliser cette méthodologie pour étudier les BA dans le TSPT ; (iii) faire une revue de la littérature sur l'efficacité des méthodes actuelles de traitement des BA dans le TSPT. Chaque axe a fait l'objet d'un article scientifique rédigé en anglais.

2. Synthèse de l'article 1

Nous avons d'abord employé une DPT couplée à l'oculométrie au sein d'un échantillon d'individus. La combinaison des deux techniques a permis de s'affranchir des limites de la DPT (telles que l'incapacité à analyser la dynamique des processus attentionnels, la difficulté à différencier une orientation facilitée d'un maintien de l'attention sur les stimuli EVN ou encore la mauvaise fiabilité des données comportementales) via l'oculométrie. Le fait de garder la DPT dans la tâche expérimentale a permis de maintenir un niveau de concentration des participants durant la tâche (contrairement à une tâche d'exploration libre qui peut mettre à mal cette concentration au fur et à mesure des essais), afin d'améliorer la fiabilité des données oculométriques (Orquin and Holmqvist 2018; Hsee et al. 2010; Garner et al. 2006). Enfin, garder la DPT nous a aussi permis de comparer nos données à celles des très nombreuses études utilisant la DPT dans la littérature.

Ainsi, la DPT était constituée de 96 essais et les mouvements oculaires des participants étaient enregistrés pendant la tâche via l'oculométrie.

L'objectif de l'étude était double : (i) évaluer les processus attentionnels face aux stimuli EVN des participants par cette nouvelle méthodologie et (ii) étudier le lien des processus attentionnels avec l'anxiété-trait. L'anxiété-trait constitue un facteur de vulnérabilité pour les troubles anxieux et est supposé être un facteur endogène induisant un BA envers les stimuli négatifs (Bar-Haim et al. 2007a; Chambers et al. 2004) lorsque son score (mesuré par la STAI-Y (Charles D. Spielberger 2010)) est élevé. Par la prise en considération de l'anxiété-trait, nous souhaitons évaluer si notre méthodologie de mesure des BA était sensible à ce facteur intra individuel.

Pour cela, 38 volontaires sains ont réalisé une DPT (constituée de 96 essais, où chaque essai présentait une paire de stimuli neutre-EVN pendant 1 ou 2 seconde de manière aléatoire). Les participants devaient indiquer le plus rapidement la localisation de la cible. Les réponses comportementales (TR des essais congruents et non congruents) et les données oculométriques (tels que la latence et la direction de la première fixation, et le temps total de fixations et le nombre de fixations sur les stimuli EVN et neutres) ont été analysées. Les résultats ont montré une absence de significativité à la DPT, mais un temps total et un nombre de fixation plus élevés sur les stimuli EVN par rapport aux stimuli neutres. Ce phénomène augmentait avec le temps (c'est-à-dire lorsque les stimuli étaient présentés entre 1 et 2 secondes), et ce de manière corrélée au score élevé de l'anxiété-trait des participants.

Nos résultats ont donc montré qu'il n'y avait pas de facilitation d'orientation face aux stimuli EVN chez les participants de cette étude, mais qu'en revanche, une fois fixée, l'attention restait plus longtemps sur les stimuli EVN, et ce d'autant plus que le participant présentait un score d'anxiété-trait élevé. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse d'un maintien de l'attention sur les stimuli EVN en population saine mais ayant un score d'anxiété-trait élevé.

Cette étude soulève (i) la pertinence de coupler la DPT à l'oculométrie, puisque les données comportementales n'ont pas su mesurer les processus attentionnels révélés par l'oculométrie et (ii) la possibilité de transposer cette méthodologie en population clinique, et, spécifiquement dans ce travail de thèse, dans une population de personne souffrant de TSPT.

3. Synthèse de l'article 2

Même si une récente méta-analyse sur les troubles anxieux (incluant les patients souffrant de TSPT) a récemment remis en cause le lien entre les BA et le TSPT (Kruijt et al. 2019), ce dernier est largement prouvé dans la littérature utilisant la DPT, sans pour autant savoir définir la nature précise du BA (Block

and Liberzon 2016). En effet, certains auteurs évoquent une hypervigilance attentionnelle face aux stimuli EVN (avec une facilitation d'orientation ou un défaut de désengagement), d'autres un évitement et enfin d'autres une alternance entre une hypervigilance et un évitement. Coupler la DPT à l'oculométrie a un intérêt majeur, comme expliqué dans l'étude 1 : cela permettra de spécifier ce BA de manière plus direct et plus précis, par rapport à une mesure via la DPT seule, tout en s'affranchissant des limites des données comportementales. La même méthodologie que celle de l'étude 1 a donc été appliquée, dans 3 groupes distincts : (i) un groupe constitué de patients souffrant de TSPT, (ii) un groupe constitué de sujet ayant vécu un événement traumatique mais n'ayant pas développé de TSPT par la suite (ce groupe permettra d'évaluer si le BA retrouvé est bien lié à la symptomatologie du trouble et non au fait d'avoir vécu un événement traumatique) et un groupe contrôle, constitué de sujet sains. Nous avons mis en évidence que : (i) tous les participants engageaient plus leur attention sur les stimuli EVN par rapport aux stimuli neutres lorsqu'ils fixaient pour la première fois les stimuli EVN (il s'agit donc d'un BA "physiologique") mais que (ii) seul un BA "pathologique" s'exprimait ensuite, uniquement dans le groupe TSPT, avec un maintien de l'attention qui persistait sur les stimuli EVN. Autrement dit, là où les participants contrôles rééquilibraient leur attention en regardant ailleurs que sur ces stimuli EVN, après avoir fixé ces stimuli EVN, le groupe TSPT maintenait son attention dessus.

Il paraît donc pertinent de cibler ce BA pathologique, de type maintien de l'attention sur les stimuli EVN, présent dans le TSPT, afin d'étudier si sa prise en charge permet de réduire la symptomatologie psychotraumatique. Deux thérapies attentionnelles existent actuellement dans la littérature, souvent étudiées dans les troubles anxieux (Badura-Brack et al. 2015; Bar-Haim 2010). Au vu du taux de symptômes psychotraumatiques résiduels et du taux de rechutes symptomatiques en post-thérapies dites centrées sur le trauma (Larsen et al. 2019; Schnurr and Lunney 2019), évaluer si l'une des thérapies attentionnelles réduit la symptomatologie psychotraumatique est essentiel.

4. Synthèse de l'article 3

Cela n'ayant jamais été fait, nous avons mené une revue systématique de la littérature afin de comparer l'efficacité des deux thérapies attentionnelles existantes dans le TSPT, à savoir l'ABM et l'ACT. Pour rappel, l'ABM (Bar-Haim 2010) consiste à proposer au sujet de réaliser, sur plusieurs séances, une DPT modifiée, où 80 à 100 % des essais sont non congruents. Ainsi, le sujet associerait au fur et à mesure les stimuli neutres à la cible : il détournerait alors l'attention du stimulus EVN, pour apprendre à réorienter son attention vers ces stimuli neutres (et non plus uniquement vers les stimuli EVN). La deuxième thérapie est l'ACT (Badura-Brack et al. 2015) et consiste à proposer au sujet une DPT modifiée mais avec cette fois-ci autant d'essais congruents que non congruents. Cette thérapie, initialement proposée en

condition contrôle de l'ABM, aurait finalement une action sur les BA et encouragerait les sujets à progressivement ignorer la valence émotionnelle des stimuli pour se concentrer sur la performance à la DPT. Cette technique, à terme, permettrait au sujet de réhabiliter sa capacité à orienter l'attention par "sa propre volonté", et non plus uniquement par la saillance émotionnelle négative du stimulus. Ces deux techniques ne ciblent donc pas les mêmes processus attentionnels : l'une réduit une orientation initiale de l'attention supposée en faveur d'un stimulus EVN (processus appelé par certains une facilitation d'orientation), alors que l'autre désengage l'attention de ce stimulus (donc ciblerait ce que certains appellent un défaut de désengagement) (Badura-Brack et al. 2015). À ce jour, aucune revue de la littérature n'existe concernant l'efficacité de l'une de ces deux thérapies dans le TSPT. Conformément aux directives PRISMA, nous avons effectué une revue systématique de la littérature (depuis la création de ses bases de données, jusqu'en décembre 2022 via PubMed, PsycINFO et Web of Science). Les critères d'inclusion pour la comparaison entre l'ABM et l'ACT étaient : (i) les participants ayant reçu un diagnostic de TSPT à l'aide de la CAPS ou de la PCL, (ii) l'ABM comme intervention et l'ACT comme comparateur, et (iii) la différence dans la réduction des symptômes du TSPT entre l'ABM et l'ACT comme résultat. Certaines études laissent entendre que l'ACT pourrait être plus efficace que l'ABM dans la réduction de la symptomatologie psychotraumatique. En effet, seules 4 études sur 6 incluses ont trouvé une différence significative entre les 2 thérapies. Parmi ces 4 études, seules 3 avaient une bonne qualité méthodologique et étaient en faveur de la supériorité de l'ACT sur l'ABM. En revanche, des problèmes méthodologiques majeurs empêchent actuellement de conclure sur l'efficacité réelle de l'ACT sur la réduction des BA et sur la réduction de la symptomatologie psychotraumatique.

Ainsi un effort important doit être fait pour conclure quant à une éventuelle efficacité de cette thérapie attentionnelle. Deux limites majeures sont à prendre en considération concernant la prise en charge de ce BA par l'ACT dans la littérature actuelle : (i) le BA est toujours évalué par la DPT dans cette littérature, or (au vu de la mauvaise fiabilité de la DPT (Waechter et al. 2014)) conclure à une efficacité attentionnelle sans conclure à son efficacité sur les BA en post-thérapie semble prématuré ; et (ii) selon nos deux précédentes études, il existe un "BA physiologique" envers les stimuli EVN et un "BA pathologique" dans le TSPT. Il faut donc optimiser la technique de l'ACT pour mesurer et cibler uniquement le "BA pathologique" pendant la thérapie attentionnelle proposée aux patients souffrant de TSPT.

Cet effort méthodologique permettra de statuer sur l'efficacité (ou non) de l'ACT en (i) ciblant le BA spécifique au TSPT, (ii) évaluant la réduction des symptômes psychotraumatiques, (iii) évaluant la réduction du BA et (iv) en corrélant la diminution du BA et la diminution de la symptomatologie du trouble.

5. Résumé et éléments de discussion

Ainsi, notre travail de thèse a premièrement soulevé la pertinence de coupler la DPT à l'oculométrie, puisque les données oculométriques ont mis en évidence des processus attentionnels non visibles à la DPT, que ce soit parmi un échantillon d'individus sains ou en population souffrant de TSPT. Nos résultats ont montré qu'il existait un "BA physiologique" en population saine (où une fois l'attention posée sur le stimulus EVN, les participants restent dessus) mais que ce BA disparaissait puisque ces individus "rééquilibraient" leur attention ailleurs que sur les stimuli EVN. En revanche, ce BA persistait chez des sujets souffrant de TSPT : il y a donc un "BA pathologique", de type maintien de l'attention sur les stimuli EVN, dans le trouble.

Parmi les deux thérapies attentionnelles existantes actuellement dans la littérature (l'ABM et l'ACT), l'ACT semble efficace pour réduire la symptomatologie psychotraumatique. Néanmoins, les limites méthodologiques sont actuellement trop importantes pour pouvoir conclure sur cette supériorité : un effort méthodologique doit être fait pour statuer sur l'efficacité (ou non) de l'ACT dans le TSPT.

Ce travail de thèse pose deux points centraux de discussion. Premièrement, la méthodologie couplant la DPT à l'oculométrie est-elle perfectible ? Deuxièmement, qu'apportent nos résultats suggérant un BA de type maintien de l'attention sur les stimuli EVN dans le TSPT ?

II. Discussion générale des résultats expérimentaux

1. Discussion sur la méthodologie couplant la Dot-Probe Task couplée à l'oculométrie

La méthodologie utilisée dans nos études, couplant la DPT à l'oculométrie, doit être discutée.

Premièrement, le fait de ne pas avoir mis en évidence une orientation facilitée de l'attention sur les stimuli EVN dans nos études peut être en lien avec les stimuli choisis. En effet, et même si nous avons contrôlé les paramètres physiques de nos stimuli EVN et neutres (afin de ne pas favoriser un processus bottom up face à une caractéristique saillante de l'une ou l'autre des images constituant la paire présentée à chaque essai), il est possible que le choix de scènes complexes issues de la banque de données IAPS puisse être aussi en lien avec un maintien de l'attention. De fait, une scène complexe nécessite un temps attentionnel plus long pour être analysée, à l'inverse d'un mot ou d'un visage (Mogg et al. 2004). De même, une facilitation d'orientation pourrait être plus facilement détectable par des stimuli de type visage (Schupp et al. 2004). Il paraît donc important de répliquer nos résultats avec d'autres types de stimuli.

Deuxièmement, le fait que les paires de stimuli soient présentées à gauche et à droite de l'écran (et non en haut et en bas), peut aussi influencer les mesures oculométriques. En effet, la théorie du "biais de l'hémichamps gauche" sous-entend qu'il existe un biais nous enjoignant à regarder plus facilement dans l'hémichamps gauche par habitude (comme nous l'avons appris pour lire ou écrire par exemple) (Foulsham et al. 2013; Nuthmann and Matthias 2014). Cela peut donc biaiser les mesures de premières fixations à l'oculométrie, et c'est d'ailleurs pour cette raison que la validité de la première fixation à l'oculométrie n'est pas élevée, contrairement aux autres mesures telles que le temps total de fixation par exemple (Lazarov et al. 2017; Wermes et al. 2017). Ainsi, proposer une paire de stimuli en les présentant en haut et en bas de l'écran pourrait s'affranchir de ce biais de l'hémichamps gauche.

Troisièmement, et même si cela n'était pas un objectif premier de nos études, affirmer que le biais attentionnel de type maintien de l'attention sur les stimuli EVN est lié à une difficulté à s'y désengager n'est pas possible avec cette méthodologie : peut-être que les participants souffrant de TSPT y restent plus longtemps pour analyser de manière plus approfondi les stimuli, ou peut être que ces participants n'ont pas la volonté de s'y désengager. Savoir évaluer ce défaut de désengagement devra être fait dans les prochaines études, afin de répondre plus spécifiquement à cette question.

Quatrièmement, et plus largement que la méthodologie expérimentale couplant la DPT à l'oculométrie, les choix en lien avec notre population choisie peuvent être discutés. En effet, ces résultats ne sont pas applicables au plus grand nombre de patients souffrant de TSPT en pratique clinique : dans nos échantillons, les comorbidités anxieuses et dépressives ont été exclues, alors qu'elles sont très fréquentes dans nos files actives de patients. De même, seuls les patients ayant vécu un seul événement traumatique ont été inclus, sans carence ni négligence dans l'enfance, excluant de fait les patients ayant vécu des événements de vie négatifs multiples. Même si ce choix se justifie par le fait de vouloir différencier un TSPT d'un TSPT complexe ou d'un TSPT comorbide à une dépression ou un trouble anxieux, nous savons aujourd'hui que les patients aux antécédents traumatiques dans l'enfance ou les patients aux comorbidités psychiatriques sont plus à risque de développer un TSPT, et sont donc nombreux dans la population psychotraumatique.

Malgré ces limites, cette thèse a permis de mettre en évidence la présence d'un "BA pathologique" envers les stimuli EVN, de type maintien de l'attention chez les patients atteints de TSPT. Ces résultats ouvrent de nouvelles pistes de réflexion sur les modèles cognitifs du TSPT (avec notamment le besoin d'y intégrer un dysfonctionnement attentionnel) et amènent aussi à réfléchir sur de nouvelles perspectives thérapeutiques concernant d'éventuelles interventions ciblant ce BA.

2. Discussion sur la présence d'un biais attentionnel de type maintien de l'attention sur les stimuli émotionnels négatifs dans le trouble de stress post-traumatique

a. Nos résultats dans la littérature actuelle

Cette thèse a mis en évidence l'existence d'un "BA pathologique" dans le TSPT, qui se caractérise par un maintien de l'attention sur les stimuli EVN, alors que la population saine rééquilibre son attention ailleurs que sur ces stimuli après un certain temps. Nos résultats indiquent donc un biais de maintien de l'attention sur les stimuli EVN, et infirment les théories de facilitation d'orientation initiale de l'attention, d'hypervigilance-évitement ou encore d'évitement seul face aux stimuli EVN.

Ces résultats sont cohérents avec les études de la littérature évaluant les BA via l'oculométrie (avec soit une DPT comme tâche de déploiement attentionnel, soit en tâche dite "d'exploration libre") (voir Lazarov et al pour une revue réalisée en 2019 (Lazarov et al. 2019), puis les études réalisées par la suite (Lazarov et al. 2021; Mekawi et al. 2020)). En effet, sur plus d'une dizaine d'études à l'heure actuelle, toutes ont montré que les individus atteints de TSPT présentaient une attention prolongée sur les stimuli EVN, que ce soit en calculant le temps total de fixation ou le nombre total de fixations sur les stimuli EVN par rapport aux stimuli neutres (Lazarov et al. 2019; Mekawi et al. 2020). Cette observation est en cohérence avec les résultats de l'étude 2 présentée ici.

Concernant l'hypervigilance, seules deux études retrouvent ce BA, uniquement par le nombre de fixations initiales sur les stimuli EVN comparé aux stimuli neutres. Bryant et al. (1995) ont utilisé une tâche d'exploration libre sur un écran, présentant un mot à connotation menaçante ou à connotation neutre aux côtés de trois autres mots (dit de "remplissage"). Ils ont constaté que les patients ayant un TSPT suite à un accident de la route fixaient initialement davantage les mots menaçants que les mots neutres, contrairement au groupe contrôle qui avait eu un nombre similaire de fixations initiales sur les deux types de mots. À l'aide d'une méthode similaire, Felmingham et al. (2011) (Felmingham et al. 2011) ont montré que les patients atteints de TSPT avaient plus de fixations initiales sur les mots relatifs à leur événement traumatique (en lien avec une agression physique) par rapport au groupe contrôle (des participants ayant vécu une agression physique mais sans développer de TSPT), sans différence entre les groupes sur les fixations initiales sur les mots neutres. Ces deux études sont les seules de cette littérature à avoir utilisé des mots comme stimuli et il convient de souligner que les mots utilisés comme stimuli EVN peuvent induire un processus attentionnel autre que lié à leur caractère menaçant, pouvant induire une erreur d'interprétation (Bar-Haim et al. 2007a). De plus, la fiabilité de la mesure de la première fixation est faible, ce qui nous amène à considérer cette mesure avec précautions. Une autre étude, menée par Powers et al (A. Powers et al. 2019), a également supposé une hypervigilance initiale chez des patientes ayant un TSPT, en l'indexant sur le nombre de fixations sur des visages EVN (présentés lors d'une DPT) pendant la première seconde. Toutefois, cette mesure ne reflète pas

nécessairement l'hypervigilance telle que nous l'entendons (i.e. une facilitation d'orientation face aux stimuli EVN, mesurée par les caractéristiques de la première fixation), mais peut plutôt témoigner d'un maintien attentionnel au stade précoce du processus attentionnel (par exemple, un engagement attentionnel précoce une fois le stimulus EVN repéré).

Concernant l'évitement, aucune de ces études n'a obtenu de résultats en faveur de ce BA face aux EVN, que ce soit en calculant le nombre de fixations ou le temps total de fixation sur les stimuli neutres (Kimble et al. 2010; Felmingham et al. 2011).

Des travaux ont également cherché à analyser des processus dynamiques en calculant des changements éventuels de BA au cours de plusieurs intervalles de temps (par exemple, sur un temps de présentation des stimuli de 6 secondes, il convient d'analyser le BA pendant la 1^{ère} seconde, puis de la 1^{ère} à la 5^{ème} seconde puis entre la 5^{ème} et la 6^{ème} seconde). Ces études n'ont cependant pas trouvé de modification significative de l'attention portée aux stimuli (Lee and Lee 2012; 2014; Armstrong et al. 2013; Thomas et al. 2013).

Concernant notre étude, nous avons opter pour deux temps de présentation des stimuli (1000 et 2000 ms), afin d'évaluer un éventuel processus attentionnel dynamique par les réponses comportementales (par exemple un score en faveur d'une hypervigilance aux moyennes des TR à 1000 ms et un score en faveur d'un évitement aux moyennes des TR à 2000 ms). L'oculométrie, elle, n'a pas besoin des différents temps de présentation des stimuli pour évaluer une hypervigilance-évitement des processus attentionnels.

En somme, les résultats oculométriques des différentes études menées sur le BA dans le TSPT, dont la nôtre, ont montré un maintien de l'attention sur les stimuli EVN et ont infirmé une hypervigilance, un évitement et de fait la théorie de l'hypervigilance-évitement. La fiabilité méthodologique élevée de l'oculométrie par rapport à la DPT (et notamment les mesures indexées au temps totale de fixation (Wermes et al. 2017)) permet donc de suggérer que le BA dans le TSPT est caractérisé par un maintien de l'attention prolongé sur les stimuli EVN, sans hypervigilance attentionnelle ni évitement.

b. [Le contrôle attentionnel pour expliquer le maintien de l'attention sur les stimuli EVN dans le trouble de stress post-traumatique ?](#)

L'hypothèse d'un maintien de l'attention sur les stimuli EVN, une fois le stimulus fixé, soutient l'hypothèse d'un déséquilibre entre les processus top-down et bottom-up, renvoyant à une éventuelle difficulté à recruter les processus top-down et donc à souffrir d'un défaut de contrôle attentionnel (Eysenck et al. 2007).

Le contrôle attentionnel correspond à la capacité de volontairement allouer son attention à certaines informations via le processus top-down, tout en inhibant le traitement bottom-up lorsqu'il entre en conflit avec les objectifs (Sarapas et al. 2017). Dans le cadre de la DPT, les participants ont pour consigne de répondre le plus rapidement possible à la localisation de la cible, indépendamment de l'indiciage du stimulus (i.e négatif ou neutre). Leur objectif est donc de répondre rapidement et correctement. Le principe de la DPT est ainsi de faire abstraction du stimulus EVN (processus bottom-up) au profit de l'objectif de la tâche (processus top-down). Nos résultats suggèrent que cette capacité fait défaut chez les personnes présentant un TSPT.

La théorie dite du contrôle attentionnel d'Eysenck et al (Eysenck et al. 2007) avance que l'équilibre entre les processus top-down et bottom-up est altéré dans les troubles anxieux en raison d'un défaut du système top-down. Plus précisément, il y aurait un défaut des fonctions exécutives (Miyake et al. 2000). Il s'agirait d'une part d'un défaut d'inhibition attentionnelle, qui correspond à inhiber délibérément des réponses de types automatique et qui nécessite l'utilisation du contrôle attentionnel pour résister aux interférences des stimuli sans rapport avec la tâche en cours. D'autre part, ce défaut concernerait également la flexibilité, capacité à effectuer des allers-retours entre plusieurs tâches ou stimuli, impliquant des changements adaptatifs par le contrôle attentionnel en fonction des exigences de la tâche en cours. Selon cette théorie, les individus anxieux auraient donc tendance à être plus facilement captés par les stimuli EVN (défaut d'inhibition), et, une fois captés, ils ne pourraient pas se désengager de ces stimuli (défaut de flexibilité). Cela engendrerait un niveau de détresse psychique majeur, puisque l'individu serait incapable de rééquilibrer l'attention sur d'autres stimuli supposés neutres ou positifs, l'empêchant de se "rassurer" à l'instant t. Cette détresse psychique engendrerait à terme de l'évitement.

Cette théorie a été appliquée à plusieurs études empiriques dans le TSPT, souvent menées par l'équipe de Bardeen et al (J R Bardeen et al. 2015; Joseph R Bardeen 2014; Joseph R Bardeen and Read 2010; Clauss et al. 2023), avec l'idée que parmi les patients qui présentaient des symptômes psychotraumatiques élevés, ceux qui présentaient un niveau de contrôle attentionnel élevé (mesuré par l'échelle de contrôle attentionnelle ECA (Derryberry and Reed 2002)) pouvaient se désengager secondairement des stimuli EVN pour se concentrer sur les stimuli neutres (i.e. un évitement secondaire), tandis que ceux avec un niveau faible de contrôle attentionnel maintenaient leur attention sur les stimuli EVN (Joseph R Bardeen 2020; Joseph R. Bardeen and Daniel 2017; Clauss et al. 2021). Cette théorie du contrôle attentionnel soutient donc la coexistence des deux théories attentionnelles actuellement débattues dans le TSPT : la théorie d'hypervigilance-évitement (observée chez les patients ayant score élevé à l'ECA) et celle du maintien de l'attention (observée chez les patients ayant un score bas à l'ECA) (Dennis-Tiwary et al. 2019).

Chiba et al. (Chiba et al. 2020) ont récemment avancé l'hypothèse que chez un même patient avec un TSPT, le contrôle attentionnel peut fluctuer entre deux états : un état de "sur-contrôle" attentionnel et un état de "sous contrôle" attentionnel. Selon ces auteurs, le sur-contrôle serait favorisé par un excès d'inhibition du vmPFC sur l'amygdale, conduisant à l'évitement attentionnel des stimuli EVN, ainsi qu'à des symptômes tels que l'évitement cognitif ou comportemental, ou encore la dissociation. En revanche, le "sous-contrôle" serait favorisé par une dominance excessive de l'amygdale sur le vmPFC, conduisant à une hypervigilance attentionnelle face aux stimuli EVN, avec comme symptômes cliniques des reviviscences et une hypervigilance. Ces deux stratégies opposées de traitement de l'information face aux stimuli EVN ont été appelées "modèle d'inhibition réciproque" par ces auteurs. Cette position théorique permet de réconcilier les différents BA retrouvés dans la littérature en fonction des méthodes de mesure utilisées (et de leurs appellations (Armstrong and Olatunji 2012; Lazarov et al. 2019; Block and Liberzon 2016)) (Iacoviello et al. 2014; Clauss et al. 2021) (Figure 10 et Tableau 4 chapitre III). De plus, ce "modèle d'inhibition réciproque" fait référence à la variabilité des BA, retrouvée par certains chez un même individu (Iacoviello et al. 2014). Cette variabilité a toujours été détectée dans la littérature en se basant sur des données comportementales de la DPT. Pour rappel, dans la DPT, le BA est calculé en soustrayant la latence moyenne des TR des essais congruents à la latence moyenne des TR des essais non congruents. Pour mesurer la variabilité des BA, ces derniers sont calculés en fonction de petits blocs d'essais, la clé étant la fluctuation des différents BA retrouvés pour chaque bloc. Parmi les méthodes courantes figure le "*trial level bias score*", où un BA est mesuré pour des paires d'essais (par exemples, congruentes ou non congruentes). Une autre méthode est celle appelée la "*10-trial moving average*", où un BA est calculé pour des blocs de 10 essais qui se chevauchent (par exemple, les essais 1 à 10, puis 2 à 11, puis 3 à 12, ...). Enfin, la dernière méthode dite "*sequential bin*" est similaire à précédente, sauf que les blocs sont cette fois-ci indépendants (par exemple 1–10, 11–20, 21–30,...). Pour chacune de ces méthodes, la variabilité des BA est calculée selon la fluctuation des BA retrouvés à chaque bloc d'essais.

Encore une fois, nos résultats (et ceux de la littérature récente utilisant l'oculométrie qui a une meilleure fiabilité que la DPT), ne sont en faveur que de la théorie du maintien de l'attention sur les stimuli EVN, et non de la théorie d'hypervigilance-évitement, ou de la présence de variabilité des BA.

Ainsi, même si le contrôle attentionnel n'a pas été évalué dans notre étude 2, nos résultats, ainsi que ceux se basant sur l'oculométrie, réfutent la théorie du contrôle attentionnel d'Eysenck et al, puisqu'il semblerait y avoir uniquement un maintien de l'attention sur les stimuli EVN dans le TSPT.

3. Vers un modèle cognitif intégrant les processus mnésiques et attentionnels du trouble de stress post-traumatique ?

a. Le modèle d'Aupperle

La caractérisation du BA dans le TSPT en termes de maintien attentionnel sur les stimuli EVN valide le modèle d'Aupperle et al (Aupperle et al. 2012) (figure 11), selon lequel la difficulté à se désengager des stimuli EVN est l'une des pistes qui peut entraîner des symptômes psychotraumatiques. Selon ce modèle, au moment d'un événement traumatique, les stimuli aversifs et qui le deviennent par association acquièrent une "valeur de haute importance", c'est-à-dire qu'ils requièrent plus d'attention qu'un stimulus neutre, pour un traitement de l'information plus approfondi (Partie 1a de la figure 11). Par conséquent, la plupart des individus confrontés à l'événement traumatique porte une attention accrue aux stimuli associés au trauma (Partie 1b de la figure 11). Cependant, seul un pourcentage de ces individus aurait un défaut d'inhibition de réponse^e (Partie 1c de la figure 11) et un défaut de désengagement de l'attention envers ces stimuli (Partie 1e de la figure 11) : comme de tels déficits contribuent au développement des reviviscences, de l'hypervigilance et des troubles de la réactivité, ce pourcentage sera celui à risque de développer un TSPT. Par conséquent, ces individus développent d'autres mécanismes d'adaptation, comme l'évitement des stimuli liés au trauma, ce qui renforce la symptomatologie psychotraumatique (Partie 1d de la figure 11). À court terme, l'évitement peut être bénéfique et adaptatif, car empêche le déclenchement des réactions de peur ; cependant, cet évitement devient problématique lorsque cela impacte négativement les aspects positifs de la vie d'un individu (par exemple, être incapable d'aller à la fête des écoles de ses enfants car la foule induit un déclenchement de la réaction de peur). De plus, l'évitement persistant empêcherait une diminution de cette réaction par phénomène d'extinction. Le défaut de désengagement sur les stimuli EVN, lui, pourrait avoir un impact négatif sur les cognitions et les émotions, avec une incapacité à ressentir du plaisir dans les activités auparavant plaisantes. Cela pourrait à termes engendrer des symptômes dépressifs, souvent ressentis par les patients atteints de TSPT.

^e Des études ont montré que les patients atteints de TSPT présentaient des capacités d'inhibition altérées ; de même, il a été rapporté que ces difficultés étaient corrélées à la gravité des symptômes du TSPT (Vasterling et al. 2002).

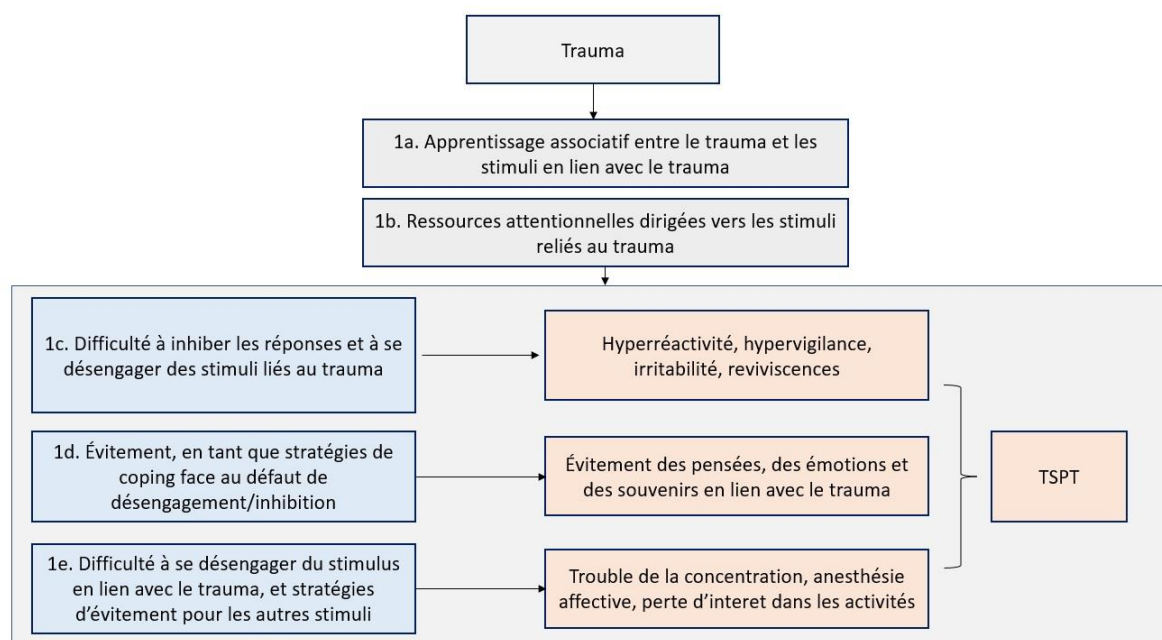


Figure 11 : Rôle potentiel de la difficulté à se désengager des stimuli EVN dans le développement du TSPT, d'après le modèle Aupperle et al (Aupperle et al. 2012). Après avoir vécu un événement traumatique, la plupart des personnes peuvent associer des stimuli neutres ou positifs aux stimuli aversifs liés au trauma par association conditionnée et diriger leur attention de manière privilégiée vers ces stimuli associés (1a et 1b). Cependant, des déficits attentionnels peuvent entraîner des difficultés à inhiber des réponses automatiques et à se désengager des stimuli liés au trauma (1c et 1e), ce qui peut conduire à des stratégies d'adaptation telles que l'évitement des stimuli liés au trauma (1d), qui contribuent au développement des symptômes du TSPT.

Ainsi, considérer un modèle intégrant à la fois les dysfonctionnements mnésiques et attentionnels dans le TSPT semble pertinent et permettrait de répondre à la présence des BA dans le TSPT tout en intégrant les troubles mnésiques largement documentés dans la littérature psychotraumatique. Le modèle du "triple réseau fonctionnel" ("ICN intrinsic connectivity network") de Menon (2011) (Menon 2011) va plus loin que celui d'Aupperle et al. (Aupperle et al. 2012) en s'appuyant sur des données d'IRM fonctionnelle, et offre une réponse à cette exigence.

b. Le triple réseau fonctionnel de Menon

La littérature en imagerie fonctionnelle des vingt dernières années s'est concentrée sur l'existence ou non de modèles de psychopathologie basés sur la connectivité entre certains réseaux neuronaux. Cette recherche a pour but ultime de mettre en lumière des dysfonctionnements de connectivité pour en faire un "substrat neurobiologique clé" pour de futures psychothérapies (Weingarten et al. 2015), notamment dans le TSPT (Lanius et al. 2015). Un modèle particulièrement intéressant est le triple réseau proposé par Menon en 2011. Selon ce modèle, les connectivités aberrantes au sein et entre ces réseaux entraîneraient des syndromes/symptômes transdiagnostiques neurologiques et psychiatriques (Menon 2011).

Le premier réseau impliqué est le réseau exécutif central (CEN)^f, un système frontopariétal (comprenant le dIPFC, le dACC et les cortex pariétaux postérieurs (PPC)) qui est activé lors de la prise de décision, l'orientation volontaire de l'attention et de tâches nécessitant la mémoire de travail (Menon 2011). Le deuxième réseau est le réseau de saillance (SN), un système corticolimbique (comprenant le CPF latéral et médial, l'ACC, l'amygdale, la *substantia nigra* et l'insula) qui est responsable du traitement des informations saillantes externes et internes, y compris l'émotion (Menon 2011). Le troisième réseau est le réseau de conscience par défaut (DMN) (comprenant les lobes pariétaux latéraux, le cortex cingulaire postérieur et le mPFC (Menon 2011)) qui est couramment activé pendant les états de repos ou les processus mentaux dits "autoréférentiels" (Andrews-Hanna et al. 2014) (Figure 12).

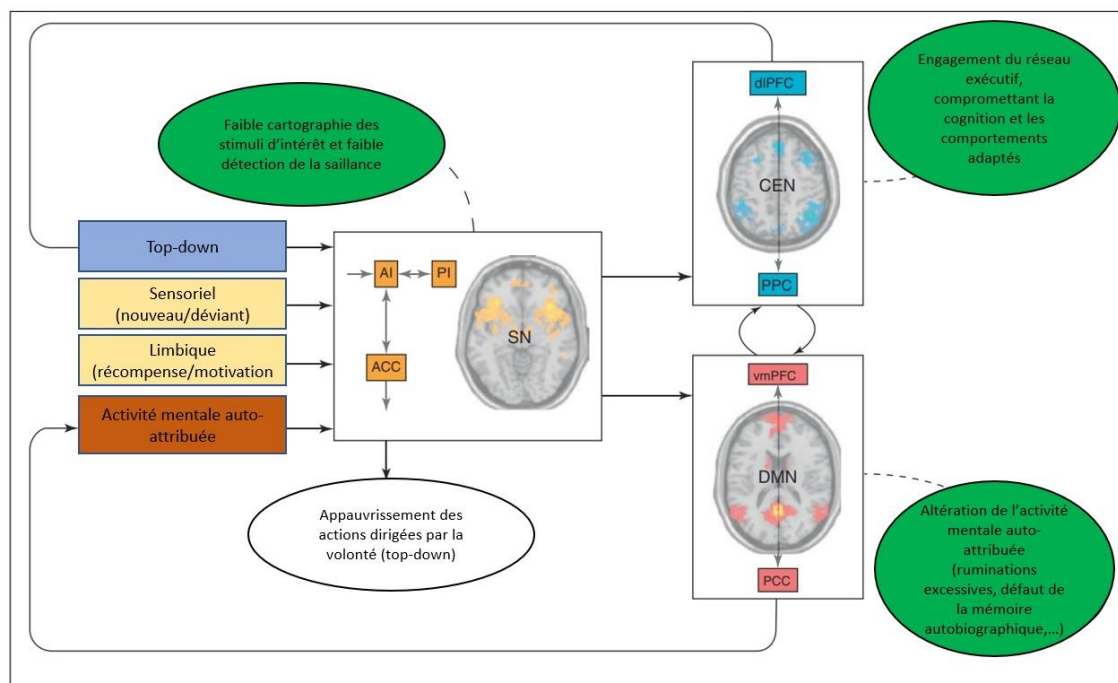


Figure 12 : Triple réseau fonctionnel de Menon qui comporte le réseau exécutif (CEN), le réseau de saillance (SN) et le réseau de conscience par défaut (DMN), avec une organisation intrinsèque et une interconnectivité aberrante à l'origine des pathologies neurologiques et psychiatriques. Figure issue de l'article de Menon.

Ce modèle postule que des altérations au sein et entre le SN, le CEN et le DMN peuvent expliquer la physiopathologie du TSPT (Patel et al. 2012; Akiki et al. n.d.) (avec une "vue d'ensemble" sur la genèse potentielle des troubles mnésiques et attentionnels). Selon ce modèle, le SN serait hyperconnecté et hyperactif, entraînant un seuil bas face à la détection des stimuli saillants ("une faible détection de saillance", entraînant des symptômes en lien avec l'hyperactivité neurovégétative). Cela sous-tendrait

^f Comme pour les abréviations des régions cérébrales, les acronymes sont ceux de la littérature anglaise.

un excès des processus bottom-up, mais aussi des troubles mnésiques en faveur d'un excès de conditionnement de peur et d'un défaut de son extinction. De plus, une mauvaise cartographie de la saillance par le SN entraînerait un engagement aberrant du CEN, compromettant les cognitions (dont le processus top-down) et les comportements adaptatifs. L'organisation aberrante du DMN, qui serait faiblement interconnecté et hypoactif, entraînant une difficulté à maintenir un état intérieur calme (provoquant symptômes intrusifs), une altération du sens de soi/du monde (dissociation), une généralisation de la peur ainsi qu'un défaut d'extinction du conditionnement de peur et de son rappel (voir figure 13).

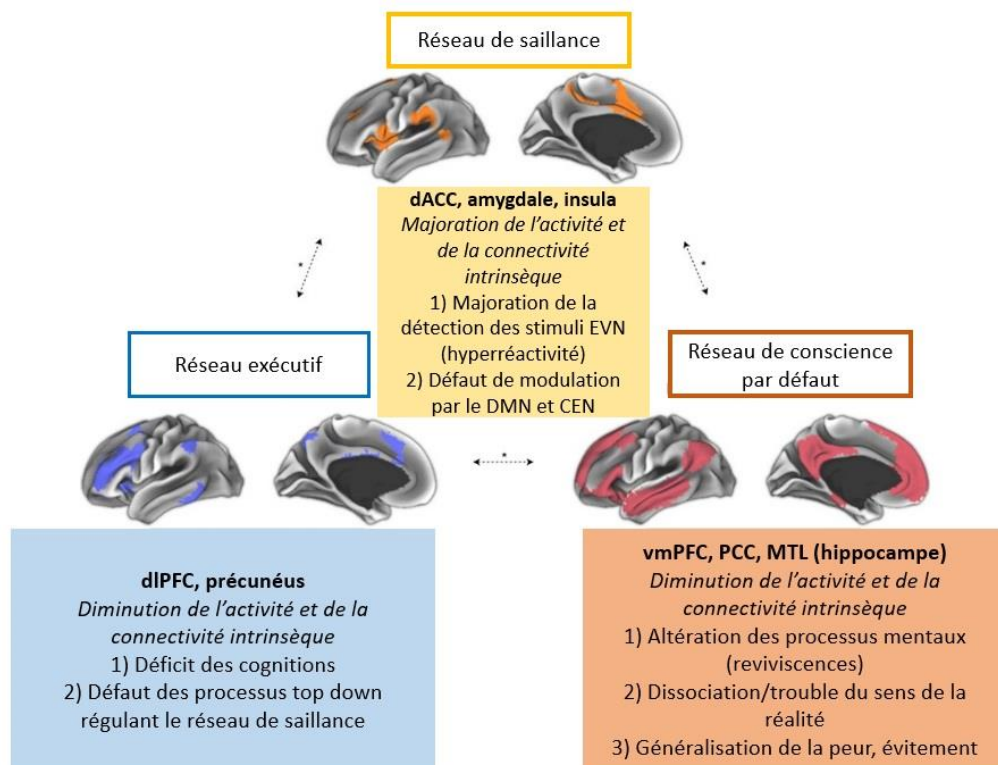


Figure 13 : Le dysfonctionnement des réseaux exécutif (CEN), de saillance (SN) et de conscience par défaut (DMN) engendrerait la symptomatologie psychotraumatique, en incluant les aspects mnésiques et attentionnels avec une hyperactivation/hyperconnectivité du SN -via l'amygdale et le dACC pour un excès du conditionnement de peur et un excès du processus bottom-up- ; et avec une hypoactivité/hypoconnectivité du DMN et du CEN -via l'hippocampe et le vmPFC pour un déficit de l'extinction du conditionnement de peur et de son rappel et un défaut du processus top-down. Selon Akiki et al, 2017, dérivé du modèle de Menon (2011).

Ainsi, le modèle cognitif du TSPT, basé sur le triple réseau fonctionnel de Menon, associe la possibilité d'une défaillance mnésique et attentionnelle dans le TSPT.

Ce modèle permet de rendre compte de l'ensemble de la symptomatologie clinique du TSPT et d'expliquer pourquoi certains patients répondraient mieux à la thérapie par exposition prolongée que d'autres, ou encore que les symptômes résiduels en post-thérapie d'exposition sont de l'ordre d'une hypervigilance attentionnelle (la thérapie par exposition prolongée étant basée sur un modèle cognitif supposant que le TSPT est essentiellement un trouble mnésique, elle ne prend donc pas en compte l'aspect attentionnel du trouble). De plus, l'hypothèse de base de l'exposition prolongée, de même que toutes les thérapies cognitives centrées sur le trauma, est que les patients doivent se confronter aux émotions négatives, pour s'y habituer et y faire face (Forbes et al. 2010). Par conséquent, certains patients peuvent avoir leur attention anormalement fixée sur les stimuli EVN internes et externes, ce qui peut, y compris lors des séances de thérapie, entraîner une souffrance psychique majeure. Cette souffrance peut altérer le "sentiment de sécurité" indispensable au moment de l'exposition pour favoriser l'extinction, engendrer de l'évitement (voire de la dissociation pendant les séances, ce qui ensuite devient une contre-indication à la prise en charge) et altérer l'efficacité du traitement, entraînant de fait un taux d'abandon important. Dans ce contexte, il est possible que des patients ayant peu ou pas de BA de type maintien de l'attention sur les stimuli EVN bénéficient d'un meilleur taux de réussite concernant la thérapie par exposition prolongée (plus efficace, plus rapidement et plus durablement).

Ainsi, l'ajout d'une thérapie ciblant les BA en complément de la thérapie par exposition prolongée, semble pertinente : cela pourrait restaurer l'aspect mnésique et attentionnel dans le TSPT. Dans la partie suivante, nous présenterons une série de perspectives issues de ce travail de thèse, et notamment le protocole d'une étude, nommée BATRAUMA, proposée pour évaluer l'efficacité d'une thérapie aidée par oculométrie pour cibler les BA dans le TSPT, en complément de la thérapie par exposition prolongée.

III. Perspectives

1. Perspectives fondamentales

Afin de mieux comprendre les BA dans le TSPT, plusieurs facteurs sont à prendre en compte dans les prochaines études évaluant les BA dans le TSPT, via une DPT couplée à l'oculométrie.

Tout d'abord, certains facteurs de variabilité inter-individuelle, tels que la durée du TSPT, la sévérité du trouble ou encore le type d'événement traumatique, pourraient avoir une influence sur les processus attentionnels. Ces éléments non pris en compte ici soulèvent plusieurs questions : le BA est-il présent et/ou identique tout au long du trouble ? Par exemple, le BA concerne-t-il les stimuli spécifiques au traumatisme au début du TSPT puis se généralise ensuite à l'ensemble des EVN ? Tous les événements traumatiques engendrent-ils un BA de type maintien de l'attention ? Ainsi, avoir un échantillon plus important pourrait éventuellement mettre en lumière des profils attentionnels différents en fonction de ces éléments.

Ensuite, évaluer les BA avec une méthodologie différente tout en gardant la DPT couplée à l'oculométrie (comme par exemple des paires de stimuli présentés en haut et en bas de l'écran, ou encore d'autres types de stimuli comme des visages ou des mots) pourrait étoffer la littérature sur le BA.

Enfin, dans un souci de généralisation des résultats, évaluer si les patients souffrant de TSPT avec une comorbidité dépressive ou anxieuse, ou encore ayant un TSPT complexe, ont les mêmes profils attentionnels face aux stimuli EVN serait nécessaire. Si cela est le cas, nous pourrions leur proposer aussi une thérapie attentionnelle pour réduire leur symptomatologie psychotraumatique.

2. Perspectives cliniques : étude BATRAUMA

Le but final de ce travail de thèse est de pouvoir proposer une prise en charge adéquate du BA de type maintien de l'attention sur les stimuli EVN, retrouvé dans le TSPT. Comme déjà précisé, un effort important doit être fait pour mieux cibler ce "BA pathologique" spécifique au TSPT, notamment en utilisant l'ACT.

Cet effort méthodologique permettra de statuer sur l'efficacité (ou non) de l'ACT en (i) ciblant le BA spécifique au TSPT, (ii) évaluant la réduction des symptômes psychotraumatiques, (iii) évaluant la réduction du BA et (iv) en corrélant la diminution du BA et la diminution de la symptomatologie du trouble.

Dans ce contexte, nous proposons une étude, intitulée BATRAUMA.

a. Rationnel de l'étude

La thérapie par exposition prolongée est considérée comme le traitement de référence pour le TSPT (M. B. Powers et al. 2010; Edna B. Foa et al. 2005). Cependant, bien qu'elle soit efficace, cette thérapie est émotionnellement exigeante et peut entraîner des rechutes chez 8 % des patients dans les mois suivants (Edna B. Foa et al. 2005). De plus, environ 30 % des patients peuvent présenter des symptômes

résiduels d'hyperactivité neurovégétative, tels que des troubles du sommeil et une hypervigilance accrue (Larsen et al. 2019; Schnurr and Lunney 2019). Cela pouvant être expliqué par le fait que le TSPT puisse s'inscrire dans un modèle cognitif intégrant des déficits mnésiques et attentionnels, de nouvelles pistes thérapeutiques doivent être explorées. Nous proposons ici une prise en charge des BA en complément de la thérapie par exposition prolongée (Woud et al. 2017), ce qui permettrait de restaurer les deux facteurs cognitifs déficitaires.

En effet, dans ce travail de thèse, nous avons pu démontrer qu'il existe un "BA physiologique" où tous les participants fixaient les stimuli EVN, avant de se désengager, mais qu'il existait un "BA pathologique" de type maintien de l'attention sur les stimuli EVN chez les patients présentant un TSPT une fois l'image négative fixée. De plus, ce maintien de l'attention augmentait avec l'augmentation du temps d'exposition à ces stimuli (étude 2). Sur la base de ces résultats, l'objectif d'une nouvelle thérapie centrée sur ce BA serait de cibler ce "BA pathologique" en créant une méthodologie capable de "stopper" ce maintien attentionnel, une fois qu'il est considéré comme pathologique. Pour cela, nous allons utiliser l'oculométrie, afin de mesurer les processus attentionnels sur les stimuli EVN en temps réel, et de pouvoir intervenir lorsque le "BA pathologique" apparaît. De plus, cet oculométrie permettra aussi d'évaluer les BA en pré et post thérapie attentionnelle, pour (i) déterminer l'impact de la thérapie attentionnelle sur le BA et (ii) évaluer le lien entre la réduction éventuelle du BA et la réduction éventuelle des symptômes psychotraumatiques.

Nous proposons donc, en guise de perspective à ce travail de thèse, de réaliser une étude visant à évaluer l'efficacité de la méthode d'ACT aidée par oculométrie (ACTo) pour réduire les symptômes psychotraumatiques chez les patients présentant un TSPT. L'ACTo combinera l'ACT à l'enregistrement en temps réel des mouvements oculaires des patients. Pour rappel, l'ACT consiste à proposer aux patients plusieurs séances de DPT dans laquelle il y a autant d'essais congruents que d'essais non congruents. Au fil des séances, le sujet apprend progressivement à faire abstraction de la saillance des stimuli présentés (donc du stimulus EVN) pour se focaliser sur la tâche à réaliser, à savoir la détection de la cible. Cependant, il convient de souligner que l'ACT, tout comme les études employant la DPT, s'appuie sur une mesure comportementale pour évaluer les BA, le TR associé au traitement de la cible. Elle présente donc la même limite majeure que les études comportementales en DPT de ne pas permettre une évaluation du BA directement associé à l'exposition aux stimuli émotionnels. Il n'est donc pas possible de déterminer l'impact réel de l'ACT sur le BA, puisque l'évaluation de ce BA n'est pas adaptée (figure 14).

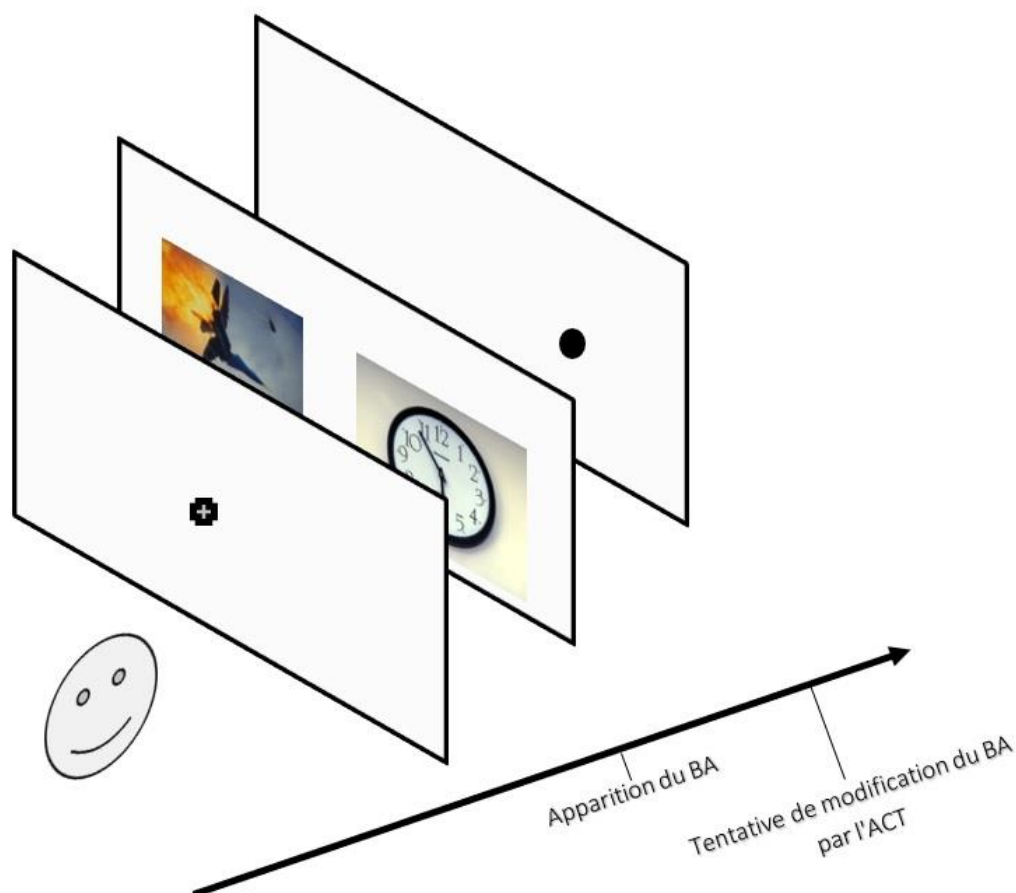


Figure 14 : L'ACT modifie le BA en agissant sur les processus attentionnels une fois la cible présentée, alors que le BA est présent lorsque l'individu est face au stimulus EVN

À la procédure classiquement utilisée lors de l'ACT, seront ajoutées : (i) une mesure de BA par oculométrie avant et après traitement ; (ii) une technique de blocage de l'engagement attentionnel ciblant spécifiquement le BA mis en évidence dans le TSPT : au cours de chaque essai, lorsque les patients poursuivront l'exploration de l'image négative au-delà d'un certain temps, les images négative et neutre s'inverseront (l'image négative sera remplacée par l'image neutre et vice versa) afin de bloquer tout engagement attentionnel supplémentaire. L'ACT et l'ACTo seront proposées en traitement néoadjuvant de la thérapie par exposition prolongée. Nous faisons l'hypothèse que l'ACTo contribuera à la réduction de la symptomatologie psychotraumatique, en réduisant le BA.

b. Protocole de l'étude

i. Plan expérimental

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'ACTo en adjuvant de la thérapie par exposition prolongée pour la réduction des symptômes du TSPT chez les patients qui répondent aux critères du DSM 5. Pour ce faire, nous proposons de constituer deux groupes de patients. Le groupe 1 recevra l'ACTo et le traitement habituel, tandis que le groupe 2 recevra l'ACT classique et le traitement habituel.

ii. Nombre de sujets nécessaires

140 participants seront inclus (70 par groupe).

iii. Objectif principal et critère de jugement

L'objectif principal est de démontrer la supériorité de l'ACTo en adjuvant de la thérapie par exposition prolongée dans la réduction des symptômes du TSPT en comparaison à l'ACT classique en adjuvant de la thérapie par exposition prolongée. Pour évaluer l'efficacité des traitements, le critère de jugement principal sera le score à la CAPS, avant et après la prise en charge par ACTo ou ACT.

iv. Objectifs secondaires

Nous avons quatre objectifs secondaires dans cette étude. Tout d'abord, nous proposons d'évaluer l'effet de l'ACTo sur le BA. Pour cela, nous mesurerons la durée totale de fixation sur les images négatives par rapport aux images neutres lors d'une DPT avec oculométrie pour évaluer le BA dans les deux groupes avant et après la prise en charge. Ensuite, nous analyserons la relation entre l'éventuelle modification du BA avec celle de la symptomatologie psychotraumatique en calculant des coefficients de corrélations entre les différences avant et après la prise en charge du BA et du score à la CAPS. Le troisième objectif sera d'évaluer l'effet de l'ACTo sur la vitesse de la réduction de symptômes du TSPT lors de la prise en charge par thérapie par exposition prolongée, en évaluant le nombre de séances de thérapie par exposition prolongée nécessaires pour atteindre un score à la PCL5 inférieur au seuil clinique (<33/80) dans chaque groupe. Enfin, nous évaluerons l'effet de l'ACTo sur les symptômes résiduels du TSPT après la prise en charge par thérapie par exposition prolongée en mesurant la symptomatologie psychotraumatique à l'aide du score à la CAPS, 1 mois après la prise en charge des deux groupes.

v. Population étudiée

La population étudiée est constituée de patients ayant un TSPT selon les critères du DSM 5. Les critères d'inclusion sont les suivants : homme ou femme ayant entre 18 et 60 ans, comprenant et pouvant s'exprimer en français, donnant son consentement éclairé, bénéficiant d'une couverture assurance maladie, ayant une acuité visuelle et auditive normale ou corrigée pour atteindre la normalité et répondant aux critères du TSPT du DSM 5, évalué à l'aide de la CAPS et de la PCL-5. Les critères de non-

inclusion sont les suivants : mineurs ou majeurs sous tutelle, sous protection judiciaire, personnes privées de liberté, refus de participation après information claire et loyale sur l'étude, femmes enceintes ou allaitantes, incapacité sensorielle, visuelle ou auditive qui empêche de participer à l'étude, antécédents personnels de maladies neurologiques ou maladie neurologique actuelle, consommation de toxiques autres que tabac et alcool, consommation d'alcool le jour de l'expérimentation, et antécédents personnels de troubles psychiatriques ou troubles psychiatriques actuels autres que troubles anxieux et dépressifs liés au traumatisme et au stress évalués lors de l'entretien clinique et par le MINI.

vi. Déroulement de la recherche :

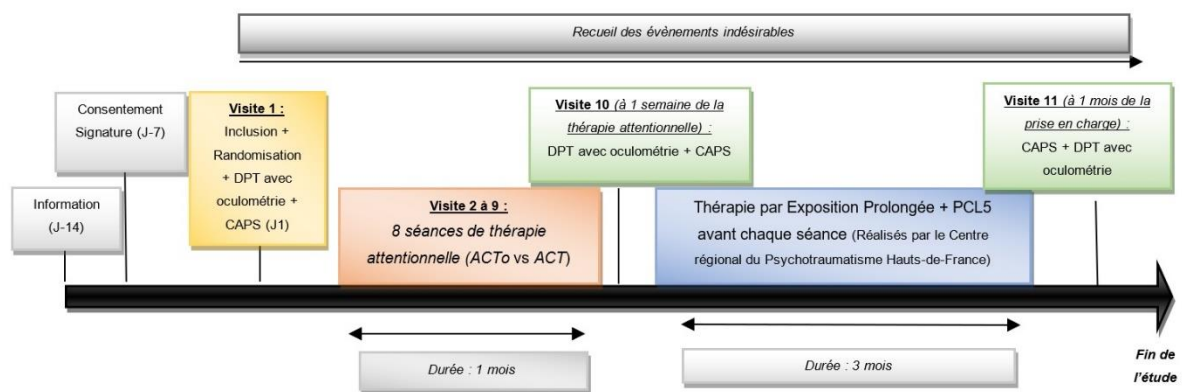


Figure 15 : déroulement de l'étude BATRAUMA

Les patients seront recrutés au Centre Régional du Psychotrauma Hauts-de-France (CHU de Lille). L'étude comprendra un total de 11 visites (nommées V1 à V11) visant à atteindre les objectifs principaux et secondaires de l'étude (figure 15).

La visite V1 sera la visite d'inclusion et permettra la mesure du BA. Tout d'abord, il y aura une vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, avec un questionnaire oral sur les antécédents médicaux, chirurgicaux et les consommations de toxiques, un test de l'acuité visuelle par l'échelle de Monoyer, une recherche de prise de toxique (alcool, benzodiazépine, cocaïne, amphétamine, opiacés et cannabis) par éthylomètre et par test salivaire, une évaluation de la présence de trouble(s) psychiatrique(s) actuel(s) par l'échelle Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), une exclusion des troubles cognitifs inférieurs à 26/30 évalués par l'échelle Montreal Cognitive Assessment (MoCA), une exclusion des participants qui ont subi des traumatismes multiples dans l'enfance par l'échelle Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), une évaluation de la dépression (facteur confondant) par l'échelle Hospital Anxiety

and Depression scale (HAD), une évaluation de l'anxiété-trait (facteur confondant) par l'échelle State-Trait-Anxiety Inventory (STAI-Y) et une évaluation du contrôle attentionnel (facteur confondant) par l'échelle de contrôle attentionnelle (ECA). Ensuite, nous évaluerons les symptômes du TSPT par la CAPS et les BA par la DPT couplée à l'oculométrie. Enfin, nous randomiserons les participants dans l'un des deux groupes

Les visites de V2 à V9 seront dédiées à la thérapie attentionnelle avec la passation de l'ACTo ou de l'ACT selon le groupe. Une recherche d'idées suicidaires de risque modéré ou sévère ou de changement des traitements seront recherchés (critère d'arrêt de participation).

La visite V10 permettra la mesure des BA et de la symptomatologie psychotraumatique 1 semaine après la fin de la thérapie attentionnelle, avec une DPT couplée à l'oculométrie pour évaluer le BA mais aussi l'évaluation des symptômes du TSPT par la CAPS, l'évaluation des facteurs confondants dépressifs, anxieux et le contrôle attentionnel par respectivement la HAD, la STAI-Y et l'ECA, la recherche de toxiques par éthylomètre et par test salivaire et la recherche des critères d'arrêt de participation (idées suicidaires de risque modéré ou sévère et/ou modification de traitement médicamenteux) par oral.

Il y aura ensuite une évaluation de la symptomatologie du TSPT par la PCL5 avant chaque séance de thérapie par exposition prolongée.

Enfin, la visite V11 (visite finale) évaluera la symptomatologie du TSPT en mesurant les BA 1 mois après la fin de la thérapie par exposition prolongée par la DPT couplée à l'oculométrie, et évaluera les symptômes du TSPT par la CAPS.

Cette étude permettra d'évaluer si un meilleur ciblage du BA, via l'ACTo, réduira la symptomatologie psychotraumatique, et ce plus rapidement et plus durablement lorsqu'elle est en complément de la thérapie par exposition prolongée.

Par ailleurs, le protocole de cette étude a été évalué et approuvé par un CPP et fera l'objet d'un travail de thèse débutera courant 2023.

CHAPITRE IX

Conclusions

Ce travail de thèse a permis de mettre en évidence l'existence d'un "BA physiologique" de type engagement initial sur les stimuli EVN, mais aussi un "BA pathologique" de type maintien de l'attention sur les stimuli EVN uniquement chez les sujets souffrant de TSPT. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en considération les dysfonctionnements attentionnels dans la compréhension et la prise en charge du TSPT. Il est donc essentiel d'intégrer la dimension attentionnelle dans les modèles cognitifs du TSPT, ainsi que dans les stratégies thérapeutiques. En particulier, les résultats suggèrent que l'utilisation de la DPT couplée à l'oculométrie pourrait être un outil utile pour identifier les patients présentant un BA, et pour adapter la prise en charge thérapeutique en conséquence. En somme, cette thèse apporte une contribution importante à la compréhension des BA envers les stimuli EVN dans le TSPT, et ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ce trouble. Les résultats pourraient avoir des implications importantes pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de TSPT et pour la mise en place de nouvelles approches cliniques.

Bibliographie

- Abel, T., and K. M. Lattal. 2001. "Molecular Mechanisms of Memory Acquisition, Consolidation and Retrieval." *Current Opinion in Neurobiology* 11 (2): 180–87. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00194-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00194-X).
- Akiki, Teddy J, Christopher L Averill, and Chadi G Abdallah. n.d. "A Network-Based Neurobiological Model of PTSD: Evidence from Structural and Functional Neuroimaging Studies." <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0840-4>.
- Alexandra Kredlow, M, Robert J Fenster, Emma S Laurent, Kerry J Ressler, and Elizabeth A Phelps. 2022. "Prefrontal Cortex, Amygdala, and Threat Processing: Implications for PTSD." *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01155-7>.
- Algom, Daniel, Eran Chajut, and Shlomo Lev. 2004. "A Rational Look at the Emotional Stroop Phenomenon: A Generic Slowdown, Not a Stroop Effect." *Psychological Association* 133 (3): 323–38. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.3.323>.
- Alon, Yaron, Omer Azriel, Daniel S Pine, and Yair Bar-Haim. 2022. "A Randomized Controlled Trial of Supervised Remotely-Delivered Attention Bias Modification for Posttraumatic Stress Disorder." *Psychological Medicine*, February. <https://doi.org/10.1017/S003329172200023X>.
- Amano, Taiju, Sevil Duvarci, Daniela Popa, and Denis Paré. 2011. "The Fear Circuit Revisited: Contributions of the Basal Amygdala Nuclei to Conditioned Fear." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (43): 15481–89. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3410-11.2011>.
- American Psychiatric Association., and American Psychiatric Association. Work Group to Revise DSM-III. n.d. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-III-R,," 567.
- American Psychiatric Association. Work Group to DSM-I. n.d. "DSM I." Accessed April 4, 2023. <https://archive.org/details/dsm-1>.
- American Psychiatric Association. 2013a. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- American Psychiatric Association. 2013b. "Trauma- and Stressor-Related Disorders." In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm07>.
- Andrews-Hanna, Jessica R., Jonathan Smallwood, and R. Nathan Spreng. 2014. "The Default Network and Self-Generated Thought: Component Processes, Dynamic Control, and Clinical Relevance." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1316 (1): 29–52. <https://doi.org/10.1111/NYAS.12360>.
- Armstrong, Thomas, Sarah A. Bilsky, Mimi Zhao, and Bunmi O. Olatunji. 2013. "Dwelling on Potential Threat Cues: An Eye Movement Marker for Combat-Related PTSD." *Depression and Anxiety* 30 (5): 497–502. <https://doi.org/10.1002/da.22115>.
- Armstrong, Thomas, and Bunmi O. Olatunji. 2012. "Eye Tracking of Attention in the Affective Disorders: A Meta-Analytic Review and Synthesis." *Clinical Psychology Review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.09.004>.

- Association, American Psychiatric. n.d. "DSM IV TR Classification Internationale Des Maladies | Manuel Diagnostique et Statistique Des Troubles Mentaux." Accessed April 4, 2023. <https://fr.scribd.com/doc/52432548/DSM-IV-TR>.
- American Psychiatric Association. 1980. "DSM-III." Washington, D.C. : American Psychiatric Association. 1980. https://drive.google.com/file/d/16_tLsL38MIyHPHOv3gfdjaCFBSUQzQok/view?pli=1.
- Aston-Jones, Gary, Janusz Rajkowski, Piotr Kubiak, and Tatiana Alexinsky. 1994. "Locus Coeruleus Neurons in Monkey Are Selectively Activated by Attended Cues in a Vigilance Task." *Journal of Neuroscience* 14 (7): 4467–80. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-07-04467.1994>.
- Aupperle, Robin L., Andrew J. Melrose, Murray B. Stein, and Martin P. Paulus. 2012. *Executive Function and PTSD: Disengaging from Trauma. Neuropharmacology*. Vol. 62. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.008>.
- Badura-Brack, Amy S., Reut Naim, Tara J. Ryan, Ofir Levy, Rany Abend, Maya M. Khanna, Timothy J. McDermott, Daniel S. Pine, and Yair Bar-Haim. 2015. "Effect of Attention Training on Attention Bias Variability and PTSD Symptoms: Randomized Controlled Trials in Israeli and U.S. Combat Veterans." *American Journal of Psychiatry* 172 (12): 1233–41. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14121578>.
- Ballenger, James C, Jonathan R T Davidson, Carolina North, Yves Lecrubier, David J Nutt, Randall D Marshall, Reunette W Harris, Rachel Yehuda, Charles B Nemeroff, and Arie Y Shalev. 2004. "Update on Posttraumatic Stress Disorder." *J Clin Psychiatry* 65 (1).
- Bantin, Trisha, Stephan Stevens, Alexander L. Gerlach, and Christiane Hermann. 2016. "What Does the Facial Dot-Probe Task Tell Us about Attentional Processes in Social Anxiety? A Systematic Review." *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 50 (June): 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.04.009>.
- Bar-Haim, Yair. 2010. "Research Review: Attention Bias Modification (ABM): A Novel Treatment for Anxiety Disorders." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 51 (8): 859–70. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02251.x>.
- Bar-Haim, Yair, Yael Holoshitz, Sharon Eldar, Tahl I. Frenkel, David Muller, Dennis S. Charney, Daniel S. Pine, Nathan A. Fox, and Ilan Wald. 2010. "Life-Threatening Danger and Suppression of Attention Bias to Threat." *American Journal of Psychiatry* 167 (6): 694–98. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09070956>.
- Bar-Haim, Yair, Dominique Lamy, Lee Pergamin, Marian J. Bakermans-Kranenburg, and Marinus H. Van Ijzendoorn. 2007a. "Threat-Related Attentional Bias in Anxious and Nonanxious Individuals: A Meta-Analytic Study." *Psychological Bulletin* 133 (1): 1–24. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1>.
- Bar-Haim, Yair, Dominique Lamy, Lee Pergamin, Marian J Bakermans-Kranenburg, and Marinus H Van Ijzendoorn. 2007b. "Threat-Related Attentional Bias in Anxious and Nonanxious Individuals: A Meta-Analytic Study." *Psychological Bulletin*. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1>.
- Barbano, Anna C., Willem F. van der Mei, Terri A. deRoos-Cassini, Ettie Grauer, Sarah Ryan Lowe, Yutaka J. Matsuoka, Meaghan O'Donnell, et al. 2019. "Differentiating PTSD from Anxiety and Depression: Lessons from the ICD-11 PTSD Diagnostic Criteria." *Depression and Anxiety* 36 (6): 490–98. <https://doi.org/10.1002/DA.22881>.
- Barbot, Antoine, and Marisa Carrasco. 2018. "Emotion and Anxiety Potentiate the Way Attention Alters Visual Appearance." *Scientific Reports* 8 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23686-8>.
- Bardeen, J R, T A Fergus, and H K Orcutt. 2015. "Attentional Control as a Prospective Predictor of

- Posttraumatic Stress Symptomatology." *PERSONALITY AND INDIVIDUAL DIFFERENCES* 81: 124–28. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2014.09.010>.
- Bardeen, Joseph R., and Thomas A. Daniel. 2017. "A Longitudinal Examination of the Role of Attentional Control in the Relationship between Posttraumatic Stress and Threat-Related Attentional Bias: An Eye-Tracking Study." *Behaviour Research and Therapy* 99: 67–77. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.09.003>.
- Bardeen, Joseph R., Holly K. Orcutt, Matthew T. Tull, Katherine L. Dixon-Gordon, Erin N. Stevens, Kim L. Gratz, and Holly K. Orcutt. 2011. "Attentional Control as a Moderator of the Relationship between Posttraumatic Stress Symptoms and Attentional Threat Bias." *Journal of Anxiety Disorders* 25 (8): 1008–18. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.06.009>.
- Bardeen, Joseph R. 2014. "Attentional Control, Attentional Threat Bias, and Posttraumatic Stress Symptomatology." *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*. ProQuest Information & Learning. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,url,uid&db=psyh&AN=2014-99140-414&lang=fr&site=ehost-live>.
- Bardeen, Joseph R. 2020. "The Regulatory Role of Attention in PTSD from an Information Processing Perspective." In *Emotion in Posttraumatic Stress Disorder: Etiology, Assessment, Neurobiology, and Treatment*, edited by Matthew T Tull and Nathan A Kimbrel, 311–41. San Diego, CA: Elsevier Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816022-0.00011-9>.
- Bardeen, Joseph R, and Thomas A Fergus. 2018. "Executive Control Deficits Potentiate the Effect of Maladaptive Metacognitive Beliefs on Posttraumatic Stress Symptoms." *Frontiers in Psychology* 9 (October). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01898>.
- Bardeen, Joseph R, and Jennifer P Read. 2010. "Attentional Control, Trauma, and Affect Regulation: A Preliminary Investigation." *Traumatology* 16 (3): 11–18. <https://doi.org/10.1177/1534765610362801>.
- Beauchamp, Michael S., Laurent Petit, Timothy M. Ellmore, John Ingeholm, and James V. Haxby. 2001. "A Parametric fMRI Study of Overt and Covert Shifts of Visuospatial Attention." *NeuroImage* 14 (2): 310–21. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0788>.
- Bechara, Antoine, Daniel Tranel, Hanna Damasio, Ralph Adolphs, Charles Rockland, and Antonio R. Damasio. 1995. "Double Dissociation of Conditioning and Declarative Knowledge Relative to the Amygdala and Hippocampus in Humans." *Science* 269 (5227): 1115–18. <https://doi.org/10.1126/science.7652558>.
- Beck, Aaron T., and David A. Clark. 1997. "An Information Processing Model of Anxiety: Automatic and Strategic Processes." *Behaviour Research and Therapy* 35 (1): 49–58. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(96\)00069-1](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(96)00069-1).
- Becker, Eni S., Mike Rinck, Jürgen Margraf, and Walton T. Roth. 2001. "The Emotional Stroop Effect in Anxiety Disorders: General Emotionality or Disorder Specificity?" *Journal of Anxiety Disorders* 15 (3): 147–59. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(01\)00055-X](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(01)00055-X).
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., & Foote, J. 1994. "Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) . APA PsycTests." *The Proceedings of the Annual Convention of the Japanese Psychological Association* 85: PD-048-PD-048. https://doi.org/10.4992/pacjpa.85.0_pd-048.
- Bishop, S J. 2008. "Neural Mechanisms Underlying Selective Attention to Threat." In *MOLECULAR AND BIOPHYSICAL MECHANISMS OF AROUSAL, ALERTNESS, AND ATTENTION*, edited by D W Pfaff and B L Kieffer, 1129:141–52. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.016>.

- Bishop, Sonia J. 2007. "Neurocognitive Mechanisms of Anxiety: An Integrative Account." *Trends in Cognitive Sciences* 11 (7): 307–16. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.008>.
- Bishop, Sonia J. 2009. "Trait Anxiety and Impoverished Prefrontal Control of Attention." *Nature Neuroscience* 12 (1): 92–98. <https://doi.org/10.1038/nn.2242>.
- Bjelland, Ingvar, Alv A. Dahl, Tone Tangen Haug, and Dag Neckelmann. 2002. "The Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An Updated Literature Review." *Journal of Psychosomatic Research* 52 (2): 69–77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3).
- Blake. 2001. "Clinician Administered PTSD Scale CAPS," 1–20. <https://www.researchgate.net/publication/312605591>.
- Blake, Dudley David, Frank W. Weathers, Linda M. Nagy, Danny G. Kaloupek, Fred D. Gusman, Dennis S. Charney, and Terence M. Keane. 1995. "The Development of a Clinician-Administered PTSD Scale." *Journal of Traumatic Stress* 8 (1): 75–90. <https://doi.org/10.1007/BF02105408>.
- Block, Stefanie R., and Israel Liberzon. 2016. "Attentional Processes in Posttraumatic Stress Disorder and the Associated Changes in Neural Functioning." *Experimental Neurology* 284: 153–67. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.05.009>.
- Bögels, Susan M., and Warren Mansell. 2004. "Attention Processes in the Maintenance and Treatment of Social Phobia: Hypervigilance, Avoidance and Self-Focused Attention." *Clinical Psychology Review* 24 (7): 827–56. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.06.005>.
- Bonanno, George A. 2004. "Loss, Trauma, and Human Resilience: Have We Underestimated the Human Capacity to Thrive after Extremely Aversive Events?" *American Psychologist* 59 (1): 20–28. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.1.20>.
- Bonanno, George A., and Erica D. Diminich. 2013. "Annual Research Review: Positive Adjustment to Adversity – Trajectories of Minimal-Impact Resilience and Emergent Resilience." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54 (4): 378–401. <https://doi.org/10.1111/JCPP.12021>.
- Bradley, Brendan P., Karin Mogg, Sara J. Falla, and Lucy R. Hamilton. 1998. "Attentional Bias for Threatening Facial Expressions in Anxiety: Manipulation of Stimulus Duration." *Cognition and Emotion* 12 (6): 737–53. <https://doi.org/10.1080/026999398379411>.
- Bradley, Margaret M., Maurizio Codispoti, Dean Sabatinelli, and Peter J. Lang. 2001. "Emotion and Motivation II: Sex Differences in Picture Processing." *Emotion* 1 (3): 300–319. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.1.3.300>.
- Bradley, Margaret M., and Peter J. Lang. 1994. "Measuring Emotion: The Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential." *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 25 (1): 49–59. [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90063-9).
- Bradley, Rebekah, Jamelle Greene, Eric Russ, Lissa Dutra, and Drew Westen. 2005. "A Multidimensional Meta-Analysis of Psychotherapy for PTSD." *The American Journal of Psychiatry* 162 (2): 214–27. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.214>.
- Bremner, J. Douglas, Eric Vermetten, Christian Schmahl, Viola Vaccarino, Meena Vythilingam, Nadeem Afzal, Christian Grillon, and Dennis S. Charney. 2005. "Positron Emission Tomographic Imaging of Neural Correlates of a Fear Acquisition and Extinction Paradigm in Women with Childhood Sexual-Abuse-Related Post-Traumatic Stress Disorder." *Psychological Medicine* 35 (6): 791–806. <https://doi.org/10.1017/S0033291704003290>.
- Breslau, Naomi, and Ronald C. Kessler. 2001. "The Stressor Criterion in DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder: An Empirical Investigation." *Biological Psychiatry* 50 (9): 699–704.

[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01167-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01167-2).

- Brewin, Chris R, Marylène Cloitre, Philip Hyland, Mark Shevlin, Andreas Maercker, Richard A Bryant, Asma Humayun, et al. 2017. "A Review of Current Evidence Regarding the ICD-11 Proposals for Diagnosing PTSD and Complex PTSD. *Clinical Psychology Review*." <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.09.001>.
- Broadbent, D. E. 1958. *Perception and Communication*. *Perception and Communication*. Pergamon Press. <https://doi.org/10.1037/10037-000>.
- Bromet, E. J., L. Atwoli, N. Kawakami, F. Navarro-Mateu, P. Piotrowski, A. J. King, S. Aguilar-Gaxiola, et al. 2017. "Post-Traumatic Stress Disorder Associated with Natural and Human-Made Disasters in the World Mental Health Surveys." *Psychological Medicine* 47 (2): 227. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002026>.
- Brosch, Tobias, David Sander, Gilles Pourtois, and Klaus R. Scherer. 2008. "Beyond Fear: Rapid Spatial Orienting toward Positive Emotional Stimuli." *Psychological Science* 19 (4): 362–70. <https://doi.org/10.1111/J.1467-9280.2008.02094.X>.
- Bryant, Richard A. 2019. "Post-Traumatic Stress Disorder: A State-of-the-Art Review of Evidence and Challenges." *World Psychiatry* 18 (3): 259–69. <https://doi.org/10.1002/wps.20656>.
- Büchel, Christian, Jond Morris, Raymond J. Dolan, and Karl J. Friston. 1998. "Brain Systems Mediating Aversive Conditioning: An Event-Related FMRI Study." *Neuron* 20 (5): 947–57. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80476-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80476-6).
- Bunsey, M., and H. Elchenbaum. 1996. "Conservation of Hippocampal Memory Function in Rats and Humans." *Nature* 379 (6562): 255–57. <https://doi.org/10.1038/379255A0>.
- Burnham, Bryan R. 2020. "Evidence for Early Top-down Modulation of Attention to Salient Visual Cues through Probe Detection." *Attention, Perception, and Psychophysics* 82 (3): 1003–23. <https://doi.org/10.3758/S13414-019-01850-0>.
- Calvo, Manuel G., and Pedro Averó. 2005. "Time Course of Attentional Bias to Emotional Scenes in Anxiety: Gaze Direction and Duration." *Cognition and Emotion* 19 (3): 433–51. <https://doi.org/10.1080/02699930441000157>.
- Calvo, Manuel G., and Peter J. Lang. 2004. "Gaze Patterns When Looking at Emotional Pictures: Motivationally Biased Attention." *Motivation and Emotion* 28 (3): 221–43. <https://doi.org/10.1023/B:MOEM.0000040153.26156.ed>.
- Calvo, Manuel G. 2005. "Parafoveal Semantic Processing of Emotional Visual Scenes." *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 31 (3): 502–19. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.31.3.502>.
- Calvo, Manuel G., Lauri Nummenmaa, and Jukka Hyönä. 2008. "Emotional Scenes in Peripheral Vision: Selective Orienting and Gist Processing, But Not Content Identification." *Emotion* 8 (1): 68–80. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.8.1.68>.
- Canini, F, M Trousselard, and Y Andruetan. 2011. "Mécanismes Neurobiologiques Des États de Stress." *Médecine et Armées* 39 (2): 129–32.
- Carrasco, Marisa. 2011. "Visual Attention: The Past 25 Years." *Vision Research* 51 (13): 1484–1525. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.04.012>.
- Chambers, Julie A, Kevin G Power, and Robert C Durham. 2004. "The Relationship between Trait Vulnerability and Anxiety and Depressive Diagnoses at Long-Term Follow-up of Generalized Anxiety Disorder." *Journal of Anxiety Disorders* 18 (5): 587–607.

<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2003.09.001>.

- Chemtob, Claude, H L Roitblat, Roger S Hamada, John G Carlson, and Craig T Twentyman. 1988. "A Cognitive Action Theory of Post-Traumatic Stress Disorder." *Journal of Anxiety Disorders* 2: 253–175.
- Chiba, Toshinori, Kentaro Ide, Jessica E. Taylor, Shuken Boku, Hiroyuki Toda, Tetsufumi Kanazawa, Sumie Kato, et al. 2020. "A Reciprocal Inhibition Model of Alternations between Under-/Overemotional Modulatory States in Patients with PTSD." *Molecular Psychiatry* 2020 26:9 26 (9): 5023–39. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0827-0>.
- Chidiac, N., and L. Crocq. 2010. "Le Psychotrauma. II. La Réaction Immédiate et La Période Post-Immédiate." *Annales Medico-Psychologiques* 168 (8): 639–44. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2010.07.011>.
- Cisler, Josh M., and Ernst H.W. Koster. 2010. "Mechanisms of Attentional Biases towards Threat in Anxiety Disorders: An Integrative Review." *Clinical Psychology Review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.003>.
- Clauss, Kate, Joseph R Bardeen, Robert D Gordon, and Thomas A Daniel. 2021. "Increasing Cognitive Load Attenuates the Moderating Effect of Attentional Inhibition on the Relationship between Posttraumatic Stress Symptoms and Threat-Related Attention Bias Variability." *Journal of Anxiety Disorders* 81 (June): 102416. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2021.102416>.
- Clauss, Kate, Julia Y. Gorday, and Joseph R. Bardeen. 2022. "Eye Tracking Evidence of Threat-Related Attentional Bias in Anxiety- and Fear-Related Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical Psychology Review* 93 (April): 102142. <https://doi.org/10.1016/J.CPR.2022.102142>.
- Clauss, Kate, Julia Y Gorday, Joseph R Bardeen, and J R Bardeen. 2023. "Investigating the Specific Domains of the Cognitive Attentional Syndrome That Predict Posttraumatic Stress Symptoms: The Moderating Effect of Attentional Control." *Journal of Anxiety Disorders* 94: 102670. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2023.102670>.
- Cloitre, Marylène, Donn W. Garvert, Chris R. Brewin, Richard A. Bryant, and Andreas Maercker. 2013. "Evidence for Proposed ICD-11 PTSD and Complex PTSD: A Latent Profile Analysis." *European Journal of Psychotraumatology* 4 (SUPPL.). <https://doi.org/10.3402/EJPT.V4I0.20706>.
- Collignon, O., S. Girard, F. Gosselin, D. Saint-Amour, F. Lepore, and M. Lassonde. 2010. "Women Process Multisensory Emotion Expressions More Efficiently than Men." *Neuropsychologia* 48 (1): 220–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.007>.
- Columbia University Department of Psychiatry. n.d. "Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID) | Columbia University Department of Psychiatry." Accessed March 23, 2023. <https://www.columbiapsychiatry.org/research/research-areas/services-policy-and-law/structured-clinical-interview-dsm-disorders-scid>.
- Connor, Charles E., Howard E. Egeth, and Steven Yantis. 2004. "Visual Attention: Bottom-up versus Top-Down." *Current Biology*. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.09.041>.
- Conoscenti, Lauren M., Vera Vine, Anthony Papa, and Brett T. Litz. 2009. "Scanning for Danger: Readjustment to the Noncombat Environment." In *Living and Surviving in Harm's Way: A Psychological Treatment Handbook for Pre- and Post-Deployment of Military Personnel*, 123–45. Taylor and Francis. <https://doi.org/10.4324/9780203893906-16>.
- Cooper, Robbie M., Jayne E. Bailey, Alison Diaper, Rachel Stirland, Lynne E. Renton, Christopher P. Benton, Ian S. Penton-Voak, David J. Nutt, and Marcus R. Munafò. 2011. "Effects of 7.5% CO₂ Inhalation on Allocation of Spatial Attention to Facial Cues of Emotional Expression."

- Cooper, Robbie M., and Stephen R.H. Langton. 2006. "Attentional Bias to Angry Faces Using the Dot-Probe Task? It Depends When You Look for It." *Behaviour Research and Therapy* 44 (9): 1321–29. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.10.004>.
- Corbetta, Maurizio, Gaurav Patel, and Gordon L. Shulman. 2008. "The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind." *Neuron* 58 (3): 306. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2008.04.017>.
- Corbetta, Maurizio, and Gordon L. Shulman. 2002. "Control of Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention in the Brain." *Nature Reviews Neuroscience* 3 (3): 201–15. <https://doi.org/10.1038/nrn755>.
- Corcoran, Kevin A., and Gregory J. Quirk. 2007. "Activity in Prelimbic Cortex Is Necessary for the Expression of Learned, but Not Innate, Fears." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (4): 840–44. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5327-06.2007>.
- Cristea, Ioana A., Robin N. Kok, and Pim Cuijpers. 2015. "Efficacy of Cognitive Bias Modification Interventions in Anxiety and Depression: Meta-Analysis." *British Journal of Psychiatry* 206 (1): 7–16. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.146761>.
- Damasio, A.R. 2000. "A Second Chance for Emotion." In R. D. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Emotion* In R. D. L (New York, NY: Oxford University Press.): 12–23. <https://psycnet.apa.org/record/2000-08961-001>.
- Davidson, Jonathan R., and Edna B. Foa. 1991. "Diagnostic Issues in Posttraumatic Stress Disorder: Considerations for the DSM-IV." *Journal of Abnormal Psychology* 100 (3): 346–55. <https://doi.org/10.1037//0021-843X.100.3.346>.
- Delplanque, Sylvain, Karim N'diaye, Klaus Scherer, and Didier Grandjean. 2007. "Spatial Frequencies or Emotional Effects? A Systematic Measure of Spatial Frequencies for IAPS Pictures by a Discrete Wavelet Analysis." *Journal of Neuroscience Methods* 165 (1): 144–50. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.05.030>.
- Dennis-Tiway, Tracy A., Amy Krain Roy, Samantha Denefrio, and Sarah Myruski. 2019. "Heterogeneity of the Anxiety-Related Attention Bias: A Review and Working Model for Future Research." <https://doi.org/10.1177/2167702619838474> 7 (5): 879–99. <https://doi.org/10.1177/2167702619838474>.
- Derryberry, Douglas, and Marjorie A. Reed. 2002. "Anxiety-Related Attentional Biases and Their Regulation by Attentional Control." *Journal of Abnormal Psychology* 111 (2): 225–36. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.111.2.225>.
- Dittert, Natalie, Sandrina Hüttner, Thomas Polak, and Martin J. Herrmann. 2018. "Augmentation of Fear Extinction by Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS)." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 12 (April). <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2018.00076>.
- Dolcos, Florin, Yuta Katsumi, Matthew Moore, Nick Berggren, Beatrice De Gelder, Nazanin Derakshan, Alfons O Hamm, et al. 2019. "Neural Correlates of Emotion-Attention Interactions: From Perception, Learning, and Memory to Social Cognition, Individual Differences, and Training Interventions." <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.017>.
- Eastwood, John D., Daniel Smilek, and Philip M. Merikle. 2001. "Differential Attentional Guidance by Unattended Faces Expressing Positive and Negative Emotion." *Perception and Psychophysics* 63 (6): 1004–13. <https://doi.org/10.3758/BF03194519/METRICS>.

- Ehlers, Anke, and David M. Clark. 2000. "A Cognitive Model of Posttraumatic Stress Disorder." *Behaviour Research and Therapy* 38 (4): 319–45. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00123-0).
- Eichenbaum, Howard. 1996. "Learning from LTP: A Comment on Recent Attempts to Identify Cellular and Molecular Mechanisms of Memory." *Learning Memory*. <https://doi.org/10.1101/lm.3.2-3.61>.
- Elzinga, B. M., and J. D. Bremner. 2002. "Are the Neural Substrates of Memory the Final Common Pathway in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)?" *Journal of Affective Disorders* 70 (1): 1–17. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00351-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00351-2).
- Erdfelder, Edgar, Franz FAul, Axel Buchner, and Albert Georg Lang. 2009. "Statistical Power Analyses Using G*Power 3.1: Tests for Correlation and Regression Analyses." *Behavior Research Methods* 41 (4): 1149–60. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>.
- Evans, Travis C., and Jennifer C. Britton. 2018. "Improving the Psychometric Properties of Dot-Probe Attention Measures Using Response-Based Computation." *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 60 (September): 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2018.01.009>.
- Evans, Travis C., Katherine A. Walukevich, and Jennifer C. Britton. 2016. "Vigilance-Avoidance and Disengagement Are Differentially Associated with Fear and Avoidant Behaviors in Social Anxiety." *Journal of Affective Disorders* 199 (July): 124–31. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2016.04.003>.
- Eysenck, Michael W, Nazanin Derakshan, Rita Santos, and Manuel G Calvo. 2007. "Anxiety and Cognitive Performance: Attentional Control Theory." <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>.
- Fani, N., E. B. Tone, J. Phifer, S. D. Norrholm, B. Bradley, K. J. Ressler, A. Kamkwalala, and T. Jovanovic. 2012. "Attention Bias toward Threat Is Associated with Exaggerated Fear Expression and Impaired Extinction in PTSD." *Psychological Medicine* 42 (3): 533–43. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001565>.
- Fani, Negar, Bekh Bradley-Davino, Kerry J. Ressler, and Erin B. McClure-Tone. 2011. "Attention Bias in Adult Survivors of Childhood Maltreatment with and without Posttraumatic Stress Disorder." *Cognitive Therapy and Research* 35 (1): 57–67. <https://doi.org/10.1007/s10608-010-9294-2>.
- Fani, Negar, Tanja Jovanovic, Timothy D. Ely, Bekh Bradley, David Gutman, Erin B. Tone, and Kerry J. Ressler. 2012. "Neural Correlates of Attention Bias to Threat in Post-Traumatic Stress Disorder." *Biological Psychology* 90 (2): 134–42. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.03.001>.
- Felmingham, Kim L., Chris Rennie, Barry Manor, and Richard A. Bryant. 2011. "Eye Tracking and Physiological Reactivity to Threatening Stimuli in Posttraumatic Stress Disorder." *Journal of Anxiety Disorders* 25 (5): 668–73. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.02.010>.
- Fenichel, Otto. 1953. "La Théorie Psychanalytique Des Névroses." *La Théorie Psychanalytique Des Névroses*. Paris: PUF, 392 p.-392 p.
- Foa, E. B., T. M. Keane, M. J. Friedman, C. M. Chemtob, D. F. Tolin, B. A. Van der Kolk, R. K. Pitman, et al. 2000. "Guidelines for Treatment of PTSD." *Journal of Traumatic Stress*. Kluwer Academic/Plenum Publishers. <https://doi.org/10.1023/A:1007802031411>.
- Foa, Edna B., Elizabeth A. Hembree, Shawn P. Cahill, Sheila A.M. Rauch, David S. Riggs, Norah C. Feeny, and Elna Yadin. 2005. "Randomized Trial of Prolonged Exposure for Posttraumatic Stress Disorder with and without Cognitive Restructuring: Outcome at Academic and Community Clinics." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 73 (5): 953–64. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.73.5.953>.
- Foa, Edna B., Elizabeth Hembree, and Barbara Rothbaum. 2015. *Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Therapist Guide*. *Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Therapist Guide*. Oxford University Press.

<https://doi.org/10.1093/med:psych/9780195308501.001.0001>.

- Foa, Edna B., Barbara O. Rothbaum, David S. Riggs, and Tamera B. Murdock. 1991. "Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in Rape Victims: A Comparison between Cognitive-Behavioral Procedures and Counseling." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 59 (5): 715–23. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.59.5.715>.
- Forbes, David, Mark Creamer, Jonathan I Bisson, Judith A Cohen, Bruce E Crow, Edna B Foa, Mathew J Friedman, Terence M Keane, Harold S Kudler, and Robert J Ursano. 2010. "A Guide to Guidelines for the Treatment of PTSD and Related Conditions." *Journal of Traumatic Stress* 23 (5): 537–52. <https://doi.org/10.1002/jts.20565>.
- Foulsham, Tom, Alexander Gray, Eleni Nasiopoulos, and Alan Kingstone. 2013. "Leftward Biases in Picture Scanning and Line Bisection: A Gaze-Contingent Window Study." *Vision Research* 78 (January): 14–25. <https://doi.org/10.1016/J.VISRES.2012.12.001>.
- Fox, Andrew S., Jonathan A. Oler, Do P.M. Tromp, Julie L. Fudge, and Ned H. Kalin. 2015. "Extending the Amygdala in Theories of Threat Processing." *Trends in Neurosciences* 38 (5): 319–29. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2015.03.002>.
- Fox, Elaine, Victoria Lester, Riccardo Russo, R. J. Bowles, Alessio Pichler, and Kevin Dutton. 2000. "Facial Expressions of Emotion: Are Angry Faces Detected More Efficiently?" *Cognition and Emotion* 14 (1): 61–92. <https://doi.org/10.1080/026999300378996>.
- Fox, Elaine, Riccardo Russo, Robert Bowles, and Kevin Dutton. 2001. "Do Threatening Stimuli Draw or Hold Visual Attention in Subclinical Anxiety?" *Journal of Experimental Psychology: General*. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.130.4.681>.
- Fox, Elaine, Riccardo Russo, and Kevin Dutton. 2010. "Attentional Bias for Threat: Evidence for Delayed Disengagement from Emotional Faces." <https://doi.org/10.1080/02699930143000527> 16 (3): 355–79. <https://doi.org/10.1080/02699930143000527>.
- Freud, Sigmund. 1920. "Au-Delà Du Principe de Plaisir." *Au-Delà Du Principe de Plaisir*. <https://doi.org/10.3917/puf.freud.2013.01>.
- Frewen, Paul A., David J.A. Dozois, Marc F. Joanisse, and Richard W.J. Neufeld. 2008. "Selective Attention to Threat versus Reward: Meta-Analysis and Neural-Network Modeling of the Dot-Probe Task." *Clinical Psychology Review*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.05.006>.
- Friedman, Matthew J. 2013. "Finalizing PTSD in DSM-5: Getting Here from There and Where to Go Next." *Journal of Traumatic Stress* 26 (5): 548–56. <https://doi.org/10.1002/JTS.21840>.
- Friedman, Matthew J., Patricia A. Resick, Richard A. Bryant, and Chris R. Brewin. 2011. "Considering PTSD for DSM-5." *Depression and Anxiety* 28 (9): 750–69. <https://doi.org/10.1002/DA.20767>.
- Fullana, M A, ; J E Dunsmoor, ; K R J Schruers, ; H S Savage, ; D R Bach, and ; B J Harrison. n.d. "Human Fear Conditioning: From Neuroscience to the Clinic."
- GA., Michael. 2008. "Neuroscience Cognitive de l'attention Visuelle | De Boeck Supérieur." 2008.
- Galatzer-Levy, Isaac R, and Richard A Bryant. n.d. "636,120 Ways to Have Posttraumatic Stress Disorder." *Perspectives on Psychological Science* 8 (6): 651–62. <https://doi.org/10.1177/1745691613504115>.
- Galatzer-Levy, Isaac R, Sandy H Huang, and George A Bonanno. 2018. "Trajectories of Resilience and Dysfunction Following Potential Trauma: A Review and Statistical Evaluation." *Clinical Psychology Review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.008>.

- Galea, Sandro, Arijit Nandi, and David Vlahov. n.d. "The Epidemiology of Post-Traumatic Stress Disorder after Disasters." Accessed March 6, 2023. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxi003>.
- Garfinkel, Sarah N., James L. Abelson, Anthony P. King, Rebecca K. Sripada, Xin Wang, Laura M. Gaines, and Israel Liberzon. 2014. "Impaired Contextual Modulation of Memories in PTSD: An fMRI and Psychophysiological Study of Extinction Retention and Fear Renewal." *The Journal of Neuroscience* 34 (40): 13435. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4287-13.2014>.
- Garner, Matthew, Karin Mogg, and Brendan P. Bradley. 2006. "Orienting and Maintenance of Gaze to Facial Expressions in Social Anxiety." *Journal of Abnormal Psychology* 115 (4): 760–70. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.4.760>.
- Gilboa-Schechtman, Eva, Edna B. Foa, and Nader Amir. 1999. "Attentional Biases for Facial Expressions in Social Phobia: The Face-in-the-Crowd Paradigm." *Cognition and Emotion* 13 (3): 305–18. <https://doi.org/10.1080/026999399379294>.
- Godijn, Richard, and Jan Theeuwes. 2002. "Programming of Endogenous and Exogenous Saccades: Evidence for a Competitive Integration Model." *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 28 (5): 1039–54. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.28.5.1039>.
- Goetter, Elizabeth M., Eric Bui, Rebecca A. Ojserkis, Rebecca J. Zakarian, Rebecca Weintraub Brendel, and Naomi M. Simon. 2015. "A Systematic Review of Dropout From Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder Among Iraq and Afghanistan Combat Veterans." *Journal of Traumatic Stress* 28 (5): 401–9. <https://doi.org/10.1002/jts.22038>.
- Goodhew, Stephanie C., and Mark Edwards. 2022. "Both Negative and Positive Task-Irrelevant Stimuli Contract Attentional Breadth in Individuals with High Levels of Negative Affect." *Cognition & Emotion* 36 (2): 317–31. <https://doi.org/10.1080/02699931.2021.2009445>.
- Gori, Alessio, Eleonora Topino, and Alessandro Musetti. 2023. "The Relationship among Anxiety, Worry, Perceived Stress, Defense Mechanisms, and High Levels of Post-Traumatic Stress Symptoms: A Discriminant Analytic Approach." *Journal of Personalized Medicine* 13 (2). <https://doi.org/10.3390/JPM13020237>.
- Gottfried, Jay A., and Raymond J. Dolan. 2004. "Human Orbitofrontal Cortex Mediates Extinction Learning While Accessing Conditioned Representations of Value." *Nature Neuroscience* 7 (10): 1144–52. <https://doi.org/10.1038/nn1314>.
- Gradus, Jaimie L. 2013. "From the National Center for Post-Traumatic Stress Disorder, Department of Veterans Affairs," no. April 2003: 1–4. https://www.mentalhealth.va.gov/coe/cih-visn2/Documents/Provider_Education_Handouts/Epidemiology_of_PTSD_Version_3.pdf.
- Graf, Peter, and Daniel L. Schacter. 1985. "Implicit and Explicit Memory for New Associations in Normal and Amnesic Subjects." *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition* 11 (3): 501–18. <https://doi.org/10.1037//0278-7393.11.3.501>.
- Grafton, Ben, Colin MacLeod, Daniel Rudaizky, Emily A. Holmes, Elske Saleminck, Elaine Fox, and Lies Notebaert. 2017. "Confusing Procedures with Process When Appraising the Impact of Cognitive Bias Modification on Emotional Vulnerability." *British Journal of Psychiatry* 211 (5): 266–71. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.176123>.
- Grinker, Roy R., and John P. Spiegel. 2005. "Men under Stress." *Men under Stress.*, August. <https://doi.org/10.1037/10784-000>.
- Haan, Bianca de, Paul S. Morgan, and Chris Rorden. 2008. "Covert Orienting of Attention and Overt Eye Movements Activate Identical Brain Regions." *Brain Research* 1204: 102–11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.01.105>.

- Hakamata, Yuko, Shmuel Lissek, Yair Bar-Haim, Jennifer C. Britton, Nathan A. Fox, Ellen Leibenluft, Monique Ernst, and Daniel S. Pine. 2010. "Attention Bias Modification Treatment: A Meta-Analysis Toward the Establishment of Novel Treatment for Anxiety." *BPS* 68 (11): 982–90. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.07.021>.
- Hamblen, Jessica L., Sonya B. Norman, Jeffrey H. Sonis, Andrea J. Phelps, Jonathan I. Bisson, Vanessa D. Nunes, Odette Megnin-Viggars, David Forbes, David S. Riggs, and Paula P. Schnurr. 2019. "A Guide to Guidelines for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in Adults: An Update." *Psychotherapy (Chicago, Ill.)* 56 (3): 359–73. <https://doi.org/10.1037/PST0000231>.
- Hansen, Maj, Cherie Armour, Emily McGlinchey, Jana Ross, Sophie Lykkegaard Ravn, Tonny Elmoose Andersen, Nanna Lindekilde, Mette Elmoose, Sidsel Karsberg, and Eiko Fried. 2022. "Investigating the DSM–5 and the ICD-11 PTSD Symptoms Using Network Analysis Across Two Distinct Samples." *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. <https://doi.org/10.1037/tra0001281>.
- Hansen, Maj, Philip Hyland, Cherie Armour, Mark Shevlin, and Ask Elklit. 2015. "Less Is More? Assessing the Validity of the ICD-11 Model of PTSD across Multiple Trauma Samples." *European Journal of Psychotraumatology* 6 (October). <https://doi.org/10.3402/EJPT.V6.28766>.
- Hansen, Maj, Jana Ross, and Cherie Armour. 2017. "Evidence of the Dissociative PTSD Subtype: A Systematic Literature Review of Latent Class and Profile Analytic Studies of PTSD." *Journal of Affective Disorders* 213 (April): 59–69. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2017.02.004>.
- Hawk, Joshua D, and Ted Abel. 2017. "Role of Gene Transcription in Long-Term Memory Storage Epigenetic Mechanisms of Memory Storage View Project Mouse Models for the Study of Autism and Schizophrenia View Project." <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.00422-3>.
- Henderson, John M. 2003. "Human Gaze Control during Real-World Scene Perception." *Trends in Cognitive Sciences* 7 (11): 498–504. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.09.006>.
- Henik, Avishai, Robert Rafal, and Dell Rhodes. 1994. "Endogenously Generated and Visually Guided Saccades after Lesions of the Human Frontal Eye Fields." *Journal of Cognitive Neuroscience* 6 (4): 400–411. <https://doi.org/10.1162/jocn.1994.6.4.400>.
- Hermans, Dirk, Deb Vansteenwegen, and Paul Eelen. 1999. "Eye Movement Registration as a Continuous Index of Attention Deployment: Data from a Group of Spider Anxious Students." *Cognition and Emotion* 13 (4): 419–34. <https://doi.org/10.1080/026999399379249>.
- Hoge, Charles W., Sasha H. Grossman, Jennifer L. Auchterlonie, Lyndon A. Riviere, Charles S. Milliken, and Joshua E. Wilk. 2014. "PTSD Treatment for Soldiers After Combat Deployment: Low Utilization of Mental Health Care and Reasons for Dropout." *https://Doi.Org/10.1176/Appi.Ps.201300307* 65 (8): 997–1004. <https://doi.org/10.1176/APPI.PS.201300307>.
- Holdorff, Bernd. 2011. "The Fight for 'Traumatic Neurosis', 1889-1916: Hermann Oppenheim and His Opponents in Berlin." *History of Psychiatry* 22 (88 Pt 4): 465–76. <https://doi.org/10.1177/0957154X10390495>.
- Horowitz, Todd S., Elisabeth M. Fine, David E. Fencsik, Sergey Yurgenson, and Jeremy M. Wolfe. 2007. "Fixational Eye Movements Are Not an Index of Covert Attention." *Psychological Science* 18 (4): 356–63. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01903.x>.
- Hsee, Christopher K., Adelle X. Yang, and Liangyan Wang. 2010. "Idleness Aversion and the Need for Justifiable Busyness." *Psychological Science* 21 (7): 926–30. <https://doi.org/10.1177/0956797610374738>.
- Hughes, Katherine C., and Lisa M. Shin. 2011. "Functional Neuroimaging Studies of Post-Traumatic

- Stress Disorder." *Expert Review of Neurotherapeutics* 11 (2): 275–85. <https://doi.org/10.1586/ERN.10.198>.
- Huijgen, J., and S. Samson. 2015. "The Hippocampus: A Central Node in a Large-Scale Brain Network for Memory." *Revue Neurologique* 171 (3): 204–16. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.557>.
- Hyland, Philip, Thanos Karatzias, Mark Shevlin, Eoin McElroy, Menachem Ben-Ezra, Marylène Cloitre, and Chris R. Brewin. 2021. "Does Requiring Trauma Exposure Affect Rates of ICD-11 PTSD and Complex PTSD? Implications for DSM-5." *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice and Policy* 13 (2): 133–41. <https://doi.org/10.1037/TRA0000908>.
- Hyland, Philip, Mark Shevlin, Sinéad McNally, Jamie Murphy, Sinead McNally, Maj Hansen, and Ask Elklit. 2016. "Exploring Differences between the ICD-11 and DSM-5 Models of PTSD: Does It Matter Which Model Is Used? Survey Results of Irish Parents' Attitudes to Teaching Science, Technology, Engineering and Maths to Young Children View Project Mother's Infant Directed Speech in Face to Face Interaction with Typically Developing Infants and Infant Siblings of Children with ASD View Project Exploring Differences between the ICD-11 and DSM-5 Models of PTSD: Does It Matter Which Model Is Used?" *Article in Journal of Anxiety Disorders* 37: 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.11.002>.
- Iacoviello, Brian M., Gang Wu, Rany Abend, James W. Murrough, Adriana Feder, Eyal Fruchter, Yoav Levinstein, et al. 2014. "Attention Bias Variability and Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder." *Journal of Traumatic Stress* 27 (2): 232–39. <https://doi.org/10.1002/jts.21899>.
- Ikizer, Gözde, Ayse Nuray Karanci, Ervin Gul, and Ilknur Dilekler. 2021. "Post-Traumatic Stress, Growth, and Depreciation during the COVID-19 Pandemic: Evidence from Turkey." *European Journal of Psychotraumatology* 12 (1). <https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1872966>.
- Izquierdo, Ivan, Cristiane R.G. Furini, and Jociane C. Myskiw. 2016. "Fear Memory." *Physiological Reviews* 96 (2): 695–750. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2015>.
- Jarde, Alexander, Josep Maria Losilla, Jaume Vives, and Maria F. Rodrigo. 2013. "Q-Coh: A Tool to Screen the Methodological Quality of Cohort Studies in Systematic Reviews and Meta-Analyses." *International Journal of Clinical and Health Psychology* 13 (2): 138–46. [https://doi.org/10.1016/S1697-2600\(13\)70017-6](https://doi.org/10.1016/S1697-2600(13)70017-6).
- Jovanovic, Tanja, and Kerry J. Ressler. 2010. "How the Neurocircuitry and Genetics of Fear Inhibition May Inform Our Understanding of PTSD." *The American Journal of Psychiatry* 167 (6): 648–62. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2009.09071074>.
- Keding, Taylor J., and Ryan J. Herringa. 2014. "Abnormal Structure of Fear Circuitry in Pediatric Post-Traumatic Stress Disorder." *Neuropsychopharmacology* 2015 40:3 40 (3): 537–45. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.239>.
- Kessler, Ronald C., Sergio Aguilar-Gaxiola, Jordi Alonso, Corina Benjet, Evelyn J. Bromet, Graça Cardoso, Louisa Degenhardt, et al. 2017. "Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys." *European Journal of Psychotraumatology* 8 (October): 5. https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383/SUPPL_FILE/ZEPT_A_1353383_SM3527.PDF.
- Kielbinski, Michal, Joanna Bernacka, Katarzyna Zajda, Agnieszka Wawrzczak-Bargieła, Marzena Maćkowiak, Ryszard Przewlocki, and Wojciech Solecki. 2022. "Acute Stress Modulates Noradrenergic Signaling in the Ventral Tegmental Area-Amygdalar Circuit." *Journal of Neurochemistry* 00: 1–15. <https://doi.org/10.1111/JNC.15698>.
- Kilpatrick, Dean G., Heidi S. Resnick, Melissa E. Milanak, Mark W. Miller, Katherine M. Keyes, and Matthew J. Friedman. 2013. "National Estimates of Exposure to Traumatic Events and PTSD

- Prevalence Using DSM-IV and DSM-5 Criteria." *Journal of Traumatic Stress* 26 (5): 537. <https://doi.org/10.1002/JTS.21848>.
- Kimble, Matthew O., Kevin Fleming, Carole Bandy, Julia Kim, and Andrea Zambetti. 2010. "Eye Tracking and Visual Attention to Threatening Stimuli in Veterans of the Iraq War." *Journal of Anxiety Disorders* 24 (3): 293–99.
- Kitayama, Noriyuki, Viola Vaccarino, Michael Kutner, Paul Weiss, and J. Douglas Bremner. 2005. "Magnetic Resonance Imaging (MRI) Measurement of Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis." *Journal of Affective Disorders* 88 (1): 79–86. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2005.05.014>.
- Kleiner, Mario, David Brainard, Denis Pelli, Allen Ingling, Richard Murray, and Christopher Broussard. 2007. "What's New in Psychtoolbox-3." *Perception* 36 (14): 1.
- Knefel, Matthias, Ulrich S. Tran, and Brigitte Lueger-Schuster. 2016. "The Association of Posttraumatic Stress Disorder, Complex Posttraumatic Stress Disorder, and Borderline Personality Disorder from a Network Analytical Perspective." *Journal of Anxiety Disorders* 43 (October): 70–78. <https://doi.org/10.1016/J.JANXDIS.2016.09.002>.
- Koenen, K. C., A. Ratanatharathorn, L. Ng, K. A. McLaughlin, E. J. Bromet, D. J. Stein, E. G. Karam, et al. 2017. "Posttraumatic Stress Disorder in the World Mental Health Surveys." *Psychological Medicine*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000708>.
- Koster, E. H W, Bruno Verschuere, Geert Crombez, and Stefaan Van Damme. 2005. "Time-Course of Attention for Threatening Pictures in High and Low Trait Anxiety." *Behaviour Research and Therapy* 43 (8): 1087–98. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.08.004>.
- Koster, Ernst H.W., Geert Crombez, Bruno Verschuere, Stefaan Van Damme, and Jan Roelf Wiersema. 2006. "Components of Attentional Bias to Threat in High Trait Anxiety: Facilitated Engagement, Impaired Disengagement, and Attentional Avoidance." *Behaviour Research and Therapy* 44 (12): 1757–71. <https://doi.org/10.1016/J.BRAT.2005.12.011>.
- Kowler, Eileen. 2011. "Eye Movements: The Past 25years." *Vision Research* 51 (13): 1457–83. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.12.014>.
- Kowler, Eileen, Eric Anderson, Barbara Doshier, and Erik Blaser. 1995. "The Role of Attention in the Programming of Saccades." *Vision Research* 35 (13): 1897–1916. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)00279-U](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)00279-U).
- Kruijt, Anne-Wil Wil, Sam Parsons, and Elaine Fox. 2019. "A Meta-Analysis of Bias at Baseline in RCTs of Attention Bias Modification: No Evidence for Dot-Probe Bias towards Threat in Clinical Anxiety and PTSD." *Journal of Abnormal Psychology* 128 (6): 563–73. <https://doi.org/10.1037/abn0000406>.
- Kuckertz, Jennie M., Nader Amir, Joseph W. Boffa, Ciara K. Warren, Susan E.M. Rindt, Sonya Norman, Vasudha Ram, Lauretta Ziajko, Jennifer Webb-Murphy, and Robert McLay. 2014. "The Effectiveness of an Attention Bias Modification Program as an Adjunctive Treatment for Post-Traumatic Stress Disorder." *Behaviour Research and Therapy* 63 (December): 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.09.002>.
- Kustov, A. A., and D. L. Robinson. 1996. "Shared Neural Control of Attentional Shifts and Eye Movements." *Nature* 384 (6604): 74–77. <https://doi.org/10.1038/384074a0>.
- LaBar, Kevin S., and Roberto Cabeza. 2006. "Cognitive Neuroscience of Emotional Memory." *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn1825>.
- LaBar, Kevin S., J. Christopher Gatenby, John C. Gore, Joseph E. LeDoux, and Elizabeth A. Phelps. 1998.

- "Human Amygdala Activation during Conditioned Fear Acquisition and Extinction: A Mixed-Trial fMRI Study." *Neuron* 20 (5): 937–45. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80475-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80475-4).
- LaBar, Kevin S., and Elizabeth A. Phelps. 2005. "Reinstatement of Conditioned Fear in Humans Is Context Dependent and Impaired in Amnesia." *Behavioral Neuroscience* 119 (3): 677–86. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.3.677>.
- Lakshman, Maya, Lauren Murphy, Yara Mekawi, Sierra Carter, Maria Briscione, Bekh Bradley, Erin B. Tone, Seth D. Norrholm, Tanja Jovanovic, and Abigail Powers. 2020. "Attention Bias towards Threat in African American Children Exposed to Early Life Trauma." *Behavioural Brain Research* 383 (April). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112513>.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. 2008. "International Affective Picture System (IAPS): Affective Ratings of Pictures and Instruction Manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL," 2008.
- LANG, and P.J. 2005. "International Affective Picture System (IAPS) : Affective Ratings of Pictures and Instruction Manual." *Technical Report*. <https://ci.nii.ac.jp/naid/20001061266>.
- Lang, Simone, Alexander Kroll, Slawomira J. Lipinski, Michèle Wessa, Stephanie Ridder, Christoph Christmann, Lothar R. Schad, and Herta Flor. 2009. "Context Conditioning and Extinction in Humans: Differential Contribution of the Hippocampus, Amygdala and Prefrontal Cortex." *European Journal of Neuroscience* 29 (4): 823–32. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06624.x>.
- Lanius, Ruth A., Paul A. Frewen, Mischa Tursich, Rakesh Jetly, and Margaret C. McKinnon. 2015. "Restoring Large-Scale Brain Networks in PTSD and Related Disorders: A Proposal for Neuroscientifically-Informed Treatment Interventions." *Https://Doi.Org/10.3402/Ejpt.v6.27313* 6 (1): 1–12. <https://doi.org/10.3402/EJPT.V6.27313>.
- Larsen, Sadie E., C. J.Eubanks Fleming, and Patricia A. Resick. 2019. "Residual Symptoms Following Empirically Supported Treatment for PTSD." *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy* 11 (2): 207–15. <https://doi.org/10.1037/tra0000384>.
- Larsen, Sadie E., and Maria L. Pacella. 2016. "Comparing the Effect of DSM-Congruent Traumas vs. DSM-Incongruent Stressors on PTSD Symptoms: A Meta-Analytic Review." *Journal of Anxiety Disorders*. Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.01.001>.
- Larsen, Sadie E, Aimee Bellmore, Robyn L Gobin, Pamela Holens, Karen A Lawrence, and Maria L Pacella-labarbara. 2019. "An Initial Review of Residual Symptoms after Empirically Supported Trauma-Focused Cognitive Behavioral Psychological Treatment." *Journal of Anxiety Disorders* 63 (March 2018): 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2019.01.008>.
- Laubrock, Jochen, Reinhold Kliegl, Martin Rolfs, and Ralf Engbert. 2010. "When Do Microsaccades Follow Spatial Attention?" *Attention, Perception, and Psychophysics* 72 (3): 683–94. <https://doi.org/10.3758/APP.72.3.683>.
- Lazarov, Amit, Rany Abend, and Yair Bar-Haim. 2016. "Social Anxiety Is Related to Increased Dwell Time on Socially Threatening Faces." *Journal of Affective Disorders* 193 (March): 282–88. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2016.01.007>.
- Lazarov, Amit, Ziv Ben-Zion, Dana Shamai, Daniel S. Pine, and Yair Bar-Haim. 2018. "Free Viewing of Sad and Happy Faces in Depression: A Potential Target for Attention Bias Modification." *Journal of Affective Disorders* 238 (October): 94–100. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2018.05.047>.
- Lazarov, Amit, Daniel S. Pine, and Yair Bar-Haim. 2017. "Gaze-Contingent Music Reward Therapy for Social Anxiety Disorder: A Randomized Controlled Trial." *American Journal of Psychiatry* 174 (7):

- 649–56. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16080894>.
- Lazarov, Amit, Benjamin Suarez-Jimenez, Rany Abend, Reut Naim, Erel Shvil, Liat Helpman, Xi Zhu, et al. 2019. "Bias-Contingent Attention Bias Modification and Attention Control Training in Treatment of PTSD: A Randomized Control Trial." *Psychological Medicine* 49 (14): 2432–40. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003367>.
- Lazarov, Amit, Benjamin Suarez-Jimenez, Amanda Tamman, Louise Falzon, Xi Zhu, Donald E. Edmondson, and Yuval Neria. 2019. *Attention to Threat in Posttraumatic Stress Disorder as Indexed by Eye-Tracking Indices: A Systematic Review*. *Psychological Medicine*. Vol. 49. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002313>.
- Lazarov, Amit, Benjamin Suarez-Jimenez, Xi Zhu, Daniel S. Pine, Yair Bar-Haim, and Yuval Neria. 2021. "Attention Allocation in Posttraumatic Stress Disorder: An Eye-Tracking Study." *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000581>.
- Lecrubier, Y, E Weiller, T Hergueta, P Amorim, L I Bonora, J P Lépine, D Sheehan, et al. 1992. "M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric Interview French Version 5.0.0 Vie Entière DSM-IV."
- LeDoux, J. E. 1994. "Emotion, Memory and the Brain." *Scientific American*. Sci Am. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0694-50>.
- LeDoux, Joseph. 2007. "The Amygdala." *Current Biology* 17 (20). <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2007.08.005>.
- LeDoux, Joseph. 2012. "Rethinking the Emotional Brain." *Neuron*. Neuron. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.004>.
- Ledoux, Joseph E. 2000. "EMOTION CIRCUITS IN THE BRAIN." *Annu. Rev. Neurosci* 23: 155–84.
- Lee, Jeong Ha, and Jang Han Lee. 2012. "Attentional Bias to Violent Images in Survivors of Dating Violence." *Cognition and Emotion* 26 (6): 1124–33. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.638906>.
- Lee, 2014. "Attentional Bias towards Emotional Facial Expressions in Survivors of Dating Violence." *Cognition and Emotion* 28 (6): 1127–36. <https://doi.org/10.1080/02699931.2013.867834>.
- Leppla, Chris A., Laurel R. Keyes, Gordon Glober, Gillian A. Matthews, Kanha Batra, Maya Jay, Yu Feng, et al. 2022. "Thalamus Sends Information about Arousal but Not Valence to the Amygdala." *Psychopharmacology* 240 (3): 477–99. <https://doi.org/10.1007/S00213-022-06284-5/FIGURES/7>.
- Liberzon, Israel, and James L. Abelson. 2016. "Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder." *Neuron* 92 (1): 14–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.039>.
- Lindquist, Kristen A., Tor D. Wager, Hedy Kober, Eliza Bliss-Moreau, and Lisa Feldman Barrett. 2012. "The Brain Basis of Emotion: A Meta-Analytic Review." *Behavioral and Brain Sciences*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1017/S0140525X11000446>.
- Linetzky, Marian, Lee Pergamin-Hight, Daniel S Pine, and Yair Bar-Haim. 2015. "Quantitative Evaluation of the Clinical Efficacy of Attention Bias Modification Treatment for Anxiety Disorders." *Depression and Anxiety*. <https://doi.org/10.1002/da.22344>.
- Lipp, Ottmar V., and Nazanin Derakshan. 2005. "Attentional Bias to Pictures of Fear-Relevant Animals in a Dot Probe Task." *Emotion (Washington, D.C.)* 5 (3): 365–69. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.5.3.365>.
- Lissek, Shmuel, Alice S. Powers, Erin B. McClure, Elizabeth A. Phelps, Girma Woldehawariat, Christian Grillon, and Daniel S. Pine. 2005. "Classical Fear Conditioning in the Anxiety Disorders: A Meta-

- Analysis." *Behaviour Research and Therapy* 43 (11): 1391–1424. <https://doi.org/10.1016/J.BRAT.2004.10.007>.
- Liu, Howard, Maria V. Petukhova, Nancy A. Sampson, Sergio Aguilar-Gaxiola, Jordi Alonso, Laura Helena Andrade, Evelyn J. Bromet, et al. 2017. "Association of DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder With Traumatic Experience Type and History in the World Health Organization World Mental Health Surveys." *JAMA Psychiatry* 74 (3): 270–81. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2016.3783>.
- Louville, Patrice, and Muriel Salmona. 2013. "Traumatismes Psychiques : Conséquences Cliniques et Approche Neurobiologique." *Revue Santé Mentale*. Vol. n°176. <http://memoiretraumatique.org>.
- Macleod, Colin, Ben Grafton, and Lies Notebaert. 2019. "Anxiety-Linked Attentional Bias: Is It Reliable?" *Annual Review of Clinical Psychology*. Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095505>.
- MacLeod, Colin M. 1991. "Half a Century of Research on the Stroop Effect: An Integrative Review." *Psychological Bulletin* 109 (2): 163–203. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.109.2.163>.
- MacLeod, Colin, and Andrew Mathews. 1988. "Anxiety and the Allocation of Attention to Threat." *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A* 40 (4): 653–70. <https://doi.org/10.1080/14640748808402292>.
- MacLeod, Colin, Andrew Mathews, and Philip Tata. 1986. "Attentional Bias in Emotional Disorders." *Journal of Abnormal Psychology* 95 (1): 15–20. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.95.1.15>.
- MacLeod, Colin, Elizabeth Rutherford, Lyn Campbell, Greg Ebsworthy, and Lin Holker. 2002. "Selective Attention and Emotional Vulnerability: Assessing the Causal Basis of Their Association through the Experimental Manipulation of Attentional Bias." *Journal of Abnormal Psychology* 111 (1): 107–23. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.111.1.107>.
- Madan, Christopher R., Janine Bayer, Matthias Gamer, Tina B. Lonsdorf, and Tobias Sommer. 2018. "Visual Complexity and Affect: Ratings Reflect More than Meets the Eye." *Frontiers in Psychology* 8 (JAN). <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2017.02368>.
- Marmar, Charles R., William Schlenger, Clare Henn-Haase, Meng Qian, Emily Purchia, Meng Li, Nida Corry, et al. 2015. "Course of Posttraumatic Stress Disorder 40 Years After the Vietnam War: Findings From the National Vietnam Veterans Longitudinal Study." *JAMA Psychiatry* 72 (9): 875–81. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2015.0803>.
- Massar, Stijn A.A., Nisan M. Mol, J. Leon Kenemans, and Johanna M.P. Baas. 2011. "Attentional Bias in High- and Low-Anxious Individuals: Evidence for Threat-Induced Effects on Engagement and Disengagement." *Cognition and Emotion* 25 (5): 805–17. <https://doi.org/10.1080/02699931.2010.515065>.
- Mathews, Andrew, and Bundy Mackintosh. 1998. "A Cognitive Model of Selective Processing in Anxiety." *Cognitive Therapy and Research* 22 (6): 539–60. <https://doi.org/10.1023/A:1018738019346>.
- Matynia, Anna, Steven A. Kushner, and Alcino J. Silva. 2003. "Genetic Approaches to Molecular and Cellular Cognition: A Focus on LTP and Learning and Memory." <https://doi.org/10.1146/Annurev.Genet.36.062802.091007> 36 (November): 687–720. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.GENET.36.062802.091007>.
- McEwen, Bruce S. 2006. "Protective and Damaging Effects of Stress Mediators: Central Role of the Brain." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8 (4): 367. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/BMCEWEN>.
- McEwen, Bruce S. 2007. "Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the

- Brain." *Physiological Reviews* 87 (3): 873–904. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00041.2006>.
- McGarry, Laura M., and Adam G. Carter. 2016. "Inhibitory Gating of Basolateral Amygdala Inputs to the Prefrontal Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 36 (36): 9391–9406. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0874-16.2016>.
- McGaugh, James L., and Benno Roozendaal. 2002. "Role of Adrenal Stress Hormones in Forming Lasting Memories in the Brain." *Current Opinion in Neurobiology*. Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00306-9).
- McNally, Richard J. 2009. "Can We Fix PTSD in DSM-V?" *Depression and Anxiety* 26 (7): 597–600. <https://doi.org/10.1002/DA.20586>.
- McNally, Richard J. 2019. "Attentional Bias for Threat: Crisis or Opportunity?" *Clinical Psychology Review*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.005>.
- McNally, Richard J., Susan A. Clancy, and Heidi M. Barrett. 2004. "Forgetting Trauma?" *Memory and Emotion*, March. <https://doi.org/10.1093/ACPROF:OSO/9780195158564.003.0004>.
- McNaughton, Neil, and Philip J. Corr. 2004. "A Two-Dimensional Neuropsychology of Defense: Fear/Anxiety and Defensive Distance." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Neurosci Biobehav Rev. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.005>.
- Mekawi, Yara, Lauren Murphy, Adam Munoz, Maria Briscione, Erin B. Tone, Seth D. Norrholm, Tanja Jovanovic, Bekh Bradley, and Abigail Powers. 2020. "The Role of Negative Affect in the Association between Attention Bias to Threat and Posttraumatic Stress: An Eye-Tracking Study HHS Public Access." *Psychiatry Res* 284 (August 2019): 112674. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112674>.
- Melcher, David. 2007. "Predictive Remapping of Visual Features Precedes Saccadic Eye Movements." *Nature Neuroscience* 10 (7): 903–7. <https://doi.org/10.1038/nn1917>.
- Menon, Vinod. 2011. "Large-Scale Brain Networks and Psychopathology: A Unifying Triple Network Model." *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Current Trends. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>.
- Milad, Mohammed R., Scott P. Orr, Natasha B. Lasko, Yuchiao Chang, Scott L. Rauch, and Roger K. Pitman. 2008. "Presence and Acquired Origin of Reduced Recall for Fear Extinction in PTSD: Results of a Twin Study." *Journal of Psychiatric Research* 42 (7): 515–20. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2008.01.017>.
- Milad, Mohammed R., Roger K. Pitman, Cameron B. Ellis, Andrea L. Gold, Lisa M. Shin, Natasha B. Lasko, Mohamed A. Zeidan, Kathryn Handwerker, Scott P. Orr, and Scott L. Rauch. 2009. "Neurobiological Basis of Failure to Recall Extinction Memory in Posttraumatic Stress Disorder." *Biological Psychiatry* 66 (12): 1075. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2009.06.026>.
- Milad, Mohammed R., Christopher I. Wright, Scott P. Orr, Roger K. Pitman, Gregory J. Quirk, and Scott L. Rauch. 2007. "Recall of Fear Extinction in Humans Activates the Ventromedial Prefrontal Cortex and Hippocampus in Concert." *Biological Psychiatry* 62 (5): 446–54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.011>.
- Miyake, Akira, Naomi P. Friedman, Michael J. Emerson, Alexander H. Witzki, Amy Howerter, and Tor D. Wager. 2000. "The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex 'Frontal Lobe' Tasks: A Latent Variable Analysis." *Cognitive Psychology* 41 (1): 49–100. <https://doi.org/10.1006/COGP.1999.0734>.
- Mogg, Karin, and Brendan P. Bradley. 1998. "A Cognitive-Motivational Analysis of Anxiety." *Behaviour*

- Research and Therapy* 36 (9): 809–48. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(98\)00063-1](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00063-1).
- Mogg, Karin. 2016. "Anxiety and Attention to Threat: Cognitive Mechanisms and Treatment with Attention Bias Modification." *Behaviour Research and Therapy* 87 (December): 76–108. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.08.001>.
- Mogg, Karin, Brendan P. Bradley, Jo De Bono, and Michelle Painter. 1997. "Time Course of Attentional Bias for Threat Information in Non-Clinical Anxiety." *Behaviour Research and Therapy* 35 (4): 297–303. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(96\)00109-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(96)00109-X).
- Mogg, Karin, Brendan P. Bradley, Felicity Miles, and Rachel Dixon. 2004. "Time Course of Attentional Bias for Threat Scenes: Testing the Vigilance-Avoidance Hypothesis." *Cognition and Emotion* 18 (5): 689–700. <https://doi.org/10.1080/02699930341000158>.
- Mogg, Karin, and Brendan P. Bradley. 2018. "Anxiety and Threat-Related Attention: Cognitive-Motivational Framework and Treatment." *Trends in Cognitive Sciences* 22 (3): 225–40. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.01.001>.
- Mogg, Karin, Matthew Garner, and Brendan P. Bradley. 2007. "Anxiety and Orienting of Gaze to Angry and Fearful Faces." *Biological Psychology* 76 (3): 163–69. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.07.005>.
- Mogg, Karin, Neil Millar, and Brendan P. Bradley. 2000. "Biases in Eye Movements to Threatening Facial Expressions in Generalized Anxiety Disorder and Depressive Disorder." *Journal of Abnormal Psychology* 109 (4): 695–704. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.4.695>.
- Mogg, Karin, Allison M. Waters, and Brendan P. Bradley. 2017. "Attention Bias Modification (ABM): Review of Effects of Multisession ABM Training on Anxiety and Threat-Related Attention in High-Anxious Individuals." *CLINICAL PSYCHOLOGICAL SCIENCE* 5 (4): 698–717. <https://doi.org/10.1177/2167702617696359>.
- Moisan, Marie-Pierre, and Michel Le Moal. 2012. "Le Stress Dans Tous Ses États." *Médecine/Sciences* 28 (6–7): 612–17. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286014>.
- Morey, Rajendra A., Courtney C. Haswell, Stephen R. Hooper, and Michael D. De Bellis. 2016. "Amygdala, Hippocampus, and Ventral Medial Prefrontal Cortex Volumes Differ in Maltreated Youth with and without Chronic Posttraumatic Stress Disorder." *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 41 (3): 791–801. <https://doi.org/10.1038/NPP.2015.205>.
- Mueller, Susanne G., Peter Ng, Thomas Neylan, Scott Mackin, Owen Wolkowitz, Synthia Mellon, Xiaodan Yan, et al. 2015. "Evidence for Disrupted Gray Matter Structural Connectivity in Posttraumatic Stress Disorder." *Psychiatry Research - Neuroimaging* 234 (2): 194–201. <https://doi.org/10.1016/J.PSCYCHRESNS.2015.09.006>.
- Mulckhuysse, Manon. 2018. "The Influence of Emotional Stimuli on the Oculomotor System: A Review of the Literature." *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience* 18 (3): 411–25. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-0590-8>.
- Muller, Hermann J, and Patrick M A Rabbitt. 1989. "Reflexive and Voluntary Orienting of Visual Attention: Time Course of Activation and Resistance to Interruption." *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 15 (2): 315–30.
- Myers, Charles S. 1940. "Shell Shock in France 1914–1918." *Brain* 63 (3): 292–292. https://books.google.com/books/about/Shell_Shock_in_France_1914_1918.html?hl=fr&id=DXh3W72jW5IC.

- Naim, Reut, Rany Abend, Ilan Wald, Sharon Eldar, Ofir Levi, Eyal Fruchter, Karen Ginat, et al. 2015. "Threat-Related Attention Bias Variability and Posttraumatic Stress." *American Journal of Psychiatry* 172 (12): 1242–50. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2015.14121579/ASSET/IMAGES/LARGE/APPI.AJP.2015.14121579F5.JPEG>.
- Najavits, Lisa M. 2015. "The Problem of Dropout from 'Gold Standard' PTSD Therapies." *F1000Prime Reports* 7 (April). <https://doi.org/10.12703/P7-43>.
- Namaky, Nauder, Miranda L. Beltzer, Alexandra J. Werntz, Ann E. Lambert, Derek M. Isaacowitz, and Bethany A. Teachman. 2017. "Moderators of Age Effects on Attention Bias toward Threat and Its Association with Anxiety." *Journal of Affective Disorders* 216 (May 2016): 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.048>.
- Nasreddine, Ziad S., Natalie A. Phillips, Valérie Bédirian, Simon Charbonneau, Victor Whitehead, Isabelle Collin, Jeffrey L. Cummings, and Howard Chertkow. 2005. "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment." *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4): 695–99. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Nelson, Andrea L., Christine Purdon, Leanne Quigley, Jonathan Carriere, and Daniel Smilek. 2015. "Distinguishing the Roles of Trait and State Anxiety on the Nature of Anxiety-Related Attentional Biases to Threat Using a Free Viewing Eye Movement Paradigm." *Cognition and Emotion* 29 (3): 504–26. <https://doi.org/10.1080/02699931.2014.922460>.
- Niles, Andrea N., Joshua D. Woolley, Paige Tripp, Ana Pesquita, Sophia Vinogradov, Thomas C. Neylan, and Aoife O'Donovan. 2020. "Randomized Controlled Trial Testing Mobile-Based Attention-Bias Modification for Posttraumatic Stress Using Personalized Word Stimuli." *Clinical Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science* 8 (4): 756. <https://doi.org/10.1177/2167702620902119>.
- North, Carol S., and Betty Pfefferbaum. 2013. "Mental Health Response to Community Disasters: A Systematic Review." *JAMA* 310 (5): 507–18. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.107799>.
- Nummenmaa, Lauri, Jukka Hyönä, and Manuel G. Calvo. 2006. "Eye Movement Assessment of Selective Attentional Capture by Emotional Pictures." *Emotion* 6 (2): 257–68. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.6.2.257>.
- Nuthmann, Antje, and Ellen Matthias. 2014. "Time Course of Pseudoneglect in Scene Viewing." *Cortex* 52 (1): 113–19. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.11.007>.
- O'Donnell, Meaghan L., Nathan Alkemade, Angela Nickerson, Mark Creamer, Alexander C. McFarlane, Derrick Silove, Richard A. Bryant, and David Forbes. 2014. "Impact of the Diagnostic Changes to Post-Traumatic Stress Disorder for DSM-5 and the Proposed Changes to ICD-11." *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 205 (3): 230–35. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.113.135285>.
- Öhman, Arne. 2002. "Automaticity and the Amygdala: Nonconscious Responses to Emotional Faces." *Current Directions in Psychological Science* 11 (2): 62–66. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00169>.
- Öhman, Arne. 2005. "The Role of the Amygdala in Human Fear: Automatic Detection of Threat." *Psychoneuroendocrinology* 30 (10): 953–58. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2005.03.019>.
- Öhman, Arne, Daniel Lundqvist, and Francisco Esteves. 2001. "The Face in the Crowd Revisited: A Threat Advantage with Schematic Stimuli." *Journal of Personality and Social Psychology* 80 (3): 381–96. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.80.3.381>.

- Öhman, Arne, and Susan Mineka. 2001. "Fears, Phobias, and Preparedness: Toward an Evolved Module of Fear and Fear Learning." *Psychological Review* 108 (3): 483–522. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.3.483>.
- Oldfield, R. C. 1971. "The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory." *Neuropsychologia* 9: 97–113.
- OMS. 2022. "CIM-11 Pour Les Statistiques de Mortalité et de Morbidité." 2022. <https://icd.who.int/browse11/l-m/fr#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F2070699808>.
- Orquin, Jacob L., and Kenneth Holmqvist. 2018. "Threats to the Validity of Eye-Movement Research in Psychology." *Behavior Research Methods* 50 (4): 1645–56. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0998-z>.
- Orquin, Jacob L., and Simone Mueller Loose. 2013. "Attention and Choice: A Review on Eye Movements in Decision Making." *Acta Psychologica* 144 (1): 190–206. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.06.003>.
- Orr, Scott P., Linda J. Metzger, Natasha B. Lasko, Michael L. Macklin, Tuvia Peri, and Roger K. Pitman. 2000. "De Novo Conditioning in Trauma-Exposed Individuals with and without Posttraumatic Stress Disorder." *Journal of Abnormal Psychology* 109 (2): 290–98. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.2.290>.
- Patel, Ronak, R. Nathan Spreng, Lisa M. Shin, and Todd A. Girard. 2012. "Neurocircuitry Models of Posttraumatic Stress Disorder and beyond: A Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. *Neurosci Biobehav Rev*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.06.003>.
- Petersen, Steven E, and Michael I Posner. 2012. "The Attention System of the Human Brain: 20 Years After." <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>.
- Petrova, Kalina, Dirk Wentura, and Christina Bermeitinger. 2013. "What Happens during the Stimulus Onset Asynchrony in the Dot-Probe Task? Exploring the Role of Eye Movements in the Assessment of Attentional Biases." *PLoS ONE* 8 (10): 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076335>.
- Pflugshaupt, Tobias, Urs P. Mosimann, Roman Von Wartburg, Wolfgang Schmitt, Thomas Nyffeler, and René M. Müri. 2005. "Hypervigilance–Avoidance Pattern in Spider Phobia." *Journal of Anxiety Disorders* 19 (1): 105–16. <https://doi.org/10.1016/J.JANXDIS.2003.12.002>.
- Phelps, Elizabeth A., Mauricio R. Delgado, Katherine I. Nearing, and Joseph E. LeDoux. 2004. "Extinction Learning in Humans: Role of the Amygdala and VmPFC." *Neuron* 43 (6): 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042>.
- Phelps, Elizabeth A., and Joseph E. LeDoux. 2005. "Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior." *Neuron* 48 (2): 175–87. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2005.09.025>.
- Phelps, Elizabeth A., Sam Ling, and Marisa Carrasco. 2006. "Emotion Facilitates Perception and Potentiates the Perceptual Benefits of Attention." *Psychological Science* 17 (4): 292. <https://doi.org/10.1111/J.1467-9280.2006.01701.X>.
- Pietrzak, Robert H., Risë B. Goldstein, Steven M. Southwick, and Bridget F. Grant. 2011. "Prevalence and Axis I Comorbidity of Full and Partial Posttraumatic Stress Disorder in the United States: Results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions." *Journal of Anxiety Disorders* 25 (3): 456–65. <https://doi.org/10.1016/J.JANXDIS.2010.11.010>.

- Pine, Daniel S., Karin Mogg, Brendan P. Bradley, Lee Anne Montgomery, Christopher S. Monk, Erin McClure, Amanda E. Guyer, Monique Ernst, Dennis S. Charney, and Joan Kaufman. 2005. "Attention Bias to Threat in Maltreated Children: Implications for Vulnerability to Stress-Related Psychopathology." *American Journal of Psychiatry* 162 (2): 291–96. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.291>.
- Poletti, Martina, and Michele Rucci. 2016. "A Compact Field Guide to the Study of Microsaccades: Challenges and Functions." *Vision Research* 118: 83–97. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2015.01.018>.
- Pool, Eva, Tobias Brosch, Sylvain Delplanque, and David Sander. 2016. "Attentional Bias for Positive Emotional Stimuli: A Meta-Analytic Investigation." *Psychological Bulletin* 142 (1): 79–106. <https://doi.org/10.1037/BUL0000026>.
- Posner, M. I., and S. E. Petersen. 1990. "The Attention System of the Human Brain." *Annual Review of Neuroscience*. Annu Rev Neurosci. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>.
- Posner, Michael I. 1980. "Orienting of Attention." *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 32 (1): 3–25. <https://doi.org/10.1080/00335558008248231>.
- Posner, Michael I., Charles R. Snyder, and Brian J. Davidson. 1980. "Attention and the Detection of Signals." *Journal of Experimental Psychology: General* 109 (2): 160–74. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.109.2.160>.
- Posner, Michael I. n.d. "Measuring Alertness." <https://doi.org/10.1196/annals.1417.011>.
- Pourtois, Gilles, Antonio Schettino, and Patrik Vuilleumier. 2013. "Brain Mechanisms for Emotional Influences on Perception and Attention: What Is Magic and What Is Not." *Biological Psychology* 92 (3): 492–512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.02.007>.
- Powers, Abigail, Negar Fani, Lauren Murphy, Maria Briscione, Bekh Bradley, Erin B. Tone, Seth D. Norrholm, and Tanja Jovanovic. 2019. "Attention Bias toward Threatening Faces in Women with PTSD: Eye Tracking Correlates by Symptom Cluster." *European Journal of Psychotraumatology* 10 (1): 1568133. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1568133>.
- Powers, Mark B., Jacqueline M. Halpern, Michael P. Ferenschak, Seth J. Gillihan, and Edna B. Foa. 2010. "A Meta-Analytic Review of Prolonged Exposure for Posttraumatic Stress Disorder." *Clinical Psychology Review*. Clin Psychol Rev. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.04.007>.
- Quigley, Leanne, Andrea L. Nelson, Jonathan Carriere, Daniel Smilek, and Christine Purdon. 2012. "The Effects of Trait and State Anxiety on Attention to Emotional Images: An Eye-Tracking Study." *Cognition and Emotion* 26 (8): 1390–1411. <https://doi.org/10.1080/02699931.2012.662892>.
- Quirk, Gregory J., and Devin Mueller. 2008. "Neural Mechanisms of Extinction Learning and Retrieval." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33 (1): 56–72. <https://doi.org/10.1038/SJ.NPP.1301555>.
- Rayner, Keith. 2009. "Eye Movements and Attention in Reading, Scene Perception, and Visual Search." *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 62 (8): 1457–1506. <https://doi.org/10.1080/17470210902816461>.
- Richards, Helen J., Valerie Benson, Nick Donnelly, and Julie A. Hadwin. 2014. "Exploring the Function of Selective Attention and Hypervigilance for Threat in Anxiety." *Clinical Psychology Review* 34 (1): 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.10.006>.
- Rolfs, Martin, Donatas Jonikaitis, Heiner Deubel, and Patrick Cavanagh. 2011. "Predictive Remapping of Attention across Eye Movements." *Nature Neuroscience* 14 (2): 252–58.

<https://doi.org/10.1038/nn.2711>.

- Rytwinski, Nina K., Michael D. Scur, Norah C. Feeny, and Eric A. Youngstrom. 2013. "The Co-Occurrence of Major Depressive Disorder among Individuals with Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis." *Journal of Traumatic Stress* 26 (3): 299–309. <https://doi.org/10.1002/JTS.21814>.
- Salemink, Elske, Marcel A. van den Hout, and Merel Kindt. 2007. "Selective Attention and Threat: Quick Orienting versus Slow Disengagement and Two Versions of the Dot Probe Task." *Behaviour Research and Therapy* 45 (3): 607–15. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.04.004>.
- Salzman, C Daniel, and Stefano Fusi. 2010. "Emotion, Cognition, and Mental State Representation in Amygdala and Prefrontal Cortex." *Annu. Rev. Neurosci* 33: 173–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135256>.
- Sandi, Carmen, and Gal Richter-Levin. 2009. "From High Anxiety Trait to Depression: A Neurocognitive Hypothesis." *Trends in Neurosciences* 32 (6): 312–20. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.02.004>.
- Santos, Cristina Mamédio Da Costa, Cibele Andrucio De Mattos Pimenta, and Moacyr Roberto Cuce Nobre. 2007. "A Estratégia PICO Para a Construção Da Pergunta de Pesquisa e Busca de Evidências." *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. Associação Médica Brasileira. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.
- Sarapas, Casey, Anna Weinberg, Scott A. Langenecker, and Stewart A. Shankman. 2017. "Relationships among Attention Networks and Physiological Responding to Threat." *Brain and Cognition* 111 (February): 63–72. <https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2016.09.012>.
- Scalabrini, Andrea, Marco Cavicchioli, Andrea Fossati, and Cesare Maffei. 2017. "The Extent of Dissociation in Borderline Personality Disorder: A Meta-Analytic Review." *Journal of Trauma and Dissociation* 18 (4): 522–43. <https://doi.org/10.1080/15299732.2016.1240738>.
- Schmukle, Stefan C. 2005. "Unreliability of the Dot Probe Task." *European Journal of Personality* 19 (7): 595–605. <https://doi.org/10.1002/per.554>.
- Schnurr, Paula P., and Carole A. Lunney. 2019. "Residual Symptoms Following Prolonged Exposure and Present-Centered Therapy for PTSD in Female Veterans and Soldiers." *Depression and Anxiety* 36 (2): 162–69. <https://doi.org/10.1002/da.22871>.
- Schofield, Casey A., Ashley L. Johnson, Albrecht W. Inhoff, and Meredith E. Coles. 2012. "Social Anxiety and Difficulty Disengaging Threat: Evidence from Eye-Tracking." *Cognition and Emotion* 26 (2): 300–311. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.602050>.
- Schoorl, Maartje, Peter Putman, and Willem Van Der Does. 2013. "Attentional Bias Modification in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Trial." *Psychotherapy and Psychosomatics* 82 (2): 99–105. <https://doi.org/10.1159/000341920>.
- Schottenbauer, Michele A., Carol R. Glass, Diane B. Arnkoff, Vanessa Tendick, and Sheila Hafter Gray. 2008. "Nonresponse and Dropout Rates in Outcome Studies on PTSD: Review and Methodological Considerations." *Psychiatry*. <https://doi.org/10.1521/psyc.2008.71.2.134>.
- Schupp, Harald T., Markus Junghöfer, Arne Öhman, Almut I. Weike, Jessica Stockburger, and Alfons O. Hamm. 2004. "The Facilitated Processing of Threatening Faces: An ERP Analysis." *Emotion* 4 (2): 189–200. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.4.2.189>.
- Scoville, W. B., and B. Milner. 2000. "Loss of Recent Memory after Bilateral Hippocampal Lesions. 1957." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 12 (1): 103–13. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.1.103>.
- Segal, Adva, Daniel S Pine, and Yair Bar-Haim. 2022. "Personalized Attention Control Therapy for PTSD:

- Effectiveness and Moderators of Outcome in a Randomized Controlled Trial.” *Psychological Medicine* 52 (12): 2365–75. <https://doi.org/10.1017/S0033291720004304>.
- Selye, Hans. 1976. “The Stress of Life,” 515.
- Shamai-Leshem, Dana, Amit Lazarov, Daniel S. Pine, and Yair Bar-Haim. 2021. “A Randomized Controlled Trial of Gaze-Contingent Music Reward Therapy for Major Depressive Disorder” 38 (2): 134–45. <https://doi.org/10.1002/DA.23089>.
- Shatan, C F. 1974. “Through the Membrane of Reality: ‘Impacted Grief’ and Perceptual Dissonance in Vietnam Combat Veterans.” *Psychiatric Opinion* 11 (6): 6–15. <https://psycnet.apa.org/record/1975-23351-001>.
- Sipos, Maurice L., Yair Bar-Haim, Rany Abend, Amy B. Adler, and Paul D. Bliese. 2014. “Postdeployment Threat-Related Attention Bias Interacts with Combat Exposure to Account for PTSD and Anxiety Symptoms in Soldiers.” *Depression and Anxiety* 31 (2): 124–29. <https://doi.org/10.1002/da.22157>.
- Spielberger, Charles D. 2010. “State-Trait Anxiety Inventory.” In *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0943>.
- Spielberger, Charles Donald, Marilou Bruchon-Schweitzer, and I Paulhan. 1993. *Inventaire d’anxiété État-Trait Forme Y (STAI-Y) : [Manuel]*. Paris: Les éditions du centre de psychologie appliquée.
- Spinhoven, Philip, Brenda W. Penninx, Albert M. van Hemert, Mark de Rooij, and Bernet M. Elzinga. 2014. “Comorbidity of PTSD in Anxiety and Depressive Disorders: Prevalence and Shared Risk Factors.” *Child Abuse & Neglect* 38 (8): 1320–30. <https://doi.org/10.1016/J.CHIABU.2014.01.017>.
- Staugaard, S. R. 2009. “Reliability of Two Versions of the Dot-Probe Task Using Photographic Faces.” *Psychology Science*.
- Stein, Dan J., Katie A. McLaughlin, Karestan C. Koenen, Lukoye Atwoli, Matthew J. Friedman, Eric D. Hill, Andreas Maercker, et al. 2014. “DSM-5 and ICD-11 Definitions of Posttraumatic Stress Disorder: Investigating ‘Narrow’ and ‘Broad’ Approaches.” *Depression and Anxiety* 31 (6): 494–505. <https://doi.org/10.1002/da.22279>.
- Stevens, Stephan, Fred Rist, and Alexander L. Gerlach. 2011. “Eye Movement Assessment in Individuals with Social Phobia: Differential Usefulness for Varying Presentation Times?” *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 42 (2): 219–24. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2010.11.001>.
- Stewart, Lesley A., Mike Clarke, Maroeska Rovers, Richard D. Riley, Mark Simmonds, Gavin Stewart, and Jayne F. Tierney. 2015. “Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data: The PRISMA-IPD Statement.” *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3656>.
- Stroop, J. R. 1935. “Studies of Interference in Serial Verbal Reactions.” *Journal of Experimental Psychology* 18 (6): 643–62. <https://doi.org/10.1037/h0054651>.
- Suslow, Thomas, Anja Hußlack, Anette Kersting, and Charlott Maria Bodenschatz. 2020. “Attentional Biases to Emotional Information in Clinical Depression: A Systematic and Meta-Analytic Review of Eye Tracking Findings.” *Journal of Affective Disorders* 274 (May): 632–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.140>.
- Takahashi, Susumu. 2018. “The Hippocampal Ensemble Code for Spatial Navigation and Episodic Memory.” In *Advances in Neurobiology*, 21:49–70. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94593-4_3.
- Tedeschi, Richard G., and Lawrence G. Calhoun. 1996. “The Posttraumatic Growth Inventory: Measuring the Positive Legacy of Trauma.” *Journal of Traumatic Stress* 9 (3): 455–71.

<https://doi.org/10.1007/bf02103658>.

- Tedeschi, Richard G. 2009. "TARGET ARTICLE: 'Posttraumatic Growth: Conceptual Foundations and Empirical Evidence.'" *https://doi.org/10.1207/S15327965pli1501_01* 15 (1): 1–18. https://doi.org/10.1207/S15327965PLI1501_01.
- Tedeschi, Richard G., Lawrence G. Calhoun, and Jessica M. Groleau. 2015. "Clinical Applications of Posttraumatic Growth." In *Positive Psychology in Practice: Promoting Human Flourishing in Work, Health, Education, and Everyday Life: Second Edition*, 503–18. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118996874.ch30>.
- Theeuwes, Jan. 1994. "Endogenous and Exogenous Control of Visual Selection." *Perception* 23 (4): 429–40. <https://doi.org/10.1068/p230429>.
- Thomas, Charmaine L., Lauren D. Goegan, Kristin R. Newman, Jody E. Arndt, and Christopher R. Sears. 2013. "Attention to Threat Images in Individuals with Clinical and Subthreshold Symptoms of Post-Traumatic Stress Disorder." *Journal of Anxiety Disorders* 27 (5): 447–55. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.05.005>.
- VanElzakker, Michael B., M. Kathryn Dahlgren, F. Caroline Davis, Stacey Dubois, and Lisa M. Shin. 2014. "From Pavlov to PTSD: The Extinction of Conditioned Fear in Rodents, Humans, and Anxiety Disorders." *Neurobiology of Learning and Memory*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.014>.
- Vasterling, Jennifer J., Lisa M. Duke, Kevin Brailey, Joseph I. Constans, Albert N. Allain, and Patricia B. Sutker. 2002. "Attention, Learning, and Memory Performances and Intellectual Resources in Vietnam Veterans: PTSD and No Disorder Comparisons." *Neuropsychology* 16 (1): 5–14. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.16.1.5>.
- Veerapa, Emilie, Pierre Grandgenevre, Mohamed El Fayoumi, Benjamin Vinnac, Océanne Haelewyn, Sébastien Szafrarczyk, Guillaume Vaiva, and Fabien D'Hondt. 2020. "Attentional Bias towards Negative Stimuli in Healthy Individuals and the Effects of Trait Anxiety." *Scientific Reports* 10 (1): 11826. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68490-5>.
- Veerapa, Emilie, Pierre Grandgenevre, Guillaume Vaiva, Stéphane Duhem, Mohamed El Fayoumi, Benjamin Vinnac, Sébastien Szafrarczyk, Marielle Wathélet, Thomas Fovet, and Fabien D'Hondt. 2022. "Attentional Bias toward Negative Stimuli in PTSD: An Eye-Tracking Study." *Psychological Medicine*, October, 1–9. <https://doi.org/10.1017/s0033291722003063>.
- Venkataraman, Archana, and Brian George Dias. 2023. "Expanding the Canon: An Inclusive Neurobiology of Thalamic and Subthalamic Fear Circuits." *Neuropharmacology* 226 (March). <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2022.109380>.
- Vossel, Simone, Joy J. Geng, and Gereon R. Fink. 2014. "Dorsal and Ventral Attention Systems: Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles." *The Neuroscientist* 20 (2): 150. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>.
- Vuilleumier, Patrik. 2015. "Affective and Motivational Control of Vision." *Current Opinion in Neurology* 28 (1): 29–35. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000159>.
- Vuilleumier, Patrik, Jorge L. Armony, Jon Driver, and Raymond J. Dolan. 2001. "Effects of Attention and Emotion on Face Processing in the Human Brain: An Event-Related fMRI Study." *Neuron* 30 (3): 829–41. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00328-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00328-2).
- Vuilleumier, Patrik, and Yang Ming Huang. 2009. "Emotional Attention." *https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01626.X* 18 (3): 148–52. <https://doi.org/10.1111/J.1467-8721.2009.01626.X>.

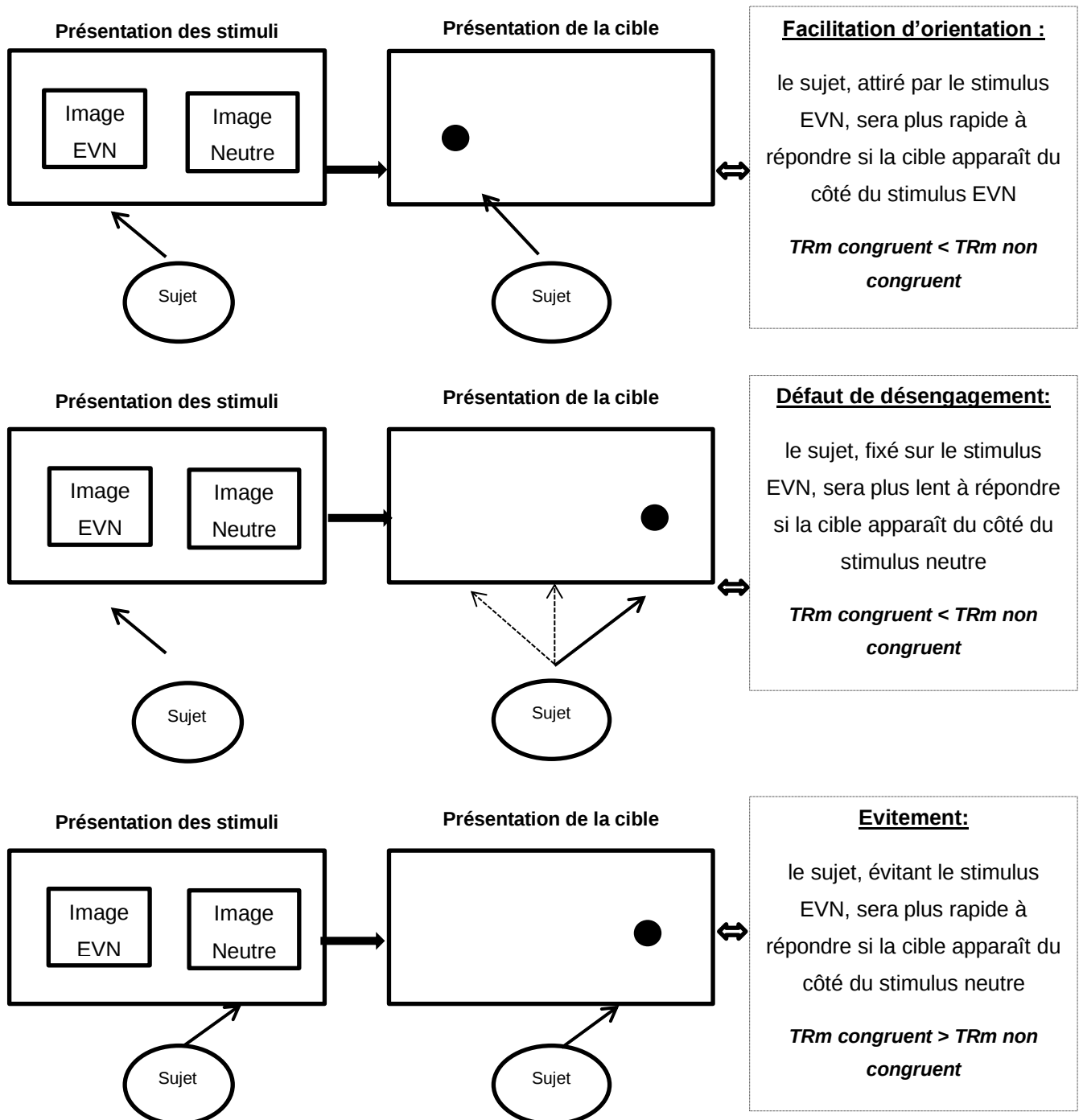
- Waechter, Stephanie, Andrea L. Nelson, Caitlin Wright, Ashley Hyatt, and Jonathan Oakman. 2014. "Measuring Attentional Bias to Threat: Reliability of Dot Probe and Eye Movement Indices." *Cognitive Therapy and Research* 38 (3): 313–33. <https://doi.org/10.1007/S10608-013-9588-2>.
- Waechter, Stephanie, and Jennifer A. Stolz. 2015. "Trait Anxiety, State Anxiety, and Attentional Bias to Threat: Assessing the Psychometric Properties of Response Time Measures." *Cognitive Therapy and Research* 39 (4): 441–58. <https://doi.org/10.1007/S10608-015-9670-Z/METRICS>.
- Wathelet, Marielle, Fabien D'Hondt, Eric Bui, Guillaume Vaiva, and Thomas Fovet. 2021. "Posttraumatic Stress Disorder in Time of COVID-19: Trauma or Not Trauma, Is That the Question?" *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1111/acps.13336>.
- Wathelet, Marielle, Thomas Fovet, Amélie Jousset, Stéphane Duhem, Enguerrand Habran, Mathilde Horn, Christophe Debien, et al. 2021. "Prevalence of and Factors Associated with Post-Traumatic Stress Disorder among French University Students 1 Month after the COVID-19 Lockdown." *Translational Psychiatry* 11 (1). <https://doi.org/10.1038/S41398-021-01438-Z>.
- Watson, John B., and Rosalie Rayner. 1920. "Conditioned Emotional Reactions." *The American Psychologist* 55 (3): 313–17. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.55.3.313>.
- Weathers F, Litz B, Huska J, Keane T. 1994. "PTSD Checklist—Military Version." <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2F05198-000>.
- Weathers, Frank W., Michelle J. Bovin, Daniel J. Lee, Denise M. Sloan, Paula P. Schnurr, Danny G. Kaloupek, Terence M. Keane, and Brian P. Marx. 2018. "The Clinician-Administered Ptsd Scale for DSM-5 (CAPS-5): Development and Initial Psychometric Evaluation in Military Veterans." *Psychological Assessment* 30 (3): 383–95. <https://doi.org/10.1037/pas0000486>.
- Weathers, Frank W., Brett T. Litz, Debra S. Herman, Jennifer a. Huska, and Terence M. Keane. 1993. "The PTSD Checklist (PCL): Reliability, Validity, and Diagnostic Utility." *Paper Presented at the Annual Meeting of International Society for Traumatic Stress Studies, San Antonio, TX, October, 1993*. 2: 90–92. https://www.researchgate.net/profile/Frank-Weathers/publication/291448760_The_PTSD_Checklist_PCL_Reliability_validity_and_diagnostic_utility/links/57c7121208ae9d64047e9569/The-PTSD-Checklist-PCL-Reliability-validity-and-diagnostic-utility.
- Weathers, Frank W, and Terence M Keane. 2007. "The Criterion a Problem Revisited: Controversies and Challenges in Defining and Measuring Psychological Trauma." *Journal of Traumatic Stress*. <https://doi.org/10.1002/jts.20210>.
- Weathers, FW, BT Litz, D Herman, J Huska, T Keane - Boston, MA: National Center for, and undefined 1994. n.d. "The PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C)."
- Weierich, Mariann R., Teresa A. Treat, and Andrew Hollingworth. 2008. "Theories and Measurement of Visual Attentional Processing in Anxiety." *Cognition and Emotion* 22 (6): 985–1018. <https://doi.org/10.1080/02699930701597601>.
- Weingarten & Timothy, Carol P, and J J Strauman. 2015. "Neuroimaging for Psychotherapy Research: Current Trends." *Psychotherapy Research* 25 (2): 185–213. <https://doi.org/10.1080/10503307.2014.883088>.
- Wermes, Richard, Tania M. Lincoln, and Sylvia Helbig-Lang. 2017. "How Well Can We Measure Visual Attention? Psychometric Properties of Manual Response Times and First Fixation Latencies in a Visual Search Paradigm." *Cognitive Therapy and Research* 41 (4): 588–99. <https://doi.org/10.1007/S10608-016-9830-9/TABLES/3>.
- Whalen, Paul J., Scott L. Rauch, Nancy L. Etcoff, Sean C. McInerney, B. Lee Michael, and Michael A.

- Jenike. 1998. "Masked Presentations of Emotional Facial Expressions Modulate Amygdala Activity without Explicit Knowledge." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (1): 411–18. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-01-00411.1998>.
- Williams, J Mark G, Fraser N Watts, Colin MacLeod, and Andrew Mathews. 1988. *Cognitive Psychology and Emotional Disorders*. Oxford, England: John Wiley & Sons.
- Wolfe, Jeremy M., and Todd S. Horowitz. 2004. "What Attributes Guide the Deployment of Visual Attention and How Do They Do It?" *Nature Reviews Neuroscience* 5 (6): 495–501. <https://doi.org/10.1038/nrn1411>.
- Woud, Marcella L., Johan Verwoerd, and Julie Krans. 2017. "Modification of Cognitive Biases Related to Posttraumatic Stress: A Systematic Review and Research Agenda." *Clinical Psychology Review* 54 (April): 81–95. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.04.003>.
- Wu, Xiaoli, Atipatsa C. Kaminga, Wenjie Dai, Jing Deng, Zhipeng Wang, Xiongfeng Pan, and Aizhong Liu. 2019. "The Prevalence of Moderate-to-High Posttraumatic Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Affective Disorders* 243 (January): 408–15. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2018.09.023>.
- Yarbus, A. L. 1967. *Eye Movements and Vision*. Plenum Pre. New York.
- Yehuda, Rachel, Charles W. Hoge, Alexander C. McFarlane, Eric Vermetten, Ruth A. Lanius, Caroline M. Nievergelt, Stevan E. Hobfoll, Karestan C. Koenen, Thomas C. Neylan, and Steven E. Hyman. 2015. "Post-Traumatic Stress Disorder." *Nature Reviews Disease Primers* 1 (October): 1–22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>.
- Yiend, Jenny, and Andrew Mathews. 2001. "Anxiety and Attention to Threatening Pictures." *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology* 54 (3): 665–81. <https://doi.org/10.1080/713755991>.
- Yuan, Kai, Yi Miao Gong, Lin Liu, Yan Kun Sun, Shan Shan Tian, Yi Jie Wang, Yi Zhong, et al. 2021. "Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder after Infectious Disease Pandemics in the Twenty-First Century, Including COVID-19: A Meta-Analysis and Systematic Review." *Molecular Psychiatry* 26 (9): 4982. <https://doi.org/10.1038/S41380-021-01036-X>.
- Yuval-Greenberg, Shlomit, Elisha P. Merriam, and David J. Heeger. 2014. "Spontaneous Microsaccades Reflect Shifts in Covert Attention." *Journal of Neuroscience* 34 (41): 13693–700. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0582-14.2014>.
- Zelazny, Kerry, and Leonard J. Simms. 2015. "Confirmatory Factor Analyses of DSM-5 Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Psychiatric Samples Differing in Criterion A Status." *Journal of Anxiety Disorders* 34 (August): 15–23. <https://doi.org/10.1016/J.JANXDIS.2015.05.009>.
- Zhang, Ying, Chunying Cui, Lie Wang, Xiaosong Yu, Yu Wang, and Xiaoxi Wang. 2021. "The Mediating Role of Hope in the Relationship Between Perceived Stress and Post-Traumatic Stress Disorder Among Chinese Patients with Oral Cancer: A Cross-Sectional Study." *Cancer Management and Research* 13: 393. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S281886>.
- Zhao, Min, Timothy M. Gersch, Brian S. Schnitzer, Barbara A. Doshier, and Eileen Kowler. 2012. "Eye Movements and Attention: The Role of Pre-Saccadic Shifts of Attention in Perception, Memory and the Control of Saccades." *Vision Research* 74: 40–60. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2012.06.017>.
- Zigmond, A. S., and R. P. Snaith. 1983. "The Hospital Anxiety and Depression Scale." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67 (6): 361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.

Annexes

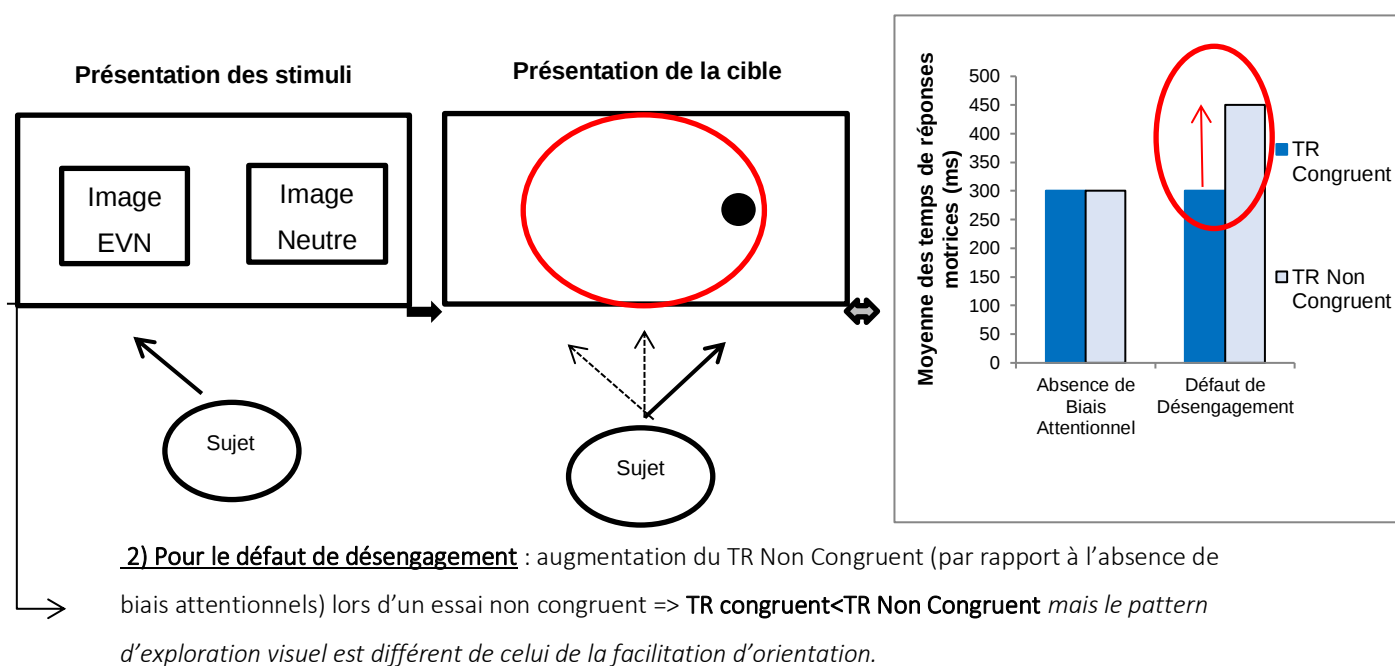
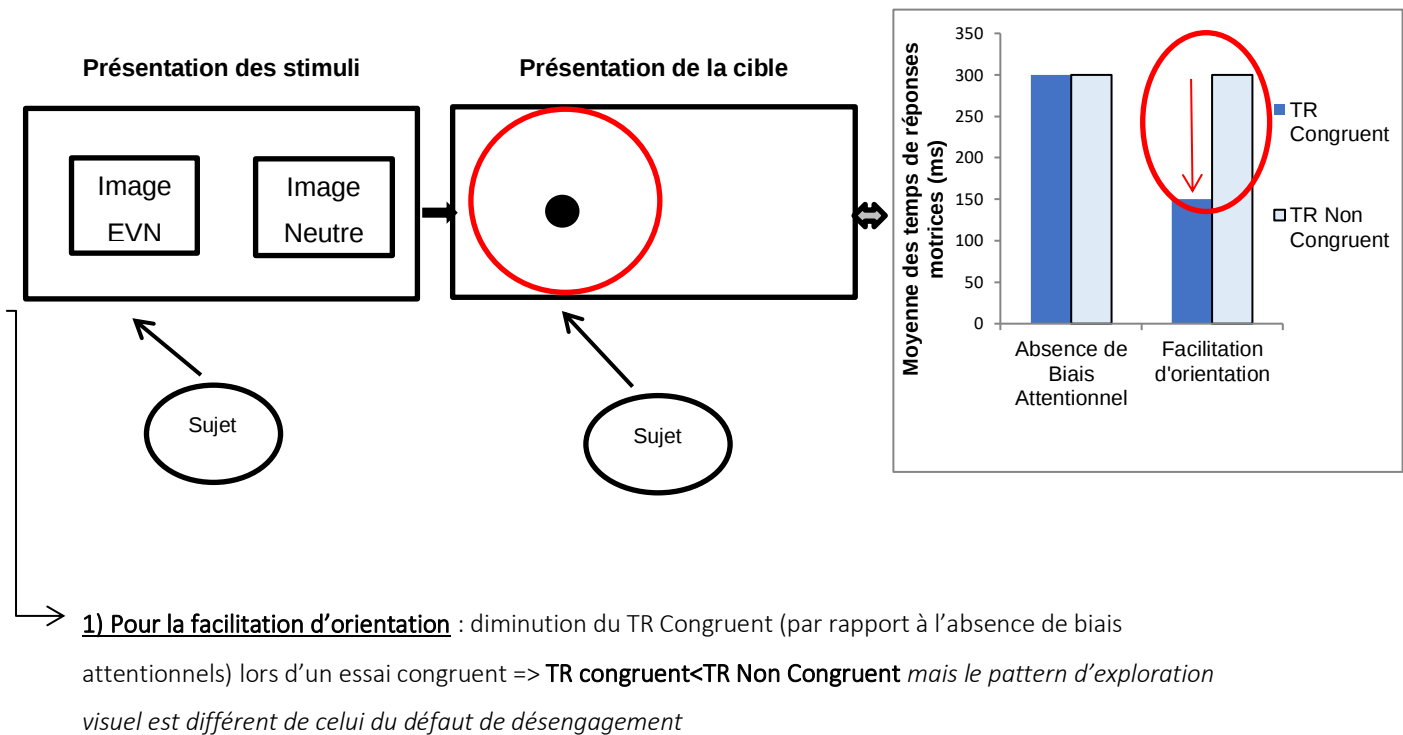
I. la Dot-Probe Task

1. Figure 1 : Représentation des trois biais attentionnels et de leur pattern d'exploration à la Dot probe task



2. Figure 2 : Représentation des deux biais attentionnels et de leur pattern d'exploration

Représentation de la facilitation d'orientation (1) et du défaut de désengagement (2). Les résultats des TR à la DPT sont identiques, mais les mécanismes sont différents (diminution du TR congruent lors de la facilitation d'orientation et augmentation du TR non congruent lors du défaut de désengagement). Il est possible de différencier les deux biais en analysant les mouvements oculaires du sujet lors de la passation de la DPT.



II. Article 1

1. Links between trait anxiety and attentional maintenance

To further explore the link between trait anxiety and the valence effect on dwell time and on average fixation duration in the 2000 ms condition, a median split was conducted on trait anxiety. The median for trait anxiety was 40. Two participants with a trait anxiety score of 40 were removed from the analysis. Those participants with a score lower than 40 were included in the "low trait anxiety" (LTA) group (n=18; trait anxiety: M = 33, SD = 4), and those with a score higher than 40 were included in the "high trait anxiety" (HTA) group (n=18; trait anxiety: M = 49, SD =5). Groups did not differ regarding age (LTA: M = 23, SD = 3; HTA: M = 23, SD = 3), $W = 164.5$, $p = .950$, or sex ratio (LTA: 12 women; HTA: 13 women), $\chi^2(1) = 0.13$, $p = .717$.

A Welch's t-test for independent samples revealed that the dwell time bias (i.e., the difference in dwell time between negative pictures and neutral pictures) was significantly greater in the HTA group (M = 87.81, SE = 16.23) than in the LTA group (M = 29.22, SE = 10.47), $t(29.06) = 3.03$, $p = .005$, $r = .49$. One-sample t-tests showed that the dwell time bias was significantly greater than 0 in the LTA group, $t(17) = 2.79$, $p = .006$ (one-sided), $d = 0.66$, and in the HTA group, $t(17) = 5.41$, $p < .001$ (one-sided), $d = 1.28$.

A Welch's t-test for independent samples revealed that the average fixation duration bias (i.e., the difference in average fixation duration between negative pictures and neutral pictures) in the 2000 ms condition significantly differed between the LTA group (M = -26, SE = 9) and the HTA group (M = 10, SE = 7), $t(30.76) = 3.11$, $p = .004$, $r = .49$. One-sample t-tests showed that the average fixation duration bias was significantly lower than 0 in the low trait anxiety group, $t(17) = -2.71$, $p = .007$ (one-sided), $d = -0.64$, and was not significantly greater than 0 in the high trait anxiety group, $t(17) = 1.55$, $p = .070$ (one-sided), $d = 0.37$.

2. First fixation laterality

Because of the literature suggesting a leftward bias in the direction of first eye movement when people are looking at pictures (Foulsham et al. 2013; Nuthmann and Matthias 2014), we analyzed the probability of first fixating the left picture, which corresponded to the total number of first fixations on the picture in the left hemifield divided by the total number of first fixations on the pictures. One-sample t-tests showed that the probability of first fixating on the picture in the left hemifield (M = .51, SE = .03) was significantly greater than .5, $t(37) = 3.60$, $p < .001$, $d = 0.58$.

3. Contrôle des différents paramètres des stimuli présentés dans l'étude 1

	Men			Women		
	Negative	Neutral	Comparison	Negative	Neutral	Comparison
Valence ratings	2.54 (0.46)	4.92 (0.28)	$t(38.52) = -21.76, p < .001$	2.49 (0.38)	4.97 (0.19)	$t(33.39) = -28.64, p < .001$
Arousal ratings	5.63 (0.85)	2.94 (0.59)	$t(41.15) = 12.73, p < .001$	5.68 (0.83)	2.99 (0.56)	$t(40.33) = 13.08, p < .001$
Luminance (average)	93 (31)	87 (28)	$t(45.66) = 0.75, p = .456$	88 (38)	84 (35)	$t(45.64) = 0.45, p = .655$
Luminance (contrast)	69 (15)	67 (13)	$t(45.36) = 0.492, p = .626$	67 (17)	70 (16)	$t(45.79) = -0.66, p = .513$
Red saturation (average)	107 (31)	99 (33)	$t(45.86) = 0.91, p = .367$	99 (41)	95 (37)	$t(45.64) = 0.28, p = .777$
Red saturation (contrast)	76 (15)	74 (12)	$t(43.66) = 0.67, p = .509$	72 (16)	77 (16)	$t(45.94) = -1.23, p = .227$
Green saturation (average)	75 (29)	83 (29)	$t(45.71) = 0.66, p = .512$	86 (38)	81 (36)	$t(45.87) = 0.44, p = .660$
Green saturation (contrast)	70 (15)	68 (15)	$t(45.93) = 0.51, p = .616$	68 (17)	71 (17)	$t(45.90) = -0.58, p = .564$
Blue saturation (average)	75 (29)	70 (27)	$t(45.66) = 0.65, p = .520$	77 (41)	67 (35)	$t(45.15) = 0.85, p = .401$
Blue saturation (contrast)	65 (18)	64 (17)	$t(45.63) = 0.18, p = .857$	64 (20)	64 (18)	$t(45.73) = -0.01, p = .997$
Spatial frequencies (energy)						
<i>Gray</i>						
<i>Cycles/picture frequency band</i>						
512 to 256	123 (114)	178 (125)	$W = 200, p = .070$	188 (253)	114 (79)	$W = 308, p = .680$
256 to 128	1507 (1283)	2181 (1519)	$W = 205, p = .087$	2195 (2535)	1427 (927)	$W = 316, p = .564$

128 to 64	9956 (6421)	11827 (7764)	W = 258, p = .536	11987 (11932)	8901 (5853)	W = 313, p = .606
64 to 32	63521 (26989)	57356 (30537)	W = 339, p = .293	67265 (58942)	49813 (30818)	W = 332, p = .364
32 to 16	368232 (135400)	316093 (164304)	W = 365, p = .112	363176 (274437)	300190 (151115)	W = 316, p = .564
16 to 8	2189010 (802653)	2052702 (1114087)	W = 337, p = .312	2042174 (970741)	2048469 (1232667)	W = 298, p = .837
8 to 4	13417827 (10820628)	9900457 (4469756)	W = 355, p = .167	11920916 (11413091)	12212539 (6070704)	W = 243, p = .354
4 to 2	66031649 (47607363)	66267725 (49153218)	W = 299, p = .821	61479587 (52519874)	71308809 (48323855)	W = 234, p = .266
<2	732882898 (385972988)	643552796 (344249260)	W = 331, p = .375	704782930 (453233253)	669107364 (446325633)	t(45.99) = 0.27, p = .785

Red

*Cycles/picture
frequency
band*

512 to 256	123 (114)	178 (125)	W = 211, p = .112	186 (240)	116 (81)	W = 307, p = .695
256 to 128	1507 (1283)	2181 (1519)	W = 212, p = .117	2178 (2361)	1447 (940)	W = 320, p = .509
128 to 64	9956 (6421)	11827 (7764)	W = 260, p = .564	12103 (10851)	9216 (5843)	W = 318, p = .536
64 to 32	63521 (26989)	57356 (30537)	W = 330, p = .387	69928 (53766)	54589 (30906)	W = 329, p = .398
32 to 16	368232 (135400)	316093 (164304)	W = 367, p = .103	387110 (259209)	342093 (152673)	W = 299, p = .821
16 to 8	2189010 (802653)	2052702 (1114087)	W = 327, p = .421	2210527 (1010287)	2396278 (1411857)	W = 278, p = .837
8 to 4	13417827 (10820628)	9900457 (4469756)	W = 374, p = .076	13786398 (12447101)	14399072 (6220677)	W = 219, p = .155
4 to 2	66031649 (47607363)	66267725 (49153218)	W = 313, p = .606	70721069 (57398457)	81419148 (54354416)	W = 238, p = .303
<2	732882898 (385972988)	643552796 (344249260)	W = 319, p = .523	862933310 (509524575)	857263880 (515241272)	t(45.54) = 0.74, p = .464

Green

*Cycles/picture
frequency
band*

512 to 256	125 (115)	181 (126)	W = 202, p = .076	191 (259)	117 (81)	W = 307, p = .695
------------	-----------	-----------	----------------------	-----------	----------	----------------------

256 to 128	1530 (1288)	2222 (1546)	W = 208, p = .099	2235 (2611)	1457 (954)	W = 314, p = .592
128 to 64	10196 (6444)	12200 (8136)	W = 257, p = .523	12318 (12478)	9194 (6208)	W = 312, p = .621
64 to 32	65607 (27926)	59389 (33891)	W = 345, p = .240	69377 (61859)	51495 (33633)	W = 333, p = .354
32 to 16	380605 (142377)	324960 (179117)	W = 365, p = .112	374413 (286617)	308259 (167275)	W = 329, p = .398
16 to 8	2265918 (837761)	2103904 (1205774)	W = 347, p = .224	2098452 (996590)	2106708 (1331277)	W = 302, p = .773
8 to 4	13800247 (11144907)	10170290 (4983756)	W = 360, p = .138	12084128 (11734907)	12409106 (6485754)	W = 248, p = .410
4 to 2	66687816 (50365129)	68744320 (53085013)	W = 294, p = .902	62505095 (55360821)	73919740 (51469223)	W = 241, p = .333
<2	703830614 (391946387)	621885755 (356129117)	W = 327, p = .421	684129573 (451796300)	650999185 (459210747)	W = 302, p = .773
<i>Blue</i>						
512 to 256	124 (112)	171 (117)	W = 210, p = .108	186 (254)	108 (74)	W = 312, p = .621
256 to 128	1509 (1258)	2063 (1399)	W = 220, p = .161	2157 (2549)	1336 (853)	W = 321, p = .496
128 to 64	10132 (6495)	10965 (7100)	W = 279, p = .853	11819 (12524)	8149 (5487)	W = 325, p = .446
64 to 32	63409 (29988)	53220 (29899)	t(46) = 1.18, p = .245	64785 (64930)	44782 (29832)	W = 330, p = .386
32 to 16	363476 (164119)	292260 (171765)	t(45.91) = 1.47, p = .149	344292 (285537)	263409 (155016)	W = 332, p = .364
16 to 8	2140823 (996721)	1782990 (873703)	t(45.22) = 1.32, p = .193	1902082 (995611)	1691676 (987826)	t(46.00) = 0.73, p = .466
8 to 4	12383414 (8412499)	9102362 (5038987)	W = 360, p = .138	10383493 (8216707)	10187187 (5812833)	W = 260, p = .564
4 to 2	56868298 (40070328)	61361718 (45318230)	W = 290, p = .967	53042928 (45892590)	60100444 (40441488)	W = 245, p = .375
<2	522128249 (302801867)	469781886 (320378874)	W = 318, p = .536	590504035 (492309254)	490398706 (444920157)	W = 322, p = .483
Complexity (kilobytes)	222 (77)	237 (70)	t(45.59) = -0.71, p = .483	218 (84)	197 (48)	t(40.77) = 0.98, p = .333
Face area (%)	7.42 (16.08)	7.77 (17.36)	W = 342, p = 0.252	2.77 (7.32)	3.81 (7.38)	W = 251, p = 0.406

Note. For spatial frequency data, energy values correspond to the absolute value of the wavelet coefficients.

Table S1. Mean (standard deviation) emotional and physical parameters for negative and neutral pictures selected for men and women

III. [Article 2](#)

	HADS Anxiety				HADS Depression				CAPS		
AB measures	R [95%CI]	Bias	SE		R [95%CI]	Bias	SE		R [95%CI]	Bias	SE
Dwell time at 1 s											
ALL (n=69)	.30* [.10–.50]	-.00	0.10		.30* [.06–.57]	-.02	0.13				
PTSD (n=23)	.14 [-.16–.47]	-.01	0.16		.26 [-.1–.65]	-.02	0.19		.48* [.15–.87]	-.03	0.18
TEHC (n=23)	.11 [-.16–.38]	.00	0.14		-.29 [-.76–.13]	.02	0.23				
HC (n=23)	-.26 [-.70–.24]	-.03	0.24		-.58** [-1–.09]	.08	0.29				
Dwell time at 2 s											
ALL (n=69)	.34** [.16–.52]	-.00	0.09		.34** [.12–.58]	-.00	0.12				
PTSD (n=23)	.08 [-.24–.43]	-.02	0.17		.23 [-.09–.57]	-.01	0.17		.33 [-.07–.75]	-.01	0.21
TEHC (n=23)	.20 [-.10–.45]	.02	0.14		.04 [-.39–.45]	.01	0.21				
HC (n=23)	.03 [-.31–.36]	.00	0.17		-.43* [-1–.09]	.08	0.31				

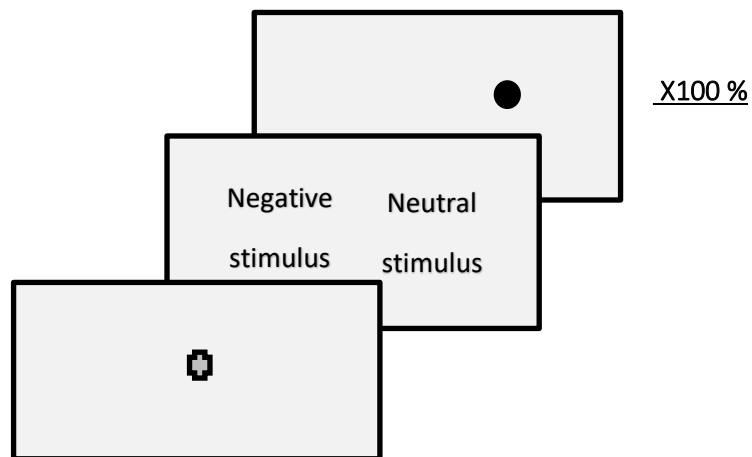
Table 1: Results of bootstrapped bivariate Bravais-Pearson correlational analyses between AB scores computed from dwell time bias and psychopathological characteristics

Note: AB: attentional bias; CAPS, Clinician-Administered PTSD Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HC, healthy controls; PTSD, posttraumatic stress disorder; TEHC, trauma-exposed healthy control. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

IV. Article 3

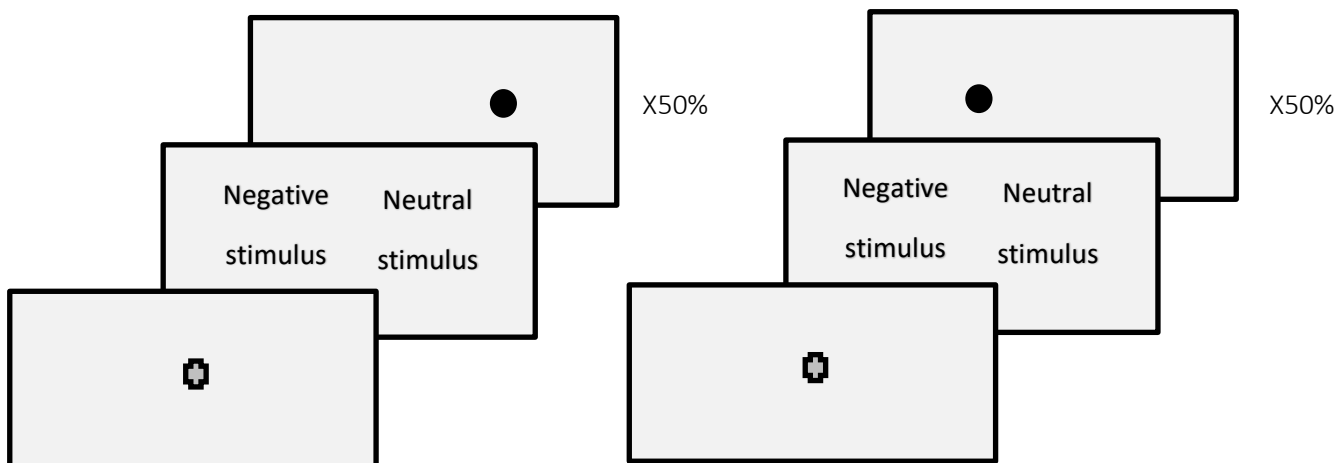
1. Attention bias modification:

La cible apparait toujours à l'endroit du stimulus neutre



2. Attention control training:

La cible apparait autant de fois à l'endroit du stimulus neutre que du stimulus EVN



3. Attention bias variability

Attention bias variability is calculated in four steps: 1) a trial-by-trial moving average algorithm computed mean reaction times for all successive 10 neutral trial blocks and all successive 10 threat trial blocks, 2) successive attention bias scores were calculated by subtracting the first threat block average from the first neutral block average, the second threat block average from the second neutral block average, etc., forming a series of consecutive attention bias scores, 3) the standard deviation of these successive bias scores was then calculated, providing an index of variation in attention bias throughout the session, and 4) this standard deviation score was divided by the participant's mean overall reaction time to control for associations between mean and variance. Attention bias variability reflects the within-session variability in threat-related attention bias, normalized to individual task performance.

4. Quality of the study

a. Domains, Items and Inferences of the Q-Coh (with response options) :

Design of the study

Item.A. Is there a comparison between at least two groups to assess the effect/ association of an exposure and an outcome?

(Yes/No)

Item.B. Are the groups defined by the exposure variable? (Yes/No)

Item.C. Has or could any of the participants have the outcome of interest on onset? (No/Yes)

Item.D. Do investigators handle who is exposed or not? (No/Yes)

Item.E. Is information about the exposure and the outcome of interest registered concurrently? (No/Yes)

Inference.O. Is the tool suitable for this study? (Yes/No)

Representativeness

Item.1. Have the study participants been selected using a randomized sampling procedure? (Yes/No)

Item.2. Is the similarity between the selected group of subjects and the target population justified by the authors? (Yes, empirically/Yes, verbally/No)

Item.3. Is there a predominant reason for refusing to participate at the beginning of the study? (No-Irrelevant/Yes/Not reported)

Inference.1. Could the results be generalized from the sample to the target population?
(Probably/Unlikely)

Comparability of the groups

Item.4. Were the inclusion and exclusion criteria explicitly defined for all groups? (Yes/No)

Item.5. Were the same inclusion and/or exclusion criteria applied equally to all groups? (Yes/No/Not Reported)

Item.6. Could differences in the selection criteria introduce systematic differences between the groups (other than exposure)? (Unlikely/Probably)

Item.7. Were known confounding factors accounted for in the design or in the analysis?
(Yes/Partially/No)

Inference.2. Is bias between the groups avoided at the beginning of the study? (Probably/Unlikely)

Exposure measure

Item.8. Was the exposure explicitly defined? (Yes/No)

Item.9. Was the tool used to measure the exposure variable valid? (Yes/Presumably/Doubtfully)

Item.10. Was the tool used to measure the exposure variable reliable? (Yes/Presumably/Doubtfully)

Item.11. Was the procedure to measure the exposure the same for all participants? (Yes/No/Not Reported)

Inference.3. Could the classification of the participants into exposed or unexposed be biased?
(Unlikely/Probably)

Maintenance of the comparability

Item.12. Were potential confounders that appeared during the follow-up time taken into account in the analyses? (Yes/No)

Item.13. Was the length of follow-up similar between the groups? (Yes/No, but controlled/No)

Item.14. Is there any potential confounder that could have appeared during follow-up that was not taken into account by the authors? (Probably none important/Probably/Yes)

Inference.4. Could the exposure to other factors appearing during follow-up introduce systematic differences between the groups? (Unlikely/Probably)

Outcome measure

Item.15. Was the outcome variable explicitly defined? (Yes/No)

Item.16. Was the tool used to assess the outcome variable valid? (Yes/Presumably/No)

Item.17. Was the tool used to assess the outcome variable reliable? (Yes/Presumably/No)

Item.18. Was the tool used to assess the outcome appropriate? (Probably/Unlikely)

Item.19. Was the outcome variable assessed in the same way in all groups? (Yes/No)

Item.20. Was the outcome variable assessed at the same time for all groups? (Yes/No)

Item.21. Was the outcome variable assessed in the same context for all groups? (Yes/No)

Item.22. Could the procedures for measuring the outcome variable introduce systematic differences between the groups? (Unlikely/Probably)

Item.23. Were the participants successfully blinded to the research question? (Yes/No/Not necessary)

Item.24. Were those assessing the outcome successfully blinded to the exposure status of the participants? (Yes/No/Not necessary)

Inference.5. Does the measure of the outcome variable reflect the true situation? (Probably/Unlikely)

Attrition

Item.25. Were drop out rates similar in all groups? (Yes/No/Not Reported)

Item.26. Were reasons for dropping out similar in all groups? (Yes/No/Not Reported)

Inference.6. Could incomplete information introduce systematic differences between groups? (Unlikely/Probably)

Statistical analyses

Inference.7. Do the results of the statistical analysis reflect the true situation? (Probably/Unlikely)

Overall assessment of the study's quality

What overall quality does this study have? (Good /Acceptable /Low)

b. Domains, Items, and Inferences of the Q-Coh for the included studies:

	Schoorl and al., 2013	Kuckertz and al., 2014	Badura- brack and al., 2015 (1)	Badura- brack and al., 2015 (2)	Lazarov and al., 2018	Alon and al., 2022
Item A	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item B	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item C	No	No	No	No	No	No
Item D	No	No	No	No	No	No
Item E	No	No	No	No	No	No
Inference 0	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 2	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 3	No	No	No	No	No	No
Inference 1	Probably	Unlikely	Probably	Probably	Probably	Probably
Item 4	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 5	Yes	-	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 6	Unlikely	Probably	Probably	Probably	Unlikely	Probably
Item 7	Yes	No	No	No	Yes	Partially
Inference 2	Probably	Probably	-	Probably	Probably	Probably
Item 8	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 9	Doubtfully	Doubtfully	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 10	Doubtfully	Yes	Yes	Yes	Yes	Doubtfully
Item 11	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Inference 3	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Item 12	No	No	No	Yes	-	Yes
Item 13	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 14	Yes	Probably	Probably	Probably	Probably	No
Inference 4	Unlikely	-	-	-	Unlikely	Unlikely

Item 15	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 16	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 17	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 18	Probably	Probably	Probably	Probably	Probably	Probably
Item 19	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 20	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 21	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 22	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Item 23	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 24	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Inference 25	Probably	-	Probably	Probably	Probably	Probably
Item 25	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Item 26	Yes	-	Yes	Yes	Yes	Yes
Inference 6	Probably	Probably	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Inference 7	Probably	Unlikely	Probably	Probably	Probably	Probably
Quality	Acceptable	Low	Acceptable	Acceptable	Good	Good