



Etude des mécanismes d'actions neurobiologiques de la thérapie EMDR dans le trouble de stress post-traumatique

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

L'UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

ECOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Le 30 octobre 2018

Par Monsieur Pierre-Francois ROUSSEAU

Né le 11 juillet 1987 à Sens (89)

Ancien élève de l'Ecole de Santé Navale

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université d'Aix-Marseille

Spécialité Neurosciences

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur EL HAGE Wissam

Rapporteur

Monsieur le Professeur HERRY Cyril

Rapporteur

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Examineur

Monsieur le Docteur REY Arnaud

Examineur

Madame le Professeur TROUSSELARD Marion

Examinatrice

Madame le Docteur KHALFA Stéphanie

Directrice

Résumé	5
Abstract	6
Liste des abréviations	7
Introduction	8
1. Le trouble de stress post-traumatique	9
1.1 Clinique du TSPT	9
1.1.1 Définition du trouble	9
1.1.2 Epidémiologie	9
1.1.3 Sémiologie	11
1.1.3.1 Le syndrome de répétition	11
1.1.3.2 Le syndrome d'évitement.....	11
1.1.3.3 L'hyperactivation neurovégétative	11
1.1.3.4 Altération négatives des cognitions et de l'humeur	12
1.1.4 Diagnostics différentiels	13
1.1.5 Comorbidités	13
1.2 Neurobiologie du TSPT	15
1.2.1 Biologie générale du stress.....	15
1.2.1.1 Du stress aigu au stress chronique.....	15
1.2.1.2 De l'événement traumatique à la pathologie.....	18
1.2.2 Mécanismes cérébraux du TSPT.....	22
1.2.2.1 Neuroanatomie du PTSD.....	22
1.2.2.2 Réseau neuronal impliqués : réponse à la peur, motivation récompense et repos.....	28
1.2.2.3 Grandes fonctions, focus sur le sommeil.....	32
1.3 Utilisation des psychothérapies dans la compréhension du TSPT	41
1.3.1 Les recommandations des sociétés savantes.....	41
1.3.2 L'Eye Movement Desensitization and Reprocessing.....	41
1.3.3 Principales théories explicatives de l'EMDR	43
1.4 Modélisation du TSPT	47
1.4.1 Paradigme du script traumatique.....	47
1.4.2 Paradigme du conditionnement et de l'extinction à la peur	48
1.4.3 Tâche de Masking	48
1.5 Objectifs de recherche.....	51
1.6 Hypothèses	53

2. Résultats	55
2.1. Neurobiological correlates of EMDR therapy effect in PTSD.	56
2.2 Fear extinction learning improvement in PTSD after EMDR therapy: an fMRI study	76
2.3 Improvement of precuneus metabolism correlates with reduction of PTSD symptoms after EMDR therapy in military: an 18F-FDG PET study during virtual reality exposure to war.....	100
2.4 Cracking the EMDR code: recruitment of sensory, memory and emotional networks during bilateral auditory stimulation.	119
2.5 REM sleep duration in military PTSD patients can predict the number of EMDR therapy sessions for remission.....	146
3. Discussion	166
3.1 Rappel des principaux résultats.....	167
3.2 Intégration de nos résultats dans les principales théories explicatives de l'EMDR	174
3.2.1 EMDR et mémoire de travail	174
3.2.2 EMDR et sommeil REM.....	175
3.2.3 EMDR et sommeil lent profond	176
3.2.3 La résonance stochastique	177
3.2.4 La théorie neurale de la cognition.....	179
3.2.5 Implications cliniques de nos résultats	184
3.2.6 Questions en suspens : l'EMDR produit-elle une extinction ou une reconsolidation ?.....	185
3.3 Limites.....	187
Conclusion	188
Bibliographie	191
ANNEXES	223

Résumé

Le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) est une pathologie fréquente, touchant près de 8 % de la population générale. Cette pathologie psychiatrique s'exprime par un carré symptomatique incluant un syndrome de répétition, d'évitement, une hyperactivation neurovégétative ainsi qu'une altération négative des cognitions et de l'humeur. Un des traitements les plus efficaces dans cette pathologie est une psychothérapie nommée EMDR pour Eye Movement Desensitization and Reprocessing. Bien que cette thérapie ne soit plus à faire la preuve de son efficacité, les mécanismes d'actions de celle-ci demeurent encore aujourd'hui à l'état d'hypothèse. L'objectif de notre travail de thèse fut d'explorer le mécanisme d'action de la thérapie EMDR à travers différents paradigmes en EEG, TEP-scanner et IRMf, en comparant l'activité cérébrale avant et après traitement ou pendant les stimulations bilatérales alternées. Nous avons pu démontrer que la thérapie EMDR modifiait l'activité cérébrale d'un réseau cérébral impliqué dans le traitement émotionnel et la mémoire et d'une structure en particulier, le précuneus. Les stimulations bilatérales alternées qui sous-tendent l'action de l'EMDR activent elles aussi une partie de ce réseau expliquant l'impact de l'EMDR sur la mémoire traumatique. Pour la première fois, nous avons également montré que l'activité du précuneus avant traitement est capable de prédire l'intensité de la diminution des symptômes de TSPT. La durée du sommeil paradoxal avant traitement permet quant à elle de prédire le nombre de séances nécessaires pour obtenir la rémission.

Via l'action des stimulations bilatérales alternées, l'EMDR semble agir sur un réseau de structures capables de modifier la mémoire traumatique. L'activation de ce réseau pourrait reposer sur le phénomène de résonance stochastique permettant l'extension et la modification du réseau de mémoire traumatique par synchronisation neuronale.

Mots clés : EMDR, TSPT, IRMf, TEP-scanner, EEG, précuneus, théorie neurale de la cognition

Abstract

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a common condition affecting nearly 8% of the general population. This psychiatric pathology is expressed by a symptomatic square including a syndrome of repetition, avoidance, neurovegetative hyperactivation and a negative alteration of cognitions and mood. One of the most effective treatments in this pathology is a psychotherapy called EMDR for Eye Movement Desensitization and Reprocessing. Although this therapy no longer needs to prove its effectiveness, its mechanisms of action are still at the hypothesis stage today. The objective of our thesis work was to explore the mechanism of action of EMDR therapy through different paradigms in EEG, PET-scanner and fMRI, comparing brain activity before and after treatment or during bilateral alternating stimuli. We were able to demonstrate that EMDR therapy altered the brain activity of a brain network involved in emotional treatment and memory and of a particular structure, the precuneus. The alternating bilateral stimuli underlying the action of EMDR also activate part of this network explaining the impact of EMDR on traumatic memory. For the first time, we also have shown that the activity of the precuneus before treatment is able to predict the magnitude of the decrease in PTSD symptoms. The length of REM sleep before treatment can predict the number of sessions needed to reach remission.

Through the action of alternating bilateral stimuli, EMDR seems to act on a network of structures capable of modifying traumatic memory. The activation of this network could be based on the stochastic resonance phenomenon allowing the extension and modification of the traumatic memory network by neuronal synchronization.

Keywords: EMDR, PTSD, fMRI, PET-scanner, EEG, precuneus, neural theory of cognition

Liste des abréviations

ACTH: Adrenocorticotropin-releasing hormone
CAPS: Clinician Administered PTSD Scale
CCA : Cortex Cingulaire Antérieur
CCP : Cortex Cingulaire Postérieur
CPFvm : Cortex Pré-Frontal ventromédian
CRH : Corticotropin-Releasing-Factor
CTQ : Childhood Trauma Questionnaire
DMN : Default Mode Network
EEG : Electroencéphalographie
EGA : Etat Global d'Activation
EMDR: Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EMG : Electromyogramme
EOG: Electro-oculogramme
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
NREM: non-REM
PCLS: Posttraumatic stress disorder Checklist Scale
REM: Rapid Eye Movement
SBA : Stimulations Bilatérales Alternées
SGA : Syndrome Général d'Adaptation
SNC : Système Nerveux Central
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TSA : Trouble de Stress Aigu
TSPT : Trouble de Stress Post-Traumatique

Introduction

1. Le trouble de stress post-traumatique

1.1 Clinique du TSPT

1.1.1 Définition du trouble

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) selon le DSM 5 (1) correspond à la survenue de symptômes caractéristiques à la suite de l'exposition à un événement traumatique. Un événement traumatique est défini comme un événement au cours duquel le sujet ou d'autres personnes ont pu être menacé(e)s de mort, trouver la mort, subir des blessures graves ou des violences sexuelles. L'exposition peut se faire de différentes façons : en étant directement victime, en étant témoin direct, en apprenant que cela est arrivé à un membre de la famille ou une personne proche ou dans un cadre professionnel avec une exposition répétée (pompiers, personnels soignants, policiers).

1.1.2 Epidémiologie

La survenue d'un événement potentiellement traumatisant est extrêmement fréquente, estimée à 69% vie entière en population générale (2,3). Bien heureusement, le développement d'un TSPT n'étant qu'une réponse à l'événement stressant, l'apparition du trouble est de l'ordre de 20 % tout événement confondu (4). La prévalence vie entière varie entre les pays mais se situe entre 7 et 11 % en population générale (3,5,6). Dans des populations particulièrement exposées à des événements potentiellement traumatiques, la prévalence est plus importante, pouvant atteindre 28,6% chez des journalistes de guerre (7). Dans des populations de militaires, la prévalence est très variable en fonction des études mais toujours très élevée, oscillant entre 24,7%, 34,84% jusqu'à 73.5% (8–10). La figure 1 ci-dessous illustre la prévalence de l'exposition en population générale aux événements traumatiques ainsi que la prévalence de développement du TSPT après cette exposition.

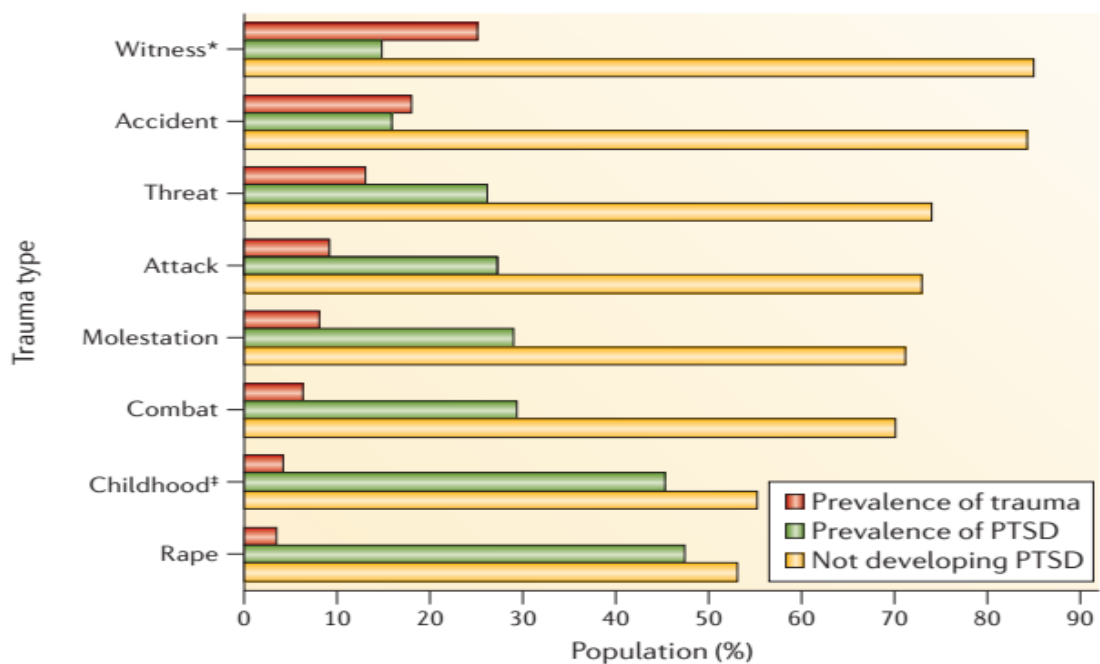


Figure 1 : Prévalence de l'exposition et du TSPT résultant par événement

De haut en bas pour chaque événement on peut lire la prévalence de l'événement vie entière, la prévalence du TSPT ou de son non développement. Les événements étudiés sont être le témoin d'un traumatisme, un accident, une menace, un attentat, recevoir des coups, la guerre, tout traumatisme vécu dans l'enfance y compris les abus, un viol.

Le sex-ratio est de 2 femmes pour un homme (3). Pour certains auteurs, cette différence est seulement due au fait que les femmes sont plus exposées que les hommes aux événements qui sont fortement corrélés à la survenue ultérieure d'un TSPT comme les abus sexuels ou les viols (11). Une méta-analyse ne retrouvait pas de différence entre les sexes sur la prévalence vie entière du TSPT entre les sexes concernant les survivants de viols, d'abus sexuel, de maltraitance ou de négligence émotionnelle dans l'enfance (12). A contrario des études de génétiques ont suggéré un risque d'hérabilité du TSPT plus grand chez les femmes (13) et des études de génétiques moléculaires confirment que la variation dans l'allèle de l'adénylate cyclase, activant le récepteur polypeptidique de type 1 pituitaire (ADCYAP1R1) est en lien chez les femmes avec le développement d'un TSPT (14,15). Au total, les différences de prévalence entre les sexes ne trouvent pas aujourd'hui d'explication univoque.

1.1.3 Sémiologie

La sémiologie du TSPT comprend quatre grands types de syndrome que sont le syndrome de répétition, le syndrome d'évitement, l'hyperactivation neurovégétative et des altérations négatives des cognitions et de l'humeur.

1.1.3.1 Le syndrome de répétition

Le syndrome de répétition se caractérise par des reviviscences qui peuvent être diurnes ou nocturnes. Pendant celles-ci, le patient revit de manière involontaire certains aspects de l'événement de manière vivace, envahissante et pénible. Ces expériences à forte tonalité sensorielle génèrent une intense détresse émotionnelle. Nocturnes, ces reviviscences prennent la forme de cauchemars traumatiques. A l'extrême, ces reviviscences prennent la forme de flash-back, véritable moment dissociatif ou pendant lesquels le patient agit ou se sent comme si l'événement allait se reproduire ou se reproduisait. Il perd alors contact avec la réalité ambiante et dans les formes sévères, des actes médico-légaux peuvent être observés. Ces reviviscences sont généralement accompagnées d'une réactivité physiologique avec des symptômes physiques (palpitations, sueurs, polypnée).

1.1.3.2 Le syndrome d'évitement

L'évitement des stimuli qui rappellent au sujet le traumatisme est aussi un symptôme-clé pour le diagnostic du TSPT. Ces stimuli évités peuvent être des personnes, des lieux, des indices sensoriels qui ressemblent ou sont associés au traumatisme. Ce syndrome conduit les patients à chasser de leur environnement quotidien tout stimuli pouvant leur rappeler le traumatisme, conduisant parfois à de véritables transformations de leur vie quotidienne. On peut citer l'exemple des accidentés de la route qui ne peuvent repasser devant le lieu de l'accident, quitte à faire un long détour.

1.1.3.3 L'hyperactivation neurovégétative

On retrouve dans ce syndrome l'hypervigilance, les altérations du sommeil ainsi que l'irritabilité. L'hypervigilance est un état d'alarme dont l'objectif est de détecter le

moindre stimulus environnemental qui peut être interprété comme une menace. Cet état s'accompagne souvent de réactions de sursauts exagérés au moindre bruit (claquement de porte, sirène, bruit de moteur). Les altérations du sommeil, symptôme très prégnant, se manifestent par des difficultés d'endormissement ou un sommeil interrompu au moindre bruit. La survenue de cauchemars peut participer à ces altérations du sommeil, parce que l'endormissement est redouté ou parce que le rêve traumatique réveille en sursaut. Enfin l'irritabilité, est souvent rapporté par les proches, pouvant aller jusqu'à des manifestations de colère ou de violences physiques. Cette hyperactivation neurovégétative n'est pas sans conséquence sur les capacités attentionnelles des patients et sur leur faculté mnésique.

1.1.3.4 Altération négatives des cognitions et de l'humeur

Les distorsions cognitives persistantes concernent non seulement le patient lui-même (« je suis mauvais », « je n'ai pas su me défendre ») mais également les autres (« ce monstre a détruit ma vie », « je ne peux faire confiance à personne »). Le patient se blâme ou rumine l'implication d'autres personnes en rapport avec l'événement. Ces ruminations se déroulent dans un état émotionnel quasi-permanent, où la peur, la colère, la culpabilité ou la honte dominant. Dans ce contexte, des altérations de l'humeur sont observées et notamment un détachement ainsi qu'une difficulté à éprouver des émotions positives. Ces symptômes rendent difficiles le diagnostic d'une éventuