



HAL
open science

Étude transnosographique de l'obsession et de la compulsion dans le trouble obsessionnel compulsif et l'addiction à la cocaïne

Pauline Smith

► **To cite this version:**

Pauline Smith. Étude transnosographique de l'obsession et de la compulsion dans le trouble obsessionnel compulsif et l'addiction à la cocaïne. Neurosciences. Sorbonne Université, 2018. Français. NNT : 2018SORUS211 . tel-02493930

HAL Id: tel-02493930

<https://theses.hal.science/tel-02493930>

Submitted on 28 Feb 2020

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

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



Étude transnosographique de l'obsession et de la compulsion
dans le trouble obsessionnel compulsif et
l'addiction à la cocaïne

Thèse de doctorat présentée par

Pauline Smith

pour obtenir le titre de docteur en neurosciences de Sorbonne Université

École Doctorale 158 : Cerveau Cognition Comportement

Membres du Jury :

Luc Mallet (PU-PH)

Directeur

Philip Gorwood (PU-PH)

Rapporteur

Julie Péron (Chargée de cours)

Rapportrice

Philippe Fossati (PU-PH)

Président

Valentin Flaudias (Chercheur associé)

Examineur

Florence Vorspan (MCU-PH)

Examinatrice

À Smoleküll

Remerciements

J'ai ici la chance de pouvoir remercier tous ceux et celles qui m'ont aidée et soutenue tout au long de ces trois années de thèse, et grâce à qui j'ai pu mener ce travail jusqu'à son terme.

Je veux d'abord remercier Philip Gorwood et Julie Péron d'avoir accepté le rôle de rapporteurs de ma thèse, et Valentin Flaudias, Philippe Fossati, et Florence Vorspan d'avoir accepté de faire partie du jury.

J'aimerais remercier Luc Mallet pour avoir dirigé ma thèse, et m'avoir accueillie dans son équipe, et Karim N'Diaye pour m'avoir encadrée et guidée dans mon travail. Je les remercie tous les deux pour leurs remarques toujours enrichissantes, pour m'avoir introduite au travail de chercheur, et pour leur patience et leur aide dans la relecture de ce manuscrit.

Je tiens également à remercier l'équipe du CSAPA Murger de Fernand-Widal, et en particulier Florence Vorspan, pour leur accueil, leur disponibilité, et leur enthousiasme, et pour m'avoir permis de découvrir le monde de la pratique clinique en psychiatrie, même avant le début de cette thèse.

Et bien sûr, merci à toute l'équipe BEBG de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière. Merci à Jérôme Yelnik de m'avoir acceptée comme colocataire et d'avoir toujours été prêt à partager ses immenses connaissances anatomiques. Merci à Nabil Benzina pour m'avoir permis d'assister à ses consultations, pour ses conseils statistiques et bibliographiques toujours utiles, et pour ses débats énergiques. Merci à Lisbeth Mondragon, Lindsay Rondot et Marine Euvrard pour leur soutien (notamment calorique) pendant l'écriture parfois difficile de ce texte. Merci à Mehdi Loudini pour son précieux travail comme stagiaire avec moi.

Merci à Paul Valcke pour mille et une raisons, et surtout pour sa présence, sa confiance, et ses encouragements à toujours donner le meilleur de moi-même.

Merci à mes amis, à Maria Verteletska et Katia Vianna-Santos (pour ne pas donner d'ordre) en particulier, pour avoir su me faire oublier ma thèse quand il le fallait.

Merci à ma famille pour s'être toujours intéressée à mon travail, pour leur aide et pour leurs conseils tout au long de ces trois années.

Table des matières

Remerciements	5
Résumé	13
Abstract	14
Avant-Propos	16
Introduction : pourquoi comparer deux pathologies psychiatriques ?	17
I. Les deux pathologies d'intérêt	19
A. L'addiction à la cocaïne	19
1. Addiction, accoutumance, circuits cérébraux.....	19
a) Les circuits de la récompense.....	19
(1) Les récompenses et le conditionnement	19
(2) Les neurotransmetteurs des circuits de la récompense	20
(3) La dopamine et les circuits de la récompense.....	22
(4) Drogues et circuits de la récompense	31
b) L'action de la cocaïne sur ces circuits à court et long terme.....	31
(1) Les effets de la cocaïne à court terme	31
(2) Les effets de la cocaïne à long terme	32
2. Addiction à la cocaïne et cognition	34
a) Les facteurs de risque cognitifs pour l'addiction à la cocaïne	34
b) Les modèles cognitifs de l'addiction.....	34
c) Les conséquences cognitives de la cocaïne, à court terme et long terme.....	36
(1) Les effets aigus de la cocaïne	36
(2) Les effets chroniques de la cocaïne	36
d) Craving	37
(1) Définition du craving.....	37
(2) Le rôle du craving dans l'addiction et dans la rechute	39
(3) Mécanismes physiologiques du craving.....	40
B. Le trouble obsessionnel compulsif	41
1. Symptômes	41
a) Symptômes cliniques.....	41
b) Corrélats biologiques du TOC et circuits cérébraux.....	42
2. Trouble obsessionnel compulsif et cognition.....	44

a) Modèles du TOC	44
(1) Modèles béhavioristes	44
(2) Modèles cognitifs-comportementaux	45
b) Corrélats cognitifs du TOC	46
II. Quels liens entre addiction à la cocaïne et TOC ?	48
A. Démarche transnosographique	48
1. Pourquoi une démarche transnosographique ?	48
a) Histoire des classifications	48
b) Les limites des catégories diagnostiques	52
c) Les approches dimensionnelles de la psychiatrie.....	53
2. Quelles bases à une démarche transnosographique entre TOC et addiction à la cocaïne ?.....	55
a) Des pistes thérapeutiques communes : la DBS	55
(1) Historique.....	55
(2) Mode d'action de la DBS.....	57
(3) Effets thérapeutiques et cognitifs de la DBS dans le TOC et l'addiction à la cocaïne.....	58
b) Des bases cognitives et théoriques communes	60
(1) Les obsessions, à la base des compulsions ?	60
(2) Les comportements compulsifs.....	61
(3) Déficit d'insight.....	61
3. L'apport des approches dimensionnelles dans ces deux pathologies	62
B. Attention et obsession	64
1. Différentes théories de l'obsession, et leur lien avec l'attention	64
2. Définition du biais attentionnel.....	65
3. Le rôle du biais attentionnel dans l'addiction et dans la rechute	67
4. Le rôle du biais attentionnel dans le TOC	68
5. Mécanismes physiologiques du biais attentionnel	69
C. Compulsion et flexibilité	71
1. Le TOC et l'addiction, deux extrêmes d'un même axe ?	71
2. La flexibilité cognitive.....	73
3. Flexibilité cognitive dans le TOC et l'addiction à la cocaïne.....	75
4. Corrélats biologiques des déficits de flexibilité cognitive.....	75
III. Problématique et objectifs de la thèse	76

IV. Expériences.....	77
A. Élaboration et validation d'un algorithme de détection de temps de réponse orale	77
1. Résumé et contexte.....	77
2. Article.....	77
a) Introduction	77
b) Methods	79
(1) Algorithm.....	79
(2) Implementation	80
c) Results.....	81
(1) Agreement between human ratings for the speech recordings in the Stroop dataset	82
(2) Comparison of automatic speech onset detection for the speech with the alcohol stroop dataset.....	83
(3) Agreement between our algorithm and other validated methods.....	83
d) Discussion	84
e) Appendix: algorithm	85
B. Obsession	86
1. Biais attentionnel dans l'addiction à la cocaïne avant et après sevrage	86
a) Résumé en français	86
(1) Contexte	86
(2) Méthodes	86
(3) Résultats	86
(4) Conclusions.....	87
b) Article.....	87
(1) Abstract	88
(2) Introduction	89
(3) Methods.....	90
(4) Results.....	94
(5) Discussion	98
(6) Conclusion.....	101
2. Biais attentionnel, addiction à la cocaïne et DBS : une étude de cas	102
a) Contexte de l'étude	102
b) Méthodologie.....	102
(1) Participant.....	102

(2) Étude clinique.....	103
(3) Tâche utilisée.....	104
(4) Analyse statistique.....	106
c) Résultats.....	106
(1) Résultats cliniques.....	106
(2) Résultats comportementaux.....	107
d) Discussion.....	108
3. Biais attentionnel dans le TOC.....	110
a) Contexte de l'étude.....	110
b) Méthodologie.....	110
(1) Participants.....	110
(2) Tâche utilisée.....	112
(3) Analyse statistique.....	114
c) Résultats.....	114
(1) Données démographiques.....	114
(2) Résultats de la tâche.....	115
d) Discussion.....	119
C. Compulsion.....	120
1. Reversal Learning dans l'addiction à la cocaïne.....	120
a) Contexte de l'étude.....	120
b) Méthodologie.....	120
(1) Participants.....	120
(2) Tâche utilisée.....	122
(3) Analyse statistique.....	124
c) Résultats.....	124
(1) Données démographiques.....	124
(2) Résultats de la tâche.....	126
d) Discussion.....	130
e) Limites.....	131
f) Conclusion.....	131
2. Reversal Learning et lien avec les traits obsessionnels compulsifs dans la population générale.....	132
a) Contexte de l'étude.....	132
b) Méthodologie.....	132

(1) Participants.....	132
(2) Tâche utilisée.....	133
(3) Analyse statistique.....	135
c) Résultats.....	135
(1) Données démographiques.....	135
(2) Résultats de la tâche.....	136
d) Discussion.....	139
V. Discussion.....	141
A. Synthèse des principaux résultats.....	141
B. L'obsession et la compulsion, deux dimensions communes au TOC et à l'addiction à la cocaïne.....	142
1. Le biais attentionnel comme mesure de l'obsession ?.....	142
a) Le biais attentionnel mesure-t-il toujours le même phénomène ?.....	142
b) Quel lien entre biais attentionnel et clinique ?.....	145
2. Flexibilité cognitive, mesures, causes et conséquences.....	147
a) La tâche de Reversal Learning, un bon outil ?.....	147
b) Quels mécanismes communs à l'inflexibilité dans le TOC et l'addiction à la cocaïne ?.....	149
(1) Impulsion et compulsion, deux faces d'une même pièce ou deux extrémités d'un spectre ?	149
(2) Les comportements compulsifs sont-ils le même phénomène dans le TOC et l'addiction à la cocaïne ?.....	149
C. L'élaboration de paradigmes expérimentaux dans un cadre clinique.....	150
1. Ce que la recherche apporte à la clinique et inversement.....	150
2. Les limites théoriques et pratiques de cette approche.....	151
3. Quelle place pour les approches théoriques dans un système de soins psychiatriques qui se doit d'être efficace ?.....	153
VI. Conclusion.....	155
Liste des abréviations.....	156
Bibliographie.....	158

Résumé

L'addiction à la cocaïne et le trouble obsessionnel compulsif sont deux maladies psychiatriques qui ont des conséquences graves sur la vie des personnes qu'elles touchent. Ces deux troubles présentent des symptômes communs, notamment des préoccupations obsessionnelles difficiles à gérer et à supporter ainsi que des comportements compulsifs dont les conséquences sont très délétères. L'implication de structures cérébrales partiellement communes dans ces deux maladies psychiatriques renforce l'idée de mécanismes cognitifs communs aux phénomènes obsessionnels d'une part et compulsifs d'autre part. Le but général de ce travail de thèse a été d'explorer les processus sous-jacents à ces deux dimensions, obsession et compulsion, au travers de ces deux maladies, et leur évolution chez des patients en rémission. Pour cela, nous avons utilisé deux types de tâches expérimentales : la tâche de Stroop émotionnelle qui nous a permis d'étudier l'influence sur les processus attentionnels de stimuli liés à la consommation de cocaïne ou aux préoccupations anxieuses dans le trouble obsessionnel compulsif, ainsi que la tâche de *Reversal Learning* qui nous a permis d'étudier la flexibilité cognitive, qui permet d'ajuster son comportement à des changements dans l'environnement, et qui est liée aux comportements compulsifs. Ces expériences nous ont permis de mettre en évidence un biais attentionnel pour les stimuli liés cocaïne chez les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne, et, chez des patients ayant souffert d'une addiction mais abstinents depuis plusieurs mois au moins, des performances intermédiaires entre celles des patients non abstinents et de sujets témoins. Nous avons également mis en évidence un biais attentionnel chez des patients souffrant d'un TOC vers les stimuli à valence émotionnelle négative liés aux thématiques de leur TOC, mais nos données sont insuffisantes pour le moment pour conclure sur l'existence de ce biais chez des patients en rémission d'un TOC. Dans l'addiction à la cocaïne pas plus que dans le TOC (autant qu'on puisse en conclure sur la base de nos données) l'importance de biais ne semblait pas lié à la sévérité des troubles. Pour la flexibilité cognitive dans l'addiction à la cocaïne, nous avons montré un comportement des patients abstinents intermédiaire entre celui de participants témoins et celui des patients consommateurs, qui eux étaient plus impulsifs, mais pas plus compulsifs. Dans la population générale, nous n'avons pas observé de lien entre tendances obsessionnelles-compulsives et déficits dans une tâche de *Reversal Learning*, mais nous avons observé que les participants qui avaient un comportement plus compulsif étaient les mêmes que ceux qui avaient un comportement plus impulsif. Ces résultats contribuent à éclairer la nature des dimensions d'obsession et de compulsion et leur rôle dans l'addiction à la cocaïne et dans le trouble obsessionnel compulsif, et notamment dans leur évolution temporelle.

Abstract

Cocaine addiction and obsessive compulsive disorder are two psychiatric disorders that have severe consequences on the lives of the people they affect. These two disorders have common features, including obsessive concerns that are difficult to manage and cope with, and compulsive behaviors that have very negative consequences on patients' lives. The partial overlap in the neurobiological mechanisms associated with both disorders supports the idea that common cognitive mechanisms could be involved across them. The general objective of this work was to explore the processes that underlie the two dimensions of obsession and compulsion in these two disorders, and in particular their evolution in remitted patients. To this aim, we used two types of tasks: emotional Stroop tasks, which allowed us to study the influence of cocaine- or OCD-related stimuli on attentional processes, as well as Reversal Learning tasks, which allowed us to study lack of cognitive flexibility (that is, a difficulty to adjust its behavior to environmental changes), which is involved in compulsive behaviors, and its links with cocaine addiction severity and obsessive-compulsive tendencies in the general population. These experiments allowed us to bring to light an attentional bias for cocaine-related stimuli in patients with cocaine addiction, and, in patients who have suffered from addiction but have been abstinent for at least several months, intermediate behavior between that of non-abstinent patients and that of control subjects. We also observed an attentional bias towards negative OCD-related stimuli in patients suffering from OCD, but our data are insufficient at the moment to conclude on the existence of this bias in recovering OCD patients. In both cocaine addiction and OCD, the importance of bias did not seem to be related to the severity of the disorders (as far as we can conclude from our data). Concerning cognitive flexibility in cocaine addiction, we showed that abstinent patients had a behavior that was intermediary between that of control participants and that of current cocaine users, who were more impulsive, but not more compulsive than controls. In the general population, we did not observe a link between obsessive-compulsive tendencies and deficits in a Reversal Learning task, but we observed that participants who exhibited more compulsive behavior were the same as those who exhibited more impulsive behavior. These results help shed light on the nature of obsession and compulsion dimensions, as well as their role in cocaine addiction and obsessive-compulsive disorder and their temporal evolution.

Avant-Propos

Un professeur d'histoire de la psychiatrie m'a un jour dit que quand on comprenait les fondements d'une maladie psychiatrique, elle passait de la psychiatrie à la neurologie. Pour appuyer ses propos, il citait l'épilepsie dont ce fut effectivement le cas, et l'autisme dont la place entre ces deux domaines fait l'objet d'un intense débat.

Je pense d'une part qu'on peut avoir plus d'espoir en la psychiatrie, et d'autre part que la plupart des maladies psychiatriques ne sont malheureusement pas explicables entièrement en facteurs neurologiques. Une des difficultés de la recherche en psychiatrie par rapport à la neurologie est justement qu'elle est plus multifactorielle, qu'elle est difficilement exprimable en termes purement biologiques. Une maladie psychiatrique, contrairement à une maladie neurologique, est une rencontre entre la biologie et l'histoire de vie d'un patient. Les explications et les théories doivent donc être multifactorielles, comme les causes. De plus, les catégories diagnostiques classiques qui servent de cadre à ces explications sont fondées sur la symptomatologie plus que sur les causes – souvent inconnues – et elles ne reflètent donc potentiellement pas la réalité biologique sous-jacente aux troubles psychiatriques.

Depuis une dizaine d'années, plusieurs approches ont été développées pour pallier à ce problème, généralement basées sur une approche dimensionnelle de la psychiatrie : plutôt que de s'intéresser aux catégories diagnostiques, hétérogènes, on s'intéresse à des symptômes, des processus, des structures qui sont liées à plusieurs maladies différentes, avec l'idée que la comparaison de leur implication à travers les troubles pourra mieux nous éclairer sur le fonctionnement et les dysfonctionnements du cerveau et de l'esprit.

Mon approche au court de ma thèse s'est inscrite dans ces nouvelles perspectives : pour mieux comprendre l'addiction à la cocaïne et le trouble obsessionnel compulsif, notamment dans une perspective thérapeutique, j'ai choisi de comparer leurs points communs cognitifs.

Introduction : pourquoi comparer deux pathologies psychiatriques ?

La psychiatrie actuelle utilise des catégories diagnostiques issues d'un long processus historique, et qui portent encore les marques d'une vision essentialiste de la biologie et de la psychiatrie héritée des grandes entreprises de classification du vivant élaborés au XVIII^e et XIX^e siècles (Kendler, 2009).

Ces catégories atteignent aujourd'hui leurs limites, et de nombreux arguments aussi bien cliniques que biologiques vont en faveur d'une refonte de la nosographie psychiatrique. En effet, les frontières dessinées autour de chaque trouble, et de chaque regroupement de troubles en catégories semblent de moins en moins correspondre à une réalité biologique (Insel et al., 2010). Certains troubles vont si souvent de pair qu'on peut s'interroger sur la pertinence de les étudier séparément (dépression et trouble anxieux par exemple), alors que d'autres sont si hétérogènes qu'il pourrait être utile de les diviser. De plus, l'efficacité des traitements pharmacologiques ne suit que de loin en loin les définitions des maladies : par exemple, les antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ne sont pas efficaces chez tous les patients souffrant de dépression mais sont parfois utilisés dans d'autres pathologies avec succès.

Constater l'insuffisance des modèles actuels n'est néanmoins pas suffisant, il nous reste à en inventer de nouveaux pour les remplacer. Personne aujourd'hui ne peut prétendre pouvoir proposer une théorie unifiée des troubles mentaux, ni une nouvelle classification qui pourrait entièrement remplacer l'ancienne. Pour pouvoir découvrir ces classifications et ces théories, nous avons pourtant besoin de nous détacher des cadres de réflexions que nous savons insuffisants.

C'est dans ces conditions qu'ont été proposées les approches dimensionnelles des troubles mentaux. Ces initiatives ne proposent pas de nouvelle théorie, mais simplement une nouvelle approche de la recherche sur ces troubles, plus à même d'en faire émerger une meilleure compréhension. L'Institut National de la Santé Mentale des États-Unis (*National Institute of Mental Health*, NIMH) a ainsi élaboré le programme RDoC (Research Domain Criteria), qui propose d'abandonner les catégories diagnostiques usuelles pour une approche dite dimensionnelle qui rend possible une recherche en psychiatrie translationnelle. Cette approche incite les chercheurs à étudier les mécanismes cérébraux et cognitifs dysfonctionnels qui peuvent être communs à différents diagnostics, pour en tirer une compréhension plus globale qui pourra ensuite éventuellement être la base à une meilleure compréhension et de meilleurs traitements des troubles mentaux.

Le travail de ma thèse se place dans la lignée de ces considérations. J'ai ainsi choisi d'étudier deux pathologies, l'addiction à la cocaïne et le trouble obsessionnel compulsif, qui ont comme point commun et comme mécanisme central le passage d'un comportement qui a un but précis (soulager l'angoisse, passer un bon moment) à un comportement compulsif qui peut avoir des conséquences dramatiques sur la vie des patients.

Dans une première partie théorique, je vais d'abord présenter chaque pathologie séparément avant d'exposer plus précisément les approches dimensionnelles et leur pertinence dans le cas des deux pathologies qui m'intéressent ici. La seconde partie présentera mon travail expérimental, ses résultats, et une discussion de ce qu'il apporte à la compréhension des mécanismes communs à ces troubles.

I. Les deux pathologies d'intérêt

A. L'addiction à la cocaïne

L'addiction à la cocaïne est une maladie caractérisée par une consommation excessive de cocaïne qui s'inscrit dans un cycle alternant intoxication, consommation excessive, sevrage et rechute. La cocaïne est la seconde drogue la plus consommée en Europe et en France (EMCDDA, 2017), et une forte proportion d'usagers occasionnels finissent par développer une addiction (Lopez-Quintero et al., 2011).

Cette addiction se caractérise par la gravité de ses conséquences médicales et sociales (Whiteford et al., 2013) : les patients dépendants à la cocaïne ont en effet un taux de mortalité quatre à huit fois plus élevé que la population générale du même âge (Degenhardt et al., 2011). Cependant, il n'existe aujourd'hui aucun traitement de substitution pour l'addiction à la cocaïne (Castells, Cunill, Vidal, & Capellà, 2016).

1. Addiction, accoutumance, circuits cérébraux

a) *Les circuits de la récompense*

(1) Les récompenses et le conditionnement

Les circuits de la récompense sont un ensemble de circuits cérébraux dont la fonction est, en termes évolutionnistes, de faire en sorte qu'un individu répète plus souvent les comportements qui ont des conséquences positives pour lui, qui apportent une « récompense ». On peut faire la distinction entre les récompenses primaires et les récompenses secondaires. Les récompenses primaires sont liées aux comportements nécessaires à la survie de l'espèce : la nourriture, l'eau, les contacts sexuels, etc. Les récompenses secondaires dérivent des récompenses primaires : cuisiner ne rassasie pas, mais c'est une étape qui aide à obtenir la récompense primaire qu'est la nourriture. L'exemple le plus classique de récompense secondaire est l'argent, qui peut être utilisé pour obtenir un grand nombre de récompenses primaires. Chercher à obtenir une récompense secondaire est une catégorie de comportements qui demande une phase d'apprentissage. Cet apprentissage a lieu justement parce que la récompense secondaire a d'abord été associée à une récompense primaire.

Dans sa forme la plus simple, cet apprentissage se fait par un conditionnement classique. On associe un stimulus A à un autre stimulus B. Si A et B sont suffisamment fortement associés dans l'expérience de l'individu, alors le stimulus B devient « conditionné », et amène la même réponse (émotionnelle ou réflexe) que le stimulus A. Si le stimulus A était perçu comme une récompense, alors le stimulus B devient lui aussi une

récompense. Notons que ce conditionnement classique n'implique pas de changement du comportement volontaire. Dans l'expérience classique de Pavlov où des chiens sont conditionnés à s'attendre à recevoir de la nourriture par le son d'une cloche, la salivation des chiens, réflexe involontaire, est le seul aspect du comportement qui change avec le son. Cette forme d'apprentissage permet donc de mieux connaître et prédire son environnement, mais ne change pas la manière dont on interagit avec lui.

L'étape suivante est le conditionnement opérant, ou instrumental : dans ce cas l'individu ne se contente pas de prédire l'arrivée d'une récompense, il apprend à modifier son comportement d'une manière qui favorise l'arrivée de la récompense. C'est le cas du rat qui a le choix entre deux leviers dans sa cage : il apprend à appuyer sur le bon levier pour obtenir une boulette de glucose. Manger la boulette de sucrose est un comportement naturellement renforcé par ses conséquences directes sur les mécanismes d'homéostasie nécessaires à la survie de l'organisme (ici la glycémie sanguine), alors qu'à l'inverse le rat doit apprendre à choisir le bon levier et à appuyer dessus à force d'obtenir une boulette quand il le fait.

Pour obtenir la récompense associée aux stimuli présents dans l'environnement, l'individu doit intégrer les informations sur les récompenses potentielles (est-ce que ce levier fait tomber une boulette de glucose ?) et sur sa motivation (est-ce qu'il a faim ? est-ce qu'appuyer sur le levier demande un effort ?) à une stratégie et un plan d'action pour obtenir cette récompense potentielle. Le rat doit apprendre qu'il peut obtenir une boulette, sur quel levier appuyer, et savoir comment appuyer sur le levier. Le plan d'action déclenché pour obtenir la récompense est donc une combinaison de traitement de la récompense, de planning cognitif et de contrôle moteur.

Il est donc logique que les circuits de la récompense soient reliés anatomiquement aux circuits qui contrôlent les fonctions cognitives et motrices. De cette façon, les informations sur les récompenses potentielles sont mises en lien avec celles qui permettent de mettre en œuvre un plan d'action et d'obtenir réellement la récompense.

(2) Les neurotransmetteurs des circuits de la récompense

(a) La dopamine, un neurotransmetteur crucial pour les circuits de la récompense

Dans la mise en place de ce lien entre plan d'action et récompense, la dopamine est un neurotransmetteur et un neuromodulateur important. Les neurones dopaminergiques sont relativement peu nombreux dans le cerveau et concentrés dans quelques structures qui forment les voies dopaminergiques, mais ils jouent un rôle crucial.

On a longtemps cru qu'une décharge de dopamine équivalait fonctionnellement et même subjectivement à une récompense, et on a considéré la dopamine comme « le neurotransmetteur du plaisir » (Hyman, Malenka, & Nestler, 2006). Cette idée était basée sur des données qui montraient que des rongeurs à qui on laissait le choix de stimuler leurs propres neurones dopaminergiques le faisaient très souvent et spontanément (Berridge & Kringelbach, 2015), ainsi que sur des données qui montraient que la destruction sélective des voies dopaminergiques faisait disparaître le caractère motivant de récompenses primaires comme l'eau et le sucre (Wise & Rompre, 1989).

On a ensuite compris, à partir des années 1990, que le rôle de la dopamine était en réalité plus subtil. En effet, la dopamine n'encode en fait pas les récompenses mais la prédiction d'une récompense et l'écart entre les récompenses attendues et les récompenses effectivement obtenues (Schultz, 2007). Une récompense inattendue provoque une augmentation de la fréquence des décharges des neurones dopaminergiques, mais une récompense attendue n'en provoque pas, et ne pas recevoir de récompense alors qu'on en attendait une provoque au contraire un ralentissement de ces décharges.

L'expérience devenue classique de Schultz et ses collègues (1993) a notamment montré que des singes à qui on apprend à appuyer sur un bouton pour recevoir du jus de pomme finissent par décharger la dopamine au moment où ils appuient sur le bouton et plus au moment où ils reçoivent le jus : l'appui sur le bouton amène toujours du jus de fruit, donc le cerveau le traite déjà comme une récompense. Par contre, si après la décharge de dopamine anticipant la récompense, le jus de fruit n'arrive pas, cette absence est traitée comme une punition et la fréquence des décharges ralentit momentanément (Glimcher, 2011).

Les erreurs de prédiction positives et négatives sont de plus quantitatives : un plus grand écart entre la récompense attendue et la récompense réelle induit un plus grand changement dans la fréquence des décharges des neurones dopaminergiques (Bayer & Glimcher, 2005).

(b) Les autres neurotransmetteurs importants dans les circuits de la récompense

Le glutamate et le GABA (acide γ -aminobutyrique) sont des acides aminés, qui sont les deux neurotransmetteurs les plus répandus non seulement dans le système nerveux humain, mais également dans la plupart des branches de l'arbre phylogénétique des animaux, y compris chez les insectes et les vers (Gou, Wang, & Wang, 2013).

Le glutamate est un acide aminé très répandu dans tout l'organisme (Meldrum, 2000), et le principal neurotransmetteur excitateur chez la plupart des animaux. Dans le cerveau humain, 90% des synapses corticales sont glutamatergiques (Baars & Gage, 2010). Il est notamment très répandu dans les synapses des neurones pyramidaux du cortex et de certaines structures sous-corticales (hippocampe et amygdale).

A l'inverse, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau des mammifères, et il a également une action inhibitrice dans le système nerveux de nombreux autres taxons (Gou et al., 2013). Il est notamment utilisé dans les interneurons qui sont moins nombreux que les neurones pyramidaux et ont un rôle de modulateur de l'information (Baars & Gage, 2010).

(3) La dopamine et les circuits de la récompense

(a) Anatomie des circuits de la récompense

Les circuits de la récompense comprennent plusieurs régions corticales et sous-corticales, y compris l'aire tegmentale ventrale, le cortex préfrontal (en particulier le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur), les ganglions de la base (et en particulier le striatum ventral et le noyau accumbens). Elles forment un réseau complexe qui intègre différents aspects de l'apprentissage à partir des retours de l'environnement et qui permet l'apparition et la consolidation de comportements adaptatifs, c'est à dire qui permettent d'atteindre un objectif ou de s'adapter aux contraintes de l'environnement.

Même si ces structures ne sont pas les seules à voir leur activité modulée en lien avec des récompenses, les connexions entre le cortex et les ganglions de la base sont au cœur des circuits de la récompense. Les liaisons dopaminergiques entre le cortex préfrontal, le striatum ventral et l'aire tegmentale ventrale sont particulièrement importantes.

Le *cortex* constitue la plus grande partie du cerveau chez les mammifères et en particulier chez les humains. Le terme de cortex désigne uniquement la partie la plus externe du télencéphale, la partie la plus antérieure (rostrale) du cerveau. Il est constitué de matière grise, qu'on distingue de la matière blanche sous-jacente parce que la première est constituée principalement de corps cellulaires de neurones alors que la seconde est constituée surtout d'axones de ces mêmes neurones. Chez les humains et d'autres mammifères (primates, mais aussi chiens, chats, éléphants, etc.), le cortex est replié sur lui-même, ce qui lui confère un aspect sillonné, et permet à une plus grande surface corticale d'être contenue dans une boîte crânienne du même volume.

Les *ganglions de la base* sont un ensemble de noyaux (c'est à dire d'amas de matière grise) sous-corticaux situés à la base du cerveau chez les vertébrés. Ils ont d'abord historiquement été étudiés pour leur rôle dans les fonctions motrices et sensori-motrices avant que l'on prenne conscience de leur implication dans des fonctions plus complexes, et notamment dans le contrôle des comportements dirigés vers un but (*goal-directed behaviors*), y compris par les émotions, la motivation et la cognition (Baars & Gage, 2010). Ils sont donc indispensables à la planification et la mise en œuvre de séquences d'actions.

L'*aire tegmentale ventrale* est une région du mésencéphale (ou tronc cérébral) assez hétérogène et difficile à définir en termes cytologiques. Elle contient une grande quantité de neurones dopaminergiques qui innervent de nombreuses aires cérébrales, dont le cortex préfrontal et les ganglions de la base.

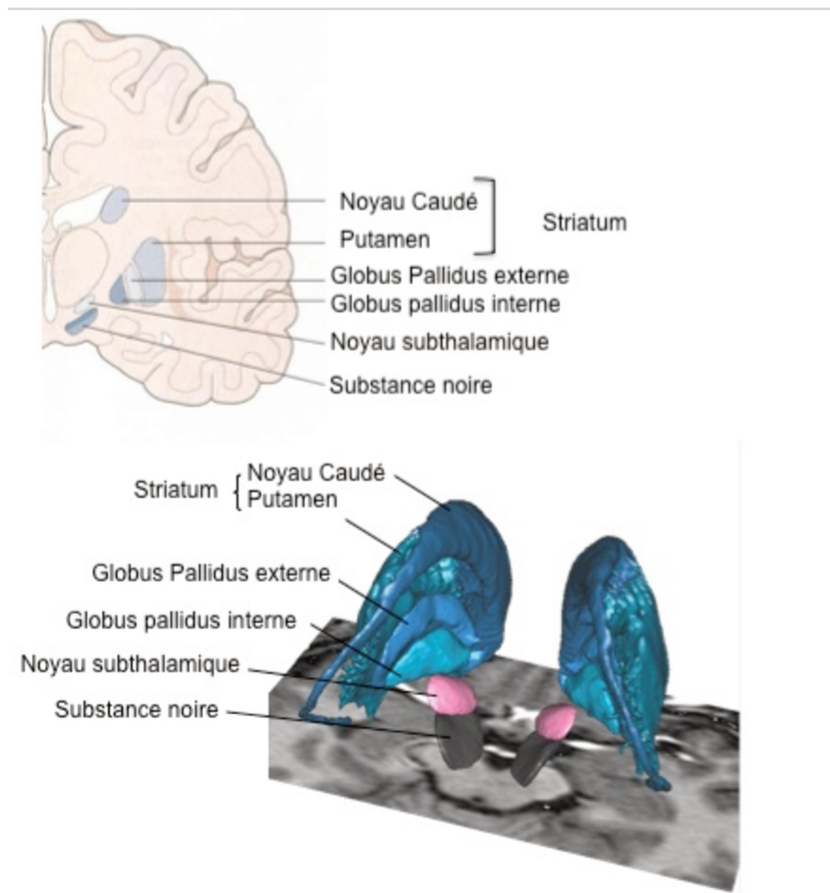


Figure 1 : Représentation de la localisation des différents noyaux des ganglions de la base sur une coupe coronale du cerveau et à partir d'un atlas des ganglions de la base. (Yelnik et al.; 2007)

Dans la partie suivante, je vais présenter rapidement l'anatomie de ces différentes structures, puis leurs relations fonctionnelles.

(i) Les ganglions de la base

Les structures appartenant aux ganglions de la base sont les suivantes : deux structures de taille relativement importante, le striatum et le pallidum, et deux structures plus petites, le noyau subthalamique et la substance noire.

(a) Striatum

La plus grande structure des ganglions de la base est le striatum. Il est constitué du noyau caudé, qui a une forme de fer à cheval et qui s'enroule autour des autres éléments du striatum, regroupés en une structure ovoïde.

Il est généralement divisé selon des critères de fonction et de connexion entre striatum ventral, comprenant le noyau accumbens, et striatum dorsal, comprenant le noyau caudé et le putamen.

Cette distinction n'est cependant pas très précise anatomiquement, et on observe plutôt une transition progressive du striatum ventral au striatum dorsal. Qui plus est, chez les primates humains et non humains, le striatum ventral comprend non seulement le noyau accumbens mais également sa continuité immédiate dans le noyau caudé et le putamen, ainsi que plusieurs autres structures (le tubercule olfactif, une partie du pédoncule olfactif). Le striatum dorsal comprend les parties dorsales du noyau caudé et du putamen, qui sont séparés par un faisceau de matière blanche, la capsule interne.

Le striatum est constitué à 95% de neurones GABAergiques caractérisés par leur forte densité d'épines dendritiques, d'où leur nom de neurones épineux de taille moyenne (*medium spiny neurons*).

(b) Pallidum

Le pallidum, ou globus pallidus, est un noyau adjacent au putamen, en contact avec la capsule interne. Il est caractérisé par le fait qu'il est constitué surtout de neurones GABAergiques de taille importante, et qui ont de très grandes arborisations dendritiques, qui peuvent mesurer jusqu'à 1,5 mm (Richard, 2015).

Chez les primates, le pallidum est divisé en un pallidum externe et un pallidum interne par une fine épaisseur de fibres, les lames médullaires. Le pallidum ventral correspond à la partie limbique du pallidum, qui joue un rôle important dans les circuits de la récompense (Haber & Knutson, 2010).

(c) Noyau subthalamique

Le noyau subthalamique est une petite structure situé au contact de la face ventrale du thalamus et de la limite dorsale de la substance noire (Haynes, 2014). C'est la seule structure des ganglions de la base qui soit composée de neurones glutamatergiques (Richard, 2015).

(d) Substance Noire

Contrairement aux autres ganglions de la base, et comme l'aire tegmentale ventrale, la substance noire (aussi appelée substantia nigra ou locus niger) fait partie du mésencéphale. Elle est divisée en deux parties sur des bases aussi bien anatomiques que fonctionnelles : la substance noire pars compacta (SNc) et la substance noire pars reticulata (SNr). La SNr ressemble anatomiquement et fonctionnellement au pallidum interne, tandis que la SNc est constituée de neurones GABAergiques et dopaminergiques comme le noyau subthalamique (Nelson & Kreitzer, 2014).

(ii) Aire tegmentale ventrale

Comme la substance noire, l'aire tegmentale ventrale fait partie du mésencéphale, et elle est située médialement par rapport à la SNc. Elle contient 60% à 65% de neurones dopaminergiques (Sesack & Grace, 2010), mais également des neurones GABAergiques et glutamatergiques (Morales & Margolis, 2017).

(iii) Thalamus

Le thalamus est la principale structure du diencephale humain, et il est constitué d'une masse importante de matière grise. Il est constitué de nombreux noyaux qui répondent à une organisation fonctionnelle complexe (Richard, 2015). Il est situé sous le noyau caudé, au-dessus du noyau subthalamique et de la substance noire, et sa partie externe est au contact de la capsule interne (Herrero, Barcia, & Navarro, 2002).

Le thalamus est constitué principalement de neurones relai (*relay cells*) glutamatergiques qui projettent vers le cortex. Des interneurons GABAergiques, qui constituent environ 25% des neurones du thalamus, inhibent ces neurones relai excitateurs. Enfin, le noyau réticulaire du thalamus, forme une capsule qui englobe la plus grande partie des autres noyaux du thalamus, et il est constitué de neurones GABAergiques.

(iv) *Cortex préfrontal*

Le terme de cortex préfrontal renvoie à une zone très vaste du cortex, qui comprend la plus grande partie du lobe frontal. Le cortex préfrontal a un rôle d'intégration et de redistribution des informations envoyées par les autres aires cérébrales et en particulier les aires sensorielles. Il est le siège du contrôle cognitif, qu'on peut définir comme l'ensemble des fonctions cognitives de haut niveau qui permettent de réguler le comportement pour atteindre des buts.

Quelques zones du cortex préfrontal sont particulièrement impliquées dans les circuits de la récompense de par leur innervation par l'aire tegmentale ventrale et leurs projections vers les ganglions de la base, notamment le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur (Haber & Knutson, 2010).

Passer en revue de façon détaillée les structures corticales impliquées dans les circuits de la récompense n'est pas possible ici, mais le sujet a été traité en détails ailleurs (par exemple Haber & Knutson, 2010; Sesack & Grace, 2010).

(v) *Amygdale*

L'amygdale est une structure limbique sous-corticale, située dans la région antérieure médiane du lobe temporal. Elle joue un rôle important dans l'encodage émotionnel de l'environnement, et elle a notamment été très étudiée dans le cas de la peur et des stimuli aversifs. Elle est constituée d'une douzaine de noyaux hétérogènes et termes de cytologie comme de connectivité, d'où le nom qu'on lui donne parfois de complexe amygdalien (Sah, Faber, Lopez De Armentia, & Power, 2003).

(b) *Liens fonctionnels entre structures des circuits de la récompense*

Le cœur des circuits de la récompense est constitué par les projections des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (Hyman et al., 2006). Ceux-ci projettent vers le cortex préfrontal, le noyau accumbens, mais aussi l'amygdale et l'hippocampe.

Les projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens semblent jouer un rôle central dans la détection des récompenses et l'initiation de la recherche de ces récompenses (Koob & Le Moal, 2008). Néanmoins, toutes les aires innervées par l'aire tegmentale ventrale sont interconnectées : le noyau accumbens reçoit des afférences glutamatergiques du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe, et ces trois dernières régions sont connectées par des afférences glutamatergiques réciproques (Russo & Nestler, 2013).

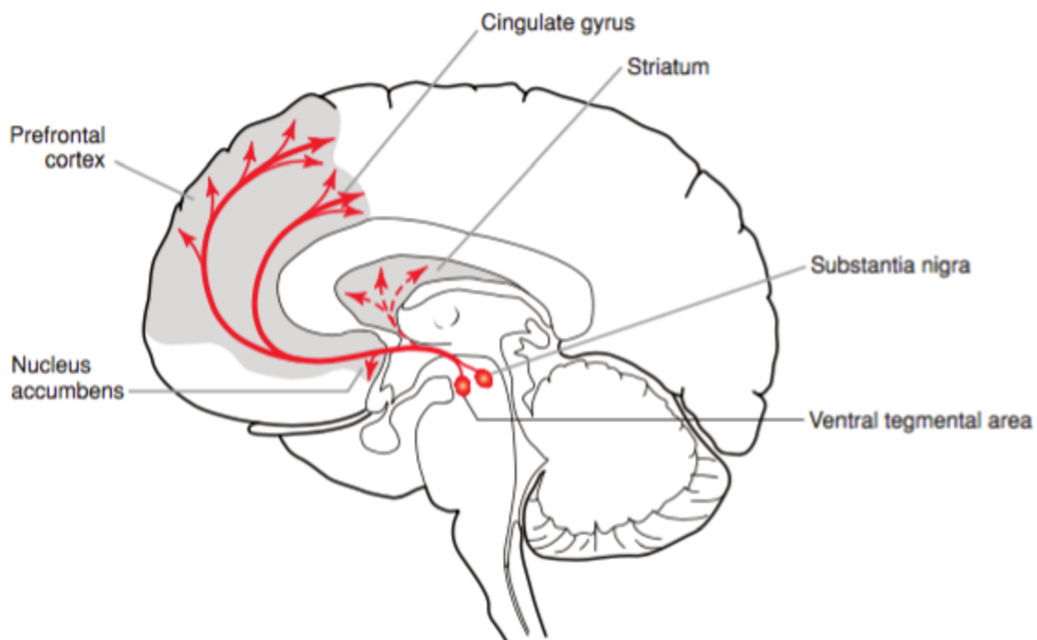


Figure 2 : Projections dopaminergiques vers le cerveau antérieur. La figure montre les projections de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens le cortex préfrontal, ainsi que les projections de la substance noire vers le striatum dorsal (noyau caudé et putamen). (Hyman et al.; 2006)

Les boucles cortico-basale-thalamo-corticales est également importante dans les circuits de la récompense. Cette boucle, comme son nom l'indique, désigne le circuit qui part du cortex, passe par les ganglions de la base, puis le thalamus, avant de revenir au cortex.

Les ganglions de la base ont la particularité de ne recevoir aucune information sensorielle directement depuis les aires sensorielles primaires, mais seulement des informations provenant d'autres aires cérébrales. Le striatum est la principale voie d'entrée de l'information dans les ganglions de la base, par les afférences glutamatergiques qu'il reçoit du cortex. On distingue classiquement deux voies dans la suite du parcours de l'information à partir du striatum, la voie directe et la voie indirecte (Albin, Young, & Penney, 1989).

La voie directe passe du striatum au pallidum interne et à la SNr par les neurones épineux GABAergiques, inhibiteurs, du striatum. Le pallidum interne et la SNr projettent à leur tour vers le thalamus, également par des neurones GABAergiques. Le thalamus à son tour a une activité glutamatergique excitatrice sur le cortex. L'activation de la voie directe correspond donc à une diminution de l'action inhibitrice basale du striatum sur

le cortex, et a pour conséquence une augmentation de l'activité excitatrice du thalamus sur le cortex (Calabresi, Picconi, Tozzi, Ghiglieri, & Di Filippo, 2014).

La voie indirecte correspond aux afférences striatales inhibitrices sur le pallidum externe. Le pallidum externe projette à son tour par des neurones GABAergiques sur le noyau subthalamique, qui lui-même projette par des neurones glutamatergiques sur le pallidum interne et la SNr. Cette activation du pallidum interne et de la SNr conduit logiquement à une plus forte inhibition du thalamus par leurs projections GABAergiques. L'activation de la voie indirecte conduit donc à une baisse de l'activité excitatrice du thalamus sur le cortex.

Le thalamus est donc la structure de sortie des ganglions de la base quelle que soit la voie concernée. De manière plus générale, le thalamus joue un rôle central dans la distribution de l'information dans le cerveau : il reçoit des afférences excitatrices des voies sensorielles et joue un rôle de « relai » vers le cortex, et joue un rôle similaire dans la transmission d'information d'une aire corticale à une autre (Herrero et al., 2002).

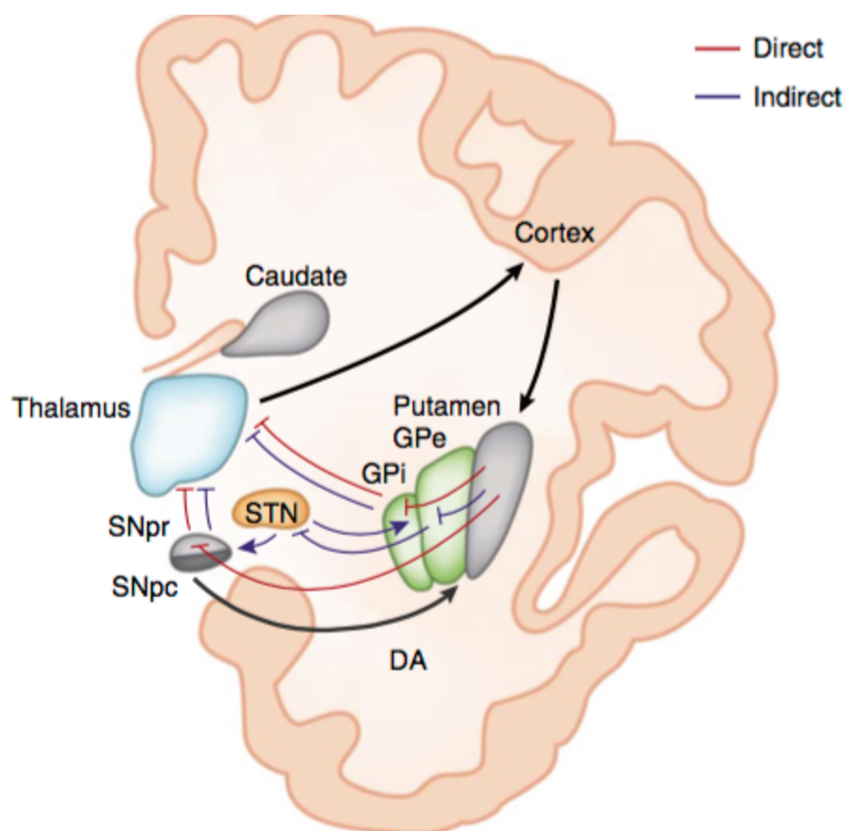


Figure 3 : Représentation schématique des voies directes et indirectes entre le cortex, les ganglions de la base et le thalamus. Les signaux dopaminergiques issus de la SNc activent les neurones épineux de la voie directe (flèches rouges), et inhibent les neurones épineux de la voie indirecte (flèches bleues). Les noyaux de sorties des ganglions de la base, le globus pallidus interne et la SNr, projettent vers le thalamus, dont les projections vers le cortex achèvent de fermer la boucle cortico-basale-thalamo-corticale. (Calabresi et al.; 2014)

La balance entre ces deux voies repose principalement sur la SNc et sur ses projections dopaminergiques sur le striatum (Richard, 2015). En effet, on trouve sur les neurones épineux moyens du striatum les deux grands types de récepteurs synaptiques à la dopamine. Les neurones striataux qui expriment les récepteurs D1 appartiennent à la voie directe et ont une action excitatrice, tandis que ceux qui expriment les récepteurs D2 appartiennent à la voie indirecte et ont une action inhibitrice (Sesack & Grace, 2010). L'activation du noyau subthalamique a donc comme conséquence à la fois une activation de la voie directe et une inhibition de la voie indirecte.

Ce modèle a des limites sur les plans aussi bien anatomique que biochimique : certains neurones ont des afférences dans les voies directes et indirectes, certains neurones coexpriment les récepteurs D1 et D2, et ce modèle ne prend pas en compte toutes les liaisons au sein des ganglions de la base ni entre les ganglions de la base et le cortex (Calabresi et al., 2014; Nelson & Kreitzer, 2014). Cependant, malgré ses limites, il reste un modèle largement valable et largement utilisé, qui fournit une bonne approximation du fonctionnement de la boucle cortico-basale-thalamo-corticale (Haynes, 2014).

Au delà des voies directes et indirectes, une autre distinction importante peut être faite dans l'anatomie de cette boucle : on distingue généralement trois territoires fonctionnels corticaux par la zone du striatum qui reçoit leurs afférences. Cette ségrégation spatiale est globalement conservée tout le long des voies directes et indirectes dans le pallidum, le noyau subthalamique (Yelnik, 2002). Ces trois territoires sont :

- un territoire sensori-moteur constitué du cortex moteur, de l'aire motrice supplémentaire, et du cortex cingulaire postérieur. Ce territoire correspond aux régions corticales qui traitent les informations sensorielles et motrices, et il projette généralement sur les parties dorsolatérales de chaque structure des ganglions de la base.
- un territoire associatif constitué du cortex préfrontal, et des cortex temporaux et occipitaux, qui regroupe les régions liées aux fonctions cognitives et exécutives comme l'attention et la planification de comportements (*behavioral planning*). Il projette sur la partie médiale de chaque structure.
- un territoire limbique constitué du cortex orbitofrontal, du cortex cingulaire antérieur et de l'hippocampe, qui correspond aux régions en charge des fonctions liées aux émotions et à la motivation. Il projette sur la partie ventrale de chaque structure.

Dans le cas du circuit de la récompense, c'est donc particulièrement les parties ventrales des ganglions de la base qui nous intéressent. Et en effet, c'est surtout le noyau accumbens, la partie ventrale du striatum, qui joue un rôle important dans le circuit de la récompense et dans l'association d'une récompense à un stimulus, ce qui est la base de l'apprentissage par le conditionnement (Everitt & Robbins, 2013; Kelley, 2004; Pascoli, Terrier, Lu, & Lu, 2015).

Notons cependant que cette ségrégation spatiale est partiellement remise en cause, et il semble en tout cas peu probable que la ségrégation soit totale. Il est plus probable qu'il y ait une transition progressive d'un territoire fonctionnel à l'autre (Haber & Knutson, 2010).

De plus, dans le nucleus accumbens et ses projections, la voie directe est associée à la récompense, tandis que la voie indirecte est associée à la punition (Hikida, Kimura, Wada, Funabiki, & Nakanishi, 2010; Kravitz, Tye, & Kreitzer, 2012), ce qui signifie que l'activation de la voie directe par la dopamine correspond à une récompense tandis que l'inhibition de la voie indirecte par la dopamine évite une punition (Volkow & Morales, 2015).

(c) Rôle de la dopamine dans ces circuits

La dopamine joue un rôle central dans les circuits de la récompense, en particulier par son rôle de prédicteur d'une récompense, qui lui permet de servir de base à l'apprentissage (Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan, & Frith, 2006). Ce rôle est la conséquence de l'organisation anatomique et biochimique de divers circuits cérébraux : la dopamine est émise par l'aire tegmentale ventrale, qui innerve de nombreuses régions corticales et sous-corticales, et ces projections tendent à converger vers le noyau accumbens, qui joue un rôle central dans l'intégration des afférences corticales, modulée par la dopamine (Sesack & Grace, 2010).

On peut distinguer deux types d'activités dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale : une activité tonique à basse fréquence (1-8 Hz) caractérisée par des potentiels d'action isolés et qui forme un « bruit de fond » dopaminergique, et une activité phasique à plus haute fréquence (>15 Hz) mais courte (<500 ms) et caractérisée par des trains de potentiels d'action (Cao et al., 2010). La transition entre ces deux types d'activité pourrait être à la base du rôle de la dopamine dans la perception des récompenses (Schultz, 2007).

Une des raisons qui font que ces deux types d'activités dopaminergiques peuvent avoir des conséquences qualitativement différentes est la différence d'affinité des récepteurs D1 et D2 à la dopamine pour celle-ci. Les décharges dopaminergiques à faible fréquence

n'activent que les récepteurs D2 (plus sensibles), alors que des décharges à plus haute fréquences activent à la fois les récepteurs D1 et D2 (Volkow & Morales, 2015).

(4) Drogues et circuits de la récompense

Il n'est donc pas très étonnant que le point commun entre les drogues d'abus soit qu'elles agissent sur la dopamine (Nelson & Kreitzer, 2014). Chaque drogue a son propre mode d'action sur le cerveau, mais elles augmentent toutes, au-delà de la normalité, la quantité de dopamine que reçoivent les neurones des circuits de la récompense de la part de l'aire tegmentale ventrale.

Il faut noter que ces drogues ont un mode d'action fondamentalement différent des autres récompenses. En effet, pour une récompense habituelle, après la période d'apprentissage la décharge de dopamine a lieu au moment où l'individu anticipe la récompense, et rien ne se passe au moment où la récompense est effectivement obtenue. Cependant, dans le cas des drogues, la récompense est littéralement une décharge de dopamine. Il y a donc deux décharges de dopamine successives : celle qui correspond à l'anticipation de la récompense, et celle qui est due à l'action directe de la drogue. Cette deuxième décharge peut contribuer à renforcer encore plus le comportement, et pourrait expliquer la mise en place d'une consommation compulsive de drogue chez les consommateurs réguliers (Volkow & Morales, 2015).

b) L'action de la cocaïne sur ces circuits à court et long terme

(1) Les effets de la cocaïne à court terme

La cocaïne fait partie des drogues stimulantes, qui améliorent l'humeur et augmentent les sensations de bien-être, d'énergie et de vivacité (Boys, Marsden, & Strang, 2001).

Les effets stimulants de la cocaïne sont dus principalement au fait qu'elle inhibe la recapture de la dopamine, de la norépinéphrine et de la sérotonine par les terminaux présynaptiques (Pomara et al., 2012). En empêchant la recapture de ces neurotransmetteurs une fois qu'ils ont été largués dans la fente synaptique, la cocaïne augmente leur concentration dans cette fente, et donc la force du signal qui est perçu par le neurone postsynaptique.

La cocaïne agit également en favorisant le stockage de ces amines dans les vésicules synaptiques qui sont ensuite libérées dans la fente synaptique, ce qui signifie qu'elle augmente non seulement la force du signal perçu mais également la force du signal effectivement émis (J. M. Brown, Hanson, & Fleckenstein, 2001).

Ces mécanismes cellulaires ont pour conséquence une augmentation rapide de la décharge de dopamine par l'aire tegmentale ventrale, notamment vers le noyau accumbens. Cette augmentation est généralement suffisante pour activer non seulement les récepteurs D2 mais également les récepteurs D1 de plus faible affinité, ce qui confère à la cocaïne son caractère de récompense (Volkow et al., 2008).

On observe également chez le sujet naïf une baisse de l'activité du cortex préfrontal, et en particulier des cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur.

Enfin, notons que les effets aigus de la cocaïne sont différents chez les individus qui y ont déjà été largement exposés. Chez les souris sensibilisées à la cocaïne, on observe une baisse de l'activité des récepteurs D1 et D2 dans le striatum pendant l'intoxication aiguë. La baisse est plus prononcée pour les récepteurs D2, ce qui donne proportionnellement plus de poids aux récepteurs D1 (Park, Volkow, Pan, & Du, 2013). Comme l'activation des récepteurs D1 est impliquée dans la perception hédonique de la cocaïne, ce changement dans l'activité des récepteurs à la dopamine pourrait avoir un rôle dans la consommation compulsive de cocaïne.

(2) Les effets de la cocaïne à long terme

La transition de la consommation habituelle relativement contrôlée à la consommation compulsive caractéristique de l'addiction est assez similaire à la transition d'un comportement dirigé vers un but à un comportement habituel (Graybiel, 2008). Elle implique des changements dans la connectivité de plusieurs régions liées aux circuits de la récompense, et en particulier l'aire tegmentale ventrale et le striatum.

A long terme, la cocaïne a des effets délétères notamment sur le cortex préfrontal, le striatum ventral, et l'amygdale. On observe notamment une altération des réseaux de contrôle cognitif dans le cortex préfrontal (Spronk et al., 2016), et une baisse de la quantité de matière grise dans différentes aires cérébrales (Moeller et al., 2016; Moreno-López et al., 2014).

La consommation chronique de cocaïne induit des phénomènes de plasticité synaptique, similaires aux phénomènes normaux de potentialisation et de dépression synaptique à long terme (*long-term potentiation and depression*). Ces phénomènes se caractérisent dans le cas de la cocaïne par une augmentation de la densité de d'épines synaptiques sur les neurones moyens épineux du noyau accumbens (Russo, Dietz, Dumitriu, Malenka, & Nestler, 2010).

De plus, on observe chez les humains souffrant d'une addiction à la cocaïne une baisse de la quantité de récepteurs D2 dans le striatum, y compris dans le noyau accumbens. Une baisse de la quantité de récepteurs D2 dans le striatum a comme conséquence une

plus faible inhibition dopaminergique de la voie indirecte, donc une plus faible stimulation thalamo-corticale, et enfin une plus faible activité du cortex préfrontal, en particulier dans le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur. Or ces aires sont impliquées dans le contrôle de l'action et l'attribution de saillance (le processus par lequel un stimulus attire l'attention, en fonction de ses caractéristiques propres mais aussi des buts et des préoccupations de l'individu). La diminution des récepteurs D2 dans le striatum a donc comme conséquence finale une altération du contrôle de l'action et de l'attention dirigée. Il n'est donc pas étonnant que chez les rongeurs, cette baisse soit associée à plus d'impulsivité et à une consommation compulsive de cocaïne.

Comme je l'ai déjà mentionné plus haut, l'activité de ces aires corticales est inhibée par la consommation de cocaïne chez le sujet naïf. Cependant, à l'inverse, chez les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne, cette même consommation active ces régions. De plus, chez ces patients, cette activation est associée au craving, une sensation de besoin impérieux de consommer que je discuterai plus bas (partie I.A)2.d), page 28).

Le craving peut être provoqué en exposant ces patients à des stimuli associés à la cocaïne, et il est alors associé à une augmentation de l'activité dopaminergique dans le striatum dorsal. D'autres régions ont également été associées à l'exposition de patients souffrant d'une addiction à la cocaïne à des stimuli associés à cette substance, notamment l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens, le cortex préfrontal, le cervelet, les régions limbiques, et l'insula. L'insula est impliquée dans l'intéropception qui contribue à la conscience du craving, et elle fait partie du réseau par défaut, ce qui laisse supposer qu'elle pourrait faciliter les ruminations sur le craving.

Enfin, il existe un phénomène d'accoutumance à toutes les drogues d'abus dont la cocaïne : une même dose de la substance produit des effets plus faibles avec le temps. On retrouve la trace de cette accoutumance dans l'activité cérébrale. En effet, l'augmentation des décharges de dopamine causée par les stimulants dans le striatum est plus faible chez les patients qui souffrent d'une addiction à la cocaïne que chez des sujets naïfs. Cette augmentation pourtant affaiblie de la dopamine dans le noyau accumbens est néanmoins associée à un sentiment de craving. Cette atténuation des décharges est également associée à de plus faibles chances de réussir à maintenir une abstinence de cocaïne (Martinez et al., 2011).

2. Addiction à la cocaïne et cognition

a) *Les facteurs de risque cognitifs pour l'addiction à la cocaïne*

Les facteurs de risque pour l'addiction à la cocaïne sont communs avec de nombreuses drogues. Il y a plusieurs types de facteurs de risques : génétiques, liés à l'histoire de vie, cognitifs.

Les facteurs cognitifs sont de deux types : ceux qui augmentent le risque de commencer à consommer, et ceux qui facilitent la transition d'une consommation contrôlée et occasionnelle vers l'addiction, plutôt liés à des anomalies dans le traitement de la valence (i.e., la dimension affective correspondant à la valeur subjective attribuée à un objet), notamment négative, d'événements.

b) *Les modèles cognitifs de l'addiction*

Les modèles cognitifs de l'addiction doivent répondre à deux questions : comment se déroule la transition d'un comportement contrôlé vers un comportement compulsif, et pourquoi cette transition n'a-t-elle pas toujours lieu ?

Il existe plusieurs définitions cliniques de l'addiction (ou du trouble lié à l'usage d'une substance, terme en vigueur dans la dernière version du DSM). Le DSM comme l'ICD définissent l'addiction selon deux types de critères : d'une part l'accoutumance et l'existence d'un sevrage, et d'autre part des critères comportementaux : consommation plus importante que prévue, incapacité à arrêter ou diminuer la consommation malgré des efforts dans ce sens, désir intense et irrésistible (craving) de consommer la substance, consommation persistante malgré ses conséquences négatives et réduction des autres activités quotidiennes (sociales, professionnelles) au profit de la consommation. Ces critères comportementaux peuvent être regroupés sous un concept : la perte de contrôle.

L'addiction n'apparaît ni très rapidement ni automatiquement quand un individu consomme des substances d'abus, même régulièrement. Parmi les usagers de ces substances, tous ne développent pas une addiction : 67,5% des usagers de tabac y développent une addiction au cours de leur vie, et 20,5% des usagers de cocaïne. De plus, il y a en règle générale plusieurs années entre le début de la consommation et le début de l'addiction (Lopez-Quintero et al., 2011). Le fait que certains usagers développent une addiction et pas d'autres est lié pour 40 à 60% à des facteurs génétiques et leur interaction avec l'environnement (Goldman, Oroszi, & Ducci, 2005; Hiroi & Agatsuma, 2005). Ces facteurs semblent liés non seulement au métabolisme des

drogues et à la sensibilité aux récompenses qu'elles apportent, mais également à la réponse au stress (Volkow & Li, 2005).

Même si l'addiction n'est pas la conséquence inéluctable de la consommation d'une substance d'abus, une fois qu'un individu a effectivement fait la transition de l'usage à l'addiction, il devient alors très difficile de sortir de ce mode de consommation. En effet, même si les estimations varient selon les études, il reste clair que seule une minorité de patients réussit à rester abstinente après un sevrage (Hunt, Barnett, & Branch, 1979; Walters, 2000; Xie, McHugo, Fox, & Drake, 2005).

Je vais à la suite broser une typologie rapide de nombreux modèles de l'addiction proposés et présenter un état succinct actuel des connaissances dans le domaine.

Les auteurs des XVIII^e et XIX^e considéraient généralement l'addiction comme une faute morale, qui était soit un manque coupable de volonté (Valleur, 2009), soit une punition méritée de la consommation immodérée d'alcool ou de drogues (Drummond, 2001). On retrouve les échos de ces conceptions dans les théories anti-psychiatriques de l'addiction développées au milieu du XX^e siècle, qui appellent à considérer l'addiction soit comme une faute morale, soit comme un choix libre qu'il faudrait respecter (Szasz, 1972; Szasz et al., 1996).

Ces théories sont difficiles à défendre aujourd'hui, et l'addiction est discutée dans un cadre conceptuel biologique et cognitif (Volkow, Koob, & McLellan, 2016). J'ai discuté plus haut les aspects les plus biologiques de l'addiction à la cocaïne, mais les aspects cognitifs et psychologiques sont plus débattus.

Certains ont proposé de conceptualiser l'addiction comme un cas d'apprentissage tout à fait classique basé sur le conditionnement opérant, mais qui aurait simplement la particularité d'être basé sur un stimulus particulièrement appétant. C'est la théorie de l'addiction rationnelle (Henden, Melberg, & Røgeberg, 2013).

D'autres défendent un modèle de l'addiction comme maladie du cerveau (*brain disease model*): les modifications des circuits de la récompense qui sont causés par la consommation chronique des drogues d'abus sont pour eux si profondes qu'elles altèrent fondamentalement le processus de prise de décision, ce qui explique l'incapacité des patients dépendants (*addict*) à ne pas consommer même quand ils décident de ne plus consommer (Leshner, 1997; Volkow et al., 2016).

Certains reprochent à ce modèle d'être simpliste, et paternaliste pour les patients, et de surestimer la robustesse des changements induits par la consommation de drogues d'abus (Heather, 2017; Heather et al., 2017) et proposent des théories alternatives comme la conceptualisation de l'addiction comme un trouble du choix, une difficulté à

faire des choix cohérents entre eux (on choisit d'arrêter de consommer, et pourtant on choisit ensuite de consommer à nouveau).

Il faut noter que le débat autour du modèle de l'addiction comme maladie du cerveau est un débat qui porte simultanément sur les faits (à quel point est-il possible d'arrêter de consommer une drogue sans aide médicale ?), sur leur interprétation (à quel point une personne dépendante est-elle libre de ses actes ?) et leurs conséquences en termes de politiques publiques (quelle théorie est la moins stigmatisante ?). Comme il me semble impossible de démêler toutes ces questions simultanément, je n'entrerai pas plus dans les détails de ce débat.

c) Les conséquences cognitives de la cocaïne, à court terme et long terme

(1) Les effets aigus de la cocaïne

À court terme, la consommation de cocaïne provoque un sentiment de toute puissance, de bien-être, et une impression d'accélération des pensées.

Les conséquences cognitives aiguës de la consommation de cocaïne sont mal connues, mais une revue de Spronk et ses collègues (2013) a récapitulé les connaissances actuelles : de façon peut-être contre-intuitive, la consommation de cocaïne améliorerait les capacités d'inhibition de la réponse comportementale (plutôt par l'inhibition de l'initiation de réponse que par l'inhibition de réponses déjà initiées), et les performances psychomotrices quand elle est consommée par voie intranasale.

(2) Les effets chroniques de la cocaïne

Les effets chroniques de la cocaïne sur les processus cognitifs sont mieux connus (Spronk et al., 2013).

Les tâches d'inhibition de la réponse montrent un déficit léger mais robuste des consommateurs de cocaïnes par rapport aux sujets témoins, qui est plus apparent dans les tâches les plus difficiles.

On trouve également des déficits modérés en termes de prise de décision chez ces patients, liés à une tendance à faire des choix plus risqués que les sujets témoins.

La consommation de cocaïne semble également avoir des effets négatifs sur la mémoire : les consommateurs sont légèrement plus mauvais dans les tâches de rappel libre, mais le cas de la mémoire de travail est moins clair (plusieurs études ont été faites mais ont des résultats contradictoires).

Elle est associée à une forte dégradation de l'attention soutenue, c'est à dire la capacité à garder son attention sur une tâche de manière continue, sans se distraire. Par contre, aucune étude pour le moment n'a montré de déficits dans l'attention sélective, c'est à dire la capacité à filtrer les informations inutiles de l'environnement pour sélectionner et se concentrer sur celles qui sont utiles. Les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne ont un biais attentionnel robuste vers les stimuli en lien avec la cocaïne, et ce concept est développé plus bas.

La flexibilité cognitive, c'est à dire la capacité à changer de comportement selon les retours de l'environnement, est légèrement déficitaire non seulement chez les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne mais également chez les usagers récréatifs occasionnels.

Ce déficit peut être mis en lien avec le déficit dans le monitoring de la performance, c'est à dire la capacité à percevoir et réguler son propre comportement pour mieux l'adapter à l'environnement, qu'on retrouve également chez les consommateurs de cocaïne.

Enfin, ces patients montrent un déficit relativement important en termes de performances psychomotrices (dextérité, rapidité), mais pas de ralentissement psychomoteur.

d) Craving

(1) Définition du craving

Le craving peut être défini très simplement dans le contexte de l'addiction comme un besoin impérieux de consommer une substance. Ce besoin impérieux a un rôle central dans l'addiction, qui est reconnu depuis longtemps. En effet, Drummond (2001) cite des textes du XVIII^e et du XIX^e siècles qui décrivent l'alcoolisme comme un état de « dépravation pathologique du centre de l'appétit » dans lequel l'alcool « devient aussi nécessaire que la nourriture ». Cet « appétit » est vu comme très lié à la rechute : le craving est comparé au supplice de Tantale, dont la soif infinie ne peut jamais être satisfaite.

Le concept de craving comme élément identifiable et comme cause de la rechute est aussi décrit depuis plus d'une cinquantaine d'années : un numéro spécial de 1955 du *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* reprend les définitions proposées pour le craving lors d'une réunion des Comités Experts de l'Organisation Mondiale de la Santé sur la Santé Mentale et l'Alcool. La définition de Mardones (1955) par exemple propose que le craving pour l'alcool est un « désir urgent et irrésistible de boire des boissons alcoolisées » (« *an urgent and overpowering desire to drink alcoholic beverages* »). Dans

le même volume, Isbell (1955) distingue deux types de craving, un craving physique « non symbolique » qui se manifesterait par les symptômes du sevrage d'alcool et serait purement physiologique, et un craving « symbolique » d'origine psychologique, qui serait responsable de l'établissement du comportement d'abus d'alcool, et de la rechute après l'abstinence. La définition actuelle du craving correspondrait uniquement au second craving d'Isbell (Drummond, 2001), et l'idée que le craving ou le craving « non symbolique » pourrait être le résultat d'une perturbation de la régulation homéostatique a été abandonnée (Franken, 2003).

Cependant, ce concept a aussi été l'objet de débats, liés notamment aux courants béhavioristes. En effet, pour certains le concept de « craving » est inutile. Par exemple, pour Mello (1972), le concept de craving est tautologique parce qu'il est défini par la consommation : le craving est un état interne et subjectif dont la présence n'est confirmée que par la consommation de toxique, et si il y a une consommation c'est parce qu'il y a eu un craving. Pour d'autres (Marlatt, 1978), la rechute est due à des situations et des émotions particulières (frustration, pression sociale, etc.), éventuellement amplifiées par des troubles cognitifs ou des facteurs de risque démographiques. Le craving et la perte de contrôle de la consommation de substances serait au mieux que des justifications a posteriori, et au pire induirait un sentiment de faible contrôle du patient sur ses propres actes, qui serait un obstacle à ses chances de rémission.

Malgré ces débats, le consensus semble aujourd'hui s'établir dans le sens de la validité théorique et clinique du concept de craving (Michael A. Sayette, 2016). Des recherches plus récentes ont en effet montré que les situations et émotions particulières que mentionne Marlatt, si elles jouent bien un rôle dans la rechute, le font en causant le craving qui précipite ensuite la rechute. En effet, le craving peut être induit par l'exposition à des stimuli liés à la consommation de substance, à la substance elle-même, ou au stress (Pickens et al., 2011). Le déclenchement du craving par des stimuli liés à la consommation peut s'expliquer par des mécanismes simples de conditionnement (Kühn & Gallinat, 2011), même s'il est en réalité compliqué par des mécanismes que je discuterai plus loin (Field & Cox, 2008). Par ailleurs selon les auteurs, la consommation peut être vue comme une méthode de réponse au stress (*coping skill*), comme une façon de réduire la tension, ou comme de l'automédication, (*tension reduction model*) (S. M. Grüsser, Mörsen, Wölfling, & Flor, 2007).

Qui plus est, le craving n'est pas qu'une façon tautologique de désigner la consommation avant qu'elle ait eu lieu, puisque la crainte du craving lui-même peut être un obstacle à essayer d'arrêter de fumer (Orleans, Rimer, Cristinzio, Keintz, & Fleisher, 1991).

Il reste néanmoins des débats sur la définition précise du craving. Est-ce que seul un besoin impérieux et irrésistible peut être qualifié de craving ? Un désir plus faible est-il

un craving plus faible ou se range-t-il dans une autre catégorie ? Une définition plus stricte du concept permet d'insister sur le caractère pathologique de cet état et de le distinguer de désirs non pathologiques, tandis qu'une définition plus large permet au contraire de conceptualiser le craving comme une dimension continue de l'addiction, de la même façon qu'on mesure l'intensité de la dépression et de l'anxiété sur des échelles continues. Mesurer le craving sur une échelle subjective continue semble pour le moment l'approche la plus pertinente pour la recherche (Franken, 2003).

(2) Le rôle du craving dans l'addiction et dans la rechute

Le craving semble jouer un rôle central dans l'expérience subjective de l'addiction et de la rechute, mais son rôle causal et ses mécanismes d'action dans la rechute ne sont pas clairement établis (Tiffany & Wray, 2012).

Sayette (2016) distingue trois domaines cognitifs qui pourraient amener du craving à la rechute : les processus d'attention et de monitoring, les processus de raisonnement, et la cognition temporelle. En effet, le monitoring, c'est à dire la conscience de ses propres pensées, émotions et actions, permet de mettre en regard ses buts à long terme (ne pas recommencer à consommer) à son état présent (envie de consommer, attention dirigée vers des stimuli en lien avec la consommation). Un craving élevé est aussi lié à une redistribution des ressources attentionnelles en direction des stimuli en lien avec la consommation. Or, étant donné l'importance des stimuli en lien avec la consommation dans l'apparition du craving et la rechute, le contrôle de l'attention pourrait alors jouer un rôle important dans la prévention de la rechute (Michael A. Sayette & Creswell, 2016). De plus, l'évaluation des conséquences de la consommation de tabac varie avec le degré de craving : quand le craving est élevé, les conséquences paraissent moins négatives. Enfin, le temps semble passer plus lentement chez les patients dans les moments où ils ressentent un craving élevé.

Tous ces éléments laissent penser que le craving induit des modifications de la cognition qui favorisent la consommation de toxiques au delà de l'impression subjective d'un « désir impérieux de consommer ».

Et en effet, des études récentes (DiGirolamo, Smelson, & Guevremont, 2015) ont montré que l'induction de craving pour la cocaïne causait une baisse de l'efficacité du contrôle cognitif, alors que celui-ci joue un rôle important dans la réussite du maintien de l'abstinence.

(3) Mécanismes physiologiques du craving

Le craving est lié à l'activation de zones cérébrales similaires dans plusieurs addictions (alcool, tabac, cocaïne) : le striatum ventral en particulier semble commun à toutes les addictions, mais d'autres zones comme l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur sont retrouvées de manière un peu moins robuste dans différentes addictions (Kühn & Gallinat, 2011). Le striatum en particulier est associé à la fois à la réactivité aux stimuli liés à la consommation de toxiques et au degré de sévérité du craving rapporté subjectivement (Goldstein et al., 2009; Volkow et al., 2008).

La consommation chronique de cocaïne cause des changements dans les circuits de la récompense (striatum, aire tegmentale ventrale) qui sont eux-mêmes associés à un plus fort craving.

B. Le trouble obsessionnel compulsif

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une maladie psychiatrique qui touche 2 à 3% de la population mondiale (Ruscio, Stein, Chiu, & Kessler, 2010). Il est caractérisé par des pensées intrusives récurrentes et des comportements répétitifs (par exemple des rituels de vérification) qui peuvent, dans les cas les plus graves, devenir extrêmement envahissants et invalidants. Il se développe généralement de façon progressive, même si il peut parfois apparaître soudainement (Stewart, 2016).

1. Symptômes

a) *Symptômes cliniques*

Comme son nom l'indique, le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par deux dimensions : une dimension d'obsession et une dimension de compulsion. Les obsessions sont des pensées intrusives, persistantes et angoissantes que le patient cherche sans succès à ignorer. Les compulsions sont des comportements répétitifs qui peuvent être aussi bien moteurs que mentaux, et que le patient se sent forcé d'accomplir.

Il n'y a pas de facteurs de risques environnementaux clairement établis pour le TOC, mais les facteurs de risques génétiques sont importants : l'héritabilité du TOC est évaluée entre 45% à 65% chez les enfants et entre 27% à 47% chez les adultes (van Grootheest, Cath, Beekman, & Boomsma, 2005).

Les symptômes peuvent être très variables entre les patients, ce qui complique la description et l'étude du TOC. Les deux dimensions d'obsession et de compulsion ne sont pas toujours présentes (certains patients souffrent de comportements compulsifs sans qu'ils soient associés à des obsessions, ou inversement), et les symptômes peuvent avoir trait à des thématiques très diverses (sauté, peur de faire du mal aux autres, religion, accumulation d'objets, vérification de l'absence d'erreur, etc.). Les patients souffrant de TOC ont également été divisés selon l'âge d'apparition de leur trouble (dans l'enfance ou au début de l'âge adulte), et par les traitements efficaces sur leurs symptômes.

Étant donné ces différentes sources d'hétérogénéité au sein des patients souffrant d'un TOC, la question s'est posée de savoir si cette catégorie diagnostique ne recouvrait pas plusieurs troubles distincts, ou du moins si elle ne pourrait pas être découpée en sous-types plus homogènes que la catégorie TOC dans son ensemble. Cependant, les tentatives qui ont été faites d'établir des sous-types dans le TOC n'ont généralement été peu concluantes (Rowell & Francis, 2015).

D'autres ont également proposé l'idée que le TOC puisse être composé d'un ensemble de dimensions distinctes qui reposent sur des mécanismes distincts et sont associés à des agrégats de symptômes distincts, et que ces dimensions soient chacune plus ou moins présente chez chaque patient (Mataix-Cols, do Rosario-Campos, & Leckman, 2005; S. Taylor, 2005). Les dimensions les plus robustes identifiées pour l'instant sont contamination/lavage, ordre/symétrie, et accumulation (Rosário, Batistutto, & Ferrao, 2017).

Ces dimensions seraient plus ou moins superposées, et formerait un spectre qui irait d'un comportement normal à un comportement caractérisant un TOC sévère. Cette vision dimensionnelle du TOC est cohérente avec les données qui indiquent que les pensées intrusives et les rituels qui caractérisent le TOC sont en réalité présents chez 50% de la population pour ce qui est des rituels, et 80% pour ce qui est des pensées intrusives (Stewart, 2016).

Il semble donc cohérent de conceptualiser le TOC comme une exacerbation de comportements extrêmement répandus.

b) Corrélats biologiques du TOC et circuits cérébraux

Le TOC est associé à diverses anomalies cérébrales, tant anatomiques que fonctionnelles, ce qui laisse supposer une atteinte assez générale du fonctionnement cérébral dans ce trouble (Moreira et al., 2017). Je vais ici survoler les différentes aires cérébrales touchées dans le TOC et les différentes théories neurobiologiques qui ont été avancées.

On a observé des altérations volumétriques du cortex orbitofrontal et cingulaire ainsi que du thalamus chez les patients souffrant d'un TOC (Rotge et al., 2009). Certaines régions sont plus actives chez ces patients que chez les sujets sains (les ganglions de la base, le cortex orbitofrontal et cingulaire, le thalamus), tandis que d'autres sont moins actives (le cortex préfrontal dorsolatéral, le lobe pariétal) (Fitzgerald et al., 2011; Harrison et al., 2009; Saxena & Rauch, 2000). On observe également des anomalies de connectivité fonctionnelle, en particulier entre le striatum et le cortex préfrontal (Moreira et al., 2017). Ces anomalies vont dans le sens d'une plus forte connectivité entre ganglions de la base et cortex préfrontal.

De plus, la sur-activation du cortex orbitofrontal et cingulaire peut être accentuée par l'exposition à des stimuli en lien avec le TOC, elle est corrélée à l'intensité des symptômes, et elle semble disparaître si le TOC est traité efficacement (Morgiève et al., 2013).

Étant donné l'implication robuste dans le TOC de structures appartenant à la boucle cortico-basale-thalamo-corticale que j'ai décrite plus haut, un des modèles neurobiologiques du TOC les plus établis est basé sur une dysfonction de cette boucle (Pauls, Abramovitch, Rauch, & Geller, 2014). Selon ce modèle, le TOC serait caractérisé par un seuil d'activation de la voie directe abaissé par rapport à celui de la voie indirecte, en particulier dans le striatum ventral, le thalamus médiodorsal et le cortex orbitofrontal (van den Heuvel et al., 2010).

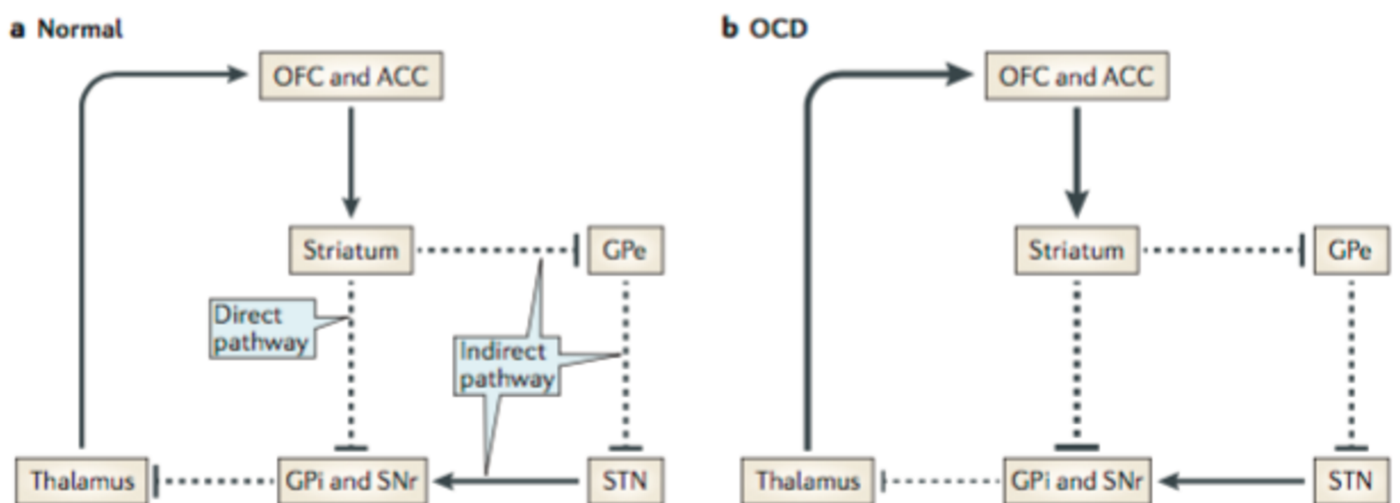


Figure 5 : Organisation fonctionnelle des boucles cortico-basales-thalamo-corticales dans leur état de fonctionnement normal (a) et chez les sujets souffrant d'un TOC (b). Les lignes pleines représentent les voies excitatrices (glutamatergiques) et les lignes pointillées représentent les voies inhibitrices (GABA-ergiques). (Pauls et al.; 2014)

Par ailleurs, la sérotonine semble jouer un rôle plus important que la dopamine dans l'apparition et le maintien du TOC (Fava et al., 2014). La sérotonine est un neurotransmetteur qui peut avoir une activité activatrice ou inhibitrice, et qui est impliqué notamment dans l'humeur, l'appétit, et le sommeil. Dans le métabolisme de la sérotonine, c'est en particulier les protéines 5-HT de transport et de recapture qui sont impliquées (Goddard, Shekhar, Whiteman, & McDougale, 2008).

Étant donné l'efficacité dans le TOC non seulement des traitements sérotoninergiques, mais aussi des traitements sérotoninergiques et dopaminergiques combinés (Goddard et al., 2008), il est possible que le dysfonctionnement de la boucle cortico-basale-thalamo-corticale observé dans ce trouble soit lié à une trop faible modulation des projections dopaminergiques par la sérotonine (Koo, Kim, Roh, & Kim, 2010).

D'autres auteurs ont mis en avant les limites de ce modèle, notamment qu'il laisse de côté des structures comme l'amygdale et l'hippocampe qui semblent intervenir dans le

TOC, notamment à travers l'anxiété et la peur qui sont une part importante de l'expérience subjective des patients (Milad & Rauch, 2012).

2. Trouble obsessionnel compulsif et cognition

a) Modèles du TOC

(1) Modèles behavioristes

Au milieu du XX^e siècle, plusieurs auteurs (Jacobs, 1967; Mowrer, 1960; J. G. Taylor, 1963) proposent une théorie du trouble obsessionnel compulsif basée sur l'idée que les peurs obsessionnelles et les comportements compulsifs qui le caractérisent seraient acquises par conditionnement opérant. Un patient qui souffre d'une peur obsessionnelle des poignées de porte et des maladies qu'elles peuvent transmettre tirerait selon cette théorie cette peur d'une expérience traumatique où, par exemple, un proche serait tombé malade à cause d'une poignée de porte (S. Taylor, Abramowitz, & McKay, 2007). Cette expérience très négative aurait alors conditionné le patient à éviter les poignées de porte. Selon cette théorie, ce conditionnement serait maintenu par un conditionnement négatif, c'est à dire par l'évitement des stimuli conditionnés.

Cette théorie du TOC a conduit au développement de la thérapie par exposition et inhibition de la réponse (ERP : *exposure and response prevention*) (Baum, 1969; Foa & Goldstein, 1978; Poser, 1970). Cette thérapie consiste à exposer le patient à des stimuli en lien avec ses obsessions tout en lui demandant de ne pas exécuter ses rituels compulsifs. Le protocole d'exposition commence par des stimuli très peu aversifs (photos, images mentales, etc.) avant de progresser vers des stimuli très aversifs (toucher une poignée de porte dans le métro par exemple).

Cette thérapie donne de bons résultats cliniques (Williams, Mugno, Franklin, & Faber, 2013) et elle est toujours largement utilisée aujourd'hui (Arch & Abramowitz, 2015). La théorie sur laquelle elle a été initialement élaborée n'offre cependant pas un modèle satisfaisant du trouble obsessionnel compulsif. En effet, l'existence d'une première expérience traumatisante en lien avec leur obsession est loin d'être systématique chez les patients souffrant d'un TOC, et le thème des obsessions et des rituels peut varier au cours du temps.

(2) Modèles cognitifs-comportementaux

Divers modèles cognitifs du TOC ont été développés pour éviter les limites des modèles behavioristes, et notamment leur relative négligence des symptômes obsessionnels par rapport aux symptômes compulsifs (Carr, 1974).

Un modèle de déficit général du TOC a été proposé, selon lequel celui-ci serait dû à des larges anomalies dans le traitement de l'information. Ce modèle est soutenu par le fait que les patients montrent des déficits dans de nombreux domaines, même quand ils sont traités efficacement (ce qui montre que ces déficits ne sont pas dus à l'anxiété). Cette théorie a un pouvoir explicatif limité, notamment parce que les déficits constatés sont faibles et non spécifiques. De plus, elle ne propose pas de mécanisme d'apparition du TOC, et n'explique pas l'efficacité des thérapies basées sur l'exposition/prévention de la réponse.

Ces théories ont particulièrement exploré les notions de perfectionnisme et de responsabilité dans le TOC : le perfectionnisme serait un moyen d'essayer d'éviter des événements négatifs dont la probabilité et la gravité sont surestimées, tandis qu'un sens exacerbé de responsabilité signifie que le patient sera coupable si un événement négatif arrive effectivement (Rhéaume, Freeston, Dugas, Letarte, & Ladouceur, 1995).

Les travaux de Salkovskis et Rachman ont été particulièrement prédominant dans l'élaboration de ces théories.

Pour Rachman, la plupart des gens s'habituent aux pensées intrusives par un processus d'habituation jusqu'à ne plus y accorder d'importance, et un défaut de ce processus d'habituation serait impliqué dans le développement des obsessions, puis des compulsions qui permettraient de les neutraliser (Rachman & de Silva, 1978).

Salkovskis propose un rôle central du sentiment de responsabilité. Pour lui, les pensées intrusives, qui sont présentes dans la vaste majorité de la population, sont vécues comme particulièrement inacceptables parce qu'elles sont vécues comme l'indice d'une erreur ou d'une faute qui doivent être réparées. Cela conduit à l'émergence d'obsessions et ainsi de la motivation pour faire des rituels qui pourraient neutraliser ces obsessions ou du moins le sentiment de responsabilité et de culpabilité (Fava et al., 2014; S. Taylor et al., 2007). Il précise de plus la théorie de Rachman en proposant que les comportements de « neutralisation » de l'anxiété liée aux obsessions sont précisément ce qui empêche l'habituation aux pensées intrusives (Salkovskis, 1985).

Ces théories s'inscrivent dans la théorie générale de Beck (Beck, 1976) selon laquelle de nombreux troubles mentaux peuvent être expliqués par des croyances dysfonctionnelles (S. Taylor, 2005). Certains, dont Rachman, ont ensuite étendu la théorie de Salkovskis

pour proposer la présence d'autres croyances dysfonctionnelles dans le TOC en dehors de la responsabilité exacerbée.

Une croyance qui pourrait être présente dans le TOC et qui a un lien fort avec la notion de responsabilité est la fusion entre pensée et action (*thought-action fusion*), l'idée d'une part que les pensées intrusives ont une valeur morale intrinsèque (penser à quelque chose d'horrible veut dire qu'on le désire, et qu'on est une mauvaise personne), et d'autre part que penser à quelque chose d'horrible augmente sa probabilité d'arriver (Shafran & Rachman, 2004).

D'autres croyances ont été explorées dans ce modèle du TOC, comme la croyance qu'il est nécessaire de contrôler ses pensées, une surestimation des risques, une intolérance du doute, et le perfectionnisme que j'ai déjà évoqué (S. Taylor et al., 2007).

D'autres ont mis en évidence des mécanismes purement comportementaux dans le maintien du TOC. Les comportements et croyances des patients TOC sont des mécanismes d'adaptation (*coping mechanisms*) qui entraînent en réalité un cercle vicieux. J'ai déjà rapidement mentionné le fait que le fait de neutraliser l'anxiété liée aux obsessions par des compulsions pourrait favoriser son maintien. De plus, même chez des sujets sains, vérifier plusieurs fois quelque chose fait qu'on est moins sûr de l'avoir bien vérifié (van den Hout & Kindt, 2003), et imaginer en détail un scénario catastrophique donne l'impression qu'il est plus probable (Fava et al., 2014). L'induction de croyances de types fusion pensée-action chez des sujets sains montre également que combattre ces pensées induit plus de pensées intrusives et d'anxiété que de les accepter (Marcks & Woods, 2007).

Malgré leur utilité, ces modèles du TOC se heurtent à plusieurs limites, dont les principales sont sans doute l'hétérogénéité du trouble (Rosário et al., 2017) et la place dans le TOC de facteurs biologiques, notamment infectieux et immunologiques (Lamothe et al., 2018). Ils souffrent également de leur manque d'intégration avec les données neurobiologique, qu'une théorie complète du TOC devrait prendre en compte (Stein, 2000).

b) *Corrélatifs cognitifs du TOC*

Au delà des modèles cognitifs explicatifs du TOC, on peut mesurer des déficits cognitifs dans plusieurs domaines qui sont associés à ce trouble (Benzina, Mallet, Burguière, N'diaye, & Pelissolo, 2016).

la présence d'un déficit de mémoire pourrait expliquer la fréquence des comportements de vérification compulsive dans le TOC, et ce domaine cognitif y a donc été exploré. La mémoire n'est cependant pas un phénomène unitaire, on peut distinguer mémoire de travail, mémoire à long terme déclarative et non déclarative (Squire & Dede, 2015). Ces différents domaines de la mémoire n'encodent pas les mêmes types de souvenirs, et ne reposent pas sur les mêmes circuits.

Dans le cadre du TOC, puisque les patients rapportent une incertitude sur la différence entre souvenirs et imagination, c'est principalement la mémoire épisodique, celle qui se rapporte à des événements précis dans la vie d'une personne, qui a été étudiée.

Les études portant sur ce phénomène ont donné des résultats contradictoires, particulièrement pour la mémoire verbale. Des déficits sont observés de manière plus robuste pour la mémoire non verbale. Cependant, ces déficits observés dans les tâches de mémoire aussi bien verbales que non verbales semblent dus plutôt à un déficit dans les stratégies organisationnelles mises en œuvre pour encoder les informations qu'à un véritable déficit de mémoire qui aurait touché la capacité à récupérer les informations encodées.

Cette hypothèse est appuyée par le fait qu'on trouve effectivement un déficit organisationnel chez les patients souffrant d'un TOC.

Un déficit d'attention pourrait également expliquer les difficultés des patients à savoir si ils ont déjà effectué certaines tâches. L'attention dirigée (la capacité à se concentrer sur un stimulus à l'exclusion des autres) et l'attention soutenue (la capacité à maintenir son attention sur le même objet) ont donc été largement étudiées dans le TOC. L'attention dirigée comme l'attention soutenue semblent effectivement déficitaires dans le TOC.

Les comportements répétitifs caractéristiques du TOC pourraient également être liés à des déficits dans la prise de décision. La prise de décision, le contrôle de l'inhibition et la flexibilité comportementale ont donc été étudiés dans le TOC.

Les résultats dans les tâches de prise de décision (tâches de pari comme l'Iowa Gambling Task) ont montré des résultats contradictoires. Les tâches de contrôle de l'inhibition montrent par contre un déficit plus robuste, de même que les tâches de flexibilité cognitive. Le déficit de flexibilité semble plus prononcé dans les contextes liés au TOC, ce qui suggère qu'il pourrait être induit ou influencé par l'anxiété propre à ces situations.

II. Quels liens entre addiction à la cocaïne et TOC ?

A. Démarche transnosographique

1. Pourquoi une démarche transnosographique ?

a) *Histoire des classifications*

Historiquement, les troubles psychiatriques ont été divisés en maladies distinctes, définies par des critères diagnostiques spécifiques. Cette approche est l'approche classique de la médecine et de la biologie.

Cependant, l'approche médicale classique base ses catégories sur l'étiologie des troubles, c'est à dire sur ses causes biologiques. Or, en psychiatrie, ces causes sont peu ou pas connues, ce qui empêche d'avoir une classification basée sur l'étiologie. Les classifications psychiatriques ont donc été basées sur les symptômes, et sur des regroupements basés sur des hypothèses sur les causes (psychoses/névroses chez les psychanalystes) ou bien simplement sur des symptômes qui se ressemblent cliniquement.

C'est cette approche qui est celle des grands systèmes de diagnostic comme le DSM et l'ICD. Dans cette approche, des entités diagnostiques sont définies par une liste de symptômes, et si un patient a suffisamment de symptômes de la liste, alors le diagnostic s'applique à lui, et il souffre de cette maladie. Le DSM en particulier est explicitement « athéorique », c'est à dire que le but des catégories et des critères diagnostiques est de maximiser la fiabilité du diagnostic (est-ce que deux médecins qui voient le même patient auront le même diagnostic ?) plutôt qu'une potentielle validité biologique.

Les cadres conceptuels de définition des troubles psychiatriques sont historiquement très liés aux approches de classification en biologie. En effet, Hippocrate considérait déjà les états mentaux comme influencés par la biologie jusque dans les pathologies, puisqu'un excès de bile noire cause des accès de mélancolie (Brunoni, 2017).

La théorie antique des humeurs élaborée par Galien est restée dominante en Europe jusqu'au XVIIIe siècle, mais des traitements « psychologiques » ont commencé à apparaître à cette époque. Le médecin et botaniste François Boissier de Sauvages, auteur d'une des premières classifications systématiques des maladies humaines, y a consacré une section aux maladies mentales et s'y est opposé à la théorie des humeurs, pour expliquer que ces troubles étaient causés par les vices et les « passions » des malades. Pour lui, le remède était donc avant tout moral (Boissier de Sauvages de Lacroix, 1771).

C'est sur les bases de cette première classification et de celle du médecin écossais William Cullen qu'ont ensuite travaillé Philippe Pinel et Jean-Baptiste Esquirol pour continuer cette entreprise de classification des maladies mentales (Widakowich, Van Wettere, Jurysta, Linkowski, & Hubain, 2013). Ces classifications étaient basées sur des rapprochement de symptômes similaires plutôt que sur une étiologie, mais elles se détachaient de la vision morale de la folie pour supposer une base biologique aux troubles mentaux (Dubois, 1985).

Les efforts de classification se sont poursuivis au long du XIX^e siècle, mais sans faire l'unanimité. En effet, il était difficile de créer des classifications sans connaître les causes des troubles mentaux observés et, contrairement à ce qui se passait dans les autres branches de la médecine, les classifications et les diagnostics n'étaient pas cruciaux pour la pratique clinique (Grob, 1991). Des tentatives de classification précises des troubles mentaux étaient néanmoins entreprises. On peut citer Emil Kraepelin, psychiatre allemand de la fin du XIX^e et du début du XX^e siècle, pour qui les troubles mentaux pouvaient être séparés en catégories naturelles, et pour qui il était fondamental que la psychiatrie délimite de manière précise les objets qu'elle étudiait (Géraud, 2007). Il a également été parmi les premiers à avancer que l'observation des symptômes à un moment donné n'était pas suffisante, et que l'évolution de la maladie était cruciale dans sa définition.

Au début XX^e siècle, les psychiatres commencent à s'intéresser à la genèse des maladies mentales, non seulement en étudiant les phases très précoces de ces troubles mais aussi en élaborant la notion de « vulnérabilité » à certains troubles (Widakowich et al., 2013). L'association des psychiatres américains (APA) a publié son premier manuel statistique en 1918, dans un effort pour standardiser les diagnostics psychiatriques. Cette standardisation était en grande partie motivée par l'objectif de faciliter la collecte de données statistiques sur les maladies mentales et les patients de hôpitaux psychiatriques (Grob, 1991).

Ce premier manuel, issu d'une approche catégorielle et biologique, a été largement critiqué par les tenants d'une approche plus psychodynamique de la psychiatrie. Ce fut en particulier le cas d'Adolf Meyer, un des psychiatres américains les plus influents de la première moitié du XX^e siècle et promoteur d'une approche psychobiologique de la psychiatrie intermédiaire entre une approche purement biologique et l'approche de Freud et Jung (Lamb, 2014; Mayes & Horwitz, 2005). Pour celui-ci, une approche trop statistique et basée sur des catégories trop arbitraires était contre-productive, et la compréhension des maladies mentales ne pouvait venir que d'une approche développementale et donc de l'étude détaillée de cas individuels. De plus, pour lui il était

largement prématuré de tenter d'établir une classification biologique des troubles mentaux (Lamb, 2014).

Malgré ces critiques, l'association des psychiatres américains a publié dix versions successives de ce premier manuel entre 1918 et 1942, selon cette même approche. La seconde guerre mondiale a ensuite marqué un tournant important dans la psychiatrie américaine (Houts, 2000). D'abord, parmi les 11,5 millions d'appelés au combat, environ un million ont été réformés pour des problèmes neurologiques ou psychiatriques, soit 8,7%. Ce fait a largement été discuté dans l'opinion publique, et a provoqué une prise de conscience du fait que les troubles psychiatriques n'étaient pas du tout aussi rare qu'on le pensait (Plant, 2005).

De plus, les psychanalystes américains ont gagné en influence après la guerre, et certains ont proposé un plus grand rapprochement entre psychanalyse et psychiatrie. Ce fut notamment le cas de William Menninger, qui a élaboré une classification des maladies mentales d'inspiration analytique largement utilisée par l'armée américaine pendant la guerre (Houts, 2000). Menninger avait été formé comme psychanalyste, et il a bataillé pour rendre la psychanalyse et l'association américaine de psychanalyse (APsaA) « plus américaine, plus médicale, et plus populaire » (Plant, 2005). Cette bataille a été un succès, puisque Menninger a été nommé président de l'APsaA en 1946, puis de l'APA en 1948 (Minard, 2013). Menninger et le *Group for the Advancement of Psychiatry* (GAP) qu'il avait fondé en 1946 au sein de l'APA ont ensuite eu un rôle prépondérant dans la genèse du premier manuel statistique et diagnostique (DSM), paru en 1952 (Gaines, 1992). Cette première version était influencée à la fois par le précédent manuel de l'APA et par la classification de Menninger, et avait donc une approche hybride entre approche biologique kraepelinienne et approche psychanalytique (Cooper & Blashfield, 2016).

Cette approche a été conservée dans la seconde version du DSM publiée en 1968 (Shorter, 2015), qui était même plutôt plus ouvertement psychanalytique.

Plusieurs éléments ont contribué à mettre à mal cette orientation à partir de la fin des années 1960 aux États-Unis. La découverte de nombreuses molécules psychotropes à partir des années 1950 a renouvelé l'espoir d'une classification des maladies psychiatriques basée sur la biologie (Shorter, 2013), tandis que les limites de l'approche psychanalytique en termes de recherche et de clinique devenaient de plus en plus apparentes. Plusieurs études ont mis en évidence la faible fiabilité des diagnostics obtenus par le DSM-II (Blashfield, Keeley, Flanagan, & Miles, 2014). L'approche psychanalytique semblait de plus jouer un rôle dans ce manque de fiabilité, par sa tendance à favoriser un diagnostic de schizophrénie (Kendell et al., 1971). Enfin, la psychiatrie institutionnelle a traversé une forte crise de légitimité dont l'apogée a sans doute été l'étude de Rosenhan (1973), qui a fait admettre des collègues sans problèmes

psychiatriques particuliers dans des hôpitaux, où ils ont été diagnostiqués comme schizophrènes alors que les autres patients, eux, ont décelé la supercherie.

Dans ce contexte, Robert Spitzer, qui avait participé à l'élaboration du DSM-II et nouvellement en charge de celle du DSM-III, a proposé une réorganisation totale du manuel (Shorter, 2015). Une des bases de cette réorganisation était la transition d'une organisation des maladies mentales selon leur étiologie supposée à une organisation « athéorique » basée sur le consensus. Ce choix était pour une large part étayé par les travaux de ce qu'on a appelé le groupe de Saint-Louis, un groupe de chercheurs dont les travaux ont abouti à l'établissement des RDC (*Research Diagnostic Criteria*) comme alternative au DSM-II (Shorter, 2015; Spitzer, Endicott, & Robins, 1978). Le DSM-III avait également pour but d'être purement descriptif, c'est à dire basé sur des symptômes observables plutôt que sur les conflits internes qui sont la cause des troubles psychiques dans l'approche analytique (Mayes & Horwitz, 2005).

La notion de critère de diagnostic présente dans les RDC et introduite dans le DSM par Spitzer renvoie à la principale différence entre le DSM-II et le DSM-III : dans le DSM-II, chaque trouble était défini par un court paragraphe narratif dont la correspondance avec les symptômes du patient était laissée à l'appréciation du médecin (American Psychiatric Association, 1968), alors que dans le DSM-III chaque diagnostic était défini par une liste de critères précis.

Dans le contexte du DSM-III et des éditions suivantes du manuel, le but des catégories diagnostiques n'est pas de poser des bases théoriques pour la compréhension des maladies psychiatriques. Il est au contraire de produire une classification athéorique, qui ne prend pas partie sur l'étiologie des troubles. Il reste néanmoins héritier d'une vision kraepelinienne où les maladies mentales sont des entités naturelles qu'il n'est pas vain de chercher à délimiter.

Son utilité principale est sa fiabilité, c'est-à-dire sa capacité de permettre d'aboutir toujours au même diagnostic quand elle est appliquée par des évaluateurs différents. Le DSM, depuis la 3^e édition, ne cherche donc pas à être « valide », à délimiter des catégories qui correspondent à des catégories biologiques ou psychologiques réelles.

Ce but peut sembler trop peu ambitieux, mais le fait qu'il ait été atteint a eu des conséquences importantes en recherche et en clinique en facilitant la communication entre professionnels de la santé mentale, mais également dans le champs économique et social en offrant des catégories de patients claires aux systèmes de santé.

b) *Les limites des catégories diagnostiques*

Cette approche a des limites importantes, à la fois théoriques et pratiques. Certaines sont spécifiques au DSM et notamment au fait qu'il ne cherche pas la validité théorique, tandis que d'autres seraient présentes dans toute approche catégorielle des troubles psychiatriques.

La limite la plus évidente de l'approche catégorielle est que, appliquée strictement, elle signifie que la manière de décrire un patient est seulement par son appartenance ou non à une catégorie, sans s'interroger par exemple sur la sévérité de son trouble. Néanmoins, l'approche réellement utilisée en psychiatrie est une approche catégorielle certes, mais teintée de dimensions : la sévérité du trouble, son interaction avec d'autres troubles, éventuellement son origine, sont également prises en compte par les psychiatres et les chercheurs. Les échelles psychométriques comme l'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown (Goodman et al., 1989) sont un bon exemple de cette approche hybride, puisqu'elles proposent un seuil à partir duquel le patient souffre d'un trouble mais spécifient également la gravité de ce trouble.

Les limites spécifiques au DSM sont liées au fait que les catégories proposées par celui-ci pourraient ne pas correspondre à des catégories « naturelles ». D'abord, les diagnostics faits dans le cadre du DSM aboutissent non seulement à des comorbidités nombreuses et parfois très fréquentes, comme celle entre les troubles dépressifs et les troubles anxieux (Angst, 1997; Bakish, 1999; Rouillon, 1999), mais également à rassembler sous un même diagnostic des groupes de patients très hétérogènes, comme dans le TOC (Hasanpour et al., 2017; Lochner & Stein, 2003). De plus, les catégories du DSM ne couvrent pas tout l'espace des troubles mentaux avec la même précision : la plupart des catégories de troubles répertoriées dans le DSM incluent un diagnostic possible de « trouble non spécifié » (*not otherwise specified* ou NOS dans le DSM-IV, *unspecified* dans le DSM-5) pour les patients dont les symptômes ne correspondent parfaitement à aucune liste de critères diagnostiques. Enfin, les frontières entre les différents troubles sont parfois floues, comme celle entre les tics complexes et rituels simples dans le trouble obsessionnel-compulsif. Les diagnostics du DSM ne sont donc ni mutuellement exclusifs, ni exhaustifs (Hengartner & Lehmann, 2017).

Enfin, les apports des approches biologiques dans la psychiatrie montrent également que les catégories du DSM ne correspondent pas à des réalités biologiques (Casey et al., 2013; Kapur, Phillips, & Insel, 2012).

La faible validité des catégories actuelles posent des problèmes pratiques aux chercheurs comme aux médecins : le diagnostic d'un patient ne prédit pas de façon fiable sa réponse à un traitement (il y a 40% à 60% de patients dépressifs non

répondeurs aux antidépresseurs par exemple ; Frodl, 2017), et la recherche basée sur des catégories inadéquates ne peut qu'être ralentie.

Ces insatisfactions face aux catégories des grandes classifications peuvent appeler deux solutions distinctes : soit il existe des catégories réelles dans les maladies mentales, et nous ne les avons pas encore découvertes, soit les maladies mentales ne sont en réalité pas découpées en catégories et toute approche catégorielle est vouée à l'échec.

c) *Les approches dimensionnelles de la psychiatrie*

Les premières critiques de l'approche catégorielle en psychiatrie, et notamment d'une frontière claire entre normal et pathologique, remontent aux années 1960 mais c'est surtout à partir des années 1980 et de la publication du DSM-III que le débat a pris de l'ampleur (Demazeux, 2008).

L'approche dimensionnelle est basée sur plusieurs présupposés différents de ceux des approches catégorielles : elle recherche la cause des troubles plutôt que leur description, et une description continue plutôt que catégorielle.

Au-delà des considérations pratiques sur les inconvénients d'une réorganisation totale des diagnostics psychiatriques, de son acceptabilité par les cliniciens et par les patients, et de sa compatibilité avec des systèmes de santé ou d'assurance maladie qui exigent souvent des catégories (First, 2005), le choix des dimensions à adopter pour un tel modèle n'est pas évident (T. A. Brown & Barlow, 2005).

On peut citer notamment les modèles hiérarchiques des troubles de la personnalité de (Gunderson et al., 2000; Markon, Krueger, & Watson, 2005) dont l'inclusion dans le DSM-5 a été discutée (Blashfield et al., 2014), et leur généralisation par le modèle HiTOP (*Hierarchical Taxonomy of Psychopathology*) à l'ensemble des troubles (Kotov et al., 2017; Wright & Simms, 2015). Ces modèles intègrent plusieurs niveaux hiérarchiques (six niveaux pour HiTOP) qui contiennent eux-mêmes plusieurs dimensions. Ces modèles sont prometteurs mais difficiles à utiliser dans un contexte clinique, étant donné leur complexité (Hengartner & Lehmann, 2017).

L'apport à l'approche dimensionnelle qui est sans doute le plus connu aujourd'hui est celui des RDoC (*Research Domain Criteria*), développé par le NIMH (*National Institute of Mental Health*) américain (Insel et al., 2010). L'objectif des RDoC est plus ou moins inverse à celui des manuels diagnostiques classiques, puisqu'il n'a pas pour but de produire des diagnostics, et n'a pas vocation, en tout cas dans un futur proche, à remplacer les catégories diagnostiques dans la pratique clinique.

L'approche RDoC a été développée en réponse aux limites du DSM pour aider la recherche en psychiatrie à sortir de l'impasse où l'aurait mise l'approche catégorielle et sa mauvaise correspondance avec la réalité. Le NIMH finance aujourd'hui uniquement les projets de recherche qui s'inscrivent dans l'approche dimensionnelle des RDoC.

Les RDoC ne sont pas un modèle à proprement parler mais plutôt un cadre théorique qui peut être synthétisé en une matrice où cinq domaines fonctionnels croisent sept niveaux d'analyse. Les domaines correspondent à des grandes dimensions (les systèmes de valences négatives, les systèmes de valences positives, les systèmes cognitifs, les systèmes des processus sociaux, et les systèmes d'éveil et de modulation) tandis que les niveaux d'analyse correspondent à des approches méthodologiques (le niveau génétique, le niveau moléculaire, le niveau cellulaire, le niveau des circuits neuronaux, le niveau physiologique, le niveau comportemental, le niveau des descriptions subjectives de la part des patients, et le niveau paradigmatique).

Cette approche encourage ainsi les chercheurs à s'affranchir des frontières des diagnostics pour étudier des processus et des mécanismes qui sont touchés dans différentes maladies psychiatriques. Le but est de rapprocher la psychiatrie des autres domaines de la médecine tant en termes d'approche que de résultats, notamment pour le développement de nouveaux médicaments (Hengartner & Lehmann, 2017). Le NIMH

DOMAINS/CONSTRUCTS	UNITS OF ANALYSIS							Paradigms
	Genes	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Reports	
Negative Valence Systems								
Acute threat ("fear")								
Potential threat ("anxiety")								
Sustained threat								
Loss								
Frustrative nonreward								
Positive Valence Systems								
Approach motivation								
Initial responsiveness to reward								
Sustained responsiveness to reward								
Reward learning								
Habit								
Cognitive Systems								
Attention								
Perception								
Working memory								
Declarative memory								
Language behavior								
Cognitive (effortful) control								
Systems for Social Processes								
Affiliation/attachment								
Social communication								
Perception/understanding of self								
Perception/understanding of others								
Arousal/Modulatory Systems								
Arousal								
Biological rhythms								
Sleep-wake								

Figure 4 : Matrice des RDoC.

veut encourager les chercheurs en psychiatrie à appliquer les mêmes approches que dans les autres domaines de la recherche médicale, pour mieux comprendre le fonctionnement normal de ces éléments de la cognition humaine à travers leurs dysfonctionnements. Une des bases théoriques de cette approche est donc l'abandon de l'approche *top-down* du DSM (qui part des symptômes comportementaux) pour lui substituer une approche *bottom-up* basée sur la biologie.

Les RDoC sont avant tout une approche de recherche, destinée à mieux comprendre les bases, la genèse et le développement, notamment biologiques, des maladies psychiatriques. Ils sont par définition mal adaptées à un usage en pratique clinique, et dans des systèmes de santé qui nécessitent des catégories claires pour des questions aussi prosaïques mais cruciales que le remboursement des soins ou l'attribution d'aides aux personnes souffrant de maladies psychiatriques.

Malgré la structure simple des RDoC et ses efforts pour contraindre le moins possible la recherche par des suppositions même implicites sur la structure des maladies mentales, cette approche a ses propres limites, et les dimensions d'études qu'elle propose pourraient se révéler tout aussi arbitraires et inexactes que les catégories du DSM (Berrios & Marková, 2013).

2. Quelles bases à une démarche transnosographique entre TOC et addiction à la cocaïne ?

J'ai déjà exposé plus haut l'importance des circuits cortico-striato-thalamiques à la fois dans l'addiction à la cocaïne et dans le trouble obsessionnel compulsif. Ces circuits communs touchés laissent penser qu'il existe des mécanismes biologiques et cognitifs communs à ces deux pathologies.

a) Des pistes thérapeutiques communes : la DBS

(1) Historique

La stimulation cérébrale profonde (ou Deep Brain Stimulation, DBS) est un procédé neurochirurgical consistant à implanter chirurgicalement des électrodes qui envoient ensuite des impulsions électriques à certaines structures cérébrales situées en profondeur du cerveau.

La stimulation cérébrale profonde se place dans la lignée d'autres méthodes de stimulation électrique du cerveau humain à des fins thérapeutiques développées au XX^e siècle. Ces techniques, dont la plus célèbre est sans doute la sismothérapie (plus connue sous le nom d'électrochocs), s'appuient sur les connaissances accumulées à partir de la seconde moitié du XIX^e siècle sur l'organisation fonctionnelle du cerveau (Sironi, 2011). La sismothérapie a commencé à être appliquée dans les années 1930 avec l'hypothèse qu'elle agissait de façon non-discriminante sur l'ensemble du cerveau (Kalinowski, 1986), et cette hypothèse couplée au fait qu'il s'agit d'une procédure non invasive lui a permis d'être mise en application assez tôt dans le XX^e siècle. En revanche, la stimulation électrique intracrânienne pouvait difficilement se développer avant le développement de cadres stéréotaxiques fiables et d'atlas stéréotaxiques à la fin des années 1940, qui ont rendu possible une explosion des techniques de neurochirurgie à la fin des années 1950 (Schwalb & Hamani, 2008). Ces opérations consistaient le plus souvent en la destruction partielle ou totale de structures cérébrales et, dans le cas des ganglions de la base, une stimulation électrique était systématiquement appliquée aux structures concernées pour confirmer leur localisation précise.

Il était alors déjà connu que la stimulation cérébrale électrique pouvait avoir les mêmes effets qu'une lésion et soulager les symptômes des patients qui subissaient ces chirurgies, mais il n'était pas possible techniquement d'appliquer une stimulation continue aux patients. Les premières applications thérapeutiques de la stimulation cérébrale intracrânienne ont été des implantations temporaires d'électrodes dans des zones variées du cerveau pour réduire des douleurs chroniques, au début des années 1960 (Kalia, Hamani, Rezai, & Lozano, 2015).

À la fin des années 1960, Medtronic a commercialisé le premier stimulateur électrique adapté pour des implantations chroniques. Ce premier stimulateur était constitué d'une partie implantée (une électrode et un récepteur passif) et d'une partie externe sur batterie qui permettait de contrôler l'électrode. Ces stimulateurs ont d'abord été utilisés dans différentes parties du système nerveux autres que le cerveau, notamment dans la moelle épinière pour le traitement de douleurs chroniques et dans le nerf du sinus carotidien pour le traitement de l'hypertension (Gildenberg, 2005). Les premiers essais stimulations cérébrales ont commencé dans les années 1970, et se sont rapidement généralisés du cortex aux structures sous-corticales.

Après des échecs dans les années 1970 pour le traitement de l'épilepsie et de la paralysie cérébrale par la stimulation des noyaux subthalamiques et du cervelet, la stimulation cérébrale profonde a trouvé une nouvelle application dans les années 1990 comme thérapie pour la maladie de Parkinson. En effet, malgré les grandes avancées pour les patients apportées par la commercialisation de la lévodopa en 1968, la seule

alternative pour les patients résistants au traitement médicamenteux était jusque-là l'ablation partielle ou totale de certaines structures sous-corticales, le thalamus ou le pallidum (Schwalb & Lozano, 2004). La stimulation cérébrale profonde a apporté une alternative plus sûre à la chirurgie destructrice. Elle a également permis l'étude d'une nouvelle cible de traitement, le noyau subthalamique. En effet, aucun essai n'avait été fait en neurochirurgie sur cette structure parce que les patients ayant subi des lésions accidentelles dans cette région souffraient d'un trouble du mouvement grave, le ballisme (Schwalb & Hamani, 2008). Le caractère réversible de la stimulation cérébrale profonde a permis de montrer l'efficacité de stimulation du noyau subthalamique chez le singe puis chez l'humain pour réduire les symptômes de la maladie de Parkinson (Pollak et al., 1993).

La stimulation cérébrale profonde a ensuite été appliquée à des patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif, après que des patients stimulés pour traiter leur maladie de Parkinson aient vu une amélioration dans leur trouble obsessionnel compulsif concomitant (Mallet et al., 2002). Un essai clinique a ensuite confirmé l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif (Mallet et al., 2008). Aujourd'hui, plusieurs cibles sont utilisées dans le traitement du TOC, dans le noyau subthalamique et le striatum (Alonso et al., 2015).

(2) Mode d'action de la DBS

L'implantation d'électrodes et la délivrance d'un courant électrique permet de modifier le fonctionnement de la zone cérébrale située autour de ces électrodes. Cette technique a l'avantage majeur de modifier le fonctionnement cérébral de façon réversible, contrairement aux ablations chirurgicales de ces mêmes structures. Un des paramètres majeurs dans l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde est la fréquence de stimulation : dans la maladie de Parkinson par exemple, la stimulation commence à avoir un effet sur les tremblements à partir de 50Hz, et atteint un plateau autour de 200 Hz (Krack, Hariz, Baunez, Guridi, & Obeso, 2010).

Il n'est donc pas étonnant que les effets de la stimulation varient selon la fréquence, et on distingue généralement la stimulation à haute fréquence (HFS, 130-180 Hz) de la stimulation à basse fréquence (LFS, 60-80 Hz) (Jia et al., 2017).

Néanmoins, même si l'efficacité thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde est aujourd'hui bien établie, ses mécanismes d'action demeurent mal connus et sujets à débat. La similitude des effets de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence et des chirurgies lésionnelles a d'abord fait émerger l'hypothèse selon laquelle elle

inhiberait l'activité des neurones stimulés, et cette hypothèse a été confirmée par l'observation d'une inhibition après stimulation du noyau subthalamique chez le rat (Benazzouz et al., 2000) et l'humain (Welter et al., 2004).

Cependant, d'autres données sont ensuite venues contredire cette hypothèse : des études mesurant l'activité de structures qui reçoivent des connexions du noyau subthalamique, comme le globus pallidus, ont au contraire montré une augmentation de l'activité du noyau subthalamique (Hashimoto, Elder, Okun, Patrick, & Vitek, 2003; Jech et al., 2001).

Ce paradoxe apparent a été résolu par l'hypothèse selon laquelle la stimulation cérébrale profonde agirait en réalité en neutralisant l'activité irrégulière et pathologique des structures stimulées, et en imposant un rythme régulier (Miocinovic, Somayajula, Chitnis, & Vitek, 2013). Ces rythmes d'activation réguliers se répandraient ensuite au reste des structures des ganglions de la base et aux boucles thalamocorticales.

Cette hypothèse n'est pas forcément contradictoire avec les observations selon lesquelles les effets de la stimulation cérébrale profonde sont similaires à ceux d'une lésion. En effet, plusieurs auteurs ont suggéré que la stimulation à haute fréquence d'une structure cérébrale pouvait être apparentée à une « lésion informationnelle » (Herrington, Cheng, & Eskandar, 2015) : la régularisation par la stimulation des impulsions électriques émises par un groupe de neurones pourrait être équivalente à une lésion en ce qu'elle empêche la diffusion et l'intégration des informations habituellement contenues dans ces impulsions.

Mais la régularisation de l'activité neuronale n'est pas toujours synonyme de perte d'information. En effet, des modèles de la maladie de Parkinson chez le rat suggèrent que cette maladie augmente l'entropie dans le réseau alors que la stimulation diminue l'entropie et permet ainsi une meilleure transmission de l'information (Buehlmann & Deco, 2010; Dorval & Grill, 2014).

(3) Effets thérapeutiques et cognitifs de la DBS dans le TOC et l'addiction à la cocaïne

La stimulation cérébrale profonde est aujourd'hui régulièrement utilisée comme traitement pour les TOC très sévères et résistants aux traitements. Une méta-analyse (Alonso et al., 2015) a montré que 60% des patients ayant bénéficié d'un traitement par stimulation cérébrale profonde ont vu la sévérité de leur TOC diminuer d'au moins 35%, et une large amélioration de la qualité de vie de la majorité des patients. De plus la stimulation cérébrale profonde bénéficie d'une très bonne acceptabilité par les patients et une fréquence d'effets secondaires plus faible que celle des chirurgies lésionnelles. Enfin, l'efficacité de la stimulation pour le TOC semble être la même dans les cas où la

cible de la stimulation est située dans le striatum ventral ou dans le noyau subthalamique.

La stimulation cérébrale profonde est également une piste de traitement pour l'addiction, notamment à la cocaïne. Un des premiers arguments cliniques dans ce sens a été une étude de cas (Witjas et al., 2005) montrant que la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique pouvait aider à éliminer l'addiction aux traitements dopaminergiques qui apparaît parfois chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Par la suite, des études chez le rongeur et chez l'humain ont exploré l'efficacité de la stimulation pour diminuer la consommation de cocaïne.

Deux cibles principales de stimulation sont envisagées pour la stimulation cérébrale profonde dans le traitement de l'addiction : le noyau accumbens et le noyau subthalamique. Ce sont les deux cibles qui ont été explorées chez l'humain, et d'autres cibles ont également été étudiées chez l'animal.

Vassoler et ses collègues (2008, 2013) ont étudié l'effet de la stimulation cérébrale profonde dans le noyau accumbens chez le rat, et montré une plus faible reprise de la consommation de cocaïne après une période d'arrêt chez les rats stimulés, sans modifier le comportement de recherche de nourriture. La stimulation du noyau accumbens a également été étudiée avec succès dans d'autres addictions, notamment l'alcool (Henderson et al., 2010; Knapp, Tozier, Pak, Ciraulo, & Kornetsky, 2009; Wilden et al., 2014) et l'héroïne (Guo et al., 2013; Schippers et al., 2017).

Rouaud et ses collègues (2010) ont étudié l'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique chez le rat, et montré que cette stimulation ne modifiait pas la consommation de cocaïne dans le cas où elle pouvait être obtenue sans effort, mais que la motivation pour obtenir de la cocaïne était diminuée chez les rats stimulés, alors que la motivation pour obtenir du sucre était au contraire augmentée.

Levy et ses collègues (2007) ont montré chez le rat que la stimulation électrique intracrâniale du cortex préfrontal pouvait réduire la consommation de cocaïne et la motivation pour la recherche de cocaïne, tout en conservant la motivation pour les récompenses naturelles comme le sucre. Ces changements comportementaux étaient de plus associés par des altérations des récepteurs glutamatergiques dans le cortex cingulaire antérieur et l'aire tegmentale ventrale.

Friedman et ses collègues (2010) ont étudié l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde de l'habenula latérale, un noyau diencephalique impliqué dans le renforcement négatif et les réponses aversives. Ils ont montré que les rats stimulés

consommaient moins de cocaïne et étaient moins motivés pour en obtenir, mais cet effet ne semble pas spécifique à la cocaïne, puisqu'une autre étude du même groupe (Friedman et al., 2011) a montré une baisse de la consommation de sucre après stimulation de l'habenula latérale.

Les études sont moins nombreuses chez l'humain, et ce sont principalement des études de cas où l'indication thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde n'était pas l'addiction (Luigjes et al., 2012). Quelques études pilotes ont néanmoins commencé avec succès à évaluer l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde du noyau accumbens dans l'addiction à l'héroïne (Kuhn et al., 2014; Valencia-Alfonso et al., 2012), à l'alcool (Kuhn et al., 2011; Müller et al., 2016) et plus récemment à la cocaïne (Gonçalves-Ferreira et al., 2016). Ces études ont toutes montré une baisse significative (et chez certains patients un arrêt complet) de la consommation de la substance d'abus.

Malgré ces premiers résultats prometteurs de la stimulation du noyau accumbens, le choix de la cible de stimulation à privilégier reste débattu (Luigjes et al., 2012; Pelloux & Baunez, 2013, 2015). En effet, d'autres aires cérébrales – principalement le noyau subthalamique, mais pas seulement – ont montré des résultats prometteurs dans les études précliniques, et il serait prématuré d'abandonner l'étude de l'efficacité de leur stimulation pour traiter l'addiction.

b) Des bases cognitives et théoriques communes

Dans cette partie, je veux présenter rapidement les différents phénomènes cliniques qui peuvent permettre de mettre en parallèle TOC et addiction pour construire une démarche transnosographique. Je présente ces phénomènes plus en détail plus loin dans le texte.

(1) Les obsessions, à la base des compulsions ?

On peut parler d'obsessions à la fois dans le TOC et dans l'addiction à la cocaïne, même si il ne s'agit sans doute pas exactement du même phénomène.

Dans le contexte du TOC, la notion d'obsession renvoie à des pensées ou des pulsions (*urges*) persistantes et récurrentes qui sont perçues comme intrusives et désagréables par le patient (American Psychiatric Association, 2013).

Cette définition des obsessions offre un parallèle intéressant avec la notion de craving dans l'addiction, qui désigne un besoin impérieux de consommer la substance d'abus qui rend difficile le fait de penser à quoi que ce soit d'autre (American Psychiatric

Association, 2013). Le craving, comme les obsessions, est vécu comme désagréable (Drummond, 2001)

Dans les deux cas, le vécu subjectif du patient est qu'une pensée s'impose à lui de manière désagréable et qu'il lui est difficile de s'en débarrasser. Dans les deux cas, ces pensées intrusives ont été proposées comme cause de comportements compulsifs.

(2) Les comportements compulsifs

Dans le contexte du TOC, le DSM-5 définit les obsessions comme des comportements qu'un individu se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou à cause de règles qu'il se sent obligé de suivre strictement (American Psychiatric Association, 2013). Ces comportements sont généralement répétitifs, persistants, inappropriés à la situation, et n'ont pas de lien évident avec les buts de l'individu, ils ont au contraire souvent des conséquences indésirables (Dalley, Everitt, & Robbins, 2011). La notion de perte de contrôle semble être centrale dans ces comportements (Figeo et al., 2016).

Dans le contexte de l'addiction, la consommation de substances peut être décrite comme compulsive (Everitt & Robbins, 2016). On retrouve effectivement dans l'addiction des marqueurs d'un comportement compulsif : persistance de la consommation malgré ses conséquences négatives (Pelloux, Everitt, & Dickinson, 2007), perte de contrôle sur la consommation (Martin, Fillmore, Chung, Easdon, & Miczek, 2006).

Dans les deux cas, on retrouve donc un comportement qui est poursuivi malgré ses conséquences négatives, et difficile à contrôler.

(3) Déficit d'insight

Le terme d'insight est utilisé dans plusieurs sens en sciences cognitives. Ici, je l'utiliserai pour désigner la capacité à reconnaître et décrire ses propres comportements, processus cognitifs et états mentaux, et ceux des autres (Goldstein et al., 2009). Cette notion est proche de la métacognition, qui peut être définie comme la capacité à percevoir ses propres états internes (*monitoring*) et à utiliser ces informations pour modifier son comportement (*control*) (Kornell, 2009). La notion de *monitoring* qui existe dans la métacognition n'est pas spécifique aux états mentaux : le monitoring des actions et des performances, et leur comparaison avec ses propres objectifs est d'une très grande importance dans la prise de décision (Ridderinkhof, van den Wildenberg, Segalowitz, & Carter, 2004).

Ces processus sont déficitaires dans la plupart des pathologies psychiatriques (Rouault, Seow, Gillan, & Fleming, 2018), mais les déficits précis varient selon les pathologies.

On peut parler de déficits dans ces mécanismes de deux façons différentes : soit une plus faible conscience de ses comportements et états mentaux, soit des croyances dysfonctionnelles relatives à ces états mentaux et à leur conscience.

Le déficit le plus basique observé est la sous-estimation des troubles dont ils souffrent par les patients. C'est un déficit qui est présent dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques (Orfei, Robinson, Bria, Caltagirone, & Spalletta, 2008), et notamment dans l'addiction (Goldstein et al., 2009) et, de manière variable entre les patients, dans le TOC (Matsunaga et al., 2002). Cela peut passer soit par une sous-estimation du temps consacré aux symptômes, ou par une sous-estimation du caractère dysfonctionnel de ces comportements.

Les croyances métacognitives dysfonctionnelles jouent une place particulièrement importante dans le TOC : on peut ranger dans cette catégorie la fusion pensée-action que j'ai déjà évoquée, la faible confiance dans ses souvenirs, ou la croyance qu'il faut maintenir le contrôle sur ses pensées en permanence (Moritz, Peters, Larøi, & Lincoln, 2010).

La métacognition n'a pas été étudiée spécifiquement dans l'addiction à la cocaïne, mais elle a été étudiée dans d'autres addictions (alcool, nicotine, addiction au jeu). La croyance qu'il faut contrôler ses pensées est associée à la sévérité de l'addiction et, dans l'addiction à l'alcool, à la rechute. D'une façon similaire à l'importance des croyances à propos des idées intrusives dans TOC, le fait de percevoir le craving comme désagréable et incontrôlable pourrait augmenter le risque de rechute (Hamonniere & Varescon, 2018).

Dans le TOC comme dans l'addiction, on peut donc penser que des déficits métacognitifs jouent un rôle négatif, d'une part parce qu'une sous-estimation de la gravité du trouble diminue la probabilité que le patient recherche une aide médicale ou psychologique et son adhérence au traitement (Goldstein et al., 2009; Ravi Kishore, Samar, Janardhan Reddy, Chandrasekhar, & Thennarasu, 2004), et d'autre part parce que des croyances métacognitives dysfonctionnelles pourraient pousser les patients à adopter des mécanismes adaptatifs (*coping mechanisms*) délétères qui empirent en réalité le trouble.

3. L'apport des approches dimensionnelles dans ces deux pathologies

La forte hétérogénéité du TOC comme catégorie diagnostique en fait un bon candidat pour des approches dimensionnelles. En effet, on trouve au sein du TOC des types de symptômes qui pourraient sembler bien distincts (liés à la propreté et aux maladies, ou liées à l'accumulation par exemple), à tel point qu'on a proposé d'en faire des sous-types

du TOC. Néanmoins, la plupart des patients souffrent de plusieurs types de symptômes. Il a donc été proposé de conceptualiser ces types comme des dimensions distinctes qui traversent le TOC et peuvent se croiser chez les patients. Une revue de la littérature (Mataix-Cols et al., 2005) a ainsi permis d'identifier quatre grandes dimensions : ordre et symétrie, accumulation (*hoarding*), lavage et contamination, et vérification. Ces quatre dimensions sont associées à des facteurs génétiques, des comorbidités, des substrats neuraux et des réponses à des traitements différents. Ces dimensions se retrouvent non seulement chez les patients diagnostiqués comme souffrant d'un TOC, mais également dans la population générale et dans d'autres troubles psychiatriques.

À l'inverse, l'addiction est bien décrite par des modèles unidimensionnels (Muthén, 2006). Ces études ont porté principalement sur l'addiction à l'alcool, mais quelques travaux ont confirmé ces résultats avec d'autres substances, et notamment la cocaïne. Cela fait qu'une approche catégorielle est moins problématique pour l'addiction que pour le TOC, mais l'addiction reste néanmoins plutôt une dimension qu'une catégorie, et la sévérité de l'addiction est importante à mesurer. Certains ont donc proposé une approche mixte pour l'addiction dans le DSM, qui serait plus facile à implémenter que dans des troubles multidimensionnels (Helzer, Brink, & Guth, 2006; Helzer, Bucholz, & Gossop, 2007).

Enfin, des approches dimensionnelles transnosographiques peuvent également apporter des éléments intéressants dans le TOC et dans l'addiction à la cocaïne, en montrant l'importance de dimensions qui ne sont pas exclusives à ces troubles.

Ces approches ont particulièrement été utilisées pour comparer le rôle de la compulsivité et de l'impulsivité dans le TOC et l'addiction (Brooks, Lochner, Shoptaw, & Stein, 2017; Figeo et al., 2016; Fontenelle, Oostermeijer, Harrison, Pantelis, & Yücel, 2011; Robbins, Gillan, Smith, de Wit, & Ersche, 2012; Voon & Dalley, 2015).

Bien que la présence d'obsessions dans le TOC et dans l'addiction ait été relevée (Modell, Glaser, Cyr, & Mountz, 1992; Pelchat, 2002), elle ne semble pas avoir été étudiée sous un aspect dimensionnel pour le moment.

B. Attention et obsession

1. Différentes théories de l'obsession, et leur lien avec l'attention

Dans le TOC, les obsessions sont des pensées vécues comme intrusives et involontaires. Elles peuvent prendre la forme d'images ou d'impulsions (par exemple attaquer quelqu'un, se jeter sous une voiture) dérangeantes (American Psychiatric Association, 2013). Ces impulsions ne sont pas du même type que les comportements impulsifs ou compulsifs dont j'ai parlé ailleurs. En effet, ces impulsions concernent généralement des actes graves, que le patient ne commet jamais réellement. C'est la possibilité de commettre ces actes qui apparaît à l'esprit de façon intrusive et qui est source d'anxiété.

Ce type de pensées intrusives est très courant dans la population générale : 80 à 99% de la population a ce type de pensées (Ladouceur et al., 2000), et le contenu des pensées intrusives dans la population générale est difficile à distinguer de celui des patients souffrant d'un TOC (Rachman & de Silva, 1978; Rassin & Muris, 2007; Salkovskis & Harrison, 1984). Les pensées intrusives vécues par les personnes qui souffrent d'un TOC sont cependant différentes de celles de la population générale sur plusieurs aspects : elles induisent plus d'anxiété, elles sont plus fréquentes, plus intenses, vécues comme plus inacceptables (Marcks & Woods, 2007).

Plusieurs modèles ont été développés pour conceptualiser le rôle des obsessions dans le TOC.

Un premier modèle cognitivo-comportemental est basé sur les travaux de Beck (Beck, 1976). Ce modèle repose sur l'hypothèse que les obsessions se développent à partir de pensées intrusives normales (Marcks & Woods, 2007). La différence serait causée en grande partie par le phénomène de fusion entre pensée et action (*thought-action fusion*), la tendance à supposer des rapports de causalité entre ses pensées et la réalité extérieure (Shafran & Rachman, 2004). Dans le TOC, on trouve cette fusion sous deux formes : la croyance que le fait de penser à des choses horribles les rend plus susceptibles de se produire, et la croyance en une équivalence morale entre le fait de penser à faire quelque chose et le fait de le faire réellement (Coles, Mennin, & Heimberg, 2001).

Cette fusion entre pensée et action semble avoir un lien clair avec le sentiment de responsabilité exacerbée qui a une position centrale dans le modèle du TOC de Salkovskis (Rachman, Thordarson, Shafran, & Woody, 1995; Salkovskis, 1999).

Cependant, ce modèle a des limites, et notamment le fait que la fusion entre pensée et action ne semble pas plus forte dans le TOC que dans le trouble anxieux généralisé (Shafran & Rachman, 2004), même si elle est effectivement plus importante que chez les sujets sains.

Un autre modèle plus directement basé sur la notion d'attention et sur les mécanismes communs au TOC et aux troubles anxieux est parfois désigné sous le terme de théorie du contrôle attentionnel (De Putter & Koster, 2017). Dans cette théorie, deux grands mécanismes gouvernent le contrôle de l'attention : un mécanisme *top-down* qui est le contrôle volontaire de l'attention qui permet par exemple la concentration sur une tâche, et un mécanisme *bottom-up* qui permet la « capture » de l'attention par des stimuli saillants (notamment menaçants) et qui peuvent être aussi bien internes qu'externes. Dans le TOC, ce mécanisme *bottom-up* serait anormalement favorisé, et l'attention serait trop attirée par les stimuli menaçants, y compris les pensées intrusives. De plus, comme les ressources attentionnelles d'un individu sont limitées, cette favorisation du *bottom-up* impliquerait également des difficultés de concentration qui expliquerait les performances psychomotrices affaiblies des patients souffrant d'un TOC.

2. Définition du biais attentionnel

L'attention est un processus cognitif important dans l'émergence et la mise en place de comportements adaptatifs, parce qu'elle permet de sélectionner les stimuli auxquels il est utile de répondre ou non, dans la mesure où il est impossible au cerveau de traiter toutes les informations disponibles dans l'environnement. On peut distinguer l'attention volontaire (active, dirigée, *top-down*, contrôlée) de l'attention involontaire (réactive, passive, *bottom-up*, automatique). Dans l'attention involontaire, c'est la saillance d'un stimulus qui, par un processus *bottom-up*, conduit à l'allocation de ressources attentionnelles à celui-ci.

La notion de biais attentionnel est largement utilisée mais pas toujours définie avec précision. Toutes les définitions s'accordent en tout cas sur le fait que le biais attentionnel renvoie au fait que certaines catégories de stimuli se voient attribuer plus de ressources attentionnelles.

Pour Field & Cox (2008), être fixé vers un but rend l'individu plus réceptif aux stimuli associés à ce but, et amplifie les réponses émotionnelles et cognitives à ces stimuli, ce qui leur confère une plus grande priorité dans les processus cognitifs et amène donc à un biais attentionnel. Christiansen, Schoenmakers et Field (2015a) proposent une définition proche : les stimuli pertinents en termes de motivation attirent et conservent l'attention plus que les autres. D'autres articles (DiGirolamo et al., 2015; Field et al., 2016) proposent une définition plus simple : ils définissent le biais attentionnel comme la tendance de certaines catégories de stimuli à capturer et garder l'attention. Cette définition se veut la plus basique possible, et il est intéressant de noter l'absence de la notion de motivation ou de but, présente dans les définitions précédentes.

Néanmoins, Bar-Haim et al. (2007) font remarquer que la notion de biais attentionnel renvoie à deux concepts qui ne se recoupent pas toujours entièrement : le fait que certaines personnes accordent plus d'attention à certains types de stimuli qu'à d'autres (biais intra-sujet) et le fait que certaines personnes accordent plus d'attention à certains stimuli que d'autres (biais inter-sujets).

Il est intéressant de noter que le biais attentionnel n'est pas un phénomène uniquement pathologique, mais semble plutôt lié aux préoccupations d'un individu quelles qu'elles soient. Les ornithologues ont par exemple un biais attentionnel dirigé vers les stimuli qui ont trait aux oiseaux (Dagleish, 1995).

Une des méthodes les plus fréquemment utilisées pour mesurer le biais attentionnel est d'utiliser une tâche de Stroop modifiée (Cox, Fadardi, & Pothos, 2006). L'effet Stroop classique renvoie au fait que si on demande à quelqu'un de dire de quelle couleur un mot est écrit, il répondra plus lentement si le mot lui-même est incongruent avec la réponse attendue. Cet effet est la conséquence d'un conflit entre la réponse attendue (nommer la couleur) et la réponse la plus saillante (lire le mot) (Cox et al., 2006; MacLeod, 1991). L'effet de Stroop émotionnel repose sur une méthode expérimentale similaire mais pas sur les mêmes mécanismes. Dans le cas d'une tâche de Stroop émotionnel, les mots présentés ne sont pas des noms de couleurs mais des mots particulièrement saillant pour la population qu'on veut tester (cela peut être des mots liés à une substance d'abus, à des situations anxiogènes, etc.). Dans ce cas, ce n'est pas le conflit entre deux réponses possibles mais la saillance du mot qui crée le ralentissement (voir la figure ci-dessous).



Figure 7 : Effet Stroop et effet Stroop émotionnel. Dans le premier cas, la couleur du mot et le mot sont congruents, il n'y a pas de difficulté. Dans le deuxième cas, la couleur du mot (vert) est différente du mot (bleu). Ce conflit crée un ralentissement de la réponse, c'est l'effet Stroop classique. Dans le troisième cas, il n'y a pas d'incongruence mais le mot (malheur) a une charge émotionnelle négative forte. Quelqu'un qui souffre de dépression nommera plus lentement la couleur du mot que pour un mot neutre : c'est l'effet Stroop émotionnel.

Les mécanismes précis en jeu dans le Stroop émotionnel sont cependant encore mal connus. Moritz et al. (2009) notent que le ralentissement observé dans la tâche de

Stroop émotionnel peut correspondre à deux types d'effets sur l'attention : soit l'individu remarque plus rapidement les stimuli pour lesquels il a un biais attentionnel, ce qui retarde le traitement des autres informations, soit l'individu ne remarque pas plus rapidement ces stimuli, mais a des difficultés à en désengager son attention une fois qu'il les a remarqués. Dans le cas des troubles en lien avec l'anxiété, un mécanisme possible serait aussi à l'inverse l'évitement des stimuli concernés (Cisler & Koster, 2010).

La plupart des auteurs considèrent le biais attentionnel comme un phénomène automatique et non conscient (Cox et al., 2006), mais cette vision est disputée sur la base du fait qu'il ne semble pas y avoir de biais attentionnel dans les cas où les stimuli sont perçus de façon inconsciente (subliminale). Ce résultat indiquerait que le biais attentionnel serait donc dû plutôt à une difficulté à désengager son attention de certains stimuli qu'à une détection plus rapide de certains stimuli (Phaf & Kan, 2007).

Le biais attentionnel a été étudié dans de nombreuses pathologies psychiatriques, dont l'addiction et le TOC. On retrouve également un biais attentionnel vers les stimuli anxiogènes dans le trouble anxieux généralisé (Bar-Haim et al., 2007; Cisler & Koster, 2010) et vers les stimuli à valence émotionnelle négative dans la dépression (Peckham, McHugh, & Otto, 2010) notamment.

3. Le rôle du biais attentionnel dans l'addiction et dans la rechute

L'existence d'un biais attentionnel pour les substances consommées chez les patients souffrant d'une addiction est très bien établie .

Même si le biais attentionnel n'est pas intrinsèquement pathologique, il peut jouer un rôle dans des processus pathologiques. Le biais attentionnel peut à la fois être provoqué par l'addiction et la recherche compulsive de la substance, mais également être un obstacle à l'abstinence en rendant plus saillants les stimuli liés à la consommation et donc la possibilité de consommer.

Cette idée est appuyée par le fait que de nombreuses études ont trouvé une corrélation entre biais attentionnel et craving (Copersino et al., 2004; DeVito, Kiluk, Nich, Mouratidis, & Carroll, 2018; DiGirolamo et al., 2015; Franken, Kroon, Weirs, & Jansen, 2000), même si quelques études ont trouvé une absence de corrélation (Lubman, Peters, Mogg, Bradley, & Deakin, 2000; Waters & Li, 2008). Une méta-analyse a trouvé une corrélation modeste mais robuste entre biais attentionnel et craving (Field, Munafò, & Franken, 2009).

Si une corrélation entre ces deux phénomènes existe, la question suivante est donc de savoir si il existe un lien de causalité et, s'il existe, dans quel sens il va. Quelques études

ont étudié l'influence du craving (induit par l'abstinence forcée, l'administration d'une faible dose, ou l'exposition à des stimuli liés à la substance) sur le biais attentionnel dans l'addiction au tabac et à l'alcool. Les résultats semblent aller dans le sens d'une augmentation du biais attentionnel par le craving, mais les résultats ne sont pas très tranchés.

D'autres ont étudié directement l'influence que le biais attentionnel pourrait avoir dans la rechute pour l'addiction. Un biais attentionnel plus important est lié à de plus grands risques de rechute pour l'addiction à l'alcool (Cox, Hogan, Kristian, & Race, 2002) et à l'héroïne (Marissen et al., 2006), et le biais attentionnel diminue quand l'abstinence est maintenue dans l'addiction à la cocaïne (DeVito et al., 2018) et à l'alcool (Flaudias et al., 2013).

La théorie de la sensibilisation aux récompenses (*incentive-sensitization*) propose des mécanismes d'association entre craving et biais attentionnel (T. E. Robinson & Berridge, 1993). Cette théorie est basée sur la sensibilisation liée à la consommation de substance d'abus : la réponse dopaminergique à la consommation devient de plus en plus importante avec chaque événement de consommation. Ce phénomène fait que la substance devient particulièrement motivante et recherchée par l'individu, d'où le développement d'un sentiment de craving et d'un biais attentionnel important. Ces phénomènes apparaissent donc par un conditionnement pavlovien classique, mais potentialisé par l'effet des substances d'abus sur les circuits dopaminergiques (Field & Cox, 2008).

4. Le rôle du biais attentionnel dans le TOC

L'existence d'un biais attentionnel est moins bien établi dans le trouble obsessionnel compulsif que dans l'addiction (Harkness, Harris, Jones, & Vaccaro, 2009; Moritz et al., 2009).

En effet, plusieurs études ont échoué à déceler des différences entre le traitement des informations neutres et de celles en lien avec leur trouble chez les patients souffrant d'un TOC (Kampman, Keijsers, Verbraak, Näring, & Hoogduin, 2002; Moritz et al., 2004; O. A. van den Heuvel et al., 2005). Néanmoins, il faut faire remarquer que certaines de ces études utilisaient des stimuli génériques en lien avec l'anxiété plutôt que des stimuli spécifiques au TOC (Morein-Zamir et al., 2013). Cette décision est liée au fait que, jusqu'au DSM-IV, le TOC était classé parmi les troubles anxieux. Cependant, les causes de l'anxiété des patients souffrant de TOC sont souvent différentes de celles trouvées chez les patients souffrant d'autres troubles anxieux. Qui plus est le TOC, ayant toujours été considéré comme un peu à part des autres troubles anxieux (McElroy, Phillips, & Keck,

1994), a finalement été intégré dans le DSM-5 à une catégorie de troubles obsessionnels-compulsifs et connexes avec notamment la trichotillomanie (arrachage compulsifs des cheveux et des poils) et le trouble d'accumulation compulsive (*hoarding*).

Les études qui utilisent effectivement des stimuli spécifique au TOC ont plus souvent trouvé un biais attentionnel chez les patients (Fan et al., 2014; Moritz et al., 2009; Rao, Arasappa, Reddy, Venkatasubramanian, & Reddy, 2010; Sizino da Victoria, Nascimento, & Fontenelle, 2012), ce qui laisse supposer que ce biais est réellement présent dans le TOC. Ce n'est cependant pas le cas de toutes les études (Harkness et al., 2009; O. A. van den Heuvel et al., 2005). Une difficulté difficile à contourner de l'étude du biais attentionnel dans le TOC est que les mots qui se rattachent au trouble peuvent être très variables d'un patient à un autre, puisque les thèmes des obsessions et des compulsions sont eux-mêmes variables (Harkness et al., 2009).

Il est surtout intéressant de noter que même quand aucun ralentissement qui pourrait être causé par un biais attentionnel n'est détecté chez les patients, ils montrent quand même des nettes différences d'activité cérébrale dans les circuits liés à la récompense et au traitement des informations émotionnelles (O. A. van den Heuvel et al., 2005).

Ces résultats qui peuvent sembler contradictoires laissent penser que la relation entre TOC et attention pourrait être plus complexe que celle qu'on voit dans l'addiction (De Putter & Koster, 2017). On observe chez les patients non seulement un biais attentionnel comme difficulté à désengager l'attention d'un stimulus, mais également une tendance à éviter les stimuli liés au TOC (Rouel & Smith, 2018). Ces deux tendances a priori contradictoires pourraient se manifester comme une expliquer les résultats contradictoires de la littérature.

5. Mécanismes physiologiques du biais attentionnel

Le biais attentionnel est présent dans de nombreux contextes, pathologiques ou non. Il y a évidemment un lien entre biais attentionnel et attention plus généralement, et notamment attention sélective. Mais il n'est pas évident que, au delà de l'implication de l'attention, le biais attentionnel corresponde aux mêmes mécanismes dans tous les contextes où il est présent. L'étude des corrélats neurobiologiques et des physiologiques de ce phénomène peut aider à élucider cette question. Dans le cadre qui nous intéresse, je me limiterai à l'étude du biais attentionnel dans les contextes du TOC et de l'addiction.

Chez des sujets sains, rediriger l'attention qui a été capturée par des stimuli saillants émotionnellement mais sans lien avec la tâche que des participants doivent effectuer leur demande de faire appel aux circuits impliqués dans le contrôle cognitif, notamment le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral (Kerns, 2006). On peut

donc s'attendre à ce que ces circuits soient plus actifs chez les patients souffrant des troubles qui nous intéressent quand ils doivent effectuer des tâches qui leur demandent de contrer leur biais attentionnel, comme c'est le cas des tâches de Stroop modifiées.

Une seule étude à ma connaissance a étudié les corrélats neurobiologiques du biais attentionnel dans le cadre du TOC (O. A. van den Heuvel et al., 2005). Cette étude a trouvé en particulier une sur-activation de l'amygdale, et de régions fronto-striatales chez les patients souffrant d'un TOC quand ils doivent compléter une tâche de Stroop émotionnelle avec des mots en lien avec le TOC.

Ces structures semblent plus généralement impliquées dans les biais attentionnels spécifiques aux stimuli perçus comme menaçants (*threat-related*) (Cisler & Koster, 2010).

L'amygdale joue un rôle important dans le traitement des informations émotionnelles, et notamment dans l'allocation rapide et automatique d'attention aux stimuli menaçants. Or le biais attentionnel vers les stimuli liés au TOC est présent seulement dans le cas des stimuli à valence négative, plus que dans le cas des stimuli à valence positive (Kyrios & Iob, 1998; McKenna & Sharma, 2004).

Dans l'addiction, le biais attentionnel semble dépendre des circuits de la récompense, et être fonction du caractère de récompense de la substance d'abus concernée (Hester & Luijten, 2014). Les zones impliquées seraient plus particulièrement celles liées au contrôle cognitif (cortex préfrontal et antérieur cingulaire) et au traitement des informations émotionnelles (amygdale, insula, noyau accumbens).

Dans les deux troubles, les aires cérébrales touchées semblent donc rassemblées par leur implications du contrôle cognitif et émotionnel.

C. Compulsion et flexibilité

1. Le TOC et l'addiction, deux extrêmes d'un même axe ?

À première vue, le TOC et l'addiction peuvent être perçus comme des opposés : le stéréotype du patient qui a un TOC est l'inverse de celui du patient qui a une addiction, surtout à la cocaïne. Le patient TOC a peur de tout, il ne sort pas de chez lui, alors que l'addict au contraire ne mesure pas les risques, est impulsif.

On peut exprimer cette vision autrement : le patient TOC évite absolument le risque alors que l'addict le recherche.

On retrouve cette opposition dans la construction de l'axe obsession-impulsion proposée notamment par Hollander (Hollander, 2005; Hollander, Kim, Khanna, & Pallanti, 2007), et qui regrouperait les troubles appartenant à un même spectre obsessionnel-compulsif (Sareen, Dhyani, & Trivedi, 2008). L'extrémité « compulsion » de l'axe correspond aux individus qui évitent les risques (*risk-averse*) et exécutent des actes rituels pour neutraliser des menaces réelles ou perçues, tandis que l'extrémité « impulsion » correspond aux individus qui recherchent la nouveauté et sous-estiment les risques, voire « cherchent les ennuis ».

Cette vision oppose les troubles compulsifs (TOC, mais aussi anorexie, hypocondrie) aux troubles du contrôle des impulsions (*impulse control disorders*), qui comprennent par exemple le jeu pathologique et le trouble de la personnalité antisociale. Il est important de noter que les addictions ne font pas parties des troubles du contrôle des impulsions selon le DSM, même si cette catégorie comprend les troubles qu'on appelle parfois des addictions comportementales (addiction au jeu, au sexe, à internet, etc.) et qui ont de nombreux points communs avec l'addiction à des substances (Brewer & Potenza, 2008; Fineberg et al., 2010; Oldham, 1996).

Cette théorie d'un spectre compulsion-impulsion est soutenue par des données expérimentales qui montrent effectivement une aversion au risque chez les patients souffrant d'un TOC qui s'opposerait à la propension au risque trouvée chez les patients souffrant d'un trouble du contrôle de l'impulsion ou d'une addiction (Hollander & Wong, 1995; Potenza, Koran, & Pallanti, 2009).

D'autres données sont cependant plus équivoques, et la question du rapport entre impulsion et compulsion est largement discutée. Pour certains, impulsivité et compulsivité sont rassemblées par une même insuffisance du contrôle volontaire (*top-down*) du comportement (Fineberg et al., 2014).

Certains avancent que l'impulsivité pourrait être une des caractéristiques du TOC, sur la base de questionnaires comme l'échelle d'impulsivité de Barratt (Benatti, Dell'Osso, Arici, Hollander, & Altamura, 2014; Ettelt et al., 2007; Grassi et al., 2015) et de tâches comportementales comme la *Iowa Gambling Task*, où les patients font des choix plus risqués que les témoins (Grassi et al., 2015). Cette idée que les patients souffrant d'un TOC pourrait être impulsifs est âprement discutée (Abramovitch & McKay, 2016; Grassi, Figeo, Stratta, Rossi, & Pallanti, 2016) : les tenants de l'axe impulsion-compulsion affirment qu'on pourrait éventuellement trouver une certaine impulsivité cognitive dans le TOC qui expliquerait les difficultés des patients à contrôler les pensées intrusives, mais aucune impulsivité motrice ou décisionnelle.

Ceux qui réfutent la validité de cet axe se basent sur les données qui montrent une augmentation de l'impulsivité dans le TOC, ce qui indiquerait plutôt une proximité de ces deux concepts, mais également sur l'absence de lien tangible entre cet axe et des marqueurs biologiques ou cliniques (Mataix-Cols et al., 2005). L'impulsivité pourrait de plus être un facteur de risque pour un plus mauvais pronostic dans le TOC (Kashyap et al., 2012). Certains proposent donc de conceptualiser compulsivité et impulsivité comme deux dimensions distinctes mais pouvant interagir (S. R. Chamberlain, Stochl, Redden, & Grant, 2018).

Dans le cadre de l'addiction, le lien entre impulsivité et compulsivité semble plus clair.

Les comportements compulsifs décrits dans le cadre de l'addiction sont avant tout les comportements de consommation compulsive de la substance d'abus. En effet, depuis le DSM-III, la notion de consommation compulsive est centrale à la définition de l'addiction (S. M. Robinson & Adinoff, 2016). Dans l'addiction, la compulsivité est généralement vue comme un marqueur de la transition d'un comportement récréatif à un comportement inadapté, plutôt que comme un facteur de risque de cette transition : un comportement récréatif, récompensant, devient compulsif et persiste malgré ses conséquences négatives (Everitt & Robbins, 2013).

L'impulsivité, elle, semble effectivement être un facteur de risque pour cette transition entre consommation récréative et addiction (Belin, Mar, Dalley, Robbins, & Everitt, 2008; Crews & Boettiger, 2009; Dalley et al., 2007; Verdejo-García, Lawrence, & Clark, 2008), et pour le maintien de l'addiction et la rechute (Adinoff et al., 2007; Dalley et al., 2011; Economidou, Pelloux, Robbins, Dalley, & Everitt, 2009; M. J. McHugh et al., 2013; Stevens et al., 2014). Mais cette relation n'est pas unidirectionnelle : la consommation de certaines substances d'abus augmente l'impulsivité de façon aiguë comme chronique (Grant & Chamberlain, 2014). Cet effet est notamment très bien établi pour la cocaïne (Setlow, Mendez, Mitchell, & Simon, 2009).

Reste alors la question du lien entre impulsivité et comportements compulsifs dans l'addiction. Il semble difficile de les concevoir comme des opposés, puisque les deux sont fortement présents dans ce trouble (Brooks et al., 2017). Certains (Everitt & Robbins, 2016) ont proposé que la différence entre impulsivité et compulsion pourrait correspondre à un passage d'un comportement délibéré, médié par le striatum ventral à un comportement habituel médié par le striatum dorsal. Ces deux types de comportements pourraient reposer sur des circuits cortico-striataux modulés différemment mais ayant en partie des substrats communs (Fineberg et al., 2010).

Il semblerait donc plutôt qu'impulsion et compulsion soient deux dimensions liées et présentes à la fois dans le TOC et dans l'addiction. En termes comportementaux, l'impulsivité se rapporterait à l'initiation de comportements alors que la compulsivité se rapporterait à la difficulté à mettre fin à un comportement une fois qu'il a été initié (Dalley et al., 2011).

2. La flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive peut être définie comme la capacité à adapter son comportement en fonction de l'environnement et de ses changements (Fiege et al., 2016). Dans une définition plus large, elle comprend aussi la capacité à changer mentalement de perspective spatiale ou interpersonnelle (Diamond, 2013).

L'impulsivité comme la compulsivité peuvent être associées à un déficit de flexibilité cognitive (Cools & D'Esposito, 2011), en empêchant de prendre le temps de réfléchir avant d'agir quand c'est avantageux (Aron, 2011), ou en appliquant rigide un programme comportemental sans l'adapter à un but (Fradkin, Strauss, Pereg, & Huppert, 2018).

La flexibilité cognitive peut être mesurée par plusieurs paradigmes expérimentaux, qui ne mesurent pas tous le même aspect de la flexibilité cognitive (Gruner & Pittenger, 2017). Ils peuvent entre autres mesurer l'adaptation à un changement de l'objet de l'attention (*attentional set-shifting*), à un changement de valence du stimuli (*affective set-shifting*), ou l'inhibition de la réponse prépondérante (*prepotent response inhibition*).

Les paradigmes de *task-switching*, où les participants doivent alterner régulièrement entre deux tâches différentes font intervenir le *attentional set-shifting* et l'inhibition de la réponse prépondérante (Snyder, Kaiser, Warren, & Heller, 2015).

Les paradigmes de type *Winston's Card Sorting Test*, où les participants doivent trier des cartes selon une règle qui peut changer (il doit trier les cartes soit par symbole, soit par couleur, soit par nombre de symboles), fait intervenir le *attentional set-shifting* ainsi

que d'autres capacités cognitives (mémoire de travail, changement de la dimension de l'objet à laquelle il faut prêter attention – *dimensional shift*).

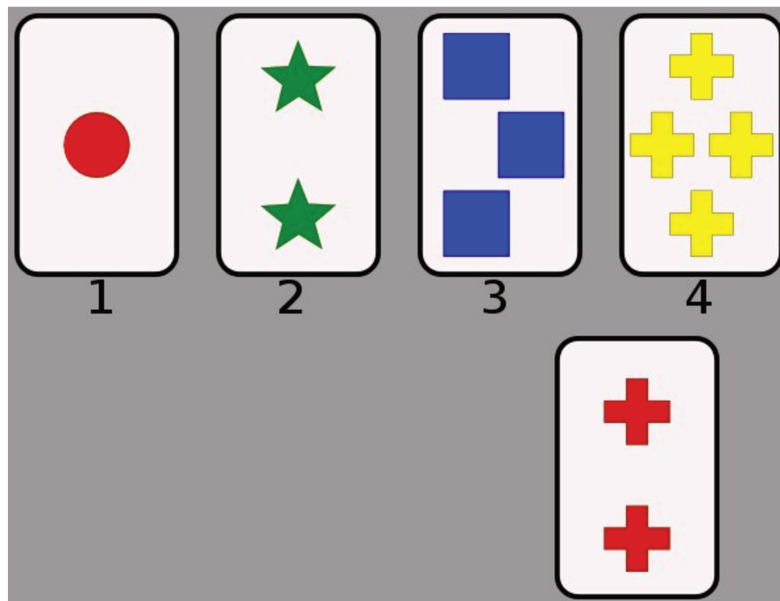


Figure 8 : Wisconsin Card Sorting Task. Le participant doit placer la carte qui est devant lui sur un des quatre tas. Si la règle est qu'il doit se baser sur la couleur, il devra choisir le tas 1, si c'est le nombre de symboles il devra choisir le tas 2, si c'est la forme du symbole il devra choisir le tas 4. La règle change au cours de la tâche sans que le participant en soit prévenu. Il doit apprendre la nouvelle règle par essai-erreur.

Les paradigmes de type *Reversal Learning*, où le participant apprend à choisir un stimulus, puis doit apprendre une nouvelle règle où le stimulus change de valence, font intervenir entre autres le *affective set-shifting* et l'inhibition de la réponse prépondérante (Gruner & Pittenger, 2017).

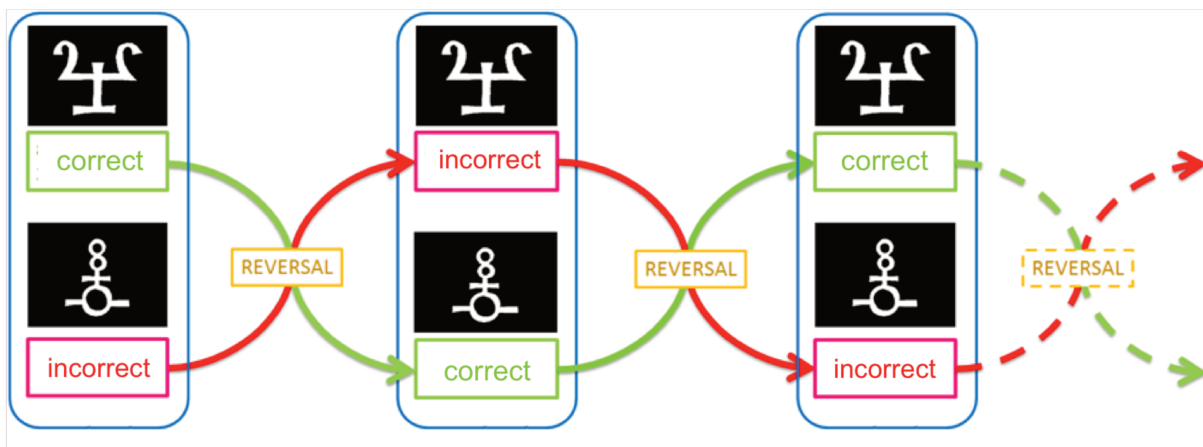


Figure 9 : Tâche de Reversal Learning. Le participant apprend à choisir le symbole du haut. Après un certain nombre d'essai, les valences s'inversent et il doit apprendre à choisir le symbole du bas, jusqu'à ce qu'elles s'inversent à nouveau.

Dans le TOC comme dans l'addiction à la cocaïne, le défaut de flexibilité cognitive est lié au fait de persévérer dans un comportement malgré le fait qu'il n'apporte plus de récompense. C'est donc plus particulièrement le *affective-set shifting* qui nous intéresse.

3. Flexibilité cognitive dans le TOC et l'addiction à la cocaïne

Les tâches de flexibilité cognitives, et plus particulièrement de *Reversal Learning* font ressortir des déficits dans l'addiction à la cocaïne (Camchong et al., 2011; Moreno-López et al., 2014; Stalnaker, Takahashi, Roesch, & Schoenbaum, 2009; Torres et al., 2013). Dans le TOC, il semble également y avoir un déficit de flexibilité cognitive, même si il ne semble pas entraîner de déficit pour les tâches de *Reversal Learning* (Benzina et al., 2016), mais tout de même des anomalies d'activité cérébrale pendant ces tâches (Figuee et al., 2016). Notons que les tâches de *Reversal Learning* sont peu standardisées dans leur structure (critère de renversement, nombre de stimuli présentés, etc.) et dans leurs variables d'intérêt (nombre d'erreurs, tendances persévératives, etc.), ce qui peut rendre les comparaisons entre études plus difficiles (Benzina et al., 2016; Gruner & Pittenger, 2017).

4. Corrélats biologiques des déficits de flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive dépend du cortex orbitofrontal, du cortex préfrontal latéral, du cortex cingulaire antérieur, et du noyau caudé (Voon & Dalley, 2015). Elle semble impliquer fortement les voies sérotoninergiques, mais également les voies dopaminergiques (Fineberg et al., 2010; Voon & Dalley, 2015).

Les déficits de flexibilité cognitive de type *affective set-switching* sont associés à des anomalies au niveau du cortex orbitofrontal et dans les systèmes sérotoninergiques (Fineberg et al., 2014). On observe une activation affaiblie du cortex orbitofrontal pendant les tâches de *Reversal Learning*, et au contraire une hyperactivation de cette région pour ces tâches dans l'addiction, notamment à la cocaïne (Figuee et al., 2016; Fontenelle et al., 2011; Izquierdo & Jentsch, 2012).

Les déficits de flexibilité cognitive de type *attentional set-switching*, eux, sont associés à des anomalies dans l'activation fronto-striatale dans le TOC et l'addiction (Figuee et al., 2016).

III. Problématique et objectifs de la thèse

Depuis les années 1980 au moins, des approches dimensionnelles de la psychiatrie ont commencé à être proposées et développées en réponse aux limites des approches catégorielles de la psychiatrie, notamment celles développées par les grands manuels de diagnostic comme le DSM. Ces approches peuvent être prometteuses à la fois en permettant une meilleure compréhension des mécanismes de différents troubles psychiatriques et en offrant un cadre théorique pour étudier et comprendre les dimensions qui traversent des troubles correspondant à différentes catégories diagnostiques.

L'addiction à la cocaïne et le trouble obsessionnel-compulsif sont deux maladies caractérisées par de grandes difficultés, voire une impossibilité, pour les patients qui en souffrent d'éviter des comportements qui ont des conséquences très négatives pour eux. Ce rapprochement comportemental pourrait être le signe de mécanismes sous-jacents communs, puisque ces deux maladies sont également liées par des déficits cognitifs communs, notamment en termes d'attention et de flexibilité cognitive, et par l'implication de circuits cérébraux communs, en particulier les boucles cortico-basales-thalamo-corticales.

Dans ce contexte, mon travail de thèse cherche à éclaircir la question de ces mécanismes communs, et plus particulièrement des mécanismes cognitifs communs.

Mon objectif a donc été de comparer le biais attentionnel et la flexibilité cognitive dans l'addiction à la cocaïne et le trouble obsessionnel-compulsif, pour mieux comprendre à quel point les déficits constatés sont similaires, et potentiellement basés sur des mécanismes communs, dans ces deux pathologies. Pour cela, j'ai utilisé des tâches de Stroop émotionnelles adaptées à chaque pathologie, et des tâches de *Reversal Learning*.

IV. Expériences

A. Élaboration et validation d'un algorithme de détection de temps de réponse orale

1. Résumé et contexte

Cette expérience est présentée par un texte en anglais qui est destiné à être soumis à une revue à comité de lecture dans une version plus concise. Mon rôle dans ce travail expérimental a été la mise en place de l'algorithme, et l'encadrement de l'étudiant qui l'a comparé avec les autres méthodes disponibles.

De nombreuses tâches comportementales utilisent un mode de réponse vocal, mais la détection des temps de réaction vocaux est souvent complexe. Les principales méthodes disponibles sont la mesure des temps de réponse à la main (très fiable mais très lent), et la détection automatique par des algorithmes qui détectent le dépassement d'un seuil d'intensité sonore (rapide mais peu fiable). Plusieurs algorithmes ont été élaborés pour fournir des méthodes plus fiables que la simple détection d'un seuil tout en restant rapides à utiliser. Nous proposons un algorithme relativement simple, basé sur la détection d'un seuil et l'élimination de signaux anormaux. Notre algorithme a l'avantage d'être rapide à exécuter, open-source, et basé sur un langage open-source, R.

2. Article

a) *Introduction*

Response times are a fundamental and widely used tool in cognitive science. Indeed, measuring the time elapsed between a cue and an action, and the variations of this time with different parameters, can give us valuable insight into various cognitive processes (Luce & Luce, 1986; Rubinstein, 2007). Response time measurements have thus been used for well over a hundred years in the field of experimental psychology in a wide array of experiments (Jastrow, 1890). Response time measurements require a clear timestamp for the moment when the response happens or starts, and as a result button press is largely used in this type of experiment (Kosinski, 2008). However, button pressing is not a very ecological type of response, and other types of response are sometimes more appropriate (Cox et al., 2006).

As speech is a ubiquitous human behavior, vocal responses can often be more natural for people than motor responses such as button pressing. In addition, vocal responses can be a more suitable response mode in many experiments, in particular when possible responses are not pre-established or when there is a large number of possible responses

(e.g. in naming tasks). However, measuring vocal response times is not as straightforward as measuring a button pressing delay. To this date, three main approaches have been used to measure vocal response times: voice-key devices, manual ratings, and, more recently, software-based solutions.

Voice-key devices essentially act as volume-activated buttons: they monitor sound volume, and register a response time at the first time that a volume threshold is passed. This approach allows online response time detection, and has the advantages of being quick and easy to implement. However, it also has several significant limitations: voice-key devices are often expensive objects that rely on proprietary hardware and software, which means that they are often not compatible with all programming languages and experimental design software that researchers may wish to use. In addition, since these devices operate by detecting the passing of a sound intensity threshold, they are particularly vulnerable to false positives such as sounds of lips smacking or coughing. They can be accurate when these parasite noises are avoided, but this vulnerability further complicates their use.

Manual rating by one or several human observers is generally considered to be the gold standard for speech onset detection. It can be extremely accurate and consistent, but it is also very time-consuming, as raters have to go through all trials one by one.

For these reasons, various software-based solutions have been developed over the last twenty years in order to escape the limits of both voice-key devices and manual ratings.

DMDX (Forster & Forster, 2003) is free software that emulates voice-key devices to detect speech-onset. However, it is only available for Windows operating systems, it is not open-source and it does not seem to have been updated since its release in 2002, and it suffers from the same accuracy problems as voice-response keys. CheckVocal (Protopapas, 2007), which is also free, allows to easily correct the errors that DMDX may have made in flagging response times. However, even though the correction is facilitated by the CheckVocal interface, it must still be done manually.

Others sought to improve the accuracy of automatic speech-onset detection processes. We found two such programs, based on different types of algorithms.

Saywhen (Jansen & Watter, 2008) is a program that allows the automatic, offline detection of speech onset while avoiding many of the false-positive errors that happen with voice-key devices, and that flags uncertain trials for human review. The SayWhen algorithm is based on a sound intensity threshold similar to those used in voice-key devices, but applies several corrections that improve detection precision. SayWhen is a free, standalone Windows program. However, it is not an open-source program, and it requires data to be formatted in a specific way (all sounds in one long files).

Chronset (Roux, Armstrong, & Carreiras, 2017) is an open-source Matlab code that can be used either via a website or on a personal computer to automatically detect speech onset. Unlike the previously discussed tools, it relies entirely on spectral sound analysis. This makes it highly reliable but also makes sound processing longer, which is why the authors have made it possible to run Chronset through their website.

In developing our current solution, we thus had two main goals: to develop an accurate automatic speech onset detection algorithm, and to develop an automatized way of processing large datasets that would be simple enough not to require a large amount of computing power. Indeed, such a tool would be both easy to use and adaptable to a wide range of experimental situations and methodologies.

b) Methods

(1) Algorithm

We chose to develop our algorithm in R, as it is an open source programming language that is widely used for data analysis. We used R version 3.4.4.

Our speech onset detection algorithm relies on a simple method: detecting sound onset and offset, and then excluding sounds likely not to be speech. In order to extract the information from a relevant sound, the algorithm is able to discern whether a detected signal is likely to be noise by checking if the sound identified has both an amplitude and a duration *reliable enough* to be a relevant candidate for the speech onset detection.

Within a given trial, the overall onset detection algorithm proceeds in order, as follows: first, it detects each sound reaching a given sound intensity threshold (set as a percentage of the maximum intensity reached in the trial). The program then determines the duration of each sound that reaches the threshold. The algorithm then excludes sounds based on their length. We chose to exclude sounds shorter than 100 ms as too short to be speech. As we tested our algorithm on a Stroop task, where the expected response is a single word, we only considered sounds shorter than 800 ms, in order to exclude background noise.

The simplicity of this algorithm makes it suitable to quickly process large datasets.

If manual inspection of a trial reveals an error in the measurement by the algorithm, the user can move or place the onset marker cursor directly at the correct onset latency by using the R plot function.

Short duration noise detection. The first heuristic applied to the candidate speech signal was designed to check for short-duration noise in the audio recording. Indeed, even when precautions are taken and quality recording equipment is used in a low-noise environment, occasional noise, in the form of short-duration, low-amplitude spikes, occurs frequently over the course of an experimental session. While these peaks are normally hardly noticeable, they often show up as tall peaks in the sound intensity graph, causing the algorithm to identify these peaks as candidate onset signals. The short-duration noise detection heuristic aims to reject these candidate signals by examining their duration. A vast majority of phonemic onsets in speech signals quickly increase amplitude in a short period of time, and sustain this amplitude increase for temporally large regions of the spoken response. The algorithm is based on the fact that the detected signal will be within a particular duration window. The duration window is long enough to exclude a short-duration noise, and short enough to exclude loud, continuous background noise. Where the detected signal is not within our duration bounds, the candidate signal is discarded, and the onset detection process moves ahead in time and continues searching for candidate signals.

Abnormal response times elimination. The second heuristic applied to the candidate speech signal was designed to check for abnormally quick or slow responses. Indeed, human response times for Stroop tasks are typically somewhere between 600 ms and 1.4 s (Cox et al., 2006). Outside of this range, candidate signals are likely to be noise, and if they are speech they are likely not to reflect the cognitive processes of interest in the task. Therefore, our algorithm eliminated candidate signals that would result in measuring the response time as shorter than 200 ms or longer than 2 seconds.

(2) Implementation

Our speech onset detection algorithm was originally developed in R. The R implementation is completely automated, and relies on being provided a .wav file for each trial. It is based on the packages tuneR (Ligges, Krey, Mersmann, & Schnackenberg, 2018) and seewave (Sueur, Aubin, & Simonis, 2008).

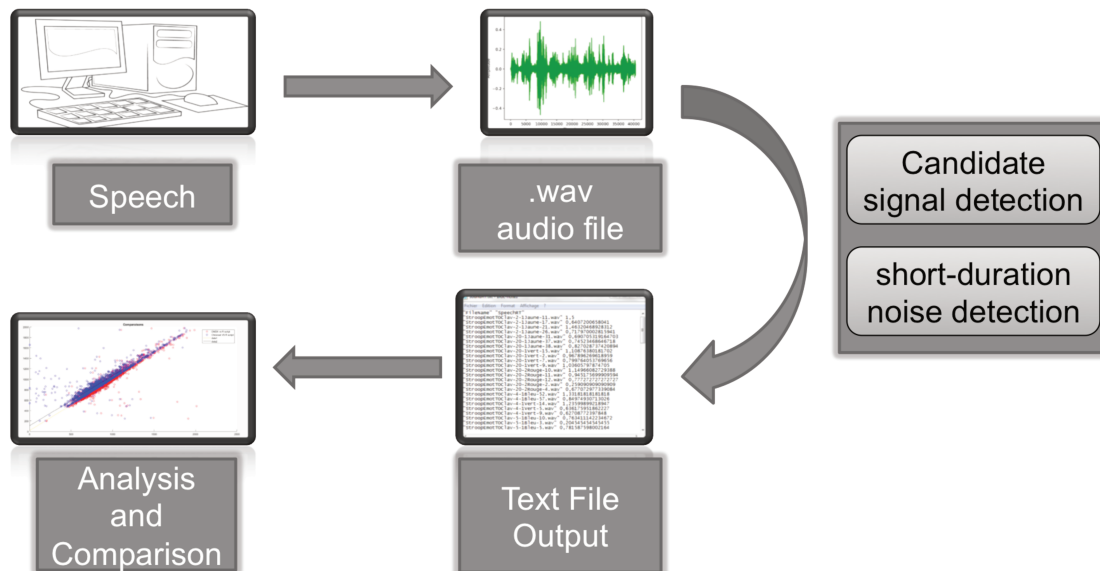


Figure 10 : Recapitulation of the algorithm

Before speech onset detection, the algorithm starts organizing data and prepares the output file. In the case of a Stroop Test, the algorithm classifies the wav files, and uses the name of the .wav file to put the color and the trial number related to the stroop trial. This part of the script is easily ‘tunable’ and one can make it fit very easily with any experiment.

Figure 10 presents a schematic depiction of a basic behavioural experimental workflow using our algorithm for speech latency measurement. Upon loading a .wav audio recording of an experimental session, the onset detection algorithm automatically scans through the recording searching for speech onsets. The file is scanned for speech onsets starting from the beginning of each detected trial onset. Once a speech onset is detected for a given trial, the program moves on to the next trial until no further trials remain, and the entire audio recording has been tagged. If manual inspection of a trial reveals mismeasurement by the automated algorithm, the user can move or place the onset marker cursor directly at the correct onset point using the mouse by using the R plot function. Speech onset detection data are reported via a R data frame for each subject waveform, including the trial number and the automatic latency measurement.

c) Results

Our speech onset detection method was tested with an experimental data set acquired in a recent experimental study on obsessional-compulsive disorder (OCD). These data were obtained from an emotional Stroop task as participants speak out their responses (saying the color of a word presented on screen). We also tested our method with a large

dataset from another study (Flaudias et al., 2013). This data set had the advantage of both having been obtained through a Stroop task and having been treated in order to extract RT with a different method than our own.

In order to determine the benefit of our speech onset detection algorithm over other methods, we compared results from our algorithm with results obtained from Chronset, from DMDX, and with hand-coded results. We also used our algorithm on a dataset helpfully provided by Flaudias and his colleagues, and compared our results with those they had obtained with DMDX.

(1) Agreement between human ratings for the speech recordings in the Stroop dataset

We examined the correspondence between our algorithm and the onsets latencies hand-coded by two human raters for vocal responses in the Stroop dataset (Fig. 11). The hand-coded onset latencies were highly consistent and strongly correlated between the human raters (put numbers). We observed a strong linear relationship between the human ratings and the automatic scores as measured by our algorithm. This strong linear relationship was observed across the entire range of our stroop dataset.

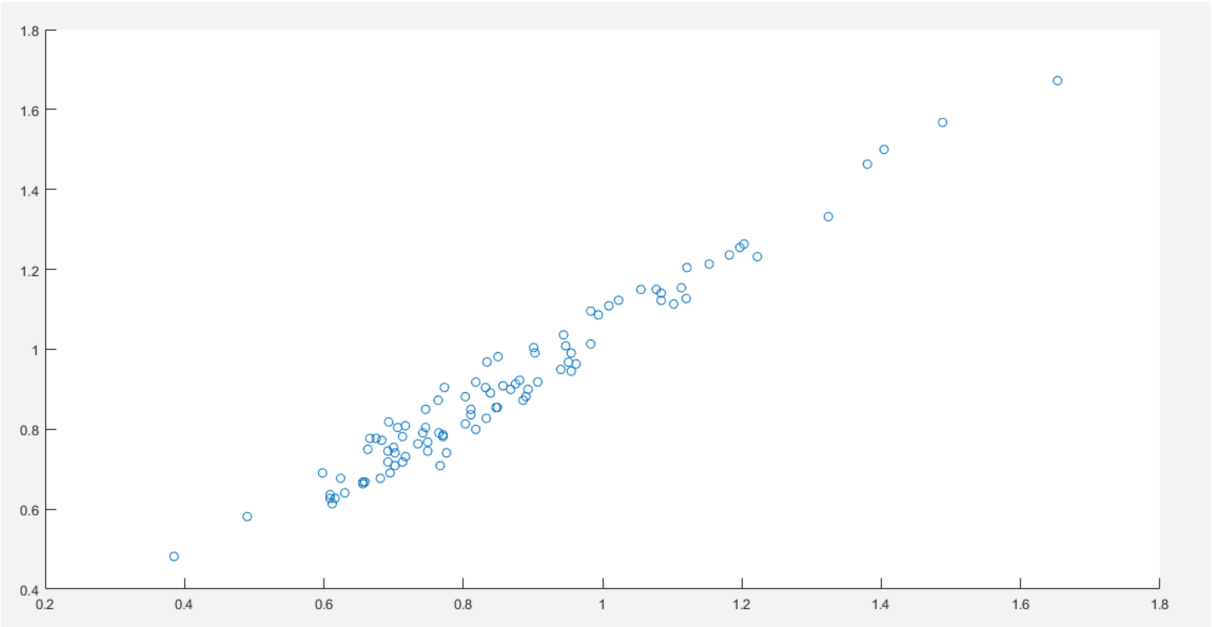


Figure 11: agreement between human raters and our algorithm in our dataset

(2) Comparison of automatic speech onset detection for the speech with the alcohol stroop dataset

We then used our algorithm on the dataset provided by Flaudias and colleagues in order to assess its generalizability and washout the bias inherent to the use of our own dataset. Thus, we compared the speech onset results they had obtained with DMDX against the results from our method. Here again, we observe a strong linear relationship between the DMDX results from the other team and the automatic scores as measured by our algorithm. This strong linear relationship was observed across the entire range of the task participants.

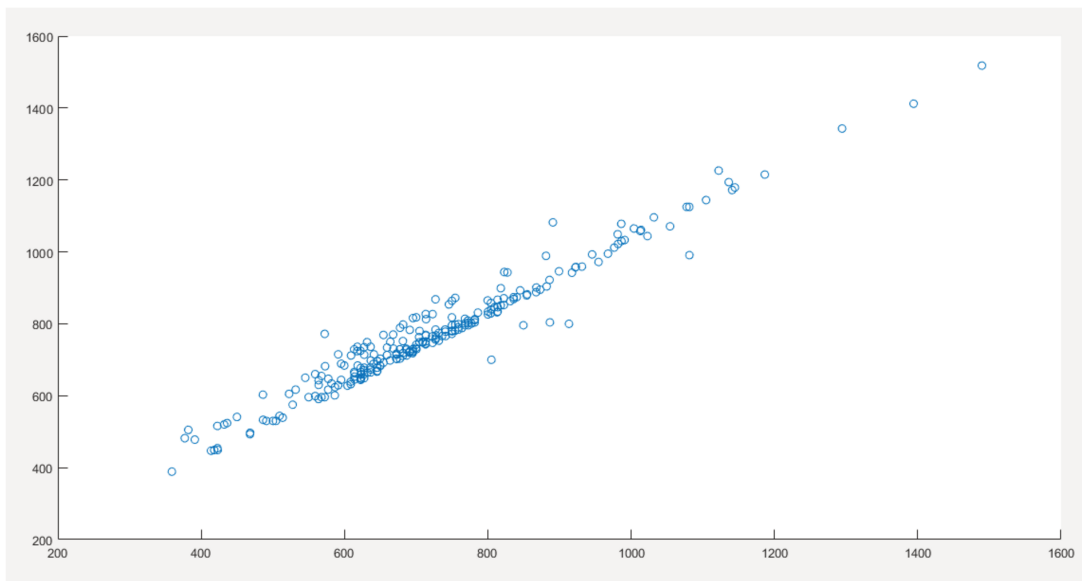


Figure 12: agreement between DMDX and our algorithm in the Flaudias dataset

(3) Agreement between our algorithm and other validated methods

We compared our algorithm with other speech onset detection methods in order to figure out if it is able to match with reliable programs. CheckVocal is a Windows application that facilitates checking the accuracy and response time of recorded vocal responses in naming and other experimental tasks using the DMDX display and response collection software. CheckVocal is used by many people when they want to determine speech onset because of its semi-automatic working allowing the user to correct manually a potential software miscalculation. Chronset is a fully automated tool that estimates speech onset on the basis of multiple acoustic features extracted via multitaper spectral analysis. We observed a strong linear relationship between those methods and the automatic scores as measured by our algorithm ($r = 0.95$ for Chronset, $r = 0.97$ for DMDX). This strong association assumes that our algorithm is probably able to obtain results strong enough to be compared with extensively used methods.

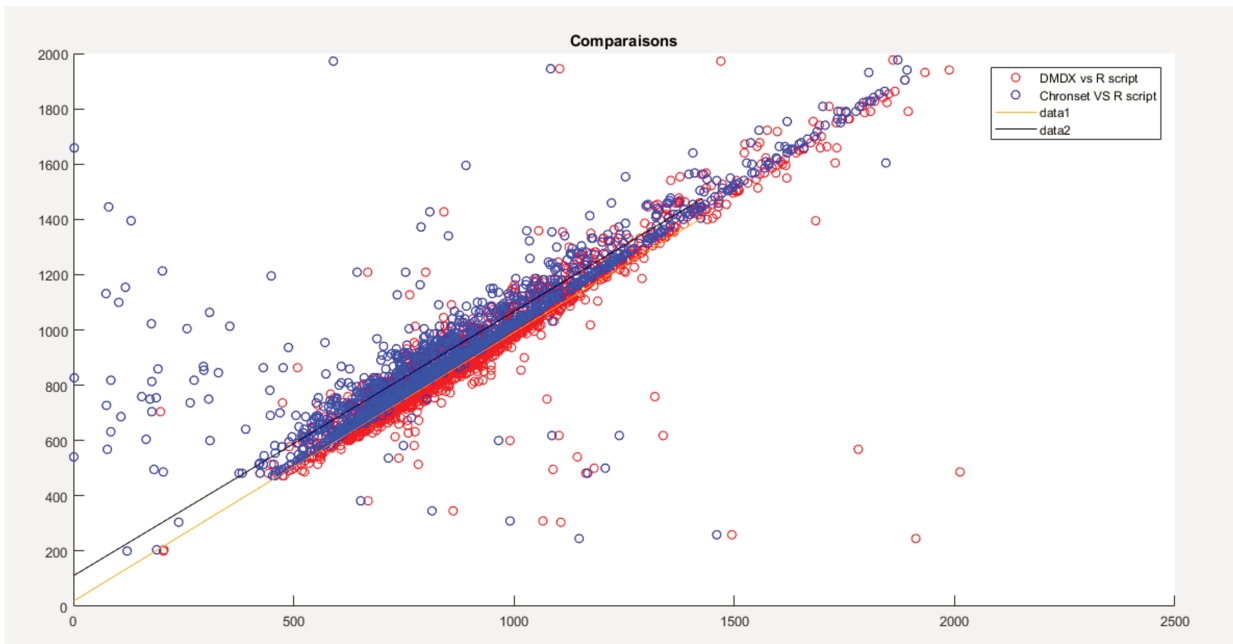


Figure 13 : Agreement between our algorithm and DMDX (red) and between our algorithm and Chronset (blue), in our dataset

d) Discussion

Our algorithm is a program that automatically measures speech onset latencies from recorded audio data, and it combines high accuracy with speed and ease of use. In its fully automatic mode, it uses a sensitive speech onset detection algorithm, to measure speech onset latencies with comparable accuracy to reliable methods as CheckVocal and Chronset.

Our fully automated program is an additional alternative to current speech onset detection method, and approaches the gold standard performance of full hand-coding of all data. It is also less time-consuming than other methods and it is more effective when using equal computer resources.

In summary, we have developed a program that provides a very accurate and fully automatic method for measuring speech onset latencies from recorded audio data. It is both easy to use and easy to implement in a wide range of experimental settings. All that is required is an audio recording, of reasonable quality, of subjects' responses, with auditory trial onset markers included.

e) *Appendix: algorithm*

```
#load packages
library(tuneR)
library(seewave)

#collect all .wav files in the working directory
sound<-list.files(pattern=".wav", recursive = TRUE)

#create a data.frame containing all file names
sound=as.data.frame(sound)
colnames(sound)="FileName"
sound$FileName=as.character(sound$FileName)

#add a column for response times, and for any other variable of interest
sound$SpeechRT=0

###response time calculation
for (i in 1:length(sound$FileName)) {
#read the file
  song<-readWave(sound$FileName[i])
#detect intensity threshold crossings.
#here the threshold is 15% of maximum intensity reached in the trial
  aut.det<-timer(song,threshold=15,env="hil", msmooth=c(100,0),power=1,plot=F)
#choose first sound that is longer than 100ms and shorter than 800ms
  for (j in 1:length(aut.det$s.start)) {
    if (is.na(aut.det$s.end[j])==F & aut.det$s.end[j]-aut.det$s.start[j]>0.100
        & aut.det$s.end[j]-aut.det$s.start[j]<0.800) {
      if (sound$SpeechRT[i]==0 | is.na(sound$SpeechRT[i])){
        #response time
        sound$SpeechRT[i]=aut.det$s.start[j]
      }
    }
  }
}

sound$SpeechRT=as.numeric(as.character(sound$SpeechRT))

#replace with NA abnormally fast or slow response times.
#Here the cut-off values are 0.2 seconds and 2 seconds.
for (i in 1:length(sound$FileName)) {
  if (is.na(sound$SpeechRT[i])==F
      & ((sound$SpeechRT[i]<0.2) | sound$SpeechRT[i]>2)) {
    sound$SpeechRT[i]="NA"
  }
}

#delete abnormal values
sound$SpeechRT=as.numeric(sound$SpeechRT)
sound=na.omit(sound)

#export response times as a .txt file
write.table(sound, file = "soundRT.txt",dec = ",", row.names = FALSE)
```

B. Obsession

1. Biais attentionnel dans l'addiction à la cocaïne avant et après sevrage

a) *Résumé en français*

Le texte en anglais qui suit est celui d'un article que nous avons soumis à la revue *Psychological Medicine*, où il est actuellement en *review*.

Dans ce travail, mon rôle a été de concevoir et d'implémenter la tâche de Stroop émotionnel, de recruter la plupart des participants, et d'analyser les données.

(1) Contexte

Le biais attentionnel vers les stimuli liés à la cocaïne est une modification des processus attentionnels qui pourrait jouer un rôle important dans le maintien de l'addiction et la rechute. Le biais attentionnel a été lié à la rechute dans plusieurs addictions (alcool, opiacés notamment), mais pas dans l'addiction à la cocaïne pour le moment.

En effet, ce biais attentionnel n'a jamais été comparé entre les patients dépendants à la cocaïne actuels et les patients abstinents ayant été dépendants.

(2) Méthodes

Le biais attentionnel vers les mots liés à la cocaïne a été évalué à l'aide d'une tâche de Stroop émotionnelle chez des patients dépendants à la cocaïne (N = 40), chez des patients ayant été dépendants à la cocaïne et maintenant une abstinence à long terme (N = 24; durée moyenne d'abstinence : 2 ans) et chez des sujets témoins n'ayant jamais consommé de cocaïne (N = 28). La sévérité de l'addiction et le degré de craving ont été évalués à l'aide de questionnaires cliniques. En comparant les temps de réponse pour nommer la couleur de mots neutres et de mots liés à la cocaïne, nous avons mesuré le ralentissement des temps de réponse des participants comme indice de leur biais attentionnel. Cette mesure a été faite à l'aide d'un outil automatique de détection de réponses vocale que nous avons mis en place.

(3) Résultats

Les patients dépendants à la cocaïne présentaient un biais attentionnel significatif, ce qui est cohérent avec la littérature. Nous n'avons pas observé de biais attentionnel significatif chez les anciens patients dépendants à la cocaïne et chez les témoins. Le biais attentionnel observé était spécifique à la condition cocaïne : nous n'avons observé aucune différence entre les groupes sur l'effet de Stroop classique. Nous n'avons trouvé

aucun lien entre l'importance du biais attentionnel et la sévérité de l'addiction ni le craving.

(4) Conclusions

L'abstinence de cocaïne est associée à un biais attentionnel vers la cocaïne inférieur, ce qui peut être interprété de deux façons : soit il s'agit d'un biais de sélection qui indique qu'un biais attentionnel bas facilite le maintien de l'abstinence, soit le biais attentionnel est un état qui peut disparaître avec l'abstinence de cocaïne à long terme. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de distinguer les rôles de cause ou d'effet entre le biais attentionnel et le maintien de l'abstinence, ainsi que pour évaluer l'utilité éventuelle du biais attentionnel comme outil de diagnostic ou de pronostic dans l'addiction à la cocaïne.

b) Article

Emotional Stroop task in cocaine addicts: Significant attentional bias towards cocaine cues observed in current cocaine addicts but not in former addicts

Pauline Smith¹, Karim N'Diaye¹, Maeva Fortias², Luc Mallet^{1,3,4*}, Florence Vorspan^{2*}

* Drs Mallet and Vorspan contributed equally.

Affiliations:

(1) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France

(2) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, département de psychiatrie et de médecine addictologique, hôpital Fernand Widal, AP-HP, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75010 Paris, France; INSERM UMRS-1144, 75006 Paris, France

(3) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pôle de psychiatrie, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor - Albert Chenevier, Université Paris-Est Créteil, Créteil, France

(4) Department of Mental Health and Psychiatry, Global Health Institute, University of Geneva, Geneva, Switzerland

(1) Abstract

(a) Background

Cocaine addiction is a major global health issue with limited therapeutic options and high relapse rate. In cocaine addiction as with many other drugs of abuse, attentional bias (AB) towards substance-related cues may be an important factor of relapse. However, it has never been compared across former and current cocaine dependent patients.

(b) Methods

AB towards cocaine-related words was assessed using an emotional Stroop task in cocaine-dependent patients (N=40), long-term abstinent cocaine former (N = 24; mean abstinence: 2 years) and control subjects who had never consumed cocaine (N = 28) while addiction severity and craving were also assessed through clinical questionnaires. Comparing the cocaine-related versus neutral words conditions, we report the slowing of participants' response times measured with an automatic detection of voice onset developed in the lab as an index of AB.

(c) Results

While cocaine dependent patients showed a significant AB, consistent with the literature, we found no significant AB towards cocaine related words in former cocaine dependents patients and in controls. The AB was specific to the cocaine-word condition, as we observed no difference between groups on the classical Stroop effect with neutral words. We found no link between AB size and either addiction severity or craving.

(d) Conclusions

Cocaine abstinence was associated with lower AB towards cocaine-related words which may either be interpreted either as AB being due to patient-selection bias and a favorable trait of maintenance or as AB being a state-dependent which ay disappear with long-term abstinence in cocaine addiction. Further research is needed in order to distinguish the causal or effect roles of AB in maintaining abstinence, and to qualify the psychometric properties of verbal emotional Stroop for measuring AB as a prognostic/diagnostic feature in cocaine addiction.

(2) Introduction

Cocaine addiction is a clinical condition characterised by an excessive intake of cocaine, and a relapsing cycle of intoxication, binging, withdrawal and craving. Cocaine is the second most used illegal drug in Europe (EMCDDA, 2017) and in France, and a high rate of occasional users fall into cocaine addiction. Cocaine addiction is characterised by the severity of its medical and social consequences (Whiteford et al., 2013). Indeed, cocaine-dependent patients have a standardised mortality rate 4 to 8 times higher than their group of age peers (Degenhardt et al., 2011). However, there is to date no available substitution treatment for cocaine addiction (Castells et al., 2016), and relapse rates are very high (Paliwal, Hyman, & Sinha, 2008).

One important neurobiological process involved in cocaine addiction is dopaminergic arousal of corticostriatal circuits which leads to a motor preparation and hyperattentive state towards those cues (Franken, 2003). This arousal could play a causal role in key features of addiction such as drug use despite negative consequences and relapse (Pascoli et al., 2015). Among the cognitive consequences of this arousal is the development of an attentional bias (AB) towards cocaine, which may play an important role in the success or failure of cocaine abstinence. AB interacts with craving, the overwhelming urge to consume the substance, through a loop of mutual reinforcement: the drug cues that patients notice because of AB heighten their craving, and craving heightens AB (Field & Cox, 2008). Understanding the role of AB in abstinence maintenance would allow getting a better picture of the cognitive factors implicated in relapse.

Emotional Stroop tasks are the most widely used neuropsychological tools for the study of AB in addiction (Field, Munafò, & Franken, 2009). They are based on the classical Stroop task, where naming the colour of a word is slowed by the interference by the dominant/automatic response (actually reading the word) (MacLeod, 1991).

In emotional Stroop tasks, the interference is caused by the presence of emotionally salient words, and the slowing is thus caused by the attention towards the semantic content of these words. The exact mechanisms underlying the emotional Stroop effect are not yet fully understood (Cox et al., 2006) but the strength of this effect is considered a measure of AB towards a specific semantic category of stimuli, such as a substance in the case of addiction.

Cocaine-related Stroop tasks have shown that cocaine-dependent patients exhibit a higher AB towards cocaine-related stimuli than control participants .

Moreover, AB intensity has been linked to both addiction severity and abstinence maintenance in several substance addictions. Higher AB towards the substance is linked

to quantity and frequency of substance use (Field & Cox, 2008), and a higher AB at entry of an inpatient care program has been linked to greater chances of relapse in prospective studies on heroin- (Marissen et al., 2006) and alcohol-dependent patients (Cox et al., 2002). Patients who have a documented several-week abstinence display lower AB towards heroin (Gardini, Caffarra, & Venneri, 2009), and alcohol (Flaudias et al., 2013) than current users. On the other hand, a similar protocol used to test AB towards smoking words in 24-hour abstinent smokers failed to show a significant difference with ad libitum smokers (Munafò, Mogg, Roberts, Bradley, & Murphy, 2003).

However, very few controlled studies have investigated AB among cocaine users and its changes with abstinence. A recent review paper identified only 2 prospective studies on this subject (Zhang et al., 2018). The first one assessed AB change after 8 weeks of either computer-based cognitive behavioural therapy or counselling. AB was assessed using an emotional Stroop task (DeVito et al., 2018), and they found a significant AB towards cocaine-related words pre-treatment, and a drop in AB post-treatment. The second one (Mayer et al., 2016) assessed AB, craving and drug use change after 5 sessions of AB modification training (or sham training). AB was assessed through a visual priming task and they found a significant AB pre-treatment and no AB post treatment in both treatment groups.

Because AB is acquired at the onset of cocaine addiction (Field & Cox, 2008) and drops with short-term abstinence (DeVito et al., 2018), one could expect that, as previously demonstrated with heroin and alcohol dependent patients, AB would drop further or disappear in patients with cocaine dependence who maintain a long-term abstinence.

Thus, to further explore this hypothesis, we decided to assess AB towards cocaine-related stimuli with an emotional Stroop task involving cocaine-related words. We compared AB in currently cocaine-dependent patients as well as in formerly cocaine-dependent patients to AB in healthy controls. Because addiction severity has been reported to influence AB as assessed by the emotional Stroop, we recorded it along with craving intensity before and after the task.

(3) Methods

(a) Participants

We recruited 40 currently cocaine-dependent patients (CD) with documented cocaine use in the past two weeks, 24 formerly cocaine-dependent patients (ex-CD) who had not consumed the drug at least in the past two months, and 28 healthy control participants.

CD and ex-CD were recruited within the framework of the Declaration of Helsinki and the ethical guidelines of the Fernand-Widal hospital for the analysis of data already collected during routine care (authorisation 2017-013 given on 19 January 2017 by the CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés, French national board for information systems and freedom). HC were recruited through a physiopathology study (Ethics Committee approval 2012-A01460-43).

All patients (CD and ex-CD) were recruited at the Fernand-Widal hospital (Paris), and diagnosed with either current or past cocaine dependence according to the DSM-IV (American Psychiatric Association & Association, 2000). Data describing the severity of the past or current cocaine use were recorded with an ad-hoc questionnaire, as well as data regarding the lifetime use of other substances. Current cocaine craving was assessed with the OCCS (Obsessive-Compulsive Cocaine Craving Scale;(Vorspan et al., 2012), and a visual analogue instant scale.

The HC were recruited through public advertisement on a mailing list of people who volunteer to participate in cognitive science experiments (Risc.cnrs.fr). We excluded participants who had a history of substance abuse (excepting tobacco), neurological or psychiatric disorders through an interview with a psychiatrist.

Exclusion criteria were colour vision deficit and non-fluency in written or spoken French. Colour vision was assessed based on performance on a training test before the task. They spoke and read French fluently.

They all completed the MoCA (Montreal Cognitive Assessment; (Nasreddine et al., 2005), which allows screening for mild cognitive impairment.

Two former cocaine addicts withdrew their consent during the task because they felt uncomfortable, although they did not express a rise in their subjective craving.

(b) Task Design

The task was designed using E-Prime 2.0 Standard. We adapted the emotional Stroop test developed for addiction to alcohol by Flaudias et al.(Flaudias et al., 2013).

We chose to use a voice response. Indeed, (Flaudias & Llorca, 2014) for a more natural response and a more pronounced Stroop effect.

There were three conditions: neutral words, colour names and cocaine-related words. We chose not to mix the three conditions but to display stimuli in three distinct, successive blocks, so as to prevent interference that could have been caused by the cocaine-related words (Cox et al., 2006).

Choice of words

In order to choose cocaine-related words, we selected potential words with clinicians working with cocaine addicts at the Fernand-Widal hospital. We then showed these words to a group of four cocaine users seeking treatment and asked them to choose the most salient ones and to suggest other words that were not on the list.

The final set of words consisted of four words associated with crack cocaine: “fumer” (to smoke), “pipe”, “caillou” (rock) and “crack”, and four words associated with cocaine hydrochloride: “sniffer” (to snort), “rail”, “ligne” (line) and “coke”.

Word frequencies were matched between neutral words and cocaine-related words in order not to overestimate AB towards cocaine. We did so using the Lexique 3.80 lexical database (New, Pallier, Brysbaert, & Ferrand, 2004). We selected: “presser” (to press), “fauteuil” (armchair), “pont” (bridge), “chemise” (shirt). There was no significant difference in frequency between neutral words and cocaine-related words (Kruskal-Wallis $\chi^2= 2.58$, p-value = 0.28). We were later able to confirm that there was no reaction-time variation between words of the same category (data not shown, available upon request).

(c) Procedure

The experiment took place in a quiet room. Participants sat about fifty centimeters from the computer screen. We asked them to focus on a fixation cross, and then to name the colour of the words that would appear on the screen, regardless of their meaning. We used four colour names: “bleu” (blue), “rouge” (red), “jaune” (yellow) and “vert” (green). Participants had three seconds to name each colour, and inter-trial duration was 500 ms.

The task started with two blocks of training. In the first one, participants were presented a series of coloured X (XXXXX) instead of words, for a total of 10 trials.

In the second one, five neutral words were presented twice to participants: “voiture” (car), “livre” (book), “chaussure” (shoe), “route” (road), “chaise” (chair), amounting to 10 trials.

After the training phase, there were three condition blocks: neutral words, colour names and cocaine-related words were presented in a randomised order. Each word was presented in three different colours, twice for each colour (24 words per condition). Each patient thus named the colour of 92 words during the experiment, including 20 training words.

Patients, but not HC, were asked to rate their craving on a scale from 0 to 10 both just before and just after the task.

(d) Data analysis

(i) Accuracy assessment

The correct answer was the correct colour name. Responses were manually assessed by listening to the recorded answers. If they corrected their answer or started by saying “uh” we considered the answer inaccurate.

(ii) Reaction time calculation

Reaction times were calculated from the voice response, using the Seewave package for R (Sueur et al., 2008). We defined reaction time as the first time when sound intensity was greater than 15% of the maximum sound intensity for the trial. We ignored sounds that lasted under 100 ms or over 600 ms. We eliminated trials where the detected response time was under 200 ms or over 2000 ms (4% of trials).

(iii) Statistical analysis

Patient and HC characteristics are described with frequencies and percentages, mean and standard deviation or median and range, as appropriate.

We calculated a raw accuracy score on the 72 trials (excluding training) for each participant and a separate accuracy score by condition (colour, neutral, and cocaine words).

Reaction times to accurate response are presented as means and standard deviation by condition.

Classic Stroop interference was calculated as the difference between the mean reaction time for colour words minus mean reaction time for neutral words.

Emotional Stroop interference was calculated as the difference between the mean reaction time for cocaine words minus reaction time for neutral words.

Those four measures were described as means and standard deviations and compared between groups. Because normality assumptions were not always met, we chose to use non-parametric Kruskal-Wallis and Wilcoxon rank sum tests. The association between clinical factors and those four measures was tested in the two groups of patients with Spearman’s correlation or Wilcoxon’s rank sum test as appropriate.

Significance threshold was set at $p=0.05$.

(4) Results

The demographic data we collected in the different populations who took part in the experiment is summarised in Table 1. There was no difference between groups on age (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3.6$, $p = 0.2$), sex ($\chi^2 = 5.0$, $p = 0.08$), or cognitive functioning ($\chi^2 = 1.1$, $p = 0.9$).

Variable (median [range])	Healthy controls	Ex-CD patients	CD patients
N	28	24	40
Age	46 ± 14	45 ± 12	41 ± 10
% women	56	46	17
% with higher education	64	50	34
% with normal MoCA score (≥26)	59	54	56
% smokers	14	88	97
Alcohol intake/day (standard glasses)	0.1 [0;2]	0.1 [0;6.4]	0.2 [0;30]
THC intake/day (number of joints)	0 [0;0.2]	0 [0;3.6]	0 [0;15]
Median number of addiction years	/	5 [2;27]	6 [1;33]
Median time since last cocaine dose	/	2 years [0.2;17]	6 days [0;17]
OCCS (/40)	/	1.5 [0;21]	23.5 [1;40]
Instant Craving (/10)	/	0 [0;9]	2 [0;10]
% with current medication	0	96	100
% with current opioid maintenance treatment	0	26	35

% with antipsychotics	0	38	75
% with sedatives (benzodiazepines and Z-drugs)	0	42	63

Table 1: Demographic and clinical data

	Healthy controls		Formerly cocaine-dependent (Ex-CD)		Cocaine dependent (CD)	
	Response time (ms)	Error rate (%)	Response time (ms)	Error rate (%)	Response time (ms)	Error rate (%)
Neutral words	824 ± 130	1 ± 1	919 ± 158	2 ± 3	905 ± 140	4 ± 9
Colour Words	984 ± 190	3 ± 4	1,102 ± 181	13 ± 12	1,085 ± 183	8 ± 8
Cocaine Words	860 ± 153	1 ± 2	969 ± 122	3 ± 4	995 ± 180	5 ± 6
Interference (RT difference)						
Colour words - neutral words	160 **		183 ***		177 ***	
Cocaine words - neutral words	36 ns		50 *		81 *	

Table 2: Mean Accuracy and Reaction Time (± standard deviation) for the different groups and types of words. Notes: * p<0.001; ** p<0.01; * p<0.05; · p<0.1; ns p>0.1**

Mean accuracy for the different groups and types of words are in Table 2.

There was a significant group effect on overall accuracy (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 23.2$, $p < 10^{-6}$): the two cocaine groups were not significantly different regarding overall accuracy (Wilcoxon $W = 439$, $p = 0.6$), but HC were significantly more accurate than the two other groups (Wilcoxon $W > 570$, $p < 10^{-5}$).

Groups were also different in overall response time (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 12.0$, $p = 0.003$). Similarly, the cocaine groups were not significantly different regarding overall response times (Wilcoxon $W = 409$, $p = 0.3$), but HC were significantly faster when compared to the two cocaine groups (Wilcoxon $W > 209$, $p < 0.02$).

The classic and emotional Stroop effects for each group are plotted in Figure 1.

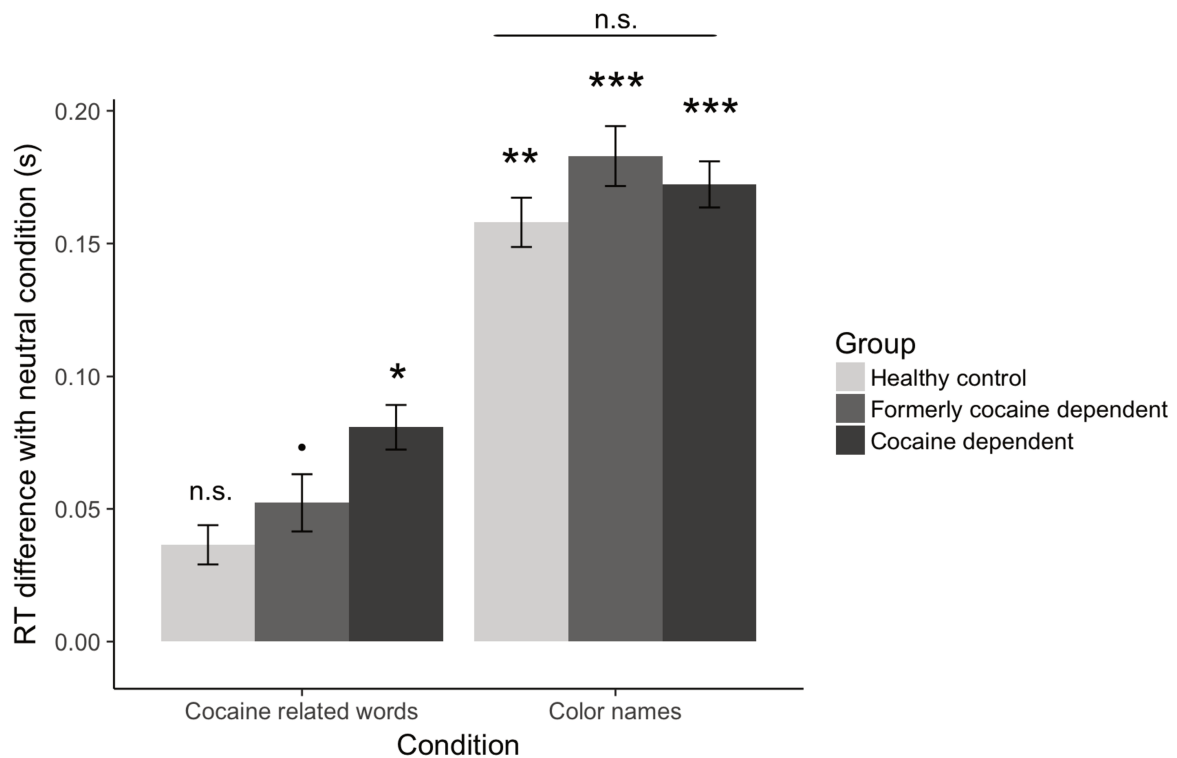


Figure 1: Emotional (cocaine) Stroop effect and classic (colour) Stroop effect for the different groups. Notes: * p<0.001; ** p<0.01; * p<0.05; † p<0.1; ns p>0.1**

The CD group showed a significant slowing in the cocaine condition compared to the neutral condition (Wilcoxon $W = 565$, $p = 0.02$), while neither ex-CD group (Wilcoxon $W = 207$, $p = 0.1$), nor the HC (Wilcoxon $W = 334$, $p = 0.3$) did. Yet group comparison failed to show an overall significant effect on the cocaine interference (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3.6$, $p = 0.2$), and we found a trend towards significance in the difference between CD and HC (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3.4$, $p = 0.06$). The two cocaine groups were not significantly different (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0.8$, $p = 0.4$).

All three groups showed a significant slowing in the colour condition compared to the neutral condition, which corresponds to the classic Stroop effect (for the control group: Wilcoxon $W = 203$, $p = 0.001$). Group had no significant effect on the colour interference (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0.3$, $p = 0.9$), and there was no significant difference between controls and both cocaine addict groups on this classic Stroop interference (Wilcoxon $W < 533$, $p > 0.6$).

(a) Correlations with clinical variables

We found no link between the size of the cocaine interference and age (Spearman's rank correlation: $\rho = 0.07$, $p = 5$), sex (Wilcoxon $W = 920$, $p = 1$), education (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 91$, $p = 0.5$), MoCA score ($\rho = 0.1$, $p = 0.2$), smoking status (Wilcoxon $W = 761$, $p = 0.2$), or daily dose of either alcohol ($\rho = 0.1$, $p = 0.3$) or marijuana ($\rho = -0.04$, $p = 0.7$).

(b) Correlation with cocaine addiction severity

In the CD group, there was no significant correlation between the cocaine interference and the dose consumed per week ($\rho = 10^{-4}$, $p = 1$) or days of drug use per month ($\rho = -0.02$, $p = 0.9$).

In the ex-CD group, there was no correlation between cocaine interference and length of the abstinence period ($\rho = 0.2$, $p = 0.4$) or number of years of drug use ($\rho = 0.04$, $p = 0.9$).

In both cocaine groups, there is no significant correlation between the emotional Stroop effect and the age of first use ($\rho = 0.16$, $p = 0.3$), the OCCS score ($\rho = 0.12$, $p = 0.5$), or the instant craving ($\rho = -0.18$, $p = 0.3$).

(c) Correlations between classic and emotional Stroop effects

There was a significant correlation between the size of the classic Stroop effect and that of the cocaine-related Stroop effect for CD ($\rho = 0.4$, $p = 0.02$) and ex-CD ($\rho = 0.6$, $p = 0.03$), and the correlations for those two groups were not significantly different (Fisher's $z = 0.98$, $p = 0.32$). There was, on the contrary, a clear absence of correlation for HC ($\rho = 0.1$, $p = 0.5$). This correlation showed a slightly significant difference from that shown by ex-CD (Fisher's $z = -2$, $p = 0.045$), and none from that of the CD group (Fisher's $z = -1.25$, $p = 0.21$).

(d) Order effect

The three conditions (colour names, neutral words, cocaine-related words) were presented to participants in successive blocks, in a randomised order. There was a significant block-order effect on the cocaine-related Stroop effect for CD (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 9.9$, $p = 0.007$) and HC (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 10.4$, $p = 0.006$) but none for ex-CD (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3.5$, $p = 0.2$).

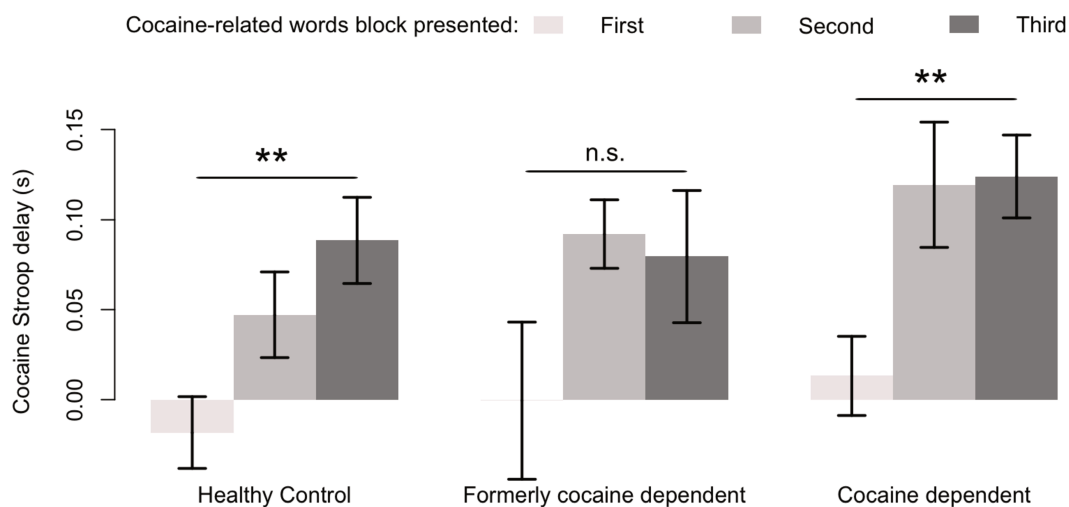


Figure 2: Size of cocaine Stroop interference for each group depending on the order of the cocaine block in the task

(e) Cocaine instant craving

We measured cocaine craving in participants before and after completing the task in order to assess whether being exposed to cocaine-related cues increased instant craving. Craving at the end of the task was no different from that measured at the beginning, for both ex-CD ($W = 280.5, p = 0.9$) and CD ($W = 481, p = 0.3$).

However, the variation of craving during the task was different between the groups ($W = 175.5, p = 0.02$): the craving of all patients in the CD group either stayed the same or decreased, while the craving of two patients in the ex-CD group increased by one point (on our 10-point scale).

There was no correlation between craving at the beginning of the task and cocaine interference, either for ex-CD ($\rho = -0.07, p = 0.8$) or for CD ($\rho = -0.04, p = 0.8$).

(5) Discussion

The aim of our study was to investigate AB towards cocaine-related words in both currently (CD) and formerly (ex-CD) cocaine-dependent patients, using an emotional Stroop task. Our main hypothesis was that ex-CD would have a lower AB towards cocaine-related words than CD, or even none.

Consistently with the literature, CD show a significant AB towards cocaine-related words, whereas, consistently with our hypothesis, ex-CD showed a lower, non-

significant AB. Additionally, as expected, all groups show a significant classical colour Stroop effect, and there is no difference between groups on the size of the Stroop effect.

The slowing on cocaine-related words is coherent with the literature on AB towards various substances (Flaudias et al., 2013; Gardini et al., 2009). The 90 ms (i.e. 9%) slowing that we observed is on par with or stronger than other reports (e.g., 39 ms / 4%, in De Vito et al, 2018).

The absence of AB as measured by the cocaine-related Stroop effect is also coherent with the only published longitudinal study using a similar task in a prospective design, showing that an 8-week treatment (outpatient treatment, either counselling or cognitive behavioral therapy) was associated with a significant AB decrease in cocaine-dependent patients who maintain abstinence (DeVito et al., 2018).

Finally, unlike what has been reported with other substances (Field & Cox, 2008), we found no link between addiction severity and AB size. As our sample size was limited, replication is necessary to confirm this result.

This AB difference could be explained by two different mechanisms: either (1) cocaine-dependent patients with a lower to absent AB have an easier time maintaining abstinence, or (2) the process of maintaining abstinence causes a drop in AB. Hypothesis (1) is in line with findings that show that AB predicts relapse (Marissen et al., 2006) and that training to lower AB can lead to better treatment outcomes in addiction – though this effect is not consistent (Christiansen et al., 2015). However, the fact that maintaining abstinence leads to a decrease in AB (DeVito et al., 2018) gives weight to hypothesis (2).

However, one possible bias in our result could be the presence of a general slowing or attentional deficit in CD and ex-CD: the slowing measured in cocaine-related words colour naming could actually not be specific to cocaine. But indeed, consistently with the literature (Hester, Dixon, & Garavan, 2006), we found no difference between groups in the size of the classic Stroop effect: the measured difference in AB is thus not simply due to a general attentional processing difference. However, AB towards cocaine-related words in CD and ex-CD was also correlated with classic Stroop effect size in both the CD and ex-CD groups, which supports the idea, suggested in the literature (Compton et al., 2003), that classical and emotional Stroop effects could have some common basis, such as the involvement of the medial and dorsolateral prefrontal cortex.

Our study is one of the first studies comparing AB towards cocaine in control participants and both former and current cocaine-dependent patients. It confirms that AB is lower in former- than in current cocaine-dependent patients. This study is a

stepping-stone for the design of future prospective studies investigating the possible disappearance of AB with abstinence.

In order to start disentangling these two mechanisms, we are currently recruiting patients for a longitudinal study that will follow them during a 3-month abstinence attempt.

Even though it was not our topic of interest, we did make some methodological observations that we thought were worth reporting. We found that measured AB is lower when the cocaine-related words condition is the first that participants are exposed to, while the classic Stroop effect does not vary with condition order. Our hypothesis is that, while the classic Stroop effect is due to a very low-level and therefore robust interference, AB can only arise when the participants have learned to perform the task well enough that it does not require much attention. This would point towards classic and emotional Stroop effects having at least partially different mechanisms. Further research is needed to ascertain the robustness of this effect, but if it is confirmed, it would have both theoretical and practical implications. Practically, it could be countered either with a longer training phase or by never having the emotional Stroop condition as the first condition in such tasks.

Finally, Ex-CD reported lower craving than CD before the task, which is coherent with the fact that they successfully avoid using cocaine (Preston et al., 2009). Craving was non-significantly lower after the task in both groups: we can thus posit that our task does not heighten craving in participants. Several ex-CD were distressed by the task and made remarks about the fact that seeing cocaine-related words was unpleasant, and it was therefore important for us to make sure that our task did not have negative consequences on their craving. This distress was not captured by the craving scale, and could be an interesting object to explore in future research. One direction that could be particularly interesting would be the relationship between AB and the frequency of exposure to cocaine-related, although this frequency will be difficult to assess. Indeed, if these variables are negatively correlated, further research around exposure therapy such as the AB modification therapy discussed by Mayer et al. (2016) could help build a path for assisting cocaine-dependent patients in becoming abstinent.

The main limitation of our study is that the number of participants in the three groups is imbalanced, which is due to the difficulty of recruiting former cocaine users in a care setting. This may have reduced the power of the study and increased the risk of type 1 error.

(6) Conclusion

Control participants and formerly cocaine-dependent patients do not have a significant AB towards cocaine, whereas current cocaine addicts display a specific interference effect when assessed with cocaine-related words. This is not a general interference effect, since the classical Stroop effect is observed with the same effect size in all three groups.

2. Biais attentionnel, addiction à la cocaïne et DBS : une étude de cas

a) Contexte de l'étude

Il existe un biais attentionnel dans l'addiction à la cocaïne, et il pourrait jouer un rôle important dans le maintien de l'addiction et la rechute.

La stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique est une piste thérapeutique peu explorée pour l'addiction à la cocaïne. Dans le cadre d'une étude pilote ayant pour but d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de cette méthode, j'ai eu l'opportunité de mesurer le biais attentionnel et la flexibilité cognitive d'un patient souffrant d'une addiction au crack au cours d'un protocole en double aveugle de stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique.

Ceci a été une opportunité à la fois pour étudier les variations du biais attentionnel et de la flexibilité cognitive selon des modulations de l'activité cérébrale, et pour évaluer l'utilité et la faisabilité de tâches psychométriques informatisées dans le cadre du suivi médical d'un patient ayant une addiction à la cocaïne.

b) Méthodologie

(1) Participant

Le participant a été recruté pour participer à une étude pilote qui visait à établir la faisabilité du traitement par stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique pour l'addiction à la cocaïne.

Cette étude a porté sur un patient, un homme de 42 ans souffrant d'une addiction à la cocaïne depuis vingt ans, consommée sous forme de crack fumé. Ce patient était suivi depuis 13 ans au CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) de l'hôpital Fernand-Widal (Paris 10^e). Il suivait un traitement de substitution aux opiacées par buprénorphine depuis 4 ans pour traiter une addiction à l'héroïne. Il avait également un traitement par oxazepam (un anxiolytique de la famille des benzodiazépines) qu'il recevait en délivrance contrôlée pour éviter les interactions entre benzodiazépines et alcool.

Il avait développé d'autres addictions secondairement à son addiction à la cocaïne, à des substances qui l'aidaient à gérer ses « descentes » de cocaïne, c'est à dire la fin de la phase d'intoxication aiguë. Il consommait de la buprénorphine fumée, des fortes doses de benzodiazépines et d'alcool. Il n'avait jamais consommé de drogues par injection, et à l'inclusion il n'était infecté ni par le VIH, ni par l'hépatite B, ni par l'hépatite C.

Il avait subi plusieurs épisodes psychotiques causés par la cocaïne, et son usage de cocaïne avait eu des conséquences graves sur sa vie sociale et professionnelle. Il était sans emploi, sans domicile, et sans contact avec sa famille depuis 11 ans. Pendant cette période, il a été incarcéré plusieurs fois suite à des condamnations liées à son usage de drogues.

Il avait été hospitalisé deux fois pour des sevrages de cocaïne, et ces hospitalisations avaient été suivies de longs séjours résidentiels en post-cure. La période d'abstinence la plus longue maintenue par le patient avait été de quatre mois avant qu'il ne reprenne sa consommation. Au cours de ces hospitalisations, il a participé à une étude (Vorspan, Bellais, Keijzer, & Lépine, 2008) portant sur l'efficacité de l'aripiprazole dans le sevrage de crack. En dehors de ces périodes d'hospitalisation, il a participé à un programme de thérapie cognitivo-comportementale en groupe pour la prévention de la rechute, mais il était non observant.

L'étude pilote a été autorisée par un comité d'éthique (CPP Ile-de-France VI, Pitié-Salpêtrière, avril 2013) et a été publiée sur le site ClinicalTrials.gov (NCT02892851). Le participant a donné son accord écrit pour être inclus dans l'étude le 6 août 2015.

(2) Étude clinique

(a) *Stimulation cérébrale profonde*

Le participant a été hospitalisé le 18 septembre 2015 pour des bilans pré-opératoires (IRM cérébral, bilan psychiatrique, échographie et doppler cardiaque et supra-aortique, bilan sanguin complet y compris VIH, hépatites B et C, protéine C réactive). Le bilan psychiatrique a confirmé que le patient ne souffrait d'aucun trouble de la personnalité ni d'aucune comorbidité psychiatrique, à l'exception d'une phobie sociale.

Après plusieurs semaines sans consommation de cocaïne, confirmées par des tests urinaires hebdomadaires, et deux jours avant la date prévue pour la chirurgie implantatoire, le patient a quitté l'hôpital sans avertissement et a de nouveau consommé de la cocaïne. Après 9 jours, le patient s'est présenté spontanément à la consultation de l'hôpital et a demandé à être « réinclus » dans l'essai. Il a de nouveau donné son consentement écrit quelques jours plus tard.

Le patient a été opéré pour l'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde dans le noyau subthalamique le 3 décembre 2015, dans le service de neurochirurgie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Des électrodes bilatérales ont été implantées sous anesthésie générale sur la base d'une IRM préopératoire utilisant un cadre stéréotaxique Leksell. La localisation postopératoire des électrodes a été établie à

l'aide d'un atlas histologique tridimensionnel déformable des ganglions de la base. L'électrode de droite avait 3 contacts dans les limites du noyau subthalamique et celle de gauche un seul contact dans ces limites.

Les effets secondaires de la stimulation cérébrale profonde ont été évalués systématiquement quatre semaines après l'opération, et aucun effet secondaire grave n'a été détecté.

(b) Essai en double aveugle

L'essai en double aveugle a commencé un mois après la chirurgie. Cet essai consistait en deux phases : la première pour évaluer les effets aigus de la stimulation, et la seconde pour évaluer les effets chroniques. La première phase consistait en deux journées de stimulation en double aveugle (une journée avec stimulation et une journée sans stimulation), séparées par une journée de « wash-out ». La seconde phase était construite sur le même principe, mais les phases ON et OFF duraient plusieurs semaines chacune.

Les données urinaires n'ont été que partiellement collectées pendant cet essai, et le patient a rechuté une semaine avant la fin de l'essai. Avec l'accord du comité d'éthique, il a donc été décidé de faire un second essai en double aveugle. Au moment du début de cet essai, le participant consommait régulièrement du crack (100mg/jour selon son estimation), et ce second essai n'a donc pas été précédé d'une période d'abstinence. Cette fois-ci, le participant a développé une hypomanie induite par la stimulation, s'est enfuit de l'hôpital, a consommé du crack (même si il s'est ensuite plaint de ne pas ressentir les effets du produit), a été arrêté par la police et ramené à l'hôpital. Après l'arrêt de la stimulation, l'état d'hypomanie a disparu en quatre heures.

Un troisième essai a été fait avec des mesures de sécurité renforcées : augmentation progressive de l'intensité de la stimulation, intensité finale plus faible, et le participant était logé dans un secteur fermé de l'hôpital. Pendant cet essai, le patient a d'abord été un mois en phase OFF, puis un mois en wash-out, puis un mois en phase ON.

(3) Tâche utilisée

(a) Conception de la tâche

Nous avons utilisé la même tâche de Stroop émotionnelle modifiée pour la cocaïne que dans l'étude décrite précédemment.

La tâche a été conçue grâce au logiciel E-Prime 2.0 Standard. Nous avons adapté à la cocaïne la tâche de Stroop émotionnelle développée pour l'addiction à l'alcool par Flaudias et ses collègues (2013).

Nous avons choisi d'utiliser un mode de réponse vocal car ce mode de réponse est plus naturel pour les participants et permet de maximiser la taille de l'effet Stroop (Flaudias & Llorca, 2014).

La tâche comportait trois conditions : une condition avec des mots neutres, une avec des noms de couleurs, et une avec des mots liés au crack. Nous avons choisi de présenter les conditions en blocs plutôt que de mélanger les essais des différentes conditions, afin d'éviter qu'une possible modification de l'attention induite par les mots liés à la cocaïne modifie la réponse du participant pour les autres conditions (Cox et al., 2006).

Les mots utilisés pour chaque condition étaient les suivants :

- « bleu », « vert », « rouge », « jaune » pour la condition Couleur,
- « crack », « caillou », « pipe », « fumer » pour la condition Crack,
- « fauteuil », « pont », « chemise », « presser » pour la condition Neutre.

Nous avons pour objectif de faire passer la tâche de Stroop au participant environ une fois par semaine, pour pouvoir évaluer la variabilité à l'intérieur des conditions tout en évitant un effet d'apprentissage dû à des répétitions trop fréquentes de la tâche.

Les données comportementales n'ont malheureusement pas été collectées pendant la phase OFF de l'essai. Le participant a fait la tâche un total de onze fois, dont 5 fois en phase de wash-out et 6 fois en phase ON.

Nous avons donc comparé les données de la phase ON aux données de la phase de wash-out entre la phase ON et OFF.

(b) Déroulement de la tâche

L'expérience se déroulait dans la chambre d'hôpital du participant. Les mots étaient affichés sur l'écran d'un ordinateur portable, et le participant était assis sur une chaise à environ cinquante centimètres de l'écran d'ordinateur.

Il lui était demandé de se concentrer une croix de fixation au centre de l'écran, et de nommer les couleurs des mots qui apparaissaient à l'écran sans tenir compte de leur signification. Les mots pouvaient être de quatre couleurs : bleus, rouges, jaunes et verts. Le participant avait 3 secondes pour nommer la couleur à voix haute, et l'intervalle inter-essai durait 500 ms.

La tâche commençait par deux blocs d'entraînement. Dans le premier bloc, composé de dix essais, des séries de X colorés s'affichaient à l'écran (XXXXX) au lieu de mots. Dans le second bloc d'entraînement, cinq mots neutres étaient présentés deux fois chacun (« voiture », « livre », « chaussure » et « route »), pour un total de dix essais également.

Après cette phase d'entraînement, la tâche à proprement parler était constituée d'essais de trois conditions : des mots neutres, des noms de couleurs et des mots liés au crack. La tâche était composée de trois blocs de 24 essais chacun constitué d'essais de la même condition. Au cours de chaque bloc de 24 essais, 4 mots étaient présentés 2 fois dans 3 couleurs différentes. L'ordre des conditions et l'ordre des essais dans chaque bloc étaient pseudo-randomisés.

En tout dans la tâche, le participant devait nommer la couleur de 92 mots, dont les 20 mots des phases d'entraînement.

(4) Analyse statistique

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel R (version 3.4.4). La normalité des données a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk, et l'homogénéité de variance a été vérifiée par le test de Bartlett. Comme toutes les données ne remplissaient pas les conditions de normalité, nous avons choisi d'utiliser des tests statistiques non-paramétriques.

c) Résultats

(1) Résultats cliniques

Les résultats cliniques de l'essai n'étaient pas au centre de mon travail, mais ils sont utiles pour mettre en perspective les résultats des tâches comportementales.

Il n'y avait pas de variations significatives du craving ni de la consommation de crack (mesurée par tests urinaires) du participant entre les phases ON et OFF de l'essai.

Un suivi pendant six mois après l'arrêt de la stimulation a montré que le participant était resté abstinent de crack et de cocaïne. Il a également cessé de consommer des benzodiazépines, réduit fortement sa consommation d'alcool, et arrêté avec succès son traitement à la buprénorphine.

(2) Résultats comportementaux

Les moyennes des taux d'erreurs et des temps de réponse pour les différentes conditions sont regroupées dans le tableau suivant.

Variable (moyenne ± écart-type)	Phase ON		Phase wash-out	
	Temps de réponse (ms)	Taux d'erreur (%)	Temps de réponse (ms)	Taux d'erreur (%)
Mots neutres	1036 ± 26	2 ± 3	1080 ± 25	1 ± 1
Mots couleurs	1153 ± 25	4 ± 5	1194 ± 25	8 ± 4
Mots crack	1070 ± 19	1 ± 2	1095 ± 23	1 ± 2
Interférence				
Mots couleurs – mots neutres	115 ± 24 ^{ns}		122 ± 22 ^{ns}	
Mots crack – mots neutres	33 ± 18 ^{ns}		18 ± 22 ^{ns}	

Table 1 : Justesse et temps de réponse moyens (± écart-types) pour les différentes phases et les différents types de mots. Note : ^{ns} p>0.1

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les phases en termes de justesse moyenne des réponses (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0,7$; $p = 0,4$), ni en termes de temps de réponse moyen (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0,1$; $p = 0,7$).

Les effets de Stroop classique et émotionnel sont représentés sur la figure suivante.

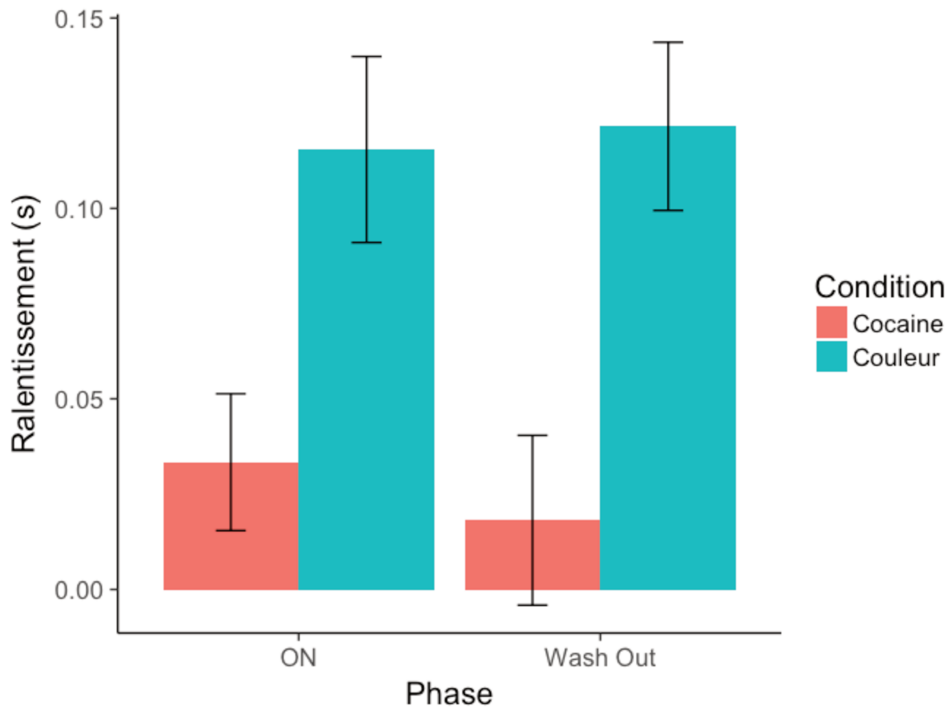


Figure 5 : Effets Stroop classique et émotionnel dans les phases ON et wash-out

Nous n'avons trouvé de ralentissement significatif dans aucune phase et pour aucune condition ($p > 0,06$). Cependant, étant donné que les temps de réponses ne sont pas significativement différents entre les phases (Wilcoxon $W = 19,5$; $p = 0,5$), nous avons rassemblé les deux phases. Dans ce cas, on observe un ralentissement significatif dans la condition couleur par rapport à la condition neutre (Wilcoxon paired $V = 61$; $p = 0,01$).

d) Discussion

Cette expérience a été l'occasion d'évaluer la faisabilité et l'utilité d'une tâche de Stroop émotionnelle répétée pour le suivi d'un patient dans le cadre d'un essai clinique.

Étant donné le faible nombre de mesures, il n'est pas très étonnant de ne pas observer d'effets statistiquement significatifs. Le participant semble en tout cas avoir été ralenti par l'effet de Stroop classique, et il n'y a pas eu de grandes variations à travers les phases de l'essai dans les temps de réaction ni dans les ralentissements.

Cet essai a souffert de nombreuses contraintes, dues en partie au grand nombre de personnes qui ont collaboré à ce travail, et en partie à des difficultés en dehors de notre contrôle.

Notons simplement que l'absence de variation visible à travers les phases de l'essai est cohérente avec l'absence de variation du craving et de la consommation du participant, et que la tâche a été bien acceptée par le participant.

Dans le cadre du suivi d'une seule personne il est difficile de tirer des conclusions sur les variations observées, et il faut administrer la tâche régulièrement pour pouvoir observer des tendances. Les tâches de Stroop émotionnelles ne semblent donc pas avoir leur place dans le suivi des patients en général mais, dans des cas particuliers, elles peuvent néanmoins fournir un indice supplémentaire et implicite de l'état interne d'un patient. Elles sont de plus faciles à utiliser, puisqu'elles ne durent que quelques minutes et qu'il suffit d'un ordinateur portable avec un micro pour les administrer.

3. Biais attentionnel dans le TOC

a) Contexte de l'étude

L'existence d'un biais attentionnel chez les patients souffrant d'un TOC est débattue. Un des facteurs confondants possibles dans la littérature est l'utilisation de mots négatifs ou liés à l'anxiété mais pas spécifique du TOC. Notre but dans cette étude était de valider une tâche de Stroop émotionnel pour le TOC en français, et de rechercher l'existence d'un biais attentionnel chez les patients TOC. Nous avons également voulu rechercher l'existence d'un biais attentionnel chez des patients actuellement non symptomatiques mais ayant souffert d'un TOC par le passé afin de commencer à explorer le lien potentiel entre biais attentionnel et rémission dans le TOC.

Dans ce travail, mon rôle a été de concevoir la tâche, de l'implémenter, de recruter la plupart des participants, et d'analyser les données.

b) Méthodologie

(1) Participants

Nous avons recruté trois groupes de participants : 16 patients souffrant actuellement d'un trouble obsessionnel compulsif modéré à sévère ayant pour thème soit le lavage et la contamination soit la vérification, 4 personnes ayant souffert d'un trouble obsessionnel compulsif modéré à sévère et n'en souffrant plus actuellement, et 4 participants témoins n'ayant jamais souffert d'un trouble obsessionnel compulsif.

Ces faibles tailles d'échantillons sont dues à des contraintes temporelles et pas à un choix méthodologique. Le recrutement de participants n'est pas terminé, et les résultats de la tâche sont donc des résultats préliminaires.

(a) Patients

Les patients ont été recrutés au sein de plusieurs études : par l'étude RADAR, par l'étude MetaTOC, par l'étude InterrupTOC. Tous les patients avaient été diagnostiqués par leur médecin psychiatre comme souffrant ou ayant souffert d'un trouble obsessionnel-compulsif selon les critères du DSM-IV-TR. L'étude InterrupTOC porte sur des patients souffrant d'un TOC et bénéficiant d'un traitement par stimulation cérébrale profonde. Ils ont donc la particularité d'avoir souffert d'un TOC très sévère et d'avoir été résistants aux traitements habituels (médicamenteux et psychothérapeutiques). Trois des quatre participants en rémission d'un TOC ont été recrutés par cette étude, ainsi qu'un des seize patients souffrant actuellement d'un TOC.

Les seuls critères d'exclusion pour les patients étaient le fait de ne pas parler français couramment, et le fait de ne pas savoir lire et écrire.

(b) Sujets sains

Les participants témoins ont été recrutés par une liste de diffusion électronique à destination de personnes souhaitant participer à des expériences de sciences cognitives (Risc.cnrs.fr). Tous les participants ont été évalués par un psychiatre ou un psychologue clinicien, et nous avons exclus ceux qui avaient souffert de troubles psychiatriques ou neurologiques, et ceux qui souffraient ou avaient souffert d'une addiction (à l'exception du tabac). Les critères d'exclusions s'appliquant aux patients (français non parlé couramment ou non lecteur) s'appliquaient également aux sujets sains.

Nous avons collecté les données socio-démographiques et médicales suivantes pour chaque participant. Ces données ont été collectées lors d'un entretien avant que les participants effectuent la tâche.

Données démographiques	Âge Sexe Niveau d'éducation
Données médicales et échelles relatives au TOC	Impression clinique globale (CGI scale, pour les patients) Échelle sur le trouble obsessionnel-compulsif Yale-Brown (Y-BOCS, pour les patients) Inventaire d'Obsession-Compulsion Révisé (OCI-R) Inventaire de Padoue Traitement actuel
Consommation de toxiques : Tabac, alcool, autres toxiques	Consommation dans les 15 derniers jours (oui/non) Nombre de jours de consommation par semaine Dose par jour de consommation
Échelles cognitives	Inventaire de Dépression de Beck (BDI) Échelle d'impulsivité de Barratt (BIS) Questionnaire de Métacognitions (MCQ) Inventaire d'Anxiété État-Trait (STAI-Y) Évaluation cognitive de Montréal (MoCA)
Diagnostiques (de leur psychiatre référent, pour les patients)	Trouble(s) psychiatrique(s) actuel(s) Trouble(s) cognitif(s) actuel(s)

Table 2 : Liste des données collectées pour chaque participant

(2) Tâche utilisée

(a) *Conception de la tâche*

Pour construire cette tâche, nous avons utilisé la même structure que pour la tâche de Stroop émotionnel autour de la cocaïne, afin que les résultats soient les plus comparables possibles.

La tâche a été conçue et implémentée grâce au logiciel E-Prime. La structure de la tâche était la suivante : les participants commençaient par deux entraînements, ils avaient ensuite les trois blocs de la tâche à proprement parler (mots neutres, noms de couleurs, mots liés au TOC). Pour chaque essai, un mot leur était présenté à l'écran et ils devaient dire à voix haute la couleur dans laquelle le mot était écrit. Ensuite, ils devaient répondre à une ou deux questions à propos de chaque mot : « à quel point ce mot est-il négatif pour vous ? » (pour les patients et les participants témoins) et « à quel point ce mot vous évoque-t-il votre TOC ? » (uniquement pour les patients).

Nous avons choisi de poser ces questions aux participants parce que les thèmes des obsessions et des compulsions d'un TOC peuvent être très variables, et que nous voulions pouvoir éviter le cas aussi bien de mots liés au TOC qui n'évoqueraient rien que celui de mots que nous pensions neutres mais qui ne l'étaient pas pour les patients.

(b) *Déroulement de la tâche*

Le déroulement de la tâche était le suivant : la structure de la tâche était annoncée et les consignes de la tâche étaient affichées à l'écran jusqu'à ce que le participant appuie sur la touche Entrée du clavier. Il était demandé aux participants de dire à voix haute de quelle couleur les mots affichés étaient écrits, et répondre le plus rapidement possible, en faisant le moins d'erreurs possible. Les mots étaient affichés un par un pendant trois secondes sur l'écran, et une croix de fixation noire était affichée à l'écran pendant 500 ms. Les mots pouvaient être de quatre couleurs : bleus, verts, jaunes ou rouges.

Pendant le premier entraînement de dix essais, le mot présenté était pour chaque essai une série de X (« XXXXX »). Pendant le second entraînement, de dix essais également, cinq mots neutres étaient présentés deux fois chacun (« voiture », « chaussure », « chaise », « route », « livre »). Les deux entraînements étaient séparés par un message annonçant que le participant pouvait faire une pause, et appuyer sur la touche Espace pour continuer.

Après le second entraînement, un message annonçant que l'entraînement était terminé et que le participant pouvait appuyer sur Espace pour continuer s'affichait.

Un message de pause était ensuite affiché entre chacun des trois blocs de la tâche. Dans chaque bloc, quatre mots étaient présentés deux fois chacun dans trois couleurs différentes, soit 24 mots par bloc et 72 essais en tout, pour un total de 92 essais en tout dans la tâche.

Après ces 92 essais, un texte s'affichait, qui annonçait que le participant allait devoir répondre à des questions sur les mots. Pour chaque mot, deux questions successives étaient posées : « sur une échelle de 1 à 5, à quel point ce mot est-il négatif pour vous ? » et « sur une échelle de 1 à 5, à quel point ce mot vous rappelle-t-il votre TOC ? ». Les participants répondaient grâce au pavé numérique de l'ordinateur.

(i) *Choix des mots*

Nous voulions choisir seulement quatre mots, pour que la tâche soit la plus similaire possible à notre tâche de Stroop pour la cocaïne.

Il existe déjà une littérature importante de tâches de Stroop adaptées au TOC, et nous avons donc choisi des mots parmi les mots régulièrement utilisés dans la littérature (Kyrios & Iob, 1998; Lavy, Van Oppen, & Van Den Hout, 1994; O. A. van den Heuvel et al., 2005), que nous avons ensuite traduits en français. Il a été montré que les mots sémantiquement liés au TOC ayant une valence négative sont plus à même de causer une interférence que ceux ayant une valence positive (Lavy et al., 1994). De plus, les obsessions et les compulsions des patients souffrant d'un TOC peuvent être très variables. Nous avons donc choisi d'utiliser des mots liés à deux grandes catégories fréquentes dans le TOC : le lavage et la contamination d'une part, et la vérification d'autre part. Chaque participant a vu uniquement les mots correspondant aux thèmes de son TOC.

Pour chaque thème, nous avons également choisi quatre mots de fréquence équivalente dans la langue française, et ayant le même nombre de syllabes. Nous avons choisi d'utiliser seulement quatre mots par condition pour nous rapprocher le plus possible de notre méthodologie dans l'étude du biais attentionnel dans l'addiction à la cocaïne.

Pour le thème du lavage, nous avons choisi les mots suivants : « sale » (*dirty*), « maladie » (*disease*), « dégoûtant » (*filthy*), et « doute » (*doubt*). Les mots de la condition contrôle étaient : « plan », « habitant », et « arrivé », « état ».

Pour le thème de la vérification, nous avons choisi les mots suivants : « coupable » (*guilty*), « mauvais » (*wrong*), « catastrophe » (*disaster*), et « doute » (*doubt*). Les mots de la condition contrôle étaient : « premier », « petite », « instrument », et « voix ».

(3)Analyse statistique

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel R (version 3.4.4). La normalité des données a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk, et l'homogénéité de variance a été vérifiée par le test de Bartlett. Comme toutes les données ne remplissaient pas les conditions de normalité, nous avons choisi d'utiliser des tests statistiques non-paramétriques.

c) Résultats

(1)Données démographiques

Les données démographiques récoltées sont résumées dans le tableau suivant. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes en termes d'âge (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 21,6$; $p = 0,3$), de sexe ($\chi^2 = 2,9$; $p = 0,2$) ou de score au MoCA (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 6,0$; $p = 0,6$).

Variable (moyenne \pm écart-type)	Participants témoins (HC)	Patients non symptomatiques (exTOC)	Patients souffrant d'un TOC (TOC)
Effectif	4	4	16
Âge	42,0 \pm 8,0	47,8 \pm 15,6	38,4 \pm 11,9
% femmes	75,0	25,0	68,8
Nombre d'années d'études post-Bac	4,0 \pm 1,4	0,75 \pm 3,4	3,4 \pm 2,3
Impression clinique globale (CGI scale, /7)	/	3,7 \pm 0,6	5 \pm 1,1
Échelle sur le trouble obsessionnel-compulsif Yale-Brown (Y-BOCS, /40)	/	7,8 \pm 3,6	23,4 \pm 5,4
Inventaire d'Obsession-Compulsion Révisé (OCI-R, /72)	3,0 \pm 4,1	30,7 \pm 11,4	29 \pm 13,1
Score Inventaire de Padoue (/240)	7,25 \pm 8,8	54,7 \pm 11,2	85,8 \pm 34,6

% suivant actuellement un traitement	0,0	75,0	87,5
% fumeurs	25,0	25,0	25,0
Consommation d'alcool par jours (en unités standard)	0,0 ± 0,1	0,18 ± 0,18	0,75 ± 1,5
Inventaire de Dépression de Beck (BDI, /39)	0,8 ± 1,5	9,7 ± 1,5	15,8 ± 13,8
Échelle d'Impulsivité de Barratt (BIS, /136)	43,0 ± 9,9	39,0 ± 4,4	25,3 ± 17,6
Questionnaire de Métacognitions (MCQ, /260)	98,3 ± 24,8	133,3 ± 14,2	160,1 ± 28,2
Inventaire d'Anxiété État (STAI Y-A, /80)	23,8 ± 4,1	33,0 ± 8,5	42,3 ± 11,5
Inventaire d'Anxiété Trait (STAI Y-B, /80)	27,3 ± 7,2	52,0 ± 1,0	54,2 ± 7,8
Score MoCA (/30)	26,3 ± 2,2	26,0 ± 3,2	25,4 ± 2,5

Table 3 : Données démographiques et cliniques pour chaque groupe de participants

(2) Résultats de la tâche

(a) Validité du choix des mots

Nous avons utilisé dans notre tâche des mots liés au TOC parmi ceux validés par Lavy et ses collègues (1994). Nous avons ensuite traduit ces mots en français, et il était donc important de vérifier leur validité.

Les participants ont chacun noté chaque mot utilisé sur une échelle de 1 à 5 sur deux dimensions : la négativité du mot, et son rapport avec le TOC (pour les participants des groupes exTOC et TOC).

Les mots liés au TOC ont été notés par les groupes TOC et exTOC comme leur rappelant significativement plus leur TOC que les mots neutres (Wilcoxon $W = 70,5$; $p < 10^{-5}$) et que les noms de couleurs (Wilcoxon $W = 58,5$; $p < 10^{-6}$), tandis que les mots neutres et les noms de couleurs n'étaient pas significativement différents (Wilcoxon $W = 364$; $p = 0,6$).

De la même façon, les mots liés au TOC ont été notés par l'ensemble des participants comme significativement plus négativement que les mots neutres (Wilcoxon $W = 20$; $p <$

10^{-8}) et les noms de couleurs (Wilcoxon $W = 12,5$; $p < 10^{-8}$), tandis que les mots neutres et les noms de couleurs n'étaient pas significativement différents (Wilcoxon $W = 344,5$; $p = 0,5$).

De plus, nous avons observé une forte corrélation entre les notations sur l'échelle de la négativité et du lien avec le TOC ($\rho = 0,8$; $p < 10^{-15}$). Pour le reste de nos analyses, nous avons donc choisi d'utiliser plutôt l'échelle de négativité, puisque nous avons également les notations sur cette échelle par les participants témoins.

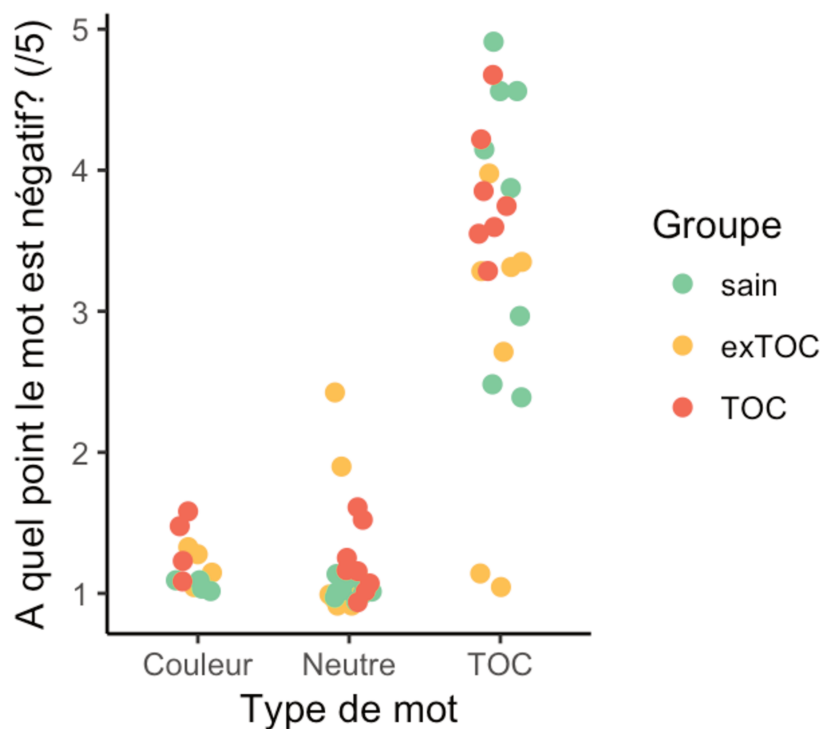


Figure 15 : Réponse moyenne sur une échelle de 1 à 5 à la question "à quel point ce mot est-il négatif pour vous ?" selon le type de mot et le groupe des participants. Chaque point correspond à un mot.

On observe sur le graphe que deux mots liés au TOC ont été notés comme peu négatifs par les participants du groupe exTOC. Ces deux mots sont « maladie » et « sale ». On observe également que deux mots choisis pour être neutres ont été notés comme légèrement négatifs par les participants du groupe exTOC. Ces deux mots sont « petite » et « premier ».

(b) Résultats de la tâche

Les moyennes des taux d'erreurs et des temps de réponse pour les différents groupes sont regroupées dans le tableau suivant.

Variable (moyenne ± écart-type)	Participants témoins (HC)		Patients non symptomatiques (exTOC)		Patients souffrant d'un TOC (TOC)	
	Temps de réponse (ms)	Taux d'erreurs (%)	Temps de réponse (ms)	Taux d'erreurs (%)	Temps de réponse (ms)	Taux d'erreurs (%)
Mots neutres	869 ± 171	1 ± 2	773 ± 86	1 ± 2	900 ± 156	2 ± 3
Mots couleurs	964 ± 167	4 ± 3	928 ± 170	1 ± 2	1103 ± 185	4 ± 7
Mots TOC	800 ± 116	0 ± 0	845 ± 57	0 ± 0	970 ± 160	1 ± 3
Interférence (Différence de temps de réponse)						
Mots couleurs – mots neutres	95 ± 50 ^{ns}		155 ± 94 ^{ns}		203 ± 134 ^{***}	
Mots TOC – mots neutres	-69 ± 56 ^{ns}		69 ± 65 ^{ns}		70 ± 83 ^{***}	

Table 4 : Justesse et temps de réponse moyen (± écart-types) pour les différents groupes et les différents types de mots. Notes: * p<0.001; ** p<0.01; * p<0.05; · p<0.1; ns p>0.1**

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les groupes en termes de justesse moyenne des réponses (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 2,1$; $p = 0,3$), ni en termes de temps de réponse moyen (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,6$; $p = 0,2$).

Les effets de Stroop classique et émotionnel sont représentés sur la figure suivante.

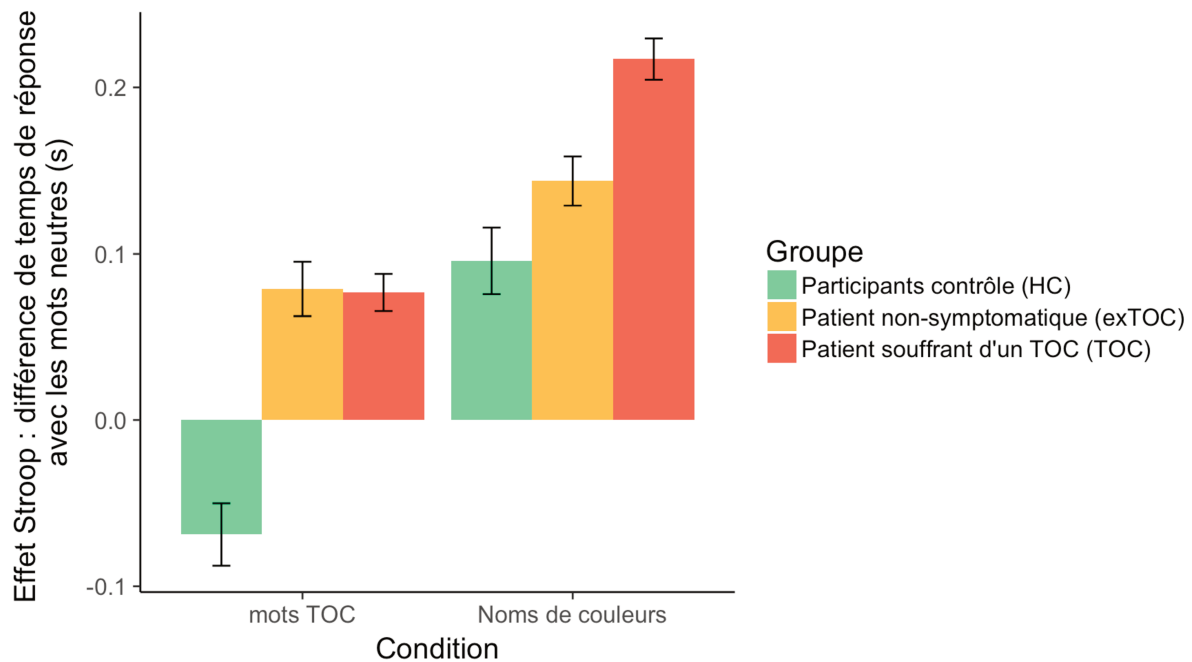


Figure 6: Effet Stroop émotionnel et classique. Les barres représentent un ralentissement, c'est à dire différence de temps de réaction.

Nous avons trouvé un ralentissement significatif des patients du groupe TOC par rapport à la condition neutre pour la condition couleur (effet Stroop classique, T^+ du test des rangs signés de Wilcoxon = 4 ; $p = 0,0002$) et pour la condition TOC ($T^+ = 16$; $p = 0,005$).

Ces ralentissements ne sont pas significatifs dans les deux autres groupes dans la condition couleur ($T^+ = 0$; $p = 0,1$) ni dans la condition TOC ($p = 0,25$).

La taille de l'effet Stroop classique n'est pas significativement différente entre les groupes (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4,1$; $p = 0,1$), mais la taille de l'effet Stroop émotionnel est différente (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 7,4$; $p = 0,02$). Les groupes TOC et HC sont significativement différents en termes de taille de Stroop émotionnel (Wilcoxon $W = 4$; $p = 0,005$). Les groupes TOC et exTOC ne montrent pas de différence significative (Wilcoxon $W = 35$, $p = 0,8$), tandis que les groupes exTOC et HC montrent une tendance vers la significativité (Wilcoxon $W = 1$, $p = 0,06$).

Les tailles des effets Stroop classique et émotionnelle étaient significativement corrélées ($\rho = 0,6$; $p = 0,005$).

Nous avons ensuite étudié dans le groupe TOC les liens potentiels entre taille de l'effet Stroop émotionnel et sévérité du trouble obsessionnel-compulsif. Nous n'avons pas observé de lien entre taille de l'effet Stroop émotionnel et sévérité, qu'elle soit mesurée par le score sur l'échelle Y-BOCS ($\rho = 0,1$; $p = 0,7$), sur l'échelle CGI (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 2,3$; $p = 0,8$), sur l'échelle OCI-R ($\rho = -0,2$; $p = 0,6$), ou à l'inventaire de Padoue ($\rho = 0,002$; $p = 1$).

De la même façon que dans la tâche de Stroop émotionnel pour l'addiction à la cocaïne, nous avons voulu explorer l'influence de l'ordre de présentation des conditions. Nous n'avons pas trouvé de lien entre ordre de présentation de la condition TOC et taille de l'effet Stroop émotionnel, pour les trois groupes (Kruskal-Wallis $\chi^2 < 2,7$; $p > 0,3$).

d) Discussion

Les mots en lien avec le TOC que nous avons traduits ont été notés comme fortement plus négatifs par les participants, et comme plus en lien avec le TOC par les patients. Ils semblent donc adaptés pour faire passer une tâche de Stroop émotionnelle à thématique TOC en français. De la même façon, les mots que nous avons choisis pour être neutres n'ont pas été notés comme négatif ni comme en lien avec le TOC.

Les résultats de la tâche de Stroop émotionnelle elle-même sont encore préliminaires, puisque le recrutement n'est pas terminé.

Nous avons néanmoins fait quelques analyses préliminaires qui permettent d'observer les tendances globales des données. On observe un biais attentionnel significatif vers les mots liés au TOC de la part des patients souffrant d'un TOC, ce qui est cohérent avec la littérature qui montre que ce biais existe pour les mots négatifs et spécifiquement liés au TOC.

C. Compulsion

1. Reversal Learning dans l'addiction à la cocaïne

a) Contexte de l'étude

Les tâches de *Reversal Learning* sont classiquement utilisées pour mesurer la flexibilité cognitive, c'est à dire la capacité à changer de comportements selon les informations présentes dans l'environnement. Or cette capacité semble altérée dans l'addiction à la cocaïne, et cette altération pourrait jouer un rôle dans l'émergence d'un comportement de consommation compulsive.

Dans ce travail, mon rôle a été de concevoir et d'implémenter la tâche, de recruter la plupart des participants et d'analyser les données.

b) Méthodologie

(1) Participants

Nous avons recruté trois groupes de participants : 32 patients souffrant actuellement d'une addiction à la cocaïne, 19 patients ayant souffert d'une addiction à la cocaïne mais n'ayant pas consommé de cocaïne depuis au moins deux mois, et 15 participants témoins n'ayant jamais consommé de cocaïne.

(a) Patients

Les deux groupes de patients ont été recrutés à l'Hôpital Fernand-Widal (Paris) parmi les patients de la consultation du CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) Murger. Tous les patients avaient été diagnostiqués par leur médecin addictologue comme souffrant ou ayant souffert d'une addiction à la cocaïne selon les critères du DSM-IV-TR. Les seuls critères d'exclusion pour les patients étaient le fait de ne pas parler français couramment, et le fait de ne pas savoir lire et écrire.

Tous les patients ont été recrutés dans le cadre de la déclaration d'Helsinki et des directives déontologiques de l'hôpital Fernand-Widal concernant l'analyse de données collectées dans le cadre des soins courants (autorisation 2017-013 donnée le 19 janvier 2017 par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté)).

(b) *Sujets sains*

Les participants témoins ont été recrutés par une liste de diffusion électronique à destination de personnes souhaitant participer à des expériences de sciences cognitives (Risc.cnrs.fr). Tous les participants ont été évalués par un psychiatre ou un psychologue clinicien, et nous avons exclus ceux qui avaient souffert de troubles psychiatriques ou neurologiques, et ceux qui souffraient ou avaient souffert d'une addiction (à l'exception du tabac). Les critères d'exclusions s'appliquant aux patients (français pas parlé couramment ou non lecteur) s'appliquaient également aux sujets sains.

Nous avons collecté les données socio-démographiques et médicales suivantes pour chaque participant. Ces données ont été collectées par hétéroquestionnaire avant que les participants effectuent la tâche.

Données démographiques	Âge Sexe Niveau d'éducation
Données médicales	Hospitalisation pour sevrage (oui/non, nombre de fois) Hospitalisation en psychiatrie pour d'autres raisons (oui/non, nombre de fois, motifs, mode d'hospitalisation) Traitement actuel
Consommation de toxiques : Tabac, cannabis, opiacées, alcool, anxiolytiques, psychostimulants, ecstasy, hallucinogènes, kétamine, poppers	Consommation dans les 15 derniers jours (oui/non) Nombre de jours de consommation par semaine Dose par jour de consommation
Historique de la consommation de cocaïne	Âge de la première prise Âge de début et de fin de la consommation régulière Y a-t-il eu une période d'arrêt de la consommation ? (oui/non) Durée de la plus longue période d'arrêt
Consommation actuelle de cocaïne	Consommation dans les 15 derniers jours (oui/non) Type de produit utilisé (chlorhydrate/crack/les deux) Quantité consommée par jour de consommation Nombre de jours de consommation par semaine

	Date de la dernière consommation de cocaïne Dose de la dernière consommation de cocaïne Voie de consommation habituelle (fumée, sniffée, injectée) Pire voie de consommation utilisée
Diagnostiques (de leur psychiatre référent, pour les patients)	Trouble(s) psychiatrique(s) actuel(s) Trouble(s) cognitif(s) actuel(s)
Trouble lié à l'usage de substances (diagnostiqué par leur psychiatre référent, pour les patients)	Actuel/passé pour les substances suivantes : Cocaïne, alcool, tabac, cannabis, opiacées, autres stimulants, sédatifs/anxiolytiques

Table 5 : Données socio-démographiques et médicales collectées sur les participants

Tous les participants ont également complété la MoCA (Montreal Cognitive Assessment), qui permet de détecter les troubles cognitifs légers. Les deux groupes de patients ont complété l'OCCS (Obsessive-compulsive Cocaine Craving Scale), qui permet de mesurer l'impact de la consommation de cocaïne et du craving pour la cocaïne dans les deux semaines précédentes, ainsi qu'une échelle visuelle instantanée de craving, où les patients doivent noter leur envie de consommer « tout de suite » sur une échelle de 0 à 10.

(2) Tâche utilisée

Dans une tâche de *Reversal Learning*, les participants commencent par apprendre une association entre des symboles et des valeurs, puis ils doivent remplacer cette association par une nouvelle. Généralement, ils sont face à deux symboles dont l'un est « correct » et l'autre « incorrect », et, une fois que les participants ont appris cette association, les valeurs des symboles sont inversées et ils doivent apprendre la nouvelle association.

(a) Conception de la tâche

La tâche a été conçue et implémentée grâce au logiciel E-Prime. Nous avons choisi d'utiliser une tâche de *Reversal Learning* relativement courte, car il peut être difficile pour les patients souffrant d'addiction à la cocaïne de se concentrer pendant des longues périodes de temps.

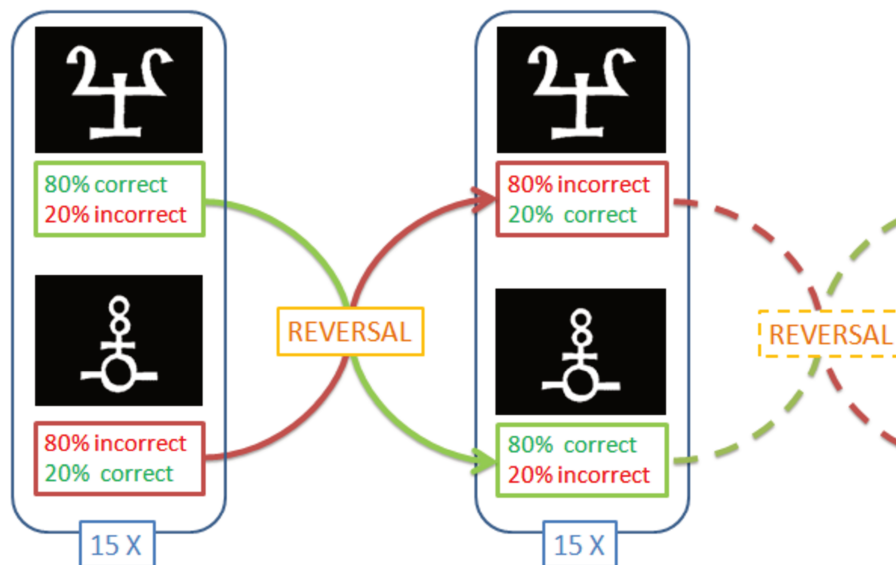


Figure 17 : Schéma représentant la structure de la tâche de Reversal Learning utilisée.

La tâche avait la structure suivante : deux symboles abstraits étaient présentés aux participants, et il leur était demandé de choisir celui qui amenait le plus souvent une récompense. Pour chaque essai, un seul des deux symboles pouvait apporter une récompense. Un des deux symboles apportait une récompense dans 80% des essais, et l'autre dans 20%. De plus, les valeurs des deux symboles s'inversaient régulièrement : le symbole qui avait été récompensant jusque là apportait une récompense dans 20% des cas, et vice-versa. La récompense consistait en un smiley vert et souriant affiché au milieu de l'écran, et l'absence de récompense consistait en un smiley similaire mais rouge et mécontent. Le symbole choisi était entouré d'un cadre blanc pendant que la récompense était affichée.

(b) Déroulement de la tâche

La tâche était présentée sur un ordinateur portable dans une pièce calme, et les participants choisissaient leur réponse grâce aux flèches gauche et droite du clavier. Les participants complétaient deux entraînements avant la tâche elle-même. Le premier entraînement consistait en une tâche de *Reversal Learning* déterministe : un symbole apportait une récompense dans 100% des cas pendant 15 essais, puis les valeurs s'inversaient et l'autre symbole apportait une récompense dans 100% des cas pour les 15 essais suivants. Le second entraînement ne comportait pas de renversement : les participants devaient choisir entre deux symboles, dont l'un apportait une récompense dans 80% des cas, et ce pendant 15 essais.

Après ces essais, les participants passaient à la tâche proprement dite. La structure de la tâche leur était explicitement décrite (« Vous devez choisir entre deux symboles, dont un gagne la plupart du temps et l'autre perd la plupart du temps. Le symbole gagnant et le symbole perdant s'inverseront régulièrement. »), et il leur était demandé d'essayer de gagner le plus possible.

La tâche comprenait deux blocs de 90 essais, soit 180 essais au total. Un symbole était « gagnant » dans 80% des essais pendant 15 essais, puis les valeurs s'inversaient, ce qui correspond à 6 renversements par bloc, et 12 renversements en tout dans la tâche. La récompense (positive ou négative) était présentée à l'écran pendant 700 ms, et suivi d'un intervalle inter-essai de 200 ms. La tâche durait environ 15 minutes en tout.

Dans la suite du texte, les essais pour lesquels le participant a reçu une récompense trompeuse (c'est à dire une récompense après avoir choisi le stimulus le moins récompensant, ou pas de récompense après avoir choisi le stimulus le plus récompensant) seront désignés par le terme de feedback fallacieux.

(3) Analyse statistique

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel R (version 3.4.4). La normalité des données a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk, et l'homogénéité de variance a été vérifiée par le test de Bartlett. Comme toutes les données ne remplissaient pas les conditions de normalité, nous avons choisi d'utiliser des tests statistiques non-paramétriques.

c) Résultats

(1) Données démographiques

Les données démographiques récoltées sont résumées dans le tableau suivant.

Variable (moyenne ± écart-type)	Participants témoins (HC)	Patients abstinents (exCA)	Patients dépendants à la cocaïne (CA)
Effectif	23	20	42
Âge	50,4 ± 13,6	48,1 ± 10,8	41,5 ± 9,4
% femmes	39,1	50,0	26,5
% ayant été au lycée	95,7	80,0	54,8
Score MoCA (/30)	25,4 ± 6,1	25,5 ± 2,9	25,0 ± 3,3
% fumeurs	13,0	85,0	92,3
Consommation d'alcool par jour (en unités standard d'alcool)	0,4 ± 0,6	2,5 ± 6,7	4,8 ± 11,7
Consommation de cannabis par jour (nombre de joints)	0,0 ± 0,0	0,5 ± 1,1	1,5 ± 3,3
Durée de l'addiction (en années)	/	6,1 ± 4,3	7,4 ± 8,2
Temps écoulé depuis la dernière consommation de cocaïne (en mois)	/	5,4 ± 6,3 ans	10,2 ± 11,6 jours
Score OCCS (/30)	0	5,2 ± 6,9	20,9 ± 10,9
Score de craving instantané (/10)	0	1,4 ± 2,4	2,6 ± 2,8
% suivant un traitement médicamenteux	0,0	95,0	97,6
% ayant un traitement de substitution aux opiacées	0,0	36,8	33,3
% ayant un traitement antipsychotique	0,0	25,0	61,9
% ayant un traitement sédatif (benzodiazépines et Z-drugs)	0,0	45,0	57,1

Table 6 : Synthèse des données socio-démographiques et médicales recueillies auprès des participants

(2) Résultats de la tâche

Le taux de bonnes réponses moyen des participants était de 68,7% (écart-type = 9,0%). Il n'y avait pas de lien entre le taux de bonnes réponses et l'âge ($r = -0,03$, $p = 0,8$) ou le sexe ($\chi^2 = 39,8$, $p = 0,7$). Le temps de réponse moyen des participants était de 664 ms (écart-type = 395 ms). Il n'y avait pas de lien entre le temps de réponse et l'âge ($r = 0,02$, $p = 0,9$) ou le sexe ($\chi^2 = 88$, $p = 0,4$) des participants.

Les groupes de participants n'étaient pas significativement différents en termes de taux de bonnes réponses (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4,5$, $p = 0,1$) ou de temps de réponse (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 2,1$, $p = 0,3$). Cependant, les participants témoins faisaient significativement moins d'erreurs que les patients actuellement dépendants à la cocaïne (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4,2$, $p < 0,05$).

Parmi ce groupe de patients, il n'y avait pas de corrélation entre le taux de bonnes réponses et la sévérité de l'addiction à la cocaïne, qu'elle soit mesurée par la fréquence de consommation ($r = -0,01$, $p = 0,5$), la durée de l'addiction ($r = -0,08$, $p = 0,6$) ou le score sur l'échelle OCCS de craving pour la cocaïne ($r = -0,05$, $p = 0,8$).

Afin de mieux comprendre l'origine de cette différence de taux de bonnes réponses, nous avons ensuite étudié les variations du taux de bonnes réponses au cours de la tâche. En effet, il a été suggéré que les sujets sains pouvaient améliorer leur performance plus que les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne au cours d'une tâche de Reversal Learning (Torres et al., 2013).

Pour cela, nous avons divisé la tâche en blocs de 30 essais consécutifs (soit 2 renversements). Il y avait un effet du bloc sur le taux de bonnes réponses chez tous les participants groupés ensemble (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 12,9$, $p < 0,02$). Cependant, cet effet ne se retrouve au niveau d'aucun groupe pris individuellement (Kruskal-Wallis $\chi^2 < 8,9$, $p > 0,06$).

La figure suivante récapitule les taux moyens de bonnes réponses dans chaque groupe de participants au cours de la tâche.

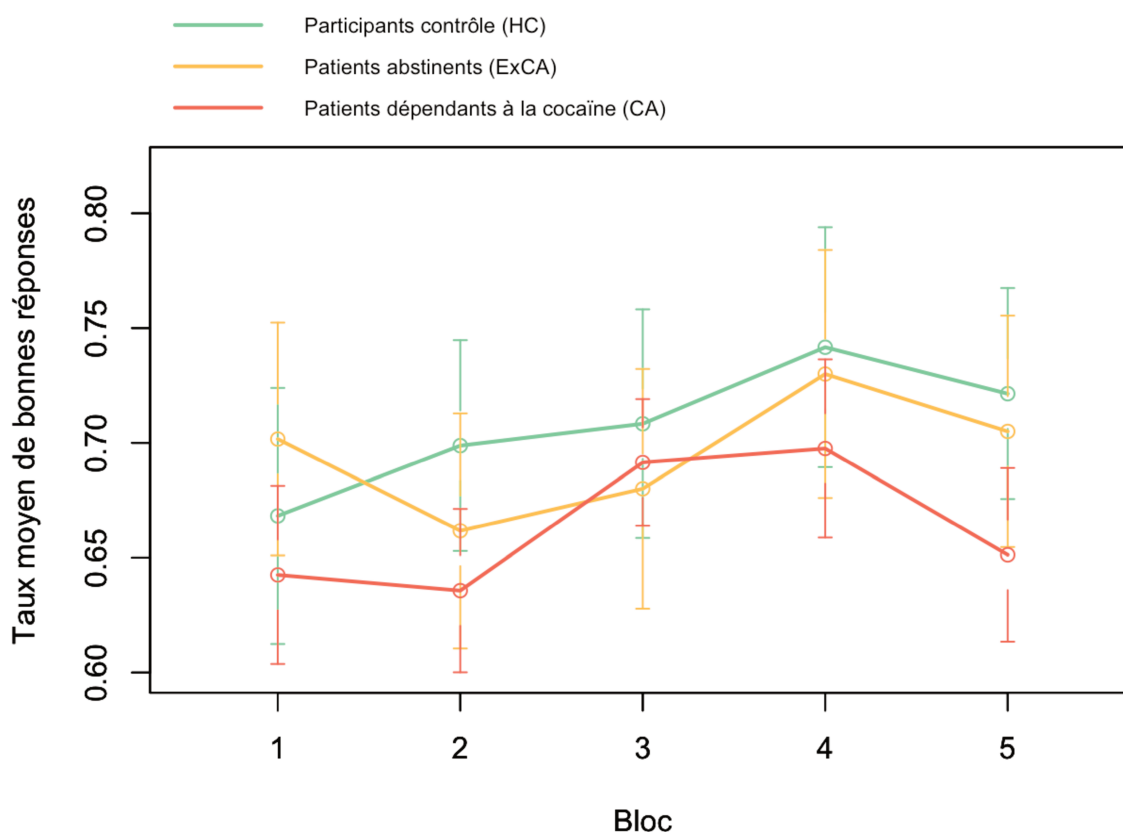


Figure 18 : Taux moyen de bonnes réponses dans les trois groupes de participants en fonction du bloc de la tâche. Chaque bloc représente 30 essais consécutifs. Les barres verticales représentent les écarts-types.

Nous avons ensuite exploré des paramètres plus fins des réponses des participants pendant la tâche, afin de mieux comprendre leur prise de décision.

Nous avons d'abord exploré les temps de réponse des participants. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes de temps de réponse (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 2,1$, $p = 0,3$). Nous avons également comparé les temps de réponse dans des contextes particuliers : il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour les temps de réponse des essais suivant immédiatement un feedback fallacieux (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 2,8$; $p = 0,2$), un renversement (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,3$; $p = 0,2$) ou un feedback négatif (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 1,8$; $p = 0,4$).

Nous avons ensuite exploré les paramètres des prises de décision des participants, et en particulier les conditions dans lesquelles ils changent de réponse ou persèverent dans la même réponse.

Pour cela, nous avons étudié les conditions dans lesquelles les participants changeaient de réponse entre deux essais. Il y avait une différence significative entre les groupes en termes de fréquence de changement de réponse après un feedback fallacieux (Kruskal-

Wallis $\chi^2 = 6,2$; $p < 0,05$) : les participants du groupe HC changeaient de réponse dans 6,4% des cas en moyenne (écart-type = 4,8%), ceux du groupe ExCA dans 8,7% des cas (écart-type = 5,3%), et ceux du groupe CA dans 9,1% des cas (écart-type = 3,9%).

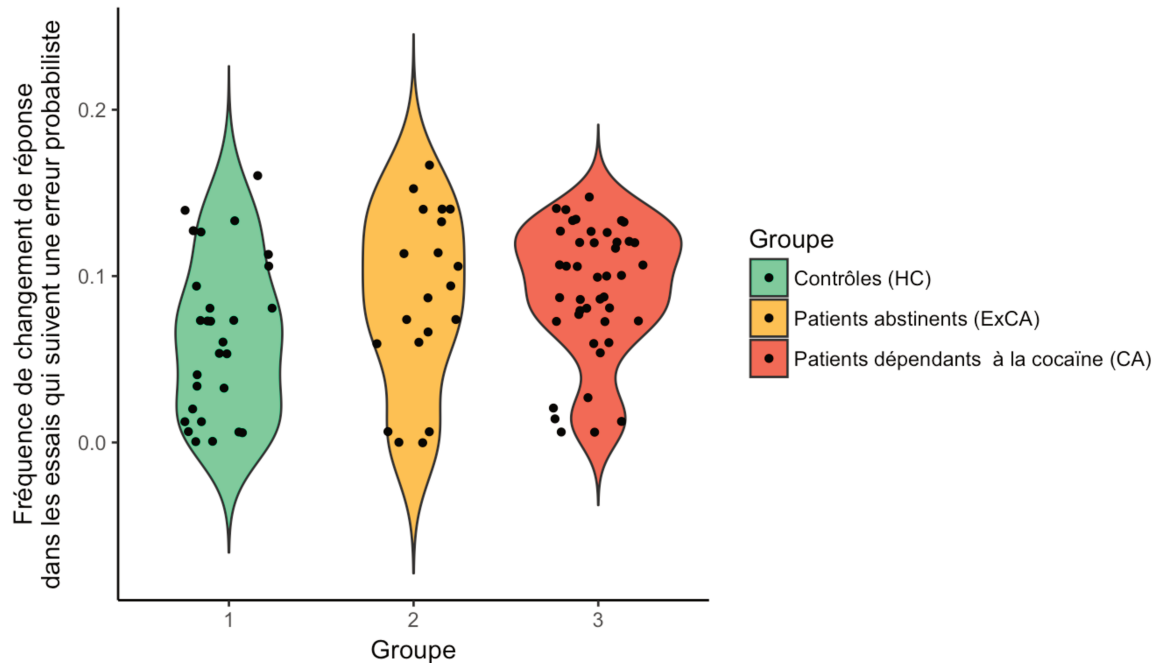


Figure 19 : Fréquence pour chaque de changement de réponse dans les essais qui suivent immédiatement un essai où le participant a vu un feedback erroné (erreurs probabilistes). Chaque point correspond à un participant.

Les groupes n'étaient pas significativement différents dans leurs fréquences de changement de réponse aléatoires (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,1$; $p = 0,2$) ou après un renversement (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,7$; $p = 0,2$).

Nous avons également étudié les conditions dans lesquelles les participants persévéraient dans une même réponse.

Pour cela, nous avons d'abord exploré le nombre de réponses identiques consécutives pour chaque groupe. Les trois groupes de participants ne sont pas significativement différents en termes de nombre maximal de réponses identiques consécutives (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,8$; $p = 0,1$), mais on observe une différence légèrement significative entre le groupe HC et le groupe CA (W de Wilcoxon = 769 ; $p < 0,05$). Ces deux groupes sont également légèrement différents en termes de nombre médian de fausses et de bonnes réponses consécutives (W de Wilcoxon > 762 ; $p < 0,04$).

Néanmoins, ces deux groupes ne sont pas différents en termes de nombre maximal de réponses justes consécutives (W de Wilcoxon = 698 ; $p = 0,3$) ni de réponses fausses consécutives (W de Wilcoxon = 494,5 ; $p = 0,2$).

Nous avons ensuite exploré les conditions dans lesquelles les participants modifiaient ou non leurs réponses autour d'un renversement. Les groupes n'étaient pas significativement différents concernant le nombre d'essais pendant lesquels ils persévéraient dans la mauvaise réponse après un renversement (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0,6$; $p = 0,8$), ni concernant le nombre d'essais qu'ils mettaient à se fixer sur la bonne réponse après un renversement, autrement dit le rang de la dernière erreur (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,1$; $p = 0,2$).

Nous nous sommes ensuite posé la question de savoir si différents paramètres interagissaient, et notamment si les paramètres associés à une plus grande tendance à changer de réponse étaient liés à ceux associés à une plus grande tendance à persévérer dans la même réponse. Nous avons constaté une forte corrélation négative entre la probabilité de changer de réponse après un feedback fallacieux et le nombre médian de réponses justes ($\rho = -0,5$; $p < 0,001$), et surtout le nombre médian de réponses fausses ($\rho = -0,8$; $p < 10^{-9}$).

Nous avons également voulu vérifier si ces paramètres étaient associés à de meilleures performances dans la tâche. Nous avons effectivement trouvé une corrélation positive robuste entre justesse moyenne dans la tâche et les paramètres mesurant la tendance à persévérer dans la même réponse : nombre maximal de réponses identiques ($\rho = 0,4$; $p < 10^{-4}$), nombre médian de réponses identiques ($\rho = 0,4$; $p < 0,001$), mais également nombre médian de réponses fausses consécutives ($\rho = 0,3$; $p = 0,002$). Le nombre maximal de mauvaises réponses consécutives, lui, est négativement corrélé à la justesse moyenne ($\rho = -0,5$; $p < 10^{-5}$).

Les paramètres associés à une plus grande tendance à changer de réponse, eux, étaient négativement corrélés avec la justesse moyenne : c'était le cas de la probabilité de changer de réponse après un feedback fallacieux ($\rho = -0,5$; $p < 10^{-7}$) et de la probabilité de changer de réponse sans raison ($\rho = -0,65$; $p < 10^{-11}$).

Nous avons enfin cherché à savoir si les performances des participants souffrant ou ayant souffert d'une addiction à la cocaïne pouvaient être liées à la sévérité de leur addiction actuelle ou passée. Le pourcentage moyen de bonnes réponses d'un participant n'était corrélé ni à son score sur l'OCCS ni à son nombre d'années d'addiction, que soit dans le groupe exCA ou CA ($|\rho| < 0,3$; $p > 0,3$). Le nombre médian

de réponses fausses consécutives n'était pas corrélé à la sévérité de l'addiction actuelle ou passée ($|\rho| < 0,3$; $p > 0,1$), ni le nombre maximal de réponses identiques consécutives ($|\rho| < 0,3$; $p > 0,1$). La probabilité de changer de réponse après un feedback fallacieux n'était pas non plus corrélée à la sévérité de l'addiction actuelle ou passée ($|\rho| < 0,3$; $p > 0,1$).

d) Discussion

Les tâches de *Reversal Learning* sont largement utilisées pour mesurer les comportements compulsifs et la flexibilité dans le cadre de l'addiction aussi bien chez les humains que chez les animaux non-humains (Izquierdo & Jentsch, 2012).

Des tâches de *Reversal Learning* de structures analogues à la nôtre ont été largement utilisées dans le contexte de l'addiction à la cocaïne. Les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne ont généralement des performances plus faibles que les sujets sains dans ce type de tâche (Ersche, Roiser, Robbins, & Sahakian, 2008; Patzelt, Kurth-Nelson, Lim, & Macdonald, 2014; Torres et al., 2013), mais les causes proposées pour ces faibles performances varient selon les auteurs.

Dans le contexte de notre tâche, les participants ExCA ont des performances intermédiaires entre celles du groupe témoin et celles du groupe CA. En particulier, les participants du groupe CA faisaient plus d'erreurs que ceux du groupe HC, et avaient plus de chance de changer de réponse après avoir reçu un feedback négatif, alors que le groupe ExCA n'était différent d'aucun des deux autres groupes sur ces deux paramètres. Ces résultats sont cohérents avec la littérature qui montre un lien entre addiction à la cocaïne et tendance à changer de réponse trop souvent dans les tâches de *Reversal Learning*, soit aléatoirement soit après un feedback fallacieux (Patzelt et al., 2014). Ces résultats contredisent à l'inverse les résultats de la littérature qui montrent une plus faible sensibilité au feedback négatif chez les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne (Clark, Cools, & Robbins, 2004; Ersche et al., 2008).

Nos données suggèrent que les personnes qui ont souffert d'une addiction à la cocaïne mais qui sont abstinents pourraient être plus performants dans les tâches de *Reversal Learning* que celles qui en souffrent actuellement, mais plus que la population générale. Ce fait pourrait avoir plusieurs causes : le déficit pourrait être à la fois une cause et une conséquence de l'addiction à la cocaïne, et la part induite par l'addiction serait réversible à l'arrêt de la consommation. Il pourrait également être une conséquence de l'addiction à la cocaïne, mais seulement partiellement réversible. Il est aussi possible que ce déficit ne soit pas accru par l'addiction, mais que les individus les moins déficitaires réussissent mieux à rester abstinents.

e) *Limites*

Notre tâche avait des limites importantes, qui empêchent de tirer des conclusions fortes de nos données.

Nous avons été limités par un faible effectif, mais surtout par des choix discutables dans la conception de la tâche, guidés par notre objectif de créer une tâche où nous pourrions observer plusieurs renversements sans trop fatiguer les participants. La plupart des tâches de *Reversal Learning* conditionnent l'arrivée de renversements à l'atteinte d'un critère d'apprentissage, comme par exemple 6 bonnes réponses consécutives (S. Chamberlain, Menzies, & Hampshire, 2008), ou 9 bonnes réponses sur 10 essais (Patzelt et al., 2014).

Dans notre tâche, nous avons fixé un rythme de renversement tous les 15 essais en supposant que 15 essais seraient suffisants pour que les participants apprennent à choisir la réponse correcte. Il est cependant possible que 15 essais n'aient pas été suffisants pour permettre aux participants d'apprendre, surtout dans les premiers blocs de la tâche. Nous avons néanmoins fait commencer la tâche par deux phases d'entraînement, et explicitement décrit la structure de la tâche aux participants. Si les participants n'apprennent pas complètement la règle, la plus grande tendance des participants CA à changer de réponse, notamment après un feedback négatif, pourrait s'expliquer par une stratégie d'adhérence au feedback plutôt que par un comportement impulsif.

Nous avons également essayé d'utiliser une tâche avec un critère d'apprentissage avec quelques patients. Cette tâche était nettement plus longue que celle que j'ai décrite, et les participants n'avaient pour la plupart pas la patience d'aller au bout. Cette difficulté peut sembler surprenante, dans la mesure où les tâches de *Reversal Learning* sont régulièrement utilisées dans l'addiction à la cocaïne. Une explication possible serait que notre échantillon de patients pourrait avoir plus de difficultés cognitives que ceux qui sont habituellement recrutés pour ce genre d'études, notamment de part la forte proportion de comorbidités psychiatriques.

f) *Conclusion*

Les personnes ayant une addiction à la cocaïne montrent des déficits dans notre tâche de *Reversal Learning* par rapport à des participants témoins, et les personnes qui ont eu une addiction à la cocaïne mais qui sont abstinents sont intermédiaires entre les deux autres groupes. Ce déficit semble lié à une plus grande tendance à changer de réponse après un feedback fallacieux. Nos conclusions sont cependant limitées par le fait que les participants pourraient ne pas réussir à assimiler les règles de la tâche.

2. Reversal Learning et lien avec les traits obsessionnels compulsifs dans la population générale

a) Contexte de l'étude

Le but de cette étude est de savoir si un défaut de flexibilité cognitive pourrait être lié à des tendances obsessionnelles-compulsives ou impulsives dans la population générale.

Pour cela, nous avons utilisé une tâche de Reversal Learning. Mon rôle dans cette étude a été de participer à l'implémentation de la tâche en Matlab, d'aider faire passer la tâche aux participants, et d'analyser les données.

b) Méthodologie

(1) Participants

Nous avons recruté 70 participants dans la population générale par le Laboratoire d'Économie Expérimentale de Paris (LEEP). Chaque participant a reçu une compensation financière proportionnelle au nombre de points qu'il avait accumulé pendant la tâche (cf. plus bas).

Nous avons collecté les données démographiques et médicales suivantes sur chaque participant. Ces données ont été collectées à l'aide de formulaires informatisés, juste avant que les participants effectuent la tâche.

Données démographiques	Âge Sexe Niveau d'éducation Situation professionnelle Catégorie professionnelle
Consommation de toxiques	Fumeur (oui/non), nombre de cigarettes par jour Consommation d'alcool dans les 30 derniers jours (oui/non) et nombre de jours avec consommation par semaine Usage d'autres toxiques dans les 30 derniers jours (oui/non) et nombre de jours avec consommation par semaine
Échelles cognitives	Inventaire de Dépression de Beck (BDI) Échelle d'impulsivité de Barratt (BIS) Questionnaire de Métacognitions (MCQ) Inventaire d'Obsession-Compulsion Révisé (OCI-R) Inventaire d'Anxiété État-Trait (STAI-Y) Inventaire de Latéralité d'Edinburgh (EHI)

Table 7 : Données socio-démographiques recueillies sur les participants

(2) Tâche utilisée

Cette tâche de Reversal Learning est construite sur les mêmes bases que celle discutée plus haut : les participants commencent par apprendre une association entre deux stimuli et leurs valeurs respectives, puis ces valeurs sont inversées et les participants doivent apprendre la nouvelle association.

Nous avons pu utiliser une tâche plus longue que dans l'expérience précédente puisque nous n'étions pas limités par les difficultés d'attention qui sont fréquentes chez les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne.

(a) Conception de la tâche

Cette tâche a été conçue et implémentée grâce à Matlab et à Psychtoolbox.

La tâche avait la structure suivante : deux symboles abstraits étaient présentés aux participants, et il leur était demandé de choisir celui qui amenait le plus souvent une récompense. Pour chaque essai, un seul des deux symboles pouvait apporter une récompense. Un des deux symboles apportait une récompense dans 80% des essais, et l'autre dans 20%. De plus, les valeurs des deux symboles s'inversaient régulièrement : le symbole qui avait été récompensant jusque là apportait une récompense dans 20% des cas, et vice-versa. La récompense consistait en un smiley vert et souriant affiché au milieu de l'écran, et l'absence de récompense consistait en un smiley similaire mais rouge et mécontent. Le symbole choisi était entouré d'un cadre blanc pendant que la récompense était affichée.

La tâche était interrompue à intervalles aléatoires entre la réponse et la récompense, et il était alors demandé aux participants de noter sur une échelle de 1 à 6 leur confiance dans la réponse qu'ils venaient de donner.

Les participants ont reçu une compensation monétaire pour leur participation, calculée selon un système de points. Ils commençaient la tâche avec 100 points, gagnaient un point pour chaque bonne réponse et perdaient un point pour chaque mauvaise réponse. Ils pouvaient gagner jusqu'à 20 points et perdre jusqu'à 15 points à chaque fois qu'il leur était de noter leur confiance dans leur réponse (voir le tableau pour le détail des gains et des pertes possibles dans ces essais). Chaque point représentait 1 centime d'euro, et les sujets étaient compensés à la fin de la tâche selon le nombre de points accumulés, avec une limite inférieure de 5 euros. Ce système de récompense permettait de mieux inciter les participants à donner leur confiance réelle en leur réponse en dépit du coût cognitif de cette introspection (Massoni, Gajdos, & Vergnaud, 2014).

Confiance	1	2	3	4	5	6
Si correct	+1	+2	+3	+5	+7	+15
Si incorrect	0	-1	-3	-5	-10	-20

Table 8 : Nombre de points gagnés ou perdus selon la justesse de la réponse du participant et selon le degré de confiance dans son choix qu'il a indiqué

(b) Déroulement de la tâche

Les participants ont complété la tâche par groupes de 15 à 20 personnes dans une même salle de test du Laboratoire d'Économie Expérimentale de Paris, en quatre sessions. Ils étaient assis dans une salle calme, séparé par des cloisons. Les stimuli et les récompenses étaient affichés sur un écran d'ordinateur fixe, les participants choisissaient un stimulus en utilisant les touches Q et M d'un clavier d'ordinateur posé devant eux, et leur jugement de confiance en utilisant les touches de nombres du clavier.

La tâche comprenait 30 renversements, et les renversements dépendaient des performances des participants : une fois que le participant avait donné la bonne réponse pendant au moins 6 essais consécutifs, il y avait une probabilité de 25% de renversement à chaque essai (mais un renversement ne se produisait jamais sur un feedback fallacieux). Si le renversement n'avait pas eu lieu au bout de 15 bonnes réponses consécutives, il arrivait obligatoirement.

Le jugement de confiance sur la réponse précédente était demandé à intervalles aléatoires, tous les 3 à 6 essais.

Il y avait 4 pauses au cours de la tâche, une toute les 6 renversements.

La durée totale de la tâche dépendait donc des performances du participant et du hasard. La tâche était interrompue au bout de deux heures si le participant n'était pas arrivé au bout.

La récompense (positive ou négative) était affichée à l'écran pendant 500 ms après un délai de 750 ms. Les intervalles inter-essais avaient une durée aléatoire comprise entre 750 ms et 1250 ms.

(3)Analyse statistique

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel R (version 3.4.4). La normalité des données a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk, et l'homogénéité de variance a été vérifiée par le test de Bartlett. Comme toutes les données ne remplissaient pas les conditions de normalité, nous avons choisi d'utiliser des tests statistiques non-paramétriques.

c) Résultats

(1)Données démographiques

Les données démographiques récoltées sont résumées dans le tableau suivant.

Variable	Moyenne ± écart-type
Effectif	70
Âge	30,5 ± 13,2
% Femmes	50,0
% Ayant été au lycée	91,4
Situation professionnelle	
% étudiants	54,3
% actifs	40,0
% retraités	5,7
Situation professionnelle (parmi les actifs)	
% employés	47,2
% cadres	11,1
% professions intermédiaires	8,3
% artisans, commerçants, chefs d'entreprise	5,6
% Fumeurs	22,9
Consommation d'alcool par jour (en unités	0,8 ± 2,3

standard d'alcool)	
% Consommation d'autres toxiques dans les 30 derniers jours	5,7
Inventaire de Dépression de Beck (BDI, /39)	17,6 ± 4,8
Échelle d'Impulsivité de Barratt (BIS, /136)	53,6 ± 13,8
Questionnaire de Métacognitions (MCQ, /260)	128,8 ± 31,4
Inventaire d'Obsession-Compulsion Révisé (OCI-R, /72)	36,6 ± 13,1
Inventaire d'Anxiété État (STAI Y-A, /80)	48,0 ± 5,6
Inventaire d'Anxiété Trait (STAI Y-B, /80)	47,0 ± 6,0
Latéralité (-100 : gaucher absolu, 100 : droitier absolu)	66,0 ± 47,2

Table 9 : Synthèse des données socio-démographiques et médicales recueillies auprès des participants

(2) Résultats de la tâche

Les participants avaient un taux de bonnes réponses moyen de 70,1% (écart-type = 9,1%), et ils évaluaient en moyenne leur confiance à 3,7 (sur une échelle de 1 à 6, écart-type = 1,2). La tâche était divisée en 30 blocs séparés par des renversements. Il y avait 4 pauses distribuées régulièrement dans la tâche (tous les 6 renversements), et les couples de symboles présentés aux participants changeaient à chaque pause.

La figure suivante représente les moyennes du taux de bonne réponse et des jugements de confiance pour chaque bloc d'essais entre les renversements. Comme on peut le voir, après les deux premiers blocs, le taux de bonne réponse ne varie plus au cours de la tâche que pour augmenter significativement à l'introduction de nouveaux symboles (Wilcoxon $W = 144276$, $p < 10^{-16}$). Le jugement de confiance augmente également à l'introduction de nouveaux symboles ($W = 211383$, $p = 0,01$).

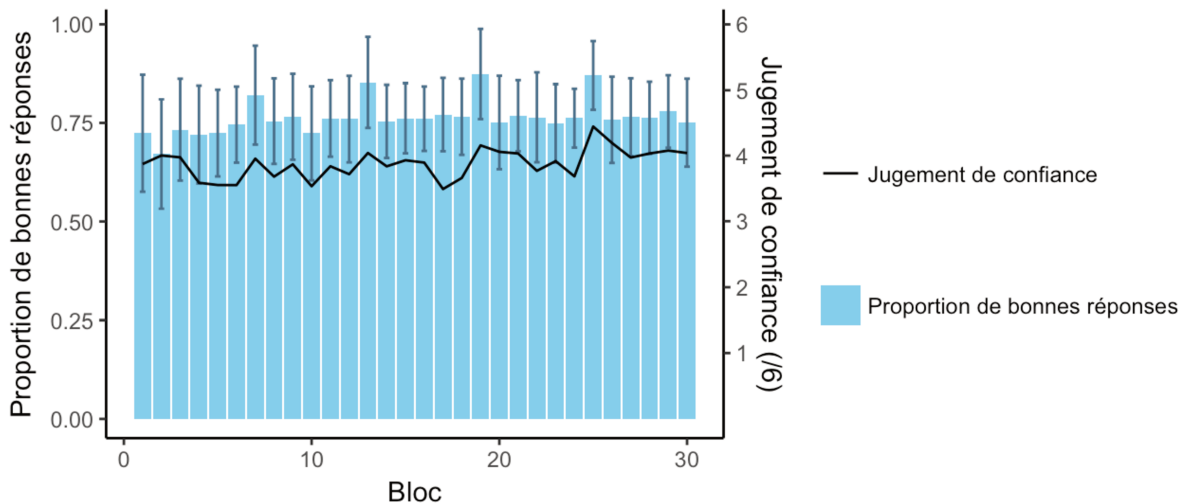


Figure 20 : Proportion de bonnes réponses et jugement de confiance moyens pour chaque bloc de la tâche. Les barres d'erreurs correspondent aux déviations standard. Le set de symboles présentés change tous les 6 blocs, on peut observer une augmentation de la proportion moyenne de bonnes réponses dans les blocs où sont introduits des nouveaux symboles.

Le temps de réponse moyen n'était pas corrélé avec le score à l'OCI-R ($\rho = -0,04$; $p = 0,8$) ni avec le score sur la BIS ($\rho = 0,03$; $p = 0,8$), ni avec le score au BDI ($\rho = 0,1$; $p = 0,6$).

La justesse moyenne des réponses n'était pas non plus corrélée avec le score à l'OCI-R ($\rho = -0,1$; $p = 0,5$), le score sur la BIS ($\rho = -0,01$; $p = 0,9$), ni le score au BDI ($\rho = 0,1$; $p = 0,4$).

Nous avons calculé les moyennes du taux de bonnes réponses et du jugement de confiance de chaque participant par groupes de 6 blocs pour mieux comprendre l'évolution du taux de bonnes réponses et du jugement de confiance au cours de la tâche. Ces deux variables augmentent avec chaque groupe de 6 blocs (taux de bonnes réponses : Kruskal-Wallis $\chi^2 = 37,5$, $p < 10^{-6}$; jugement de confiance : Kruskal-Wallis $\chi^2 = 13,4$, $p = 0,009$).

Le taux moyen de bonnes réponses de chaque participant n'était pas corrélé au jugement de confiance moyen ($\rho = 0,1$; $p = 0,4$). La justesse et le jugement de confiance d'un même essai n'étaient pas corrélés pour la majorité des sujets (des tests de corrélation de Spearman faits pour chaque participant n'ont montré une p-value inférieure à 0,05 que pour 41,4% d'entre eux).

Néanmoins, le jugement de confiance moyen et le temps de réponse moyen étaient légèrement corrélés à travers les participants, après avoir exclu 4 participants dont les temps de réaction moyens étaient éloignés de la moyenne de plus de deux déviations standard ($\rho = -0,3$; $p = 0,02$).

Les participants ne répondaient pas plus lentement dans les essais suivant un feedback fallacieux (Wilcoxon $W = 2214$, $p = 0,2$) ou un feedback négatif (Wilcoxon $W = 2239$, $p = 0,4$), mais ils étaient plus lents dans les essais suivant un reversal (Wilcoxon $W = 1759$, $p = 0,004$).

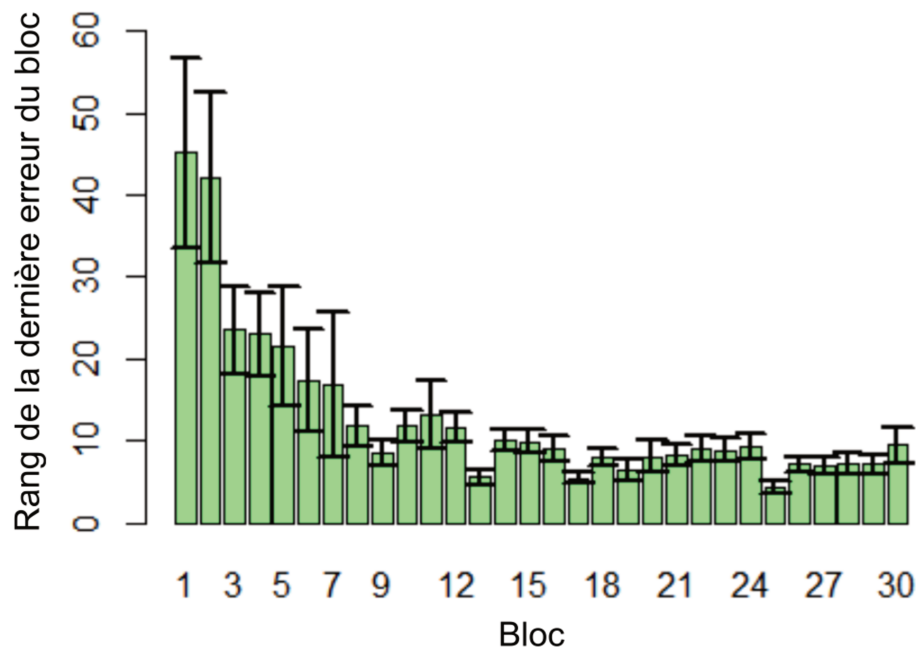


Figure 7 : Rang médian (\pm écart-type) de la dernière erreur avant le renversement pour chaque bloc de la tâche. Ce rang correspond au rang de l'essai après lequel le participant est fixé sur la bonne réponse et répond sans varier.

Nous avons étudié l'évolution temporelle du comportement des participants, comme indice de leur compréhension de la tâche. Nous avons choisi de nous intéresser au rang de la dernière erreur avant chaque renversement. Notre tâche comporte un critère de renversement, et celui-ci ne peut avoir lieu que si le participant est dans une série d'au moins 6 bonnes réponses consécutives. Le nombre d'essais entre le début du bloc et la dernière erreur de ce même bloc correspond donc au nombre d'essais nécessaires au participant pour se fixer sur la bonne réponse pour ce bloc. La figure 21 représente le rang moyen de cette dernière erreur pour chaque bloc. Le rang moyen de la dernière erreur est corrélé au rang du bloc (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 121$, $p < 10^{-12}$).

Nous avons utilisé comme mesures de la persévération compulsive le nombre médian de réponses fausses consécutives, et comme mesure de l'impulsivité la probabilité de changer de réponse après un feedback fallacieux. Ces deux variables étaient fortement

corrélées ($\rho = 0,7$; $p = 10^{-9}$). Néanmoins, la probabilité de changer de réponse après un feedback fallacieux n'était pas corrélée au score sur l'échelle d'impulsivité de Barratt ($\rho = -0,01$; $p = 0,9$), et le nombre médian de réponses fausses n'était pas corrélé au score à l'inventaire obsessionnel-compulsif ($\rho = -0,03$; $p = 0,8$).

La persévération était fortement négativement corrélée au taux moyen de bonnes réponses ($\rho = -0,8$; $p < 10^{-15}$), de même que l'impulsivité ($\rho = -0,8$; $p < 10^{-15}$). Nous n'avons pas observé de lien entre jugement de confiance et persévération ($\rho = 0,1$; $p = 0,3$) ou impulsivité ($\rho = 0,006$; $p = 0,96$).

d) Discussion

Notre objectif avec cette tâche était de mieux comprendre le rôle de l'introspection dans le *Reversal Learning*, et l'influence des traits cognitifs impliqués dans le TOC et la dépendance à la cocaïne (en particulier l'impulsivité et la compulsivité) dans la population générale. Notre tâche était un protocole classique de *Reversal Learning*, avec un critère de renversement lié aux performances du sujet. La particularité de notre tâche réside dans le fait que les sujets devaient périodiquement évaluer leur confiance dans la réponse qu'ils venaient de donner.

Le jugement de confiance moyen et la justesse moyenne des réponses des participants n'étaient pas corrélés, et, chez la plupart des sujets, la confiance et la précision des essais n'étaient pas corrélées. Étant donné que les participants gagnaient et perdaient plus de points en donnant leur jugement de confiance qu'en choisissant un symbole, il est peu probable qu'ils n'aient pas essayé de répondre correctement.

Par ailleurs, la confiance était corrélée négativement au temps de réaction, et les gens sont généralement plus lents à répondre quand ils sont moins sûrs de leur réponse (Ratcliff & Starns, 2013), ce qui suggère que les participants répondaient bien à la question selon de leur impression subjective de confiance, mais qu'ils n'étaient pas très efficaces pour deviner leurs performances.

La justesse et la confiance augmentaient progressivement au cours de la tâche. La tâche a été présentée aux participants explicitement, mais ils n'ont pas eu d'entraînement avant celle-ci, et on observe une chute du taux moyen de bonne réponse dans le deuxième bloc, après que les participants ont rencontré un renversement pour la première fois. On peut penser que l'augmentation progressive de la justesse et de la confiance reflète le fait que les participants comprennent mieux la structure de la tâche, et sont mieux capables d'adapter leur comportement à la fois aux renversements et au feedback fallacieux.

Nous nous sommes intéressés dans notre tâche aux tendances impulsives et compulsives des participants, mesurées respectivement par la tendance à changer de réponse après un feedback fallacieux et par la longueur médiane des séries de réponses fausses (donc la persévération comportementale). Ces deux dimensions, qui sont parfois considérées comme opposées, étaient fortement corrélées dans notre échantillon. Il est intéressant de noter que l'impulsivité comme la compulsivité étaient négativement corrélées à la justesse moyenne des réponses. On peut alors interpréter le lien entre ces deux variables comme liée au fait que les tâches de *Reversal Learning* demandent de trouver un juste milieu entre suivre le feedback à la lettre (donc se tromper après chaque feedback fallacieux) et l'ignorer excessivement (donc être très lent à changer de réponse après un renversement). Il est possible que les sujets qui montraient un comportement impulsif et compulsif aient moins bien compris que les autres la structure de la tâche, et aient donc alterné entre deux stratégies plus grossières.

Enfin, nous n'avons pas observé de corrélation entre tendances obsessionnelles-compulsives telles que mesurées par l'OCI-R et comportement dans la tâche (notamment persévération). Cette absence de lien malgré une taille d'échantillon relativement grand semble indiquer que les traits obsessionnels-compulsifs n'affectent la flexibilité cognitive que quand ils sont suffisamment développés pour être pathologiques. Il serait donc intéressant d'étudier le comportement dans une tâche de *Reversal Learning* dans une population souffrant effectivement d'un TOC, et éventuellement de chercher un potentiel seuil d'apparition de défaut de flexibilité cognitive. Ce travail a été entrepris par un autre étudiant doctorant de l'équipe du Pr. Mallet, Nabil Benzina.

V. Discussion

A. Synthèse des principaux résultats

Le but de ce travail était de comparer les dimensions d'obsession et de compulsion dans le contexte du TOC et de l'addiction à la cocaïne, pour mieux comprendre si des mécanismes cognitifs communs sont impliqués dans ces deux troubles. Pour cela, nous avons utilisé deux types de tâches : des tâches de Stroop émotionnel dont le but est de mesurer le biais attentionnel vers des stimuli ayant un lien avec ces troubles, et des tâches de *Reversal Learning*, dont le but est de mesurer la flexibilité dans la prise de décision, notamment par la capacité à s'adapter à des changements de règles implicites.

La première étape de ce travail a donc été de mettre en place des tâches comportementales qui permettent de répondre aux questions que nous nous posions tout en étant acceptables pour les participants, et en particulier les patients souffrant d'un TOC ou d'une addiction à la cocaïne.

Nous avons développé des ensembles de mots utilisables pour des tâches de Stroop émotionnel en français pour le TOC (à thématique de lavage ou de vérification) et pour l'addiction à la cocaïne (sous sa forme de poudre ou sous forme de crack).

À l'aide de ces tâches, nous avons mis en évidence qu'il existait un biais attentionnel vers les mots liés à la cocaïne chez les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne, mais que l'amplitude de ce biais n'est pas liée à la sévérité du trouble. Chez les patients abstinents, ce biais semble diminué mais de manière non significative : un plus grand échantillon permettrait sans doute de conclure. Les résultats de ce groupe étaient intermédiaires entre ceux des patients souffrant d'une addiction et ceux des participants témoins. De plus, les performances des trois groupes n'étaient pas différentes pour l'effet de Stroop classique, écartant l'hypothèse d'un ralentissement non spécifique lié à l'addiction ou à la consommation de cocaïne.

Nous avons utilisé cette tâche de Stroop émotionnel dans une étude ancillaire auprès d'un patient participant à un essai clinique sur l'efficacité et la faisabilité de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique dans le traitement de l'addiction à la cocaïne. Dans ce contexte particulier, nous avons observé une grande variabilité des performances comportementales au sein de ce patient. Cette variabilité reflète les difficultés à utiliser cette tâche dans un contexte clinique.

Nous avons également confirmé l'existence d'un biais attentionnel vers les mots liés à leur TOC pour les patients souffrant d'un TOC, mais en l'état, nos effectifs trop faibles ne

permettaient pas de tirer de conclusion sur les patients en rémission d'un TOC ou sur les participants témoins.

Sur un plan plus méthodologique, la mise en place de ces tâches nous a permis d'observer un effet de l'ordre de présentation des conditions qui, si il est confirmé, pourrait être un paramètre important à prendre en compte à l'avenir.

Nous avons également développé des tâches de *Reversal Learning*. Nous avons développé une tâche de *Reversal Learning* simplifiée pour qu'elle soit acceptable par les patients souffrant d'une addiction à la cocaïne. Cette tâche nous a permis d'observer un déficit de flexibilité cognitive liée à une plus grande impulsivité décisionnelle chez ces patients, et des performances intermédiaires chez des patients en rémission par rapport à des participants témoins. Néanmoins, cette tâche présentait des limites méthodologiques dues à sa simplification et à la durée limitée de passation qui empêche de distinguer de manière définitive entre les effets d'un manque de flexibilité et ceux d'une difficulté d'apprentissage.

Devant les limites de cette première tâche, nous avons utilisé une tâche à la structure plus classique (donc plus complexe) lorsque nous avons étudié le lien entre tendances obsessionnelles-compulsives dans la population générale et flexibilité cognitive. Dans cette population, nous n'avons pas observé de lien entre nos variables d'intérêt, mais nous avons observé un lien entre les paramètres que nous associons aux tendances compulsives (i.e., la persévération dans la tâche) et ceux que nous interprétons comme des tendances impulsives.

B. L'obsession et la compulsion, deux dimensions communes au TOC et à l'addiction à la cocaïne

1. Le biais attentionnel comme mesure de l'obsession ?

a) Le biais attentionnel mesure-t-il toujours le même phénomène ?

Les tâches de Stroop émotionnelles sont basées sur la tâche classique de Stroop.

Dans la tâche classique, on observe une augmentation du temps nécessaire pour nommer la couleur d'un mot quand le mot est lui-même le nom d'une autre couleur (Stroop, 1935). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce ralentissement (Cox et al., 2006), et notamment plusieurs modèles computationnels (Demetriou, Spanoudis, Christou, & Platsidou, 2001; Herd, Banich, & O'Reilly, 2006; Lovett, 2002). Ces modèles prennent en compte de nombreux facteurs, dont les principaux sont

l'inhibition de l'attention aux dimensions des stimuli perçus qui ne sont pas utiles pour la tâche, et la variabilité du caractère automatique des différentes réponses possibles (les réponses plus automatiques sont plus rapides).

Dans les tâches de Stroop émotionnelles, il faut toujours nommer la couleur d'un mot, mais ce dernier n'appartient plus au champ sémantique de la couleur mais est choisi dans un domaine à fort contenu émotionnel : le ralentissement n'est donc plus directement lié à un conflit entre les dimensions perceptuelles et sémantiques des stimuli (Cox et al., 2006). Le biais attentionnel mesuré par les tâches de Stroop émotionnelles est classiquement considéré comme automatique, inflexible, incontrôlable, et généralement non-conscient (Phaf & Kan, 2007). Cependant, il a été démontré relativement récemment qu'on peut en réalité distinguer une composante rapide, qui correspond à un ralentissement dû au traitement du stimulus présenté pour l'essai en cours, et une composante lente, qui correspond à l'influence du stimulus présenté à l'essai précédent, dans ce biais (Frings, Englert, Wentura, & Bermeitinger, 2010; McKenna & Sharma, 2004). Le ralentissement observé face aux stimuli émotionnels pourrait en fait reposer moins sur un biais automatique et rapide que sur une difficulté à désengager son attention de certains stimuli (Phaf & Kan, 2007).

La question des mécanismes en jeu dans les tâches de Stroop émotionnel reste donc ouverte, elle a néanmoins été plus explorée dans le cadre de l'addiction que dans celui du TOC, où l'existence d'un biais attentionnel est plus discutée (Moritz et al., 2004).

Dans le cadre de l'addiction, plusieurs théories ont été proposées, et elles sont généralement basées sur la valence émotionnelle des mots liés à la substance pour les personnes qui ont une addiction à cette substance, plutôt que sur la congruence entre les mots présentés et les préoccupations de ces personnes (Cox et al., 2006). Il est généralement accepté que le biais attentionnel dans l'addiction est lié à un phénomène de conditionnement (Field & Cox, 2008) et au caractère motivant acquis dans l'addiction par les stimuli liés à la substance (Cox et al., 2006), mais les rôles du renforcement positif et du renforcement négatif restent discutés.

Ce débat est lié à la question plus générale des rôles de ces deux types de renforcement dans l'addiction. En effet, la consommation de substances d'abus, et notamment d'alcool (M. A. Sayette, 1993), peut réduire les émotions négatives, et les patients citent la réduction des émotions négatives comme une raison majeure de leur consommation (T. B. Baker, Morse, & Sherman, 1986; O'Brien, 1975; Wikler, 2013). L'addiction pourrait donc se développer comme un mode dysfonctionnel de régulation des émotions négatives (Timothy B. Baker, Piper, McCarthy, Majeskie, & Fiore, 2004). D'autres à l'inverse insistent sur le rôle du renforcement positif et du caractère appétitif des stimuli

liés aux substances d'abus qui a été montré par des mesures implicites (Grillon & Baas, 2003), même quand les patients rapportent subjectivement que ces stimuli sont désagréables (S.-M. Grüsser et al., 2002). Il est probable que ces deux types de renforcements jouent un rôle dans l'addiction (Feldtkeller, Weinstein, Cox, & Nutt, 2001; Powell, Tait, & Lessiter, 2002).

Le biais attentionnel dans l'addiction pourrait donc être lié au renforcement positif et négatif des substances d'abus, qui augmenterait la saillance attentionnelle des stimuli qui leur sont liés (Franken, 2003). Un mécanisme moins spécifique pourrait également jouer un rôle, et le biais observé pourrait être lié aux réponses émotionnelles conditionnées par la substance d'abus, qui dégraderaient la concentration de manière générale, plutôt que par une allocation spécifique de l'attention (Drobes, Saladin, & Tiffany, 2001). Dans notre étude, nous avons montré que ce biais attentionnel était plus faible chez les patients qui avaient cessé de consommer de la cocaïne que chez ceux qui souffraient actuellement d'une addiction, ce qui laisse penser que le maintien de l'abstinence pourrait être lié à une évolution de la réponse émotionnelle des patients face aux stimuli liés à la consommation de substance.

Dans le cadre du TOC, la première question qui se pose est de savoir si un biais attentionnel est effectivement présent. En effet, de nombreuses études n'ont pas observé de ralentissement de la part de patients souffrant d'un TOC face à des stimuli anxiogènes ou « menaçants » (Kyrios & Iob, 1998; McNeil, Tucker, Miranda, Lewin, & Nordgren, 1999; Moritz et al., 2004; O. A. van den Heuvel et al., 2005). Néanmoins, la plupart de ces études utilisent des stimuli menaçants non spécifiques au TOC. Les études qui utilisent effectivement des stimuli spécifiques aux TOC, comme la nôtre, trouvent plus souvent un biais attentionnel (Hartston & Swerdlow, 1999; Lavy et al., 1994; Moritz et al., 2009; Tata, Leibowitz, Prunty, Cameron, & Pickering, 1996; Unoki, Kasuga, Matsushima, & Ohta, 1999). De façon intéressante, dans une étude qui a étudié la dynamique temporelle du biais attentionnel au cours d'une tâche de Stroop chez des étudiants ayant des tendances obsessionnelles-compulsives (Amir, Najmi, & Morrison, 2009), il a été observé que ce biais n'était présent que dans les 60 premiers essais de la tâche. Cette atténuation temporelle du biais attentionnel se retrouve le trouble panique (McNally, Riemann, & Kim, 1990) et le trouble anxieux généralisé (Liu, Qian, Zhou, & Wang, 2006), et contraste avec nos résultats qui suggèrent que le biais attentionnel vers le stimuli associés à la cocaïne ne serait pas présent au début d'une tâche de Stroop émotionnel. Ce contraste pourrait indiquer que les mécanismes en jeu dans le biais attentionnel observé dans l'addiction et dans le TOC ne sont pas entièrement les mêmes.

Au delà de la controverse sur l'existence d'un biais attentionnel dans le TOC, ses mécanismes potentiels ont été peu étudiés. La plupart des études qui s'y intéressent portent sur les troubles anxieux en général plutôt que sur le TOC spécifiquement (Bar-Haim et al., 2007; Cisler & Koster, 2010; Muller & Roberts, 2005). Or, même si le TOC était classé parmi les troubles anxieux dans les DSM-III et DSM-IV, il en a été sorti dans la dernière version (DSM-5) notamment parce qu'il se différencie des troubles anxieux par ses corrélats neurologiques et génétiques (Bartz & Hollander, 2006), et par ses mécanismes cognitifs (Summerfeldt & Endler, 1998).

Il est donc difficile de savoir si les tâches de Stroop émotionnelles mesurent effectivement le même phénomène dans le TOC et dans l'addiction à la cocaïne. Les mécanismes proposés pour expliquer le biais attentionnel dans l'addiction reposent sur l'idée sous-jacente que les stimuli liés aux substances d'abus sont attirants pour les patients, parce qu'ils évoquent un stimulus conditionné (même si la recherche du produit est due en partie au conditionnement négatif par la sensation de manque). À l'inverse, dans le TOC, les stimuli qui évoquent l'état recherché (« propre », « pur », « en sécurité », etc.) ne déclenchent pas de biais attentionnel (Lavy et al., 1994), et les stimuli pour lesquels les patients ont un biais attentionnel sont des stimuli à valence émotionnelle négative, qui évoquent plutôt un état à éviter (« sale », « coupable », « maladie », etc.). Cette différence pourrait évoquer des mécanismes cognitifs différents, comme par exemple un plus grand rôle du conditionnement négatif dans le biais attentionnel dans le TOC.

b) Quel lien entre biais attentionnel et clinique ?

Le biais attentionnel est une mesure largement utilisée dans différentes pathologies psychiatriques parce qu'il permet de mesurer de façon implicite des processus attentionnels et émotionnels qui peuvent jouer un rôle important dans l'établissement du trouble et son maintien.

En effet, le biais attentionnel dépend de l'importance de la consommation de la substance (consommation occasionnelle, régulière, ou excessive) (Cox et al., 2006), il interagit avec le craving et cette interaction a sans doute un rôle de facilitation de la consommation, et il est associé à un plus grand risque de rechute chez les patients abstinents (Carpenter, Schreiber, Church, & McDowell, 2006; Cox et al., 2002; Field, Marhe, & Franken, 2014; Marissen et al., 2006). De plus, une manipulation expérimentale du biais attentionnel vers l'alcool a été associée à une plus grande motivation pour boire de l'alcool (Field & Eastwood, 2005).

En conséquence, des interventions thérapeutiques ayant pour but d'aider le maintien de l'abstinence en diminuant le biais attentionnel ont été proposées (Cox, Fadardi, Intriligator, & Klinger, 2014). Des premières études ont montré des résultats encourageants dans le cas de l'alcool en utilisant des séries de tâches conçues pour que les participants doivent résister à leur biais attentionnel pour l'alcool, puisqu'elles ont permis d'observer une diminution du biais attentionnel et une amélioration des résultats cliniques, mesurés par la consommation d'alcool (Fadardi & Cox, 2009), le temps avant la rechute (T. M. Schoenmakers et al., 2010), ou le pourcentage de patients en rechute (Wiers, Eberl, Rinck, Becker, & Lindenmeyer, 2011).

Néanmoins, ces résultats sont contredits par d'autres études qui ont montré une absence de généralisation de l'effet des tâches de provocation de biais attentionnel vers l'alcool (Field et al., 2007; T. Schoenmakers, Wiers, Jones, Bruce, & Jansen, 2007), et une absence d'efficacité des programmes de modification du biais attentionnel pour le tabac (Attwood, O'Sullivan, Leonards, Mackintosh, & Munafò, 2008; Field, Duka, Tyler, & Schoenmakers, 2009; R. K. McHugh, Murray, Hearon, Calkins, & Otto, 2010).

Devant ces résultats contradictoires, le consensus semble s'établir plutôt dans le sens d'une absence d'efficacité de ce type d'interventions (Christiansen et al., 2015; Field et al., 2014).

Un débat similaire a eu lieu dans le cadre des troubles anxieux. Des thérapies basées sur la réduction du biais attentionnel ont montré des résultats faibles mais robustes en permettant une baisse momentanée du niveau d'anxiété (Beard, Sawyer, & Hofmann, 2012; Mogoșe, David, & Koster, 2014), mais les faibles tailles d'effet invitent à penser que ce type d'intervention n'est pas intéressant à exploiter cliniquement, notamment parce que d'autres types d'intervention (exposition et prévention de la réponse en particulier) ont des résultats bien meilleurs (Clarke, Notebaert, & MacLeod, 2014; Emmelkamp, 2012).

Le fait qu'on observe une modification du biais attentionnel en fonction de paramètres cliniques mais que les tentatives d'intervention visant à modifier ce biais n'apportent que peu ou pas de bénéfices thérapeutiques pose la question de la nature de ce biais, et de sa place dans ces deux troubles psychiatriques. Comment réconcilier le lien qu'on observe entre biais attentionnel et symptômes (y compris prédiction de la rechute) avec l'absence d'influence des modifications du biais attentionnel sur ces mêmes symptômes ?

Il est possible que le biais attentionnel n'ait pas d'influence directe sur les symptômes, ni sur des états comme le craving, mais soit le marqueur d'un trait sous-jacent, éventuellement lié à la réponse au craving ou à l'impulsivité (Field & Cox, 2008). Cette hypothèse pourrait expliquer nos résultats, qui montrent un biais attentionnel plus

faible chez les patients abstinents de cocaïne, et ceux de la littérature qui montrent des résultats similaires dans d'autres substances. Le fait que le biais attentionnel soit le marqueur d'un trait plutôt que d'un état est également cohérent avec les résultats des quelques études qui ont montré que la taille du biais attentionnel pouvait être un prédicteur de la rechute (Garland, Franken, & Howard, 2012; Marissen et al., 2006; Waters et al., 2003). Une baisse du biais attentionnel pour l'alcool au cours d'une période d'abstinence en milieu hospitalier a cependant également été observée (Flaudias et al., 2013), ce qui suggère que le biais attentionnel, dans cette addiction, serait au moins en partie le marqueur d'un état. Cette baisse du biais attentionnel avec l'abstinence serait intéressante à confirmer également dans l'addiction à la cocaïne, et l'outil de Stroop émotionnel pour la cocaïne que j'ai développé est utilisé dans une étude en cours qui tentera de répondre à cette question.

2. Flexibilité cognitive, mesures, causes et conséquences

a) *La tâche de Reversal Learning, un bon outil ?*

La compulsivité est une notion difficile à définir (Brooks et al., 2017), associée à un sentiment de contrôle volontaire des actions limité, et l'impression de se sentir obligé d'accomplir certains comportements (Denys, 2011). Ce phénomène est présent dans le TOC et dans l'addiction (Robbins et al., 2012).

La compulsivité est un phénomène multidimensionnel, et dans le TOC elle est liée notamment à un traitement altéré des récompenses et des punitions, à une acquisition excessive d'habitudes, et à un déficit de flexibilité cognitive (Figgie et al., 2016). Ces dimensions ne sont pas indépendantes. En effet, un traitement altéré des récompenses et des punitions empêche d'adapter efficacement son comportement à l'environnement, ce qui pourra se manifester par un manque de flexibilité cognitive et, pour compenser, une utilisation trop fréquente des comportements habituels déclenchés par des signaux de l'environnement plutôt que par les buts de l'individu (Gillan et al., 2011).

On retrouve également dans l'addiction cette altération du contrôle volontaire des actions, qui facilite la consommation excessive de toxiques, accompagnée d'une altération du traitement des récompenses et des punitions (Wrase et al., 2007), à l'acquisition excessivement forte de l'habitude de consommer (Everitt & Robbins, 2005) et à un déficit de flexibilité cognitive (McCracken & Grace, 2013).

La flexibilité cognitive ou plus précisément « l'inflexibilité cognitive », semble ainsi être un mécanisme important du TOC (Samuel R. Chamberlain, Fineberg, Blackwell, Robbins, & Sahakian, 2006) et de l'addiction (Izquierdo & Jentsch, 2012), et elle repose

notamment sur le fonctionnement du cortex orbitofrontal (Bechara, Tranel, & Damasio, 2000), dont l'activité est touchée dans le TOC (S. Chamberlain et al., 2008; Remijnse et al., 2006) et l'addiction à la cocaïne (Bolla et al., 2003; Izquierdo & Jentsch, 2012).

La flexibilité cognitive est elle-même un concept complexe, qui dépend de l'activité de plusieurs systèmes cognitifs (Gruner & Pittenger, 2017) et qui est difficilement isolable de fonctions cognitives comme la mémoire ou l'attention.

Les tâches de *Reversal Learning* sont un outil qui permet d'évaluer les capacités à supprimer une réponse qui a été récompensée par le passé, et à se désengager d'un comportement appris. Elles permettent donc d'évaluer la compulsivité des prises de décision plutôt que la compulsivité motrice (ce qui est le cas de tâches comme le Go-No Go où le participant doit se retenir de répondre à certains essais), et elles permettent d'évaluer cette compulsivité dans un contexte d'incertitude légère, ce qui se rapproche des prises de décision de la vie quotidienne.

Néanmoins, ces tâches ont également des limites, comme le fait de ne pas avoir de mesure principale d'intérêt évidente : certaines études utilisent le nombre d'essais entre deux renversements, d'autres le nombre d'erreurs ou le nombre d'erreurs persévératives après un renversement (Benzina et al., 2016).

La tâche de *Reversal Learning* que nous avons utilisée dans le cadre de l'addiction à la cocaïne avait des limites spécifiques à sa conception, qui sont mises en lumière de façon intéressante par les résultats de la tâche que nous avons utilisée pour étudier les tendances obsessionnelles-compulsives. En effet, notre tâche pour l'addiction à la cocaïne comportait un renversement tous les 15 essais, sans tenir compte des performances du participant. Or, dans notre seconde tâche de *Reversal Learning*, nous avons observé que les participants mettent plus de 40 essais à se fixer sur la bonne réponse dans les deux premiers blocs de la tâche, puis ce chiffre tombe en dessous de 15 essais au bout d'une dizaine de blocs, ce qui peut être interprété comme un apprentissage de la structure de la tâche. En limitant la taille de nos blocs à 15 essais dans notre première tâche, il est probable que les participants n'aient pas pu faire cet apprentissage. Cependant, les taux de bonnes réponses sont sensiblement les mêmes dans les deux tâches, autour de 70%. Qui plus est, dans la première tâche, notre mesure de la persévération (nombre de réponses fausses consécutives) était positivement corrélée avec la justesse moyenne, tandis que la corrélation était inverse dans la seconde tâche. Il semblerait donc que dans notre première tâche simplifiée et raccourcie, un comportement inflexible ait été récompensé, et qu'elle n'ait donc pas été appropriée pour mesurer la flexibilité cognitive.

b) Quels mécanismes communs à l'inflexibilité dans le TOC et l'addiction à la cocaïne ?

(1) Impulsion et compulsion, deux faces d'une même pièce ou deux extrémités d'un spectre ?

L'impulsivité et la compulsivité pourraient sembler deux opposés, distingués par une indifférence ou une recherche des risques pour l'une, et un évitement excessif des risques pour l'autre.

Ces deux dimensions semblent en réalité se rejoindre, sans être identiques, comme le suggère notamment la comorbidité importante entre les addictions et le TOC (Cuzen, Stein, Lochner, & Fineberg, 2014), et comme l'appuie les résultats de notre tâche de *Reversal Learning*, où les participants qui avaient un comportement impulsif dans la tâche étaient les mêmes que ceux qui avaient un comportement compulsif.

D'un point de vue cognitif, ces deux phénomènes se rejoignent dans l'automatisation exacerbée de la prise de décision et un défaut du contrôle *top-down* des décisions (Dalley et al., 2011), où l'impulsivité correspond plutôt à une difficulté à ne pas initier une action, et la compulsivité à une difficulté à mettre fin à une action.

(2) Les comportements compulsifs sont-ils le même phénomène dans le TOC et l'addiction à la cocaïne ?

La présence de comportements difficiles à contrôler et qui interfèrent gravement avec la vie des patients est un élément important à la fois dans le TOC et dans l'addiction. Sur la base de ce rapprochement, certains ont même proposé de considérer le TOC comme une addiction comportementale (Potenza et al., 2009).

Selon la théorie du transfert pavlovien-instrumental (PIT, *Pavlovian-Instrumental Transfer*), l'émergence de ces comportements compulsifs serait due à une trop grande tendance à former des habitudes (Gillan et al., 2011; Robbins et al., 2012). Cette théorie distingue deux grands processus qui sous-tendent les comportements : les processus pavloviens et les processus instrumentaux (Everitt, Dickinson, & Robbins, 2001). Les processus pavloviens associent un stimulus à un renforcement ou un résultat (*outcome*), tandis que les processus instrumentaux associent une action à ce résultat. Ces processus correspondent à leur tour à deux types de comportements : les comportements instrumentaux, dirigés vers un but (*goal-directed*) sont basés sur l'association entre un comportement et son résultat, tandis que les comportements pavloviens sont *habituels* et déclenchés par un stimulus dans l'environnement.

La transition d'un comportement volontaire, dirigé vers un but, à un comportement habituel serait sous-tendue par une transition dans les boucles cortico-basale-striato-corticales, du striatum ventral (limbique) vers le striatum dorsal (sensori-moteur). Cette transition est un phénomène normal qui se produit dans tous les comportements qui deviennent habituels mais, dans le cas de l'addiction, il serait accentué par l'action dopaminergique des substances d'abus (Everitt, 2014). Cette accentuation, éventuellement aidée par des traits impulsifs (Robbins et al., 2012), aboutirait à une prépondérance anormale des comportements habituels (stimulus-réponse) qui serait la base de la consommation compulsive de substance (Everitt & Robbins, 2016).

Cette prépondérance des comportements habituels serait également à la base des comportements compulsifs dans le TOC (Gillan, Robbins, Sahakian, van den Heuvel, & van Wingen, 2016). Dans le cas du TOC, cette prépondérance serait due à une altération des comportements dirigés vers un but : les patients seraient capables d'utiliser les informations de l'environnement pour guider des processus de choix instrumentaux, mais seraient moins conscients des liens causaux entre leurs actions et les résultats de ces actions (Gillan et al., 2011), et en conséquence se reposeraient plus sur des apprentissages de comportements habituels. Les patients resteraient donc capables de poursuivre des buts assez larges, mais échoueraient à évaluer l'efficacité d'actions précises et ponctuelles.

Cette théorie offre une explication commune élégante aux comportements compulsifs dans le TOC et l'addiction, mais laisse peu de place aux obsessions présentes dans le TOC : elles peuvent être la cause des compulsions, mais ce modèle n'explique pas l'émergence de ces obsessions.

C. L'élaboration de paradigmes expérimentaux dans un cadre clinique

1. Ce que la recherche apporte à la clinique et inversement

La psychiatrie est et a été un champ de la médecine avant d'être un champ de recherche, et la recherche en psychiatrie est avant tout au service des patients, même si, comme dans tous les domaines de la biologie, on comprend mieux le fonctionnement normal d'un système en observant son fonctionnement anormal.

Les théories et les classifications en psychiatrie sont généralement informées par l'expérience clinique. C'est une richesse pour tous les champs de recherche qui s'intéressent à l'esprit humain de pouvoir s'appuyer sur la pratique de cliniciens qui sont quotidiennement au contact de patients et qui peuvent formaliser leurs expériences

subjectives et leurs intuitions dans le langage des neurosciences, pour en tirer des hypothèses prometteuses.

Cette relation est réciproque, puisque la recherche en neurosciences, qu'elle soit basée sur la clinique, sur la biologie fondamentale, ou sur un des échelons intermédiaires, peut à son tour fournir des modèles explicatifs de la réalité qui peuvent enrichir la pratique clinique et la compréhension de l'expérience subjective des patients, à la fois par eux-mêmes et par les soignants.

La recherche produit non seulement des théories mais également des outils de mesure et de soin des troubles psychiatriques, dont l'utilisation fournit de nouveaux éléments qui viennent enrichir notre compréhension de ces troubles.

2. Les limites théoriques et pratiques de cette approche

Malgré ces échanges d'une grande richesse, le passage de la recherche à la pratique n'est pas toujours simple. Les contraintes qui s'appliquent dans ces deux champs sont différentes et parfois contraires, notamment dans la façon de mesurer les troubles psychiatriques, leur sévérité et leurs conséquences.

Les cliniciens et les chercheurs utilisent certains outils en commun, notamment les échelles de sévérité de divers troubles psychiatriques (échelles Y-BOCS et OCCS pour citer celles que j'ai utilisées dans mon travail) ou de détection des troubles cognitifs (comme la MoCA). Les échelles de dépistage et de mesure de sévérité des troubles psychiatriques ont la particularité de reposer sur les déclarations subjectives des patients (Rush Jr, First, & Blacker, 2009). Le problème de la fiabilité des déclarations des patients n'est pas spécifique à la psychiatrie (Ware, Kosinski, & Keller, 1996; Wong et al., 2005), mais contrairement aux autres branches de la médecine, la psychiatrie a peu d'outils de mesure qui ne reposent pas sur ces déclarations. Elle dispose des tests de mesure des fonctions cognitives, et des tests biologiques sont utilisés pour éliminer certains diagnostics de maladies somatiques (comme l'hypothyroïdisme chez les patients présentant des symptômes de dépression), mais la recherche de marqueurs biologiques des troubles mentaux en est à ses débuts (Kapur et al., 2012; van der Feltz-Cornelis et al., 2014).

Le contraste entre ce manque d'outils cliniques et la richesse de la recherche sur les bases biologiques des troubles psychiatriques est en partie liée au fait que les chercheurs et les cliniciens n'ont pas les mêmes objectifs : là où les cliniciens cherchent des marqueurs spécifiques qui puissent confirmer ou étayer un diagnostic (Kapur et al., 2012), les chercheurs s'intéressent aux anomalies du fonctionnement cognitif et neurobiologique à l'échelle d'un groupe pour les expliquer plutôt que pour les quantifier

ou les classer, ou pour classer les individus. Les outils de mesure cognitifs et biologiques utilisés en recherche sont adaptés à ces objectifs, et souvent difficilement transposables à la pratique clinique à cause d'une part de leur lourdeur et d'autre part des informations limitées qu'ils apportent à l'échelle d'un seul individu. Qui plus est, la recherche en psychiatrie est également faite pour pouvoir comparer les résultats de différentes approches (les unités d'analyse de la matrice RDoC), et notamment des approches expérimentales basées sur les modèles animaux. Le choix d'une tâche de *Reversal Learning* pour étudier les comportements compulsifs et la flexibilité a par exemple été guidé dans notre cas par le fait que notre équipe développe une approche translationnelle du TOC, où nous utilisons des tâches comportementales similaires avec des patients humains et avec des souris présentant une mutation du gène SAPAP3 qui engendre des comportements de toilette compulsifs (Welch et al., 2007). Ces approches translationnelles sont précieuses pour comprendre les bases biologiques des troubles mentaux, mais sont une contrainte à prendre en compte dans le choix des approches expérimentales, y compris avec des patients humains.

De plus, les marqueurs comportementaux ou biologiques de certains risques ou de certains troubles décelés par les chercheurs peuvent ne pas être applicables dans la pratique clinique pour des questions de temps, de moyens, ou tout simplement parce qu'ils n'apportent pas assez d'informations pour être intéressants pour le patient. La question de l'acceptabilité des protocoles de recherche par les patients, notamment ceux qui sont touchés par des pathologies associées à une altération des fonctions exécutives, s'est posée avec acuité tout au long de ce travail.

Par ailleurs, un résultat qui est vrai pour une population de patients ne l'est pas forcément pour chaque patient, d'autant plus que les catégories diagnostiques généralement utilisées peuvent, comme je l'ai discuté dans la partie théorique de ce travail, être très hétérogènes.

Les protocoles de recherche clinique sont un lieu de compromis intéressant entre ces deux approches, qui permettent aux patients qui le souhaitent d'avoir éventuellement accès aux informations plus précises que peuvent apporter les approches de recherche sur leur trouble. Dans le cadre de mes recherches avec des patients souffrant d'une addiction à la cocaïne, beaucoup m'ont par exemple demandé de leur fournir les résultats des tâches que je leur faisais passer. J'ai donc donné à ceux qui le souhaitent un document qui reprenait la taille de leur biais attentionnel vers la cocaïne ainsi que quelques données sur leurs performances dans la tâche de *Reversal Learning*, avec les moyennes de ces variables pour le groupe de patients comme point de comparaison. Mais j'ai atteint les limites de mes connaissances et de ma place extérieure aux soins quand ils m'ont demandé ce que les chiffres voulaient dire sur l'état de leurs fonctions

cognitives ou sur la gravité de leur addiction. Dans ces conditions, il est parfois difficile éthiquement de savoir comment présenter ces données aux patients, et surtout les données individuelles, et non d'individu, pour les expliquer plutôt que caractériser comme outil de catégorisation. Les outils de mesure cognitifs et biologiques utilisés en recherche sont adaptés à ces objectifs, et souvent difficilement transposables à la pratique clinique à cause d'une part de leur lourdeur et d'autre part des informations limitées qu'ils apportent à l'échelle d'un individu donné.

Pourtant, les patients acceptent de donner de leur temps et de leur énergie pour aider les chercheurs à comprendre leurs troubles, et il est naturel qu'ils veuillent en profiter pour eux aussi mieux comprendre ces troubles.

3. Quelle place pour les approches théoriques dans un système de soins psychiatriques qui se doit d'être efficace ?

Les questions de la recherche ne sont pas celles de la clinique et vice-versa. Pour le patient et son médecin, la question est souvent moins de comprendre les mécanismes sous-jacents de son trouble que de s'en défaire, et les théories les plus exactes ne sont pas forcément les plus utiles dans la pratique. Les thérapies d'exposition et prévention de la réponse par exemple ont été élaborées à partir de théories béhavioristes du TOC qui étaient très incomplètes voire complètement fausses, mais ces thérapies n'en sont pas moins efficaces et utiles.

À l'inverse, des théories cognitives plus récentes et sans doute plus exactes, comme celles qui lient biais attentionnel, craving et consommation de toxiques, ont des applications pratiques moins évidentes. En effet, les thérapies basées sur la diminution du biais attentionnel ont montré des résultats assez mitigés.

Cette divergence entre validité théorique et utilité pratique trouve peut-être sa meilleure illustration dans la question du diagnostic et des approches catégorielles et dimensionnelles des troubles psychiatriques. En effet, la psychiatrie utilise au quotidien les catégories diagnostiques des grands manuels comme le DSM-5 qui, malgré leur positionnement athéorique, proposent des délimitations pour les troubles psychiatriques et des regroupement de troubles qui ne correspondent sans doute pas à des catégories naturelles, et qui obscurcissent peut-être la réalité des troubles psychiatriques par un découpage arbitraire mais pratique.

Les approches dimensionnelles pourraient être plus justes dans leur description, mais celles qui ont été proposées pour remplacer le DSM sont de fait trop lourdes pour être utilisables quotidiennement par les médecins. Le NIMH américain a donc fait le choix, en proposant le cadre des RDoC, de laisser de côté pour le moment la clinique et de

s'adresser aux chercheurs, avec l'espoir peut-être que les approches de recherche et de pratique clinique pourraient converger de nouveau quand les chercheurs auront suffisamment bien décrit les circuits cérébraux impliqués dans les troubles mentaux pour développer une psychiatrie plus profondément biologique.

VI. Conclusion

Le but de mon travail de thèse était d'explorer les dimensions psychopathologiques d'obsession et de compulsion dans deux troubles psychiatriques où elles jouent un rôle important : le trouble obsessionnel compulsif et l'addiction à la cocaïne.

Mon travail se plaçait dans le cadre théorique des approches dimensionnelles de la recherche en psychiatrie, qui proposent d'étudier les processus cognitifs par delà les frontières entre catégories diagnostiques classiques afin de mettre à jour les mécanismes qui peuvent être communs à plusieurs troubles.

Les dimensions comportementales obsessionnelles et compulsives dans nos deux troubles d'intérêt sont sous-tendues par des altérations de réseaux neuraux communs, et en particulier les boucles cortico-basale-thalamo-corticales, qui sont au cœur du contrôle de l'action, et par des altérations des voies dopaminergiques.

Tout en s'inscrivant dans un cadre théorique neurobiologique, mon travail a porté sur les aspects purement comportementaux de ces dimensions. J'ai utilisé la notion de biais attentionnel pour étudier la dimension de l'obsession. Cette tendance à accorder plus d'attention à certaines catégories de stimuli est documentée dans l'addiction et, de manière moins robuste, dans le TOC, et pourrait jouer un rôle dans le maintien de ces troubles. J'ai également interrogé la dimension de compulsion par des mesures de *Reversal Learning*, de la capacité à adapter son comportement volontaire aux changements de l'environnement. Je me suis intéressée à la dynamique temporelle de ces deux dimensions, et leur possible évolution avec les symptômes des patients.

Tout en n'étant pas clinicienne moi-même, mon travail a pris place dans un cadre clinique, et a été très enrichi par les perspectives des cliniciens et des patients avec qui j'ai échangé.

Ce travail a permis d'explorer le rôle d'un biais attentionnel et d'un déficit de flexibilité cognitive dans l'addiction à la cocaïne et le trouble obsessionnel compulsif et d'ouvrir des pistes de réflexions sur la place de ces phénomènes dans la rémission de ces troubles.

Liste des abréviations

AB	<i>Attentional Bias</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BIS	<i>Barratt Impulsiveness Scale</i>
CGI	<i>Clinical Global Impression Scale</i>
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual</i>
EHI	<i>Edinburgh Handedness Inventory</i>
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GAP	<i>Group for the Advancement of Psychiatry</i>
HFS	<i>High Frequency Stimulation</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
LEEP	Laboratoire d'Économie Expérimentale de Paris
LFS	<i>Low Frequency Stimulation</i>
MCQ	<i>MetaCognitions Questionnaire</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
NOS	<i>Not Otherwise Specified</i>
OCCS	<i>Obsessive-Compulsive Cocaine Scale</i>
OCD	<i>Obsessive-Compulsive Disorder</i>
OCI-R	<i>Obsessive-Compulsive Inventory – Revised</i>
PIT	<i>Pavlovian Instrumental Transfer</i>
RDC	<i>Research Diagnostic Criteria</i>
RDoC	<i>Research Domain Criteria</i>

RT	<i>Response/Reaction Time</i>
SNC	Substance noire pars compacta
SNr	Substance noire pars reticulata
STAI Y-A	<i>State Trait Anxiety Inventory – state</i>
STAI Y-B	<i>State Trait Anxiety Inventory – trait</i>
THC	Tétrahydrocannabinol
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
Y-BOCS	<i>Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i>

Bibliographie

- Abramovitch, A., & McKay, D. (2016). Behavioral Impulsivity in Obsessive–Compulsive Disorder. *Journal of Behavioral Addictions*, 5(3), 395-397. <https://doi.org/10.1556/2006.5.2016.029>
- Adinoff, B., Rilling, L. M., Williams, M. J., Schreffler, E., Schepis, T. S., Rosvall, T., & Rao, U. (2007). Impulsivity, Neural Deficits, and the Addictions: The “Oops” Factor in Relapse. *Journal of addictive diseases*, 26(0 1), 25-39. https://doi.org/10.1300/J069v26S01_04
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366-375. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X)
- Alonso, P., Cuadras, D., Gabriëls, L., Denys, D., Goodman, W., Greenberg, B. D., ... Menchon, J. M. (2015). Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLOS ONE*, 10(7), e0133591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133591>
- American Psychiatric Association. (1968). *DSM-II: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th Editio). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association, & Association, A. P. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. *New England Journal of Medicine*, 4th, 943. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349.5847>
- Amir, N., Najmi, S., & Morrison, A. S. (2009). Attenuation of Attention Bias in Obsessive-Compulsive Disorder. *Behaviour research and therapy*, 47(2), 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.10.020>
- Angst, J. (1997). Depression and anxiety: Implications for nosology, course, and treatment - Introduction. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 3-5.
- Arch, J. J., & Abramowitz, J. S. (2015). Exposure therapy for obsessive-compulsive disorder: An optimizing inhibitory learning approach. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 6, 174-182. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2014.12.002>
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological psychiatry*, 69(12), e55-e68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024>
- Attwood, A. S., O’Sullivan, H., Leonards, U., Mackintosh, B., & Munafò, M. R. (2008). Attentional bias training and cue reactivity in cigarette smokers. *Addiction*, 103(11),

1875-1882. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02335.x>

Baars, B. J., & Gage, N. M. (2010). The genes and molecules of cognition. In B. J. Baars & N. M. Gage (Éd.), *Cognition, Brain, and Consciousness (Second Edition)* (p. 508-553). London: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375070-9.00016-4>

Baker, T. B., Morse, E., & Sherman, J. E. (1986). The motivation to use drugs: a psychobiological analysis of urges. *Nebraska Symposium on Motivation. Nebraska Symposium on Motivation, 34*, 257-323.

Baker, Timothy B., Piper, M. E., McCarthy, D. E., Majeskie, M. R., & Fiore, M. C. (2004). Addiction Motivation Reformulated: An Affective Processing Model of Negative Reinforcement. *Psychological Review, 111*(1), 33-51. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.111.1.33>

Bakish, D. (1999). The patient with comorbid depression and anxiety: The unmet need. *Journal of Clinical Psychiatry, 60*, 20-24.

Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychological Bulletin, 133*(1), 1-24. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1>

Bartz, J. A., & Hollander, E. (2006). Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 30*(3), 338-352. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.003>

Baum, M. (1969). Extinction of an avoidance response following response prevention: Some parametric investigations. *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie, 23*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1037/h0082788>

Bayer, H. M., & Glimcher, P. W. (2005). Midbrain Dopamine Neurons Encode a Quantitative Reward Prediction Error Signal. *Neuron, 47*(1), 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.020>

Beard, C., Sawyer, A. T., & Hofmann, S. G. (2012). Efficacy of Attention Bias Modification Using Threat and Appetitive Stimuli: A Meta-Analytic Review. *Behavior Therapy, 43*(4), 724-740. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2012.01.002>

Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain, 123*, 2189-2202.

Beck, A. T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. International Universities Press.

Belin, D., Mar, A. C., Dalley, J. W., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2008). High impulsivity

predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science (New York, N.Y.)*, 320(5881), 1352–5. <https://doi.org/10.1126/science.1158136>

Benatti, B., Dell’Osso, B., Arici, C., Hollander, E., & Altamura, A. C. (2014). Characterizing impulsivity profile in patients with obsessive–compulsive disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 18(3), 156-160. <https://doi.org/10.3109/13651501.2013.855792>

Benazzouz, A., Gao, D. M., Ni, Z. G., Piallat, B., Bouali-Benazzouz, R., & Benabid, A. L. (2000). Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience*, 99(2), 289-295. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00199-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00199-8)

Benzina, N., Mallet, L., Burguière, E., N’diaye, K., & Pelissolo, A. (2016). Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 18(9), 80. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0720-3>

Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure Systems in the Brain. *Neuron*, 86(3), 646–664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>

Berrios, G. E., & Marková, I. S. (2013). Is the concept of “dimension” applicable to psychiatric objects? *World Psychiatry*, 12(1), 76-78. <https://doi.org/10.1002/wps.20019>

Blashfield, R. K., Keeley, J. W., Flanagan, E. H., & Miles, S. R. (2014). The Cycle of Classification: DSM-I Through DSM-5. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10(1), 25-51. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153639>

Boissier de Sauvages de Lacroix. (1771). *Nosologie méthodique, dans laquelle les maladies sont rangées par classes, suivant le système de Sydenham, & l’ordre des botanistes*. (Vol. 1–10). Paris: Hérisant le fils. Consulté à l’adresse <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/resultats/index.php?cote=31722&do=livre>

Bolla, K. I., Eldreth, D. A., London, E. D., Kiehl, K. A., Mouratidis, M., Contoreggi, C., ... Ernst, M. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *NeuroImage*, 19(3), 1085–1094. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00113-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00113-7)

Boys, A., Marsden, J., & Strang, J. (2001). Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective. *Health Education Research*, 16(4), 457-469. <https://doi.org/10.1093/her/16.4.457>

Brewer, J. A., & Potenza, M. N. (2008). The neurobiology and genetics of impulse control disorders: Relationships to drug addictions. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), 63-75.

<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.06.043>

Brooks, S. J., Lochner, C., Shoptaw, S., & Stein, D. J. (2017). Using the research domain criteria (RDoC) to conceptualize impulsivity and compulsivity in relation to addiction. In *Progress in Brain Research* (Vol. 235, p. 177-218). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2017.08.002>

Brown, J. M., Hanson, G. R., & Fleckenstein, A. E. (2001). Regulation of the Vesicular Monoamine Transporter-2: A Novel Mechanism for Cocaine and Other Psychostimulants. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(3), 762-767.

Brown, T. A., & Barlow, D. H. (2005). Dimensional versus categorical classification of mental disorders in the fifth edition of the Diagnostic and statistical manual of mental disorders and beyond: Comment on the special section. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 551-556. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.551>

Brunoni, A. R. (2017). Beyond the DSM: trends in psychiatry diagnoses. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 44(6), 154-158. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000142>

Buehlmann, A., & Deco, G. (2010). Optimal Information Transfer in the Cortex through Synchronization. *PLoS Computational Biology*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000934>

Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature Neuroscience*, 17(8), 1022-1030. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>

Camchong, J., MacDonald, A. W., Nelson, B., Bell, C., Mueller, B. a, Specker, S., & Lim, K. O. (2011). Frontal Hyperconnectivity Related to Discounting and Reversal Learning in Cocaine Subjects. *Biological Psychiatry*, 69(11), 1117-1123. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.008>

Cao, J.-L., Covington, H. E., Friedman, A. K., Wilkinson, M. B., Walsh, J. J., Cooper, D. C., ... Han, M.-H. (2010). Mesolimbic Dopamine Neurons in the Brain Reward Circuit Mediate Susceptibility to Social Defeat and Antidepressant Action. *Journal of Neuroscience*, 30(49), 16453-16458. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3177-10.2010>

Carpenter, K. M., Schreiber, E., Church, S., & McDowell, D. (2006). Drug Stroop performance: Relationships with primary substance of use and treatment outcome in a drug-dependent outpatient sample. *Addictive Behaviors*, 31(1), 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.04.012>

Carr, A. T. (1974). Compulsive neurosis: A review of the literature. *Psychological Bulletin*,

81(5), 311-318. <https://doi.org/10.1037/h0036473>

Casey, B. J., Craddock, N., Cuthbert, B. N., Hyman, S. E., Lee, F. S., & Ressler, K. J. (2013). DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(11), 810-814. <https://doi.org/10.1038/nrn3621>

Castells, X., Cunill, R., Vidal, X., & Capellà, D. (2016). Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), 4-7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007380.pub4.www.cochranelibrary.com>

Chamberlain, S., Menzies, L., & Hampshire, A. (2008). Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*, *321*(5887), 421-422.

Chamberlain, S. R., Stochl, J., Redden, S. A., & Grant, J. E. (2018). Latent traits of impulsivity and compulsivity: toward dimensional psychiatry. *Psychological Medicine*, *48*(5), 810-821. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002185>

Chamberlain, Samuel R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *American Journal of Psychiatry*, *163*(7), 1282-1284. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.7.1282>

Christiansen, P., Schoenmakers, T. M., & Field, M. (2015). Less than meets the eye: Reappraising the clinical relevance of attentional bias in addiction. *Addictive Behaviors*, *44*, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.10.005>

Cisler, J. M., & Koster, E. H. W. (2010). Mechanisms of Attentional Biases towards Threat in the Anxiety Disorders: An Integrative Review. *Clinical psychology review*, *30*(2), 203. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.003>

Clark, L., Cools, R., & Robbins, T. W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: Decision-making and reversal learning. *Brain and Cognition*, *55*(1), 41-53. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00284-7](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00284-7)

Clarke, P. J., Notebaert, L., & MacLeod, C. (2014). Absence of evidence or evidence of absence: reflecting on therapeutic implementations of attentional bias modification. *BMC Psychiatry*, *14*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-8>

Coles, M. E., Mennin, D. S., & Heimberg, R. G. (2001). Distinguishing obsessive features and worries: the role of thought-action fusion. *Behaviour Research and Therapy*, *39*(8), 947-959. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(00\)00072-3](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(00)00072-3)

Compton, R. J., Banich, M. T., Mohanty, A., Milham, M. P., Herrington, J., Miller, G. A., ... Heller, W. (2003). Paying attention to emotion: An fMRI investigation of cognitive and emotional Stroop tasks. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *3*(3), 81-96.

<https://doi.org/10.3758/CABN.3.2.81>

Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biological Psychiatry*, 69(12), e113-e125. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>

Cooper, R., & Blashfield, R. (2016). Re-evaluating DSM-I. *Psychological Medicine*, 46(3), 449-456. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002093>

Copersino, M. L., Serper, M. R., Vadhan, N., Goldberg, B. R., Richarme, D., Chou, J. C. Y., ... Cancro, R. (2004). Cocaine craving and attentional bias in cocaine-dependent schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 128(3), 209-218. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.07.006>

Cox, W. M., Fadardi, J. S., Intriligator, J. M., & Klinger, E. (2014). Attentional bias modification for addictive behaviors: clinical implications. *CNS Spectrums*, 19(3), 215-224. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000091>

Cox, W. M., Fadardi, J. S., & Pothos, E. M. (2006). The addiction-stroop test: Theoretical considerations and procedural recommendations. *Psychological bulletin*, 132(3), 443-76. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.3.443>

Cox, W. M., Hogan, L. M., Kristian, M. R., & Race, J. H. (2002). Alcohol attentional bias as a predictor of alcohol abusers' treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence*, 68(3), 237-243. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00219-3)

Crews, F. T., & Boettiger, C. A. (2009). Impulsivity, Frontal Lobes and Risk for Addiction. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 93(3), 237-247. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018>

Cuzen, N. L., Stein, D. J., Lochner, C., & Fineberg, N. A. (2014). Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and substance use disorder: a new heuristic. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(1), 89-93. <https://doi.org/10.1002/hup.2373>

Dalgleish, T. (1995). Performance on the emotional stroop task in groups of anxious, expert, and control subjects: A comparison of computer and card presentation formats. *Cognition & Emotion*, 9(4), 341-362. <https://doi.org/10.1080/02699939508408971>

Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*, 69(4), 680-694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>

Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., Robinson, E. S. J., Theobald, D. E. H., Lääne, K., ... Robbins, T. W. (2007). Nucleus Accumbens D2/3 Receptors Predict Trait Impulsivity and Cocaine Reinforcement. *Science*, 315(5816), 1267-1270.

<https://doi.org/10.1126/science.1137073>

De Putter, L. M. S., & Koster, E. H. W. (2017). The effects of obsessive-compulsive symptoms and disorder-relevant stimuli on the dynamics of selective attention. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 15, 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2017.09.001>

Degenhardt, L., Singleton, J., Calabria, B., McLaren, J., Kerr, T., Mehta, S., ... Hall, W. D. (2011). Mortality among cocaine users: A systematic review of cohort studies. *Drug and Alcohol Dependence*, 113(2-3), 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.07.026>

Demazeux, S. (2008). Les catégories psychiatriques sont-elles dépassées? *Philonsorbonne*, (2), 67-88. <https://doi.org/10.4000/philonsorbonne.166>

Demetriou, A., Spanoudis, G., Christou, C., & Platsidou, M. (2001). Modeling the Stroop phenomenon: Processes, processing flow, and development. *Cognitive Development*, 16(4), 987-1005. [https://doi.org/10.1016/S0885-2014\(02\)00069-2](https://doi.org/10.1016/S0885-2014(02)00069-2)

Denys, D. (2011). Obsessionality & compulsivity: a phenomenology of obsessive-compulsive disorder. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine: PEHM*, 6, 3. <https://doi.org/10.1186/1747-5341-6-3>

DeVito, E. E., Kiluk, B. D., Nich, C., Mouratidis, M., & Carroll, K. M. (2018). Drug Stroop: Mechanisms of response to computerized cognitive behavioral therapy for cocaine dependence in a randomized clinical trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 183(December 2017), 162-168. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.10.022>

Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(14), 5274-5278. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5274>

Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

DiGirolamo, G. J., Smelson, D., & Guevremont, N. (2015). Cue-Induced Craving in Patients with Cocaine Use Disorder predicts Cognitive Control Deficits toward Cocaine Cues. *Addictive behaviors*, 47, 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.03.025>

Dorval, A. D., & Grill, W. M. (2014). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reestablishes neuronal information transmission in the 6-OHDA rat model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, 111(10), 1949-1959. <https://doi.org/10.1152/jn.00713.2013>

Drobes, D. J., Saladin, M. E., & Tiffany, S. T. (2001). Classical conditioning mechanisms in

alcohol dependence. In *International handbook of alcohol dependence and problems* (p. 281-297). New York, NY, US: John Wiley & Sons Ltd.

Drummond, D. C. (2001). Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*, 96(1), 33-46. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2001.961333.x>

Dubois, J.-C. (1985, mars). *La naissance du concept de névrose, étape fondamentale de l'histoire de la médecine à l'époque classique*. Présenté à Société Française d'Histoire de la médecine, Saujon. Consulté à l'adresse <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1986x020x002/HSMx1986x020x002x0171.pdf>

Economidou, D., Pelloux, Y., Robbins, T. W., Dalley, J. W., & Everitt, B. J. (2009). High Impulsivity Predicts Relapse to Cocaine-Seeking After Punishment-Induced Abstinence. *Biological Psychiatry*, 65(10), 851-856. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.008>

EMCDDA. (2017). *European Drug Report 2017: Trends and Developments*. <https://doi.org/10.2810/88175>

Emmelkamp, P. M. (2012). Attention bias modification: the Emperor's new suit? *BMC Medicine*, 10, 63. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-63>

Ersche, K. D., Roiser, J. P., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2008). Chronic cocaine but not chronic amphetamine use is associated with perseverative responding in humans. *Psychopharmacology*, 197(3), 421-431. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-1051-1>

Ettelt, S., Ruhrmann, S., Barnow, S., Buthz, F., Hochrein, A., Meyer, K., ... Grabe, H. J. (2007). Impulsiveness in obsessive-compulsive disorder: results from a family study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(1), 41-47. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00835.x>

Everitt, B. J. (2014). Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories - indications for novel treatments of addiction. *European Journal of Neuroscience*, 40(1), 2163-2182. <https://doi.org/10.1111/ejn.12644>

Everitt, B. J., Dickinson, A., & Robbins, T. W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research Reviews*, 36(2-3), 129-138. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00088-1)

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience*, 8(11), 1481-1489. <https://doi.org/10.1038/nn1579>

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9),

1946-1954. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.010>

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2016). Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual Review of Psychology*, 67(1), 23-50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>

Fadardi, J. S., & Cox, W. M. (2009). Reversing the sequence: Reducing alcohol consumption by overcoming alcohol attentional bias. *Drug and Alcohol Dependence*, 101(3), 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.11.015>

Fan, J., Zhong, M., Zhu, X., Lei, H., Dong, J., Zhou, C., & Liu, W. (2014). An attentional inhibitory deficit for irrelevant information in obsessive-compulsive disorder: Evidence from ERPs. *International Journal of Psychophysiology*, 94(3), 420-426. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.11.002>

Fava, L., Bellantuono, S., Bizzi, A., Cesario, M. L., Costa, B., Simoni, E. D., ... Mancini, F. (2014). Review of Obsessive Compulsive Disorders Theories. *Global Journal of Epidemiology and Public Health*, (1), 13.

Feldtkeller, B., Weinstein, A., Cox, W. M., & Nutt, D. (2001). Effects of contextual priming on reactions to craving and withdrawal stimuli in alcohol-dependent participants. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 9(3), 343-351. <https://doi.org/10.1037//1064-1297.9.3.343>

Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug and Alcohol Dependence*, 97(1-2), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030>

Field, M., Duka, T., Eastwood, B., Child, R., Santarcangelo, M., & Gayton, M. (2007). Experimental manipulation of attentional biases in heavy drinkers: do the effects generalise? *Psychopharmacology*, 192(4), 593-608. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0760-9>

Field, M., Duka, T., Tyler, E., & Schoenmakers, T. (2009). Attentional bias modification in tobacco smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 11(7), 812-822. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntp067>

Field, M., & Eastwood, B. (2005). Experimental manipulation of attentional bias increases the motivation to drink alcohol. *Psychopharmacology*, 183(3), 350-357. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0202-5>

Field, M., Marhe, R., & Franken, I. H. A. (2014). The clinical relevance of attentional bias in substance use disorders. *CNS Spectrums*, 19(3), 225-230. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000321>

Field, M., Munafò, M. R., & Franken, I. H. A. (2009). A Meta-Analytic Investigation of the

Relationship Between Attentional Bias and Subjective Craving in Substance Abuse. *Psychological bulletin*, 135(4), 589-607. <https://doi.org/10.1037/a0015843>

Field, M., Werthmann, J., Franken, I., Hofmann, W., Hogarth, L., & Roefs, A. (2016). The role of attentional bias in obesity and addiction. *Health Psychology*, 35(8), 767-780. <https://doi.org/10.1037/hea0000405>

Figeé, M., Pattij, T., Willuhn, I., Luigjes, J., van den Brink, W., Goudriaan, A., ... Denys, D. (2016). Compulsivity in obsessive-compulsive disorder and addictions. *European Neuropsychopharmacology*, 26(5), 856-868. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.003>

Fineberg, N. A., Chamberlain, S. R., Goudriaan, A. E., Stein, D. J., Vanderschuren, L. J. M. J., Gillan, C. M., ... Potenza, M. N. (2014). New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS spectrums*, 19(1), 69-89. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000801>

Fineberg, N. A., Potenza, M. N., Chamberlain, S. R., Berlin, H. A., Menzies, L., Bechara, A., ... Hollander, E. (2010). Probing Compulsive and Impulsive Behaviors, from Animal Models to Endophenotypes: A Narrative Review. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 591-604. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.185>

First, M. B. (2005). Clinical utility: A prerequisite for the adoption of a dimensional approach in DSM. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 560-564. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.560>

Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Stern, E. R., Angstadt, M., Hanna, G. L., Abelson, J. L., & Taylor, S. F. (2011). Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(9), 938-948.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.011>

Flaudias, V., Brousse, G., de Chazeron, I., Planche, F., Brun, J., & Llorca, P.-M. (2013). Treatment in hospital for alcohol-dependent patients decreases attentional bias. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 773-9. <https://doi.org/10.2147/NDT.S42556>

Flaudias, V., & Llorca, P.-M. (2014). A brief review of three manipulations of the Stroop task focusing on the automaticity of semantic access. *Psychologica Belgica*, 54, 199-221.

Foa, E. B., & Goldstein, A. (1978). Continuous exposure and complete response prevention in the treatment of obsessive-compulsive neurosis. *Behavior Therapy*, 9(5), 821-829. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(78\)80013-6](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(78)80013-6)

Fontenelle, L. F., Oostermeijer, S., Harrison, B. J., Pantelis, C., & Yücel, M. (2011). Obsessive-Compulsive Disorder, Impulse Control Disorders and Drug Addiction:

Common Features and Potential Treatments. *Drugs*, 71(7), 827-840.
<https://doi.org/10.2165/11591790-000000000-00000>

Forster, K. I., & Forster, J. C. (2003). DMDX: A Windows display program with millisecond accuracy. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 35(1), 116-124. <https://doi.org/10.3758/BF03195503>

Fradkin, I., Strauss, A. Y., Pereg, M., & Huppert, J. D. (2018). Rigidly Applied Rules? Revisiting Inflexibility in Obsessive Compulsive Disorder Using Multilevel Meta-Analysis. *Clinical Psychological Science*, 6(4), 481-505.
<https://doi.org/10.1177/2167702618756069>

Franken, I. H. A. (2003). Drug craving and addiction: Integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(4), 563-579. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00081-2](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00081-2)

Franken, I. H. A., Kroon, L. Y., Weirs, R., & Jansen, A. (2000). Selective cognitive processing of drug cues in heroin dependence. *Journal of Psychopharmacology*, 14(4), 395-400. <https://doi.org/10.1177/026988110001400408>

Friedman, A., Lax, E., Dikshtein, Y., Abraham, L., Flaumenhaft, Y., Sudai, E., ... Yadid, G. (2010). Electrical stimulation of the lateral habenula produces enduring inhibitory effect on cocaine seeking behavior. *Neuropharmacology*, 59(6), 452-459.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.06.008>

Friedman, A., Lax, E., Dikshtein, Y., Abraham, L., Flaumenhaft, Y., Sudai, E., ... Yadid, G. (2011). Electrical stimulation of the lateral habenula produces an inhibitory effect on sucrose self-administration. *Neuropharmacology*, 60(2-3), 381-387.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.10.006>

Frings, C., Englert, J., Wentura, D., & Bermeitinger, C. (2010). Decomposing the emotional Stroop effect. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 63(1), 42-49.
<https://doi.org/10.1080/17470210903156594>

Frodl, T. (2017). Recent advances in predicting responses to antidepressant treatment. *F1000Research*, 6. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10300.1>

Gaines, A. D. (1992). From DSM-I to III-R; voices of self, mastery and the other: A cultural constructivist reading of U.S. psychiatric classification. *Social Science & Medicine*, 35(1), 3-24. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(92\)90115-7](https://doi.org/10.1016/0277-9536(92)90115-7)

Gardini, S., Caffarra, P., & Venneri, A. (2009). Decreased drug-cue-induced attentional bias in individuals with treated and untreated drug dependence. *Acta Neuropsychiatrica*, 21(4), 179-185. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2009.00389.x>

- Garland, E. L., Franken, I. H. A., & Howard, M. O. (2012). Cue-Elicited Heart Rate Variability and Attentional Bias Predict Alcohol Relapse Following Treatment. *Psychopharmacology*, 222(1), 17-26. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2618-4>
- Géraud, M. (2007). Emil Kraepelin : un pionnier de la psychiatrie moderne (à l'occasion du cent cinquantième anniversaire de sa naissance). *L'Encéphale*, 33(4), 561-567. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(07\)92053-9](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(07)92053-9)
- Gildenberg, P. L. (2005). Evolution of Neuromodulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 83(2-3), 71-79. <https://doi.org/10.1159/000086865>
- Gillan, C. M., Pappmeyer, M., Morein-Zamir, S., Sahakian, B. J., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & de Wit, S. (2011). Disruption in the balance between goal-directed behavior and habit learning in obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*, 168(7), 718-26. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10071062>
- Gillan, C. M., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., van den Heuvel, O. A., & van Wingen, G. (2016). The role of habit in compulsivity. *European Neuropsychopharmacology*, 26(5), 828-840. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.033>
- Glimcher, P. W. (2011). Understanding dopamine and reinforcement learning: The dopamine reward prediction error hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement_3), 15647-15654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014269108>
- Goddard, A. W., Shekhar, A., Whiteman, A. F., & McDougale, C. J. (2008). Serotonergic mechanisms in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Drug Discovery Today*, 13(7), 325-332. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.009>
- Goldman, D., Oroszi, G., & Ducci, F. (2005). The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 6(7), 521-532. <https://doi.org/10.1038/nrg1635>
- Goldstein, R. Z., Craig, A. D. (Bud), Bechara, A., Garavan, H., Childress, A. R., Paulus, M. P., & Volkow, N. D. (2009). The Neurocircuitry of Impaired Insight in Drug Addiction. *Trends in cognitive sciences*, 13(9), 372-380. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.004>
- Gonçalves-Ferreira, A., do Couto, F. S., Rainha Campos, A., Lucas Neto, L. P., Gonçalves-Ferreira, D., & Teixeira, J. (2016). Deep Brain Stimulation for Refractory Cocaine Dependence. *Biological Psychiatry*, 79(11), e87-e89. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.023>
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., ... Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*, 46(11), 1006-1011. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007>
- Gou, Z., Wang, X., & Wang, W. (2013). Evolution of neurotransmitter gamma-

- aminobutyric acid, glutamate and their receptors. *Zoological Research*, 33(6), 75-81. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1141.2012.E05-06E75>
- Grant, J. E., & Chamberlain, S. R. (2014). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: Cause or consequence? *Addictive Behaviors*, 39(11), 1632-1639. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.04.022>
- Grassi, G., Figuee, M., Stratta, P., Rossi, A., & Pallanti, S. (2016). Response to Cognitive impulsivity and the behavioral addiction model of obsessive-compulsive disorder: Abramovitch and McKay (2016). *Journal of Behavioral Addictions*, 5(3), 398-400. <https://doi.org/10.1556/2006.5.2016.069>
- Grassi, G., Pallanti, S., Righi, L., Figuee, M., Mantione, M., Denys, D., ... Stratta, P. (2015). Think twice: Impulsivity and decision making in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Behavioral Addictions*, 4(4), 263-272. <https://doi.org/10.1556/2006.4.2015.039>
- Graybiel, A. M. (2008). Habits, Rituals, and the Evaluative Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 31(1), 359-387. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112851>
- Grillon, C., & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(9), 1557-1579.
- Grob, N. (1991). Origins of DSM-I: A Study in Appearance and Reality. *Am J Psychiatry*, 11.
- Gruner, P., & Pittenger, C. (2017). Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience*, 345, 243-255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.030>
- Grüsser, S. M., Mörsen, C. P., Wölfling, K., & Flor, H. (2007). The Relationship of Stress, Coping, Effect Expectancies and Craving. *European Addiction Research*, 13(1), 31-38. <https://doi.org/10.1159/000095813>
- Grüsser, S.-M., Heinz, A., Raabe, A., Wessa, M., Podschus, J., & Flor, H. (2002). Stimulus-induced craving and startle potentiation in abstinent alcoholics and controls. *European Psychiatry*, 17(4), 188-193. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(02\)00666-1](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(02)00666-1)
- Gunderson, J. G., Shea, M. T., Skodol, A. E., McGlashan, T. H., Morey, L. C., Stout, R. L., ... Keller, M. B. (2000). The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: Development, Aims, Design, and Sample Characteristics. *Journal of Personality Disorders*, 14(4), 300-315. <https://doi.org/10.1521/pedi.2000.14.4.300>
- Guo, L., Zhou, H., Wang, R., Xu, J., Zhou, W., Zhang, F., ... Jiang, J. (2013). DBS of nucleus accumbens on heroin seeking behaviors in self-administering rats. *Drug and Alcohol*

- Dependence*, 129(1), 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.09.012>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Hamonniere, T., & Varescon, I. (2018). Metacognitive beliefs in addictive behaviours: A systematic review. *Addictive Behaviors*, 85, 51-63. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.05.018>
- Harkness, E. L., Harris, L. M., Jones, M. K., & Vaccaro, L. (2009). No evidence of attentional bias in obsessive compulsive checking on the dot probe paradigm. *Behaviour Research and Therapy*, 47(5), 437-443. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.02.004>
- Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Pujol, J., Ortiz, H., López-Solà, M., Hernández-Ribas, R., ... Cardoner, N. (2009). Altered Corticostriatal Functional Connectivity in Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 66(11), 1189-1200. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.152>
- Hartston, H. J., & Swerdlow, N. R. (1999). Visuospatial priming and stroop performance in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, 13(3), 447-457.
- Hasanpour, H., Asadi, S., Meibodi, R. G., Daraeian, A., Ahmadiani, A., Shams, J., & Navi, K. (2017). A critical appraisal of heterogeneity in Obsessive-Compulsive Disorder using symptom-based clustering analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, 28, 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.03.024>
- Hashimoto, T., Elder, C. M., Okun, M. S., Patrick, S. K., & Vitek, J. L. (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 23(5), 1916-1923.
- Haynes, W. (2014). *When anatomy drives physiology : expanding the actor-critic model of the basal ganglia to new subthalamus connections*. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. Consulté à l'adresse <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01154155>
- Heather, N. (2017). Q: Is Addiction a Brain Disease or a Moral Failing? A: Neither. *Neuroethics*, 10(1), 115-124. <https://doi.org/10.1007/s12152-016-9289-0>
- Heather, N., Best, D., Kawalek, A., Field, M., Lewis, M., Rotgers, F., ... Heim, D. (2017). Challenging the brain disease model of addiction: European launch of the addiction theory network. *Addiction Research and Theory*, 0(0), 1-7. <https://doi.org/10.1080/16066359.2017.1399659>
- Helzer, J. E., Brink, W. V. D., & Guth, S. E. (2006). Should there be both categorical and dimensional criteria for the substance use disorders in DSM-V? *Addiction*, 101(s1), 17-22. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01587.x>

- Helzer, J. E., Bucholz, K. K., & Gossop, M. (2007). A dimensional option for the diagnosis of substance dependence in DSM-V. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *16*(S1), S24-S33. <https://doi.org/10.1002/mpr.210>
- Henden, E., Melberg, H. O., & Røgeberg, O. J. (2013). Addiction: Choice or compulsion? *Frontiers in Psychiatry*, *4*, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00077>
- Henderson, M. B., Green, A. I., Bradford, P. S., Chau, D. T., Roberts, D. W., & Leiter, J. C. (2010). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurgical focus*, *29*(2), E12. <https://doi.org/10.3171/2010.4.FOCUS10105>
- Hengartner, M. P., & Lehmann, S. N. (2017). Why Psychiatric Research Must Abandon Traditional Diagnostic Classification and Adopt a Fully Dimensional Scope: Two Solutions to a Persistent Problem. *Frontiers in Psychiatry*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00101>
- Herd, S. A., Banich, M. T., & O'Reilly, R. C. (2006). Neural Mechanisms of Cognitive Control: An Integrative Model of Stroop Task Performance and fMRI Data. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(1), 22-32. <https://doi.org/10.1162/089892906775250012>
- Herrero, M.-T., Barcia, C., & Navarro, J. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, *18*(8), 386-404. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0604-1>
- Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. (2015). Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *115*(1), 19-38. <https://doi.org/10.1152/jn.00281.2015>
- Hester, R., Dixon, V., & Garavan, H. (2006). A consistent attentional bias for drug-related material in active cocaine users across word and picture versions of the emotional Stroop task. *Drug and Alcohol Dependence*, *81*(3), 251-257. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.07.002>
- Hester, R., & Luijten, M. (2014). Neural correlates of attentional bias in addiction. *CNS Spectrums*, *19*(03), 231-238. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000473>
- Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., & Nakanishi, S. (2010). Distinct Roles of Synaptic Transmission in Direct and Indirect Striatal Pathways to Reward and Aversive Behavior. *Neuron*, *66*(6), 896-907. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.011>
- Hiroi, N., & Agatsuma, S. (2005). Genetic susceptibility to substance dependence. *Molecular Psychiatry*, *10*(4), 336-344. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001622>
- Hollander, E. (2005). Obsessive-compulsive disorder and spectrum across the life span. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *9*(2), 79-86.

<https://doi.org/10.1080/13651500510018347>

Hollander, E., Kim, S., Khanna, S., & Pallanti, S. (2007). Obsessive-Compulsive Disorder and Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: Diagnostic and Dimensional Issues. *CNS Spectrums*, 12(S3), 5-13. <https://doi.org/10.1017/S1092852900002467>

Hollander, E., & Wong, C. M. (1995). Obsessive-compulsive spectrum disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56(Suppl 4), 3-6.

Houts, A. C. (2000). Fifty years of psychiatric nomenclature: Reflections on the 1943 War Department Technical Bulletin, Medical 203. *Journal of Clinical Psychology*, 56(7), 935-967. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(200007\)56:7<935::AID-JCLP11>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-4679(200007)56:7<935::AID-JCLP11>3.0.CO;2-8)

Hunt, W. A., Barnett, L. W., & Branch, L. G. (1979). Relapse Rates in Addiction Programs. *Journal of clinical psychology*, 27(4), 455-456.

Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural Mechanisms of Addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29(1), 565-598. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009>

Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., ... Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748-751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>

Isbell, H. (1955). Craving for alcohol. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 16(1), 38-42.

Izquierdo, A., & Jentsch, J. D. (2012). Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology*, 219(2), 607-620. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2579-7>

Jacobs, M. (1967). The treatment of obsessive-compulsive neuroses by behaviour therapy. *South African Medical Journal*, 41(13), 328-332.

Jansen, P. A., & Watter, S. (2008). SayWhen: An automated method for high-accuracy speech onset detection. *Behavior Research Methods*, 40(3), 744-751. <https://doi.org/10.3758/BRM.40.3.744>

Jastrow, J. (1890). The Time-relations of Mental Phenomena. *Science*, 16(394), 99-101.

Jech, R., Urgosik, D., Tintera, J., Nebuzelsky, A., Krasensky, J., Liscak, R., ... Ruzicka, E. (2001). Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: A pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 16(6), 1126-1132. <https://doi.org/10.1002/mds.1217>

- Jia, F., Wagle Shukla, F., Hu, W., Almeida, L., Okun, M. S., & Li, L. (2017). A novel paradigm of variable frequency deep brain stimulation to improve freezing of gait in Parkinson's disease [abstract]. *Movement Disorders*, 32(suppl. 2). Consulté à l'adresse <http://www.mdsabstracts.org/abstract/a-novel-paradigm-of-variable-frequency-deep-brain-stimulation-to-improve-freezing-of-gait-in-parkinsons-disease/>
- Kalia, S. K., Hamani, C., Rezai, A., & Lozano, A. M. (2015). Deep Brain Stimulation for Chronic Pain. In K. J. Burchiel (Éd.), *Surgical Management of Pain* (2nd éd., p. 380-390). Thieme.
- Kalinowski, L. B. (1986). History of Convulsive Therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 462, 1-4. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1986.tb51233.x>
- Kampman, M., Keijsers, G. P. J., Verbraak, M. J. P. M., Näring, G., & Hoogduin, C. A. L. (2002). The emotional Stroop: a comparison of panic disorder patients, obsessive-compulsive patients, and normal controls, in two experiments. *Journal of Anxiety Disorders*, 16(4), 425-441. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(02\)00127-5](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(02)00127-5)
- Kapur, S., Phillips, A. G., & Insel, T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1174-1179. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.105>
- Kashyap, H., Fontenelle, L. F., Miguel, E. C., Ferrão, Y. A., Torres, A. R., Shavitt, R. G., ... Yücel, M. (2012). 'Impulsive compulsivity' in obsessive-compulsive disorder: A phenotypic marker of patients with poor clinical outcome. *Journal of Psychiatric Research*, 46(9), 1146-1152. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.022>
- Kelley, A. E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(8), 765-776. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.11.015>
- Kendell, R. E., Cooper, J. E., Gourlay, A. J., Copeland, J. R. M., Sharpe, L., & Gurland, B. J. (1971). Diagnostic Criteria of American and British Psychiatrists. *Archives of General Psychiatry*, 25(2), 123-130. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750140027006>
- Kendler, K. S. (2009). An historical framework for psychiatric nosology. *Psychological medicine*, 39(12), 1935-1941. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005753>
- Kerns, J. G. (2006). Anterior cingulate and prefrontal cortex activity in an fMRI study of trial-to-trial adjustments on the Simon task. *NeuroImage*, 33(1), 399-405. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.012>
- Knapp, C. M., Tozier, L., Pak, A., Ciraulo, D. A., & Kornetsky, C. (2009). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 92(3), 474-479.

<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.01.017>

Koo, M.-S., Kim, E.-J., Roh, D., & Kim, C.-H. (2010). Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *10*(2), 275-290. <https://doi.org/10.1586/ern.09.148>

Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the Brain Antireward System. *Annual Review of Psychology*, *59*(1), 29-53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>

Kornell, N. (2009). Metacognition in Humans and Animals. *Current Directions in Psychological Science*, *18*(1), 11-15. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01597.x>

Kosinski, R. J. (2008). A literature review on reaction time. *Clemson University*, *10*. Consulté à l'adresse https://homepage.univie.ac.at/andreas.franz.reichelt/intro2cogsci2/data/literature_review_reaction_time.pdf

Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., Achenbach, T. M., Althoff, R. R., Bagby, R. M., ... Zimmerman, M. (2017). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *Journal of Abnormal Psychology*, *126*(4), 454-477. <https://doi.org/10.1037/abn0000258>

Krack, P., Hariz, M. I., Baunez, C., Guridi, J., & Obeso, J. A. (2010). Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends in Neurosciences*, *33*(10), 474-484. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.07.002>

Kravitz, A. V., Tye, L. D., & Kreitzer, A. C. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature neuroscience*, *15*(6), 816-818. <https://doi.org/10.1038/nn.3100>

Kuhn, J., Gründler, T. O. J., Bauer, R., Huff, W., Fischer, A. G., Lenartz, D., ... Sturm, V. (2011). Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addiction Biology*, *16*(4), 620-623. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00337.x>

Kuhn, J., Möller, M., Treppmann, J. F., Bartsch, C., Lenartz, D., Gruendler, T. O. J., ... Sturm, V. (2014). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and its usefulness in severe opioid addiction. *Molecular Psychiatry*, *19*(2), 145-146. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.196>

Kühn, S., & Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs – a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *European Journal of Neuroscience*, *33*(7), 1318-1326. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07590.x>

Kyrios, M., & Iob, M. A. (1998). Automatic and Strategic Processing in Obsessive-

Compulsive Disorder: Attentional Bias, Cognitive Avoidance or More Complex Phenomena? *Journal of Anxiety Disorders*, 12(4), 271-292. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(98\)00015-2](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(98)00015-2)

Ladouceur, R., Freeston, M. H., Rheaume, J., Dugas, M. J., Gagnon, F., Thibodeau, N., & Fournier, S. (2000). Strategies used with intrusive thoughts: A comparison of OCD patients with anxious and community controls. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), 179-187. <https://doi.org/10.1037//0021-843X.109.2.179>

Lamb, S. D. (2014). *Pathologist of the mind: Adolf Meyer and the origins of American psychiatry*. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.

Lamothe, H., Baleyte, J.-M., Smith, P., Pelissolo, A., Mallet, L., Lamothe, H., ... Mallet, L. (2018). Individualized Immunological Data for Precise Classification of OCD Patients. *Brain Sciences*, 8(8), 149. <https://doi.org/10.3390/brainsci8080149>

Lavy, E., Van Oppen, P., & Van Den Hout, M. (1994). Selective processing of emotional information in obsessive compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 32(2), 243-246. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)90118-X](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)90118-X)

Leshner, A. I. (1997). Addiction Is a Brain Disease, and It Matters. *Science*, 278(5335), 45-47. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.45>

Levy, D., Shabat-Simon, M., Shalev, U., Barnea-Ygael, N., Cooper, A., & Zangen, A. (2007). Repeated Electrical Stimulation of Reward-Related Brain Regions Affects Cocaine But Not « Natural » Reinforcement. *Journal of Neuroscience*, 27(51), 14179-14189. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4477-07.2007>

Ligges, U., Krey, S., Mersmann, O., & Schnackenberg, S. (2018). *tuneR: Analysis of Music and Speech*. Consulté à l'adresse <https://CRAN.R-project.org/package=tuneR>

Liu, X., Qian, M., Zhou, X., & Wang, A. (2006). Repeating the stimulus exposure to investigate what happens after initial selective attention to threatening pictures. *Personality and Individual Differences*, 40(5), 1007-1016. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.10.006>

Lochner, C., & Stein, D. J. (2003). Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A literature review. *Harvard Review of Psychiatry*, 11(3), 113-132. <https://doi.org/10.1080/10673220390217926>

Lopez-Quintero, C., Pérez de los Cobos, J., Hasin, D. S., Okuda, M., Wang, S., Grant, B. F., & Blanco, C. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*, 115(1-2), 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.11.004>.Probability

- Lovett, M. C. (2002). Modeling selective attention: Not just another model of Stroop (NJAMOS). *Cognitive Systems Research*, 3(1-4), 67-76. [https://doi.org/10.1016/S1389-0417\(01\)00045-6](https://doi.org/10.1016/S1389-0417(01)00045-6)
- Lubman, D. I., Peters, L. A., Mogg, K., Bradley, B. P., & Deakin, J. F. W. (2000). Attentional bias for drug cues in opiate dependence. *Psychological Medicine*, 30(1), 169-175.
- Luce, R. D., & Luce, V. S. T. P. of P. R. D. (1986). *Response Times: Their Role in Inferring Elementary Mental Organization*. OUP USA.
- Luigjes, J., van den Brink, W., Feenstra, M., van den Munckhof, P., Schuurman, P. R., Schippers, R., ... Denys, D. (2012). Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 572-583. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.114>
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, 109(2), 163-203.
- Mallet, L., Mesnage, V., Houeto, J.-L., Pelissolo, A., Yelnik, J., Behar, C., ... Agid, Y. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *The Lancet*, 360(9342), 1302-1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11339-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11339-0)
- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., ... Pelissolo, A. (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *The New England journal of medicine*, 359(20), 2121-2134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514>
- Marcks, B. A., & Woods, D. W. (2007). Role of thought-related beliefs and coping strategies in the escalation of intrusive thoughts: An analog to obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 45(11), 2640-2651. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.06.012>
- Mardones, M. J. (1955). « Craving » for alcohol. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 16(1), 51-53.
- Marissen, M. A. E., Franken, I. H. A., Waters, A. J., Blanken, P., Brink, W. V. D., & Hendriks, V. M. (2006). Attentional bias predicts heroin relapse following treatment. *Addiction*, 101(9), 1306-1312.
- Markon, K. E., Krueger, R. F., & Watson, D. (2005). Delineating the Structure of Normal and Abnormal Personality: An Integrative Hierarchical Approach. *Journal of personality and social psychology*, 88(1), 139-157. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.88.1.139>
- Marlatt, G. A. (1978). Craving for Alcohol, Loss of Control, and Relapse: A Cognitive-Behavioral Analysis. In P. E. Nathan, G. A. Marlatt, & T. Løberg (Éd.), *Alcoholism: New Directions in Behavioral Research and Treatment* (p. 271-314). Boston, MA: Springer US.

https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2874-2_11

Martin, C. S., Fillmore, M. T., Chung, T., Easdon, C. M., & Miczek, K. A. (2006). Multidisciplinary Perspectives on Impaired Control over Substance Use. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *30*(2), 265-271. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00035.x>

Martinez, D., Carpenter, K. M., Liu, F., Slifstein, M., Broft, A., Friedman, A. C., ... Nunes, E. (2011). Imaging Dopamine Transmission in Cocaine Dependence: Link Between Neurochemistry and Response to Treatment. *American Journal of Psychiatry*, *168*(6), 634-641. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050748>

Massoni, S., Gajdos, T., & Vergnaud, J.-C. (2014). Confidence measurement in the light of signal detection theory. *Frontiers in Psychology*, *5*(December), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01455>

Mataix-Cols, D., do Rosario-Campos, M. C., & Leckman, J. F. (2005). A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *162*(2), 228-238. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.228>

Matsunaga, H., Kiriike, N., Matsui, T., Oya, K., Iwasaki, Y., Koshimune, K., ... Stein, D. J. (2002). Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Comprehensive Psychiatry*, *43*(2), 150-157. <https://doi.org/10.1053/comp.2002.30798>

Mayer, A. R., Wilcox, C. E., Dodd, A. B., Klimaj, S. D., Dekonenko, C. J., Claus, E. D., & Bogenschutz, M. (2016). The efficacy of attention bias modification therapy in cocaine use disorders. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *42*(4), 459-468. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1151523>

Mayes, R., & Horwitz, A. V. (2005). DSM-III and the revolution in the classification of mental illness. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, *41*(3), 249-267. <https://doi.org/10.1002/jhbs.20103>

McCracken, C. B., & Grace, A. a. (2013). Persistent cocaine-induced reversal learning deficits are associated with altered limbic cortico-striatal local field potential synchronization. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *33*(44), 17469-82. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1440-13.2013>

McElroy, S. L., Phillips, K. A., & Keck, P. E. (1994). Obsessive compulsive spectrum disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *55 Suppl*, 33-51; discussion 52-53.

McHugh, M. J., Demers, C. H., Braud, J., Briggs, R., Adinoff, B., & Stein, E. A. (2013). Striatal-insula circuits in cocaine addiction: implications for impulsivity and relapse risk. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *39*(6), 424-432. <https://doi.org/10.3109/00952990.2013.847446>

- McHugh, R. K., Murray, H. W., Hearon, B. A., Calkins, A. W., & Otto, M. W. (2010). Attentional Bias and Craving in Smokers: The Impact of a Single Attentional Training Session. *Nicotine & Tobacco Research, 12*(12), 1261-1264. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntq171>
- McKenna, F. P., & Sharma, D. (2004). Reversing the Emotional Stroop Effect Reveals That It Is Not What It Seems: The Role of Fast and Slow Components. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 30*(2), 382-392. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.30.2.382>
- McNally, R. J., Riemann, B. C., & Kim, E. (1990). Selective processing of threat cues in panic disorder. *Behaviour Research and Therapy, 28*(5), 407-412. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(90\)90160-K](https://doi.org/10.1016/0005-7967(90)90160-K)
- McNeil, D. W., Tucker, P., Miranda, R. J., Lewin, M. R., & Nordgren, J. C. (1999). Response to Depression and Anxiety Stroop Stimuli in Posttraumatic Stress Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, and Major Depressive Disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 187*(8), 512.
- Meldrum, B. S. (2000). Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *The Journal of Nutrition, 130*(4), 1007S-1015S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1007S>
- Mello, N. K. (1972). Behavioral Studies of Alcoholism. In B. Kissin & H. Begleiter (Éd.), *The Biology of Alcoholism: Volume 2: Physiology and Behavior* (p. 219-291). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0895-9_9
- Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2012). Obsessive Compulsive Disorder: Beyond Segregated Cortico-striatal Pathways. *Trends in cognitive sciences, 16*(1), 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.003>
- Minard, M. (2013). *Le DSM-roi*. Eres.
- Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S., & Vitek, J. L. (2013). History, Applications, and Mechanisms of Deep Brain Stimulation. *JAMA Neurology, 70*(2), 163-171. <https://doi.org/10.1001/2013.jamaneurol.45>
- Modell, J. G., Glaser, F. B., Cyr, L., & Mountz, J. M. (1992). Obsessive and Compulsive Characteristics of Craving for Alcohol in Alcohol Abuse and Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 16*(2), 272-274. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1992.tb01375.x>
- Moeller, S. J., Fleming, S. M., Gan, G., Zilverstand, A., Malaker, P., d'Oleire Uquillas, F., ... Goldstein, R. Z. (2016). Metacognitive impairment in active cocaine use disorder is associated with individual differences in brain structure. *European*

Neuropsychopharmacology. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.02.009>

Mogoşe, C., David, D., & Koster, E. H. W. (2014). Clinical Efficacy of Attentional Bias Modification Procedures: An Updated Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychology, 70*(12), 1133-1157. <https://doi.org/10.1002/jclp.22081>

Morales, M., & Margolis, E. B. (2017). Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience, 18*(2), 73-85. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.165>

Morein-Zamir, S., Pappmeyer, M., Durieux, A., Fineberg, N. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2013). Investigation of Attentional Bias in Obsessive Compulsive Disorder with and without Depression in Visual Search. *PLoS ONE, 8*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080118>

Moreira, P. S., Marques, P., Soriano-Mas, C., Magalhães, R., Sousa, N., Soares, J. M., & Morgado, P. (2017). The neural correlates of obsessive-compulsive disorder: a multimodal perspective. *Translational Psychiatry, 7*(8), e1224. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.189>

Moreno-López, L., Perales, J. C., Van Son, D., Albein-Urios, N., Soriano-Mas, C., Martinez-Gonzalez, J. M., ... Verdejo-García, A. (2014). Cocaine use severity and cerebellar gray matter are associated with reversal learning deficits in cocaine-dependent individuals. *Addiction Biology, 20*(3), 546–556. <https://doi.org/10.1111/adb.12143>

Moritz, S., Jacobsen, D., Kloss, M., Fricke, S., Rufer, M., & Hand, I. (2004). Examination of emotional Stroop interference in obsessive–compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy, 42*(6), 671-682. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(03\)00190-6](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00190-6)

Moritz, S., Peters, M. J. V., Larøi, F., & Lincoln, T. M. (2010). Metacognitive beliefs in obsessive-compulsive patients: a comparison with healthy and schizophrenia participants. *Cognitive neuropsychiatry, 15*(6), 531–548. <https://doi.org/10.1080/13546801003783508>

Moritz, S., Von Mühlénen, A., Randjbar, S., Fricke, S., & Jelinek, L. (2009). Evidence for an attentional bias for washing- and checking-relevant stimuli in obsessive–compulsive disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society, 15*(03), 365. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090511>

Mowrer, O. H. (1960). *Learning theory and behavior*. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc. <https://doi.org/10.1037/10802-000>

Muller, J., & Roberts, J. E. (2005). Memory and attention in Obsessive–Compulsive Disorder: a review. *Journal of Anxiety Disorders, 19*(1), 1-28. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2003.12.001>

- Müller, U., Sturm, V., Voges, J., Heinze, H.-J., Galazky, I., Büntjen, L., ... Bogerts, B. (2016). Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation for Alcohol Addiction – Safety and Clinical Long-term Results of a Pilot Trial. *Pharmacopsychiatry*, 49(04), 170-173. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104507>
- Munafò, M., Mogg, K., Roberts, S., Bradley, B. P., & Murphy, M. (2003). Selective processing of smoking-related cues in current smokers, ex-smokers and never-smokers on the modified Stroop task. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 17(3), 310-316. <https://doi.org/10.1177/02698811030173013>
- Muthén, B. (2006). Should substance use disorders be considered as categorical or dimensional? *Addiction*, 101(Suppl. 1), 6-16.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nelson, A. B., & Kreitzer, A. C. (2014). Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1), 117-135. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-013916>
- New, B., Pallier, C., Brysbaert, M., & Ferrand, L. (2004). Lexique 2: A new French lexical database. *Behavior Research Methods, ...*, 36(3), 516-524.
- O'Brien, C. P. (1975). Experimental Analysis of Conditioning Factors in Human Narcotic Addiction. *Pharmacological Reviews*, 27(4), 533-543.
- Oldham, J. M. (1996). *Impulsivity and Compulsivity*. American Psychiatric Pub.
- Orfei, M. D., Robinson, R. G., Bria, P., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2008). Unawareness of Illness in Neuropsychiatric Disorders: Phenomenological Certainty versus Etiopathogenic Vagueness. *The Neuroscientist*, 14(2), 203-222. <https://doi.org/10.1177/1073858407309995>
- Orleans, C. T., Rimer, B. K., Cristinzio, S., Keintz, M. K., & Fleisher, L. (1991). A national survey of older smokers: treatment needs of a growing population. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 10(5), 343-351.
- Paliwal, P., Hyman, S. M., & Sinha, R. (2008). Craving predicts time to cocaine relapse: Further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence*, 93(3), 252-259. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.10.002>
- Park, K., Volkow, N. D., Pan, Y., & Du, C. (2013). Chronic Cocaine Dampens Dopamine

- Signaling during Cocaine Intoxication and Unbalances D1 over D2 Receptor Signaling. *Journal of Neuroscience*, 33(40), 15827-15836. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1935-13.2013>
- Pascoli, V., Terrier, J., Lu, C., & Lu, C. (2015). Sufficiency of Mesolimbic Dopamine Neuron Stimulation for the Progression to Addiction Article Sufficiency of Mesolimbic Dopamine Neuron Stimulation for the Progression to Addiction. *Neuron*, 88, 1054-1066. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.10.017>
- Patzelt, E. H., Kurth-Nelson, Z., Lim, K. O., & Macdonald, A. W. (2014). Excessive state switching underlies reversal learning deficits in cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.09.029>
- Pauls, D. L., Abramovitch, A., Rauch, S. L., & Geller, D. A. (2014). Obsessive–compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(6), 410-424. <https://doi.org/10.1038/nrn3746>
- Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depression and Anxiety*, 27(12), 1135-1142. <https://doi.org/10.1002/da.20755>
- Pelchat, M. L. (2002). Of human bondage: Food craving, obsession, compulsion, and addiction. *Physiology & Behavior*, 76(3), 347-352. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00757-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00757-6)
- Pelloux, Y., & Baunez, C. (2013). Deep brain stimulation for addiction: why the subthalamic nucleus should be favored. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 713-720. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.02.016>
- Pelloux, Y., & Baunez, C. (2015). La chirurgie au secours des addictions. *médecine/sciences*, 31(6-7), 674-679. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153106022>
- Pelloux, Y., Everitt, B. J., & Dickinson, A. (2007). Compulsive drug seeking by rats under punishment: effects of drug taking history. *Psychopharmacology*, 194(1), 127-137. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0805-0>
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042–1045. <https://doi.org/10.1038/nature05051>. Dopamine-dependent
- Phaf, R. H., & Kan, K.-J. (2007). The Automaticity Of Emotional Stroop: A Meta-Analysis. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 38(2), 184–199.
- Pickens, C. L., Airavaara, M., Theberge, F., Fanous, S., Hope, B. T., & Shaham, Y. (2011). Neurobiology of the incubation of drug craving. *Trends in Neurosciences*, 34(8), 411-420. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.001>

- Plant, R. J. (2005). William Menninger and American psychoanalysis, 1946–48. *History of Psychiatry*, 16(2), 181-202. <https://doi.org/10.1177/0957154X05046166>
- Pollak, P., Benabid, A. L., Gross, C., Gao, D. M., Laurent, A., Benazzouz, A., ... Perret, J. (1993). [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Revue neurologique*, 149(3), 175-176.
- Pomara, C., Cassano, T., D'Errico, S., Bello, S., Romano, A. D., Riezzo, I., & Serviddio, G. (2012). Data Available on the Extent of Cocaine Use and Dependence: Biochemistry, Pharmacologic Effects and Global Burden of Disease of Cocaine Abusers. *Current Medicinal Chemistry*, 19(33), 5647-5657. <https://doi.org/10.2174/092986712803988811>
- Poser, E. G. (1970). Toward a theory of "behavioral prophylaxis". *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 1(1), 39-43. [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(70\)90019-4](https://doi.org/10.1016/0005-7916(70)90019-4)
- Potenza, M. N., Koran, L. M., & Pallanti, S. (2009). The relationship between impulse control disorders and obsessive-compulsive disorder: a current understanding and future research directions. *Psychiatry research*, 170(1), 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.036>
- Powell, J., Tait, S., & Lessiter, J. (2002). Cigarette smoking and attention to signals of reward and threat in the Stroop paradigm. *Addiction*, 97(9), 1163-1170. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00117.x>
- Preston, K. L., Vahabzadeh, M., Schmittner, J., Lin, J. L., Gorelick, D. A., & Epstein, D. H. (2009). Cocaine craving and use during daily life. *Psychopharmacology*, 207(2), 291-301. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1655-8>
- Protopapas, A. (2007). Check Vocal: A program to facilitate checking the accuracy and response time of vocal responses from DMDX. *Behavior Research Methods*, 39(4), 859-862. <https://doi.org/10.3758/BF03192979>
- Rachman, S., & de Silva, P. (1978). Abnormal and normal obsessions. *Behaviour Research and Therapy*, 16(4), 233-248. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(78\)90022-0](https://doi.org/10.1016/0005-7967(78)90022-0)
- Rachman, S., Thordarson, D. S., Shafran, R., & Woody, S. R. (1995). Perceived responsibility: Structure and significance. *Behaviour Research and Therapy*, 33(7), 779-784. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(95\)00016-Q](https://doi.org/10.1016/0005-7967(95)00016-Q)
- Rao, N. P., Arasappa, R., Reddy, N. N., Venkatasubramanian, G., & Reddy, Y. C. J. (2010). Emotional interference in obsessive-compulsive disorder: A neuropsychological study using optimized emotional Stroop test. *Psychiatry Research*, 180(2-3), 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.10.017>

- Rassin, E., & Muris, P. (2007). Abnormal and normal obsessions: A reconsideration. *Behaviour Research and Therapy*, 45(5), 1065-1070. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.05.005>
- Ravi Kishore, V., Samar, R., Janardhan Reddy, Y. C., Chandrasekhar, C. R., & Thennarasu, K. (2004). Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 19(4), 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.12.005>
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M. a, van Balkom, A. J. L. M., Cath, D. C., van Oppen, P., Uylings, H. B. M., & Veltman, D. J. (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, 63(11), 1225-36. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1225>
- Rhéaume, J., Freeston, M. H., Dugas, M. J., Letarte, H., & Ladouceur, R. (1995). Perfectionism, responsibility and Obsessive-Compulsive symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, 33(7), 785-794. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(95\)00017-R](https://doi.org/10.1016/0005-7967(95)00017-R)
- Richard, A. (2015). *Implication du striatum et du pallidum ventral dans le traitement de l'information aversive: approche électrophysiologique et pharmacologique chez le primate non-humain*. Université Claude Bernard - Lyon I. Consulté à l'adresse <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01315170>
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P. M., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: The role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*, 56(2), 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.016>
- Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S., & Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.009>
- Robinson, S. M., & Adinoff, B. (2016). The Classification of Substance Use Disorders: Historical, Contextual, and Conceptual Considerations. *Behavioral Sciences*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/bs6030018>
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247-291. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-P](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-P)
- Rosário, M. C. do, Batistutto, M., & Ferrao, Y. (2017). Symptom Heterogeneity in OCD: A Dimensional Approach. In C. Pittenger (Éd.), *Obsessive-compulsive Disorder: Phenomenology, Pathophysiology, and Treatment* (p. 75-92). Oxford University Press.

Consulté à l'adresse
<http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780190228163.001.0001/med-9780190228163-chapter-8>

Rosenhan, D. L. (1973). On Being Sane in Insane Places. *Science*, 179(4070), 250-258. <https://doi.org/10.1126/science.179.4070.250>

Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., Bioulac, B., Allard, M., ... Aouizerate, B. (2009). Meta-Analysis of Brain Volume Changes in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, 65(1), 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.019>

Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompouille, D., Cador, M., & Baunez, C. (2010). Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(3), 1196-1200. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908189107>

Rouault, M., Seow, T., Gillan, C. M., & Fleming, S. M. (2018). Psychiatric Symptom Dimensions Are Associated With Dissociable Shifts in Metacognition but Not Task Performance. *Biological Psychiatry*, 84(6), 443-451. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.12.017>

Rouel, M., & Smith, E. (2018). Attentional Bias and Its Modification in Contamination OCD Symptomatology. *Cognitive Therapy and Research*, 42(5), 686-698. <https://doi.org/10.1007/s10608-018-9927-4>

Rouillon, F. (1999). Anxiety with depression: a treatment need. *European Neuropsychopharmacology*, 9, S87-S92. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(99\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(99)00027-9)

Roux, F., Armstrong, B. C., & Carreiras, M. (2017). Chronset: An automated tool for detecting speech onset. *Behavior Research Methods*, 49(5), 1864-1881. <https://doi.org/10.3758/s13428-016-0830-1>

Rowell, M., & Francis, S. E. (2015). OCD Subtypes: Which, If Any, Are Valid? *Clinical Psychology: Science and Practice*, 22(4), 414-435. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12130>

Rubinstein, A. (2007). Instinctive and Cognitive Reasoning: A Study of Response Times*. *The Economic Journal*, 117(523), 1243-1259. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0297.2007.02081.x>

Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 53-63. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>

Rush Jr, A. J., First, M. B., & Blacker, D. (2009). *Handbook of Psychiatric Measures*. American Psychiatric Publishing.

- Russo, S. J., Dietz, D. M., Dumitriu, D., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2010). The Addicted Synapse: Mechanisms of Synaptic and Structural Plasticity in Nucleus Accumbens. *Trends in neurosciences*, 33(6), 267-276. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.02.002>
- Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The Brain Reward Circuitry in Mood Disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(9). <https://doi.org/10.1038/nrn3381>
- Sah, P., Faber, E. S. L., Lopez De Armentia, M., & Power, J. (2003). The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology. *Physiological Reviews*, 83(3), 803-834. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003>
- Salkovskis, P. M. (1985). Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 23(5), 571-583.
- Salkovskis, P. M. (1999). Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 24.
- Salkovskis, P. M., & Harrison, J. (1984). Abnormal and normal obsessions—A replication. *Behaviour Research and Therapy*, 22(5), 549-552. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(84\)90057-3](https://doi.org/10.1016/0005-7967(84)90057-3)
- Sareen, H., Dhyani, M., & Trivedi, J. K. (2008). Obsessive Compulsive Spectrum Disorders — A Critical Appraisal, 11, 7.
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). FUNCTIONAL NEUROIMAGING AND THE NEUROANATOMY OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. *Psychiatric Clinics of North America*, 23(3), 563-586. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70181-7](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70181-7)
- Sayette, M. A. (1993). An appraisal-disruption model of alcohol's effects on stress responses in social drinkers. *Psychological Bulletin*, 114(3), 459-476. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.114.3.459>
- Sayette, Michael A. (2016). The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. *Annual Review of Clinical Psychology*, 12(1), 407-433. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093351>
- Sayette, Michael A., & Creswell, K. G. (2016). Self-Regulatory Failure and Addiction. In *Handbook of Self-Regulation: Research, Theory, and Applications* (Third Edition, p. 571-590). New York: The Guilford Press.
- Schippers, M. C., Gaastra, M., Mesman, T., Schettters, D., van Mourik, Y., Denys, D., ... De Vries, T. J. (2017). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens core but not shell reduces motivational components of heroin taking and seeking in rats. *Brain and Neuroscience Advances*, 1, 2398212817711083. <https://doi.org/10.1177/2398212817711083>

- Schoenmakers, T. M., de Bruin, M., Lux, I. F. M., Goertz, A. G., Van Kerkhof, D. H. A. T., & Wiers, R. W. (2010). Clinical effectiveness of attentional bias modification training in abstinent alcoholic patients. *Drug and Alcohol Dependence*, *109*(1-3), 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.022>
- Schoenmakers, T., Wiers, R. W., Jones, B. T., Bruce, G., & Jansen, A. T. M. (2007). Attentional re-training decreases attentional bias in heavy drinkers without generalization. *Addiction*, *102*(3), 399-405. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01718.x>
- Schultz, W. (2007). Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses. *Annual Review of Neuroscience*, *30*(1), 259-288. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722>
- Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *The Journal of Neuroscience*, *13*(3), 900-913. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-03-00900.1993>
- Schwalb, J. M., & Hamani, C. (2008). The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*, *5*(1), 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.11.003>
- Schwalb, J. M., & Lozano, A. M. (2004). Surgical Management of Tremor. *Neurosurgery Quarterly*, *14*(1), 60-68. <https://doi.org/10.1097/00013414-200403000-00010>
- Sesack, S. R., & Grace, A. A. (2010). Cortico-Basal Ganglia Reward Network: Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 27-47. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.93>
- Setlow, B., Mendez, I. A., Mitchell, M. R., & Simon, N. W. (2009). Effects of chronic administration of drugs of abuse on impulsive choice (delay discounting) in animal models. *Behavioural pharmacology*, *20*(5-6), 380-389. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3283305eb4>
- Shafran, R., & Rachman, S. (2004). Thought-action fusion: a review. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *35*(2), 87-107. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2004.04.002>
- Shorter, E. (2013). The History of DSM. In J. Paris & J. Phillips (Éd.), *Making the DSM-5: Concepts and Controversies* (p. 3-19). New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6504-1_1
- Shorter, E. (2015). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Clinical Research*, *17*(1), 9.
- Sironi, V. A. (2011). Origin and Evolution of Deep Brain Stimulation. *Frontiers in*

Integrative Neuroscience, 5. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00042>

Sizino da Victoria, M., Nascimento, A. L., & Fontenelle, L. F. (2012). Symptom-specific attentional bias to threatening stimuli in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 53(6), 783-788. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.12.005>

Snyder, H. R., Kaiser, R. H., Warren, S. L., & Heller, W. (2015). Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis. *Clinical psychological science: a journal of the Association for Psychological Science*, 3(2), 301-330. <https://doi.org/10.1177/2167702614534210>

Spitzer, R., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research Diagnostic Criteria - Rationale and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, 35(6), 773-782.

Spronk, D. B., Van Der Schaaf, M. E., Cools, R., De Bruijn, E. R. A., Franke, B., Van Wel, J. H. P., ... Verkes, R. J. (2016). Acute effects of cocaine and cannabis on reversal learning as a function of COMT and DRD2 genotype. *Psychopharmacology*, 233(2), 199-211. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4141-5>

Spronk, D. B., van Wel, J. H. P., Ramaekers, J. G., & Verkes, R. J. (2013). Characterizing the cognitive effects of cocaine: A comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1838-1859. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.003>

Squire, L. R., & Dede, A. J. O. (2015). Conscious and Unconscious Memory Systems. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(3), a021667. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667>

Stalnaker, T. A., Takahashi, Y., Roesch, M. R., & Schoenbaum, G. (2009). Neural substrates of cognitive inflexibility after chronic cocaine exposure. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.019>

Stein, D. J. (2000). Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 47(4), 296-304. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00271-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00271-1)

Stevens, L., Verdejo-García, A., Goudriaan, A. E., Roeyers, H., Dom, G., & Vanderplasschen, W. (2014). Impulsivity as a vulnerability factor for poor addiction treatment outcomes: A review of neurocognitive findings among individuals with substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 47(1), 58-72. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.01.008>

Stewart, S. E. (2016). Obsessive-Compulsive Disorder. In J. A. Camprodon, S. L. Rauch, B. D. Greenberg, & D. D. Dougherty (Éd.), *Psychiatric Neurotherapeutics* (p. 23-50). New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-495-7_2

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of*

Experimental Psychology, 18(6), 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>

Sueur, J., Aubin, T., & Simonis, C. (2008). Equipment Review: Seewave , A Free Modular Tool for Sound Analysis and Synthesis. *Bioacoustics*, 18, 213-226.

Summerfeldt, L. J., & Endler, N. S. (1998). Examining the Evidence for Anxiety-Related Cognitive Biases in Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 12(6), 579-598. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(98\)00035-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(98)00035-8)

Szasz, T. S. (1972). The ethics of addiction. *Journal of Drug Issues*, 2(1), 42-49. <https://doi.org/10.1177/002204267200200109>

Szasz, T. S., Alexander, G. J., Schaler, J. A., Shottenfeld, R. S., Van den Haag, E., & Geller, A. (1996). Do Drugs Cause Addiction? In *DebatesDebates Show* (p. 1-28). HBO.

Tata, P. R., Leibowitz, J. A., Prunty, M. J., Cameron, M., & Pickering, A. D. (1996). Attentional bias in Obsessional Compulsive Disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 34(1), 53-60. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(95\)00041-U](https://doi.org/10.1016/0005-7967(95)00041-U)

Taylor, J. G. (1963). A behavioural interpretation of obsessive-compulsive neurosis. *Behaviour Research and Therapy*, 1(2), 237-244. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(63\)90032-9](https://doi.org/10.1016/0005-7967(63)90032-9)

Taylor, S. (2005). Dimensional and Subtype Models of OCD. In J. S. Abramowitz & A. C. Houts (Éd.), *Concepts and Controversies in Obsessive-Compulsive Disorder* (p. 27-52). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/0-387-23370-9_2

Taylor, S., Abramowitz, J. S., & McKay, D. (2007). Cognitive-Behavioral Models of Obsessive-Compulsive Disorder. In M. M. Antony, C. Purdon, & L. J. Summerfeldt (Éd.), *Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: Fundamentals and beyond*. (p. 9-29). Washington: American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/11543-001>

Tiffany, S. T., & Wray, J. M. (2012). The clinical significance of drug craving. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1248, 1-17. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06298.x>

Torres, A., Catena, A., Cándido, A., Maldonado, A., Megías, A., & Perales, J. C. (2013). Cocaine Dependent Individuals and Gamblers Present Different Associative Learning Anomalies in Feedback-Driven Decision Making: A Behavioral and ERP Study. *Frontiers in psychology*, 4(March), 122. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00122>

Unoki, K., Kasuga, T., Matsushima, E., & Ohta, K. (1999). Attentional processing of emotional information in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(6), 635-642. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00618.x>

- Valencia-Alfonso, C.-E., Luigjes, J., Smolders, R., Cohen, M. X., Levar, N., Mazaheri, A., ... Denys, D. (2012). Effective Deep Brain Stimulation in Heroin Addiction: A Case Report with Complementary Intracranial Electroencephalogram. *Biological Psychiatry*, *71*(8), e35-e37. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.013>
- Valleur, M. (2009). La nature des addictions. *Psychotropes*, *15*(2), 21-44. <https://doi.org/10.3917/psyt.152.0021>
- van den Heuvel, O. a, van der Werf, Y. D., Verhoef, K. M. W., de Wit, S., Berendse, H. W., Wolters, E. C., ... Groenewegen, H. J. (2010). Frontal-striatal abnormalities underlying behaviours in the compulsive-impulsive spectrum. *Journal of the neurological sciences*, *289*(1-2), 55-9. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.043>
- van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Witter, M. P., Merkelbach, J., Cath, D. C., ... van Dyck, R. (2005). Disorder-Specific Neuroanatomical Correlates of Attentional Bias in Obsessive-compulsive Disorder, Panic Disorder, and Hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry*, *62*(8), 922-933. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.922>
- van den Hout, M., & Kindt, M. (2003). Repeated checking causes memory distrust. *Behaviour Research and Therapy*, *41*(3), 301-316. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(02\)00012-8](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(02)00012-8)
- van der Feltz-Cornelis, C. M., van Os, J., Knappe, S., Schumann, G., Vieta, E., Wittchen, H.-U., ... Haro, J. M. (2014). Towards Horizon 2020: challenges and advances for clinical mental health research – outcome of an expert survey. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *10*, 1057-1068. <https://doi.org/10.2147/NDT.S59958>
- van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2005). Twin Studies on Obsessive-Compulsive Disorder: A Review, 9.
- Vassoler, F. M., Schmidt, H. D., Gerard, M. E., Famous, K. R., Ciraulo, D. A., Kornetsky, C., ... Pierce, R. C. (2008). Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens Shell Attenuates Cocaine Priming-Induced Reinstatement of Drug Seeking in Rats. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(35), 8735-8739. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5277-07.2008>
- Vassoler, F. M., White, S. L., Hopkins, T. J., Guercio, L. A., Espallergues, J., Berton, O., ... Pierce, R. C. (2013). Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens Shell Attenuates Cocaine Reinstatement through Local and Antidromic Activation. *Journal of Neuroscience*, *33*(36), 14446-14454. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4804-12.2013>
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research,

- problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 777-810. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.11.003>
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *New England Journal of Medicine*, 374(4), 363-371. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- Volkow, N. D., & Li, T.-K. (2005). The neuroscience of addiction. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1429.
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, 162(4), 712-725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A.-R., ... Wong, C. (2008). Dopamine Increases in Striatum do not Elicit Craving in Cocaine Abusers Unless they are Coupled with Cocaine Cues. *NeuroImage*, 39(3), 1266-1273. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.059>
- Voon, V., & Dalley, J. W. (2015). Translatable and Back-Translatable Measurement of Impulsivity and Compulsivity: Convergent and Divergent Processes. In T. W. Robbins & B. J. Sahakian (Éd.), *Translational Neuropsychopharmacology* (Vol. 28, p. 53-91). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2015_5013
- Vorspan, F., Bellais, L., Keijzer, L., & Lépine, J.-P. (2008). An Open-Label Study of Aripiprazole in Nonschizophrenic Crack-Dependent Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, 570-572. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181858311>
- Vorspan, F., Bellais, L., Romo, L., Bloch, V., Neira, R., & Lépine, J.-P. (2012). The Obsessive-Compulsive Cocaine Scale (OCCS): A Pilot Study of a New Questionnaire for Assessing Cocaine Craving. *The American Journal on Addictions*, 21(4), 313-319. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00248.x>
- Walters, G. D. (2000). Spontaneous Remission from Alcohol, Tobacco, and Other Drug Abuse: Seeking Quantitative Answers to Qualitative Questions. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 26(3), 443-460. <https://doi.org/10.1081/ADA-100100255>
- Ware, J. E., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical Care*, 34(3), 220.
- Waters, A. J., & Li, Y. (2008). Evaluating the utility of administering a reaction time task in an ecological momentary assessment study. *Psychopharmacology*, 197(1), 25-35. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-1006-6>
- Waters, A. J., Shiffman, S., Sayette, M. A., Paty, J. A., Gwaltney, C. J., & Balabanis, M. H. (2003). Attentional Bias Predicts Outcome in Smoking Cessation. *Health psychology* :

official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association, 22(4), 378-387. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.22.4.378>

Welch, J. M., Lu, J., Rodriguiz, R. M., Trotta, N. C., Peca, J., Ding, J.-D., ... Feng, G. (2007). Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in *Sapap3*-mutant mice. *Nature*, 448(7156), 894-900. <https://doi.org/10.1038/nature06104>

Welter, M.-L., Houeto, J.-L., Bonnet, A.-M., Bejjani, P.-B., Mesnage, V., Dormont, D., ... Pidoux, B. (2004). Effects of High-Frequency Stimulation on Subthalamic Neuronal Activity in Parkinsonian Patients. *Archives of Neurology*, 61(1), 89-96. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.1.89>

Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 382(9904), 1575-1586. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)

Widakowich, C., Van Wettere, L., Jurysta, F., Linkowski, P., & Hubain, P. (2013). L'approche dimensionnelle versus l'approche catégorielle dans le diagnostic psychiatrique : aspects historiques et épistémologiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 171(5), 300-305. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2012.03.013>

Wiers, R. W., Eberl, C., Rinck, M., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2011). Retraining Automatic Action Tendencies Changes Alcoholic Patients' Approach Bias for Alcohol and Improves Treatment Outcome. *Psychological Science*, 22(4), 490-497. <https://doi.org/10.1177/0956797611400615>

Wikler, A. (2013). *Opioid Dependence: Mechanisms and Treatment*. Springer Science & Business Media.

Wilden, J. A., Qing, K. Y., Hauser, S. R., McBride, W. J., Irazoqui, P. P., & Rodd, Z. A. (2014). Reduced ethanol consumption by alcohol-preferring (P) rats following pharmacological silencing and deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell. *Journal of neurosurgery*, 120(4), 997-1005. <https://doi.org/10.3171/2013.12.JNS13205>

Williams, M. T., Mugno, B., Franklin, M., & Faber, S. (2013). Symptom Dimensions in Obsessive-Compulsive Disorder: Phenomenology and Treatment Outcomes with Exposure and Ritual Prevention. *Psychopathology*, 46(6), 365-376. <https://doi.org/10.1159/000348582>

Wise, R. A., & Rompre, P.-P. (1989). Brain Dopamine and Reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191-225. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.40.020189.001203>

Witjas, T., Baunez, C., Henry, J. M., Delfini, M., Regis, J., Cherif, A. A., ... Azulay, J. P. (2005). Addiction in Parkinson's disease: Impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation.

Movement Disorders, 20(8), 1052-1055. <https://doi.org/10.1002/mds.20501>

Wong, J. G. W. S., Cheung, E. P. T., Chen, E. Y. H., Chan, R. C. K., Law, C. W., Lo, M. S. M., ... Lam, C. L. K. (2005). An Instrument to Assess Mental Patients' Capacity to Appraise and Report Subjective Quality of Life. *Quality of Life Research*, 14(3), 687-694.

Wrase, J., Schlagenhauf, F., Kienast, T., Wüstenberg, T., Birmpohl, F., Kahnt, T., ... Heinz, A. (2007). Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *NeuroImage*, 35(2), 787-794. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.043>

Wright, A. G. C., & Simms, L. J. (2015). A Metastructural Model of Mental Disorders and Pathological Personality Traits. *Psychological medicine*, 45(11), 2309-2319. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000252>

Xie, H., McHugo, G. J., Fox, M. B., & Drake, R. E. (2005). Special Section on Relapse Prevention: Substance Abuse Relapse in a Ten-Year Prospective Follow-up of Clients With Mental and Substance Use Disorders. *Psychiatric Services*, 56(10), 1282-1287. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.10.1282>

Yelnik, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Movement Disorders*, 17(3), S15-S21. <https://doi.org/10.1002/mds.10138>

Yelnik, J., Bardinet, E., Dormont, D., Malandain, G., Ourselin, S., Tandé, D., Karachi, C., Ayache, N., & Agid, Y. (2007). A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *Neuroimage*, 34(2), 618-638.

Zhang, M., Ying, J., Wing, T., Song, G., Fung, D., & Smith, H. (2018). A Systematic Review of Attention Biases in Opioid, Cannabis, Stimulant Use Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(6), 1138. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061138>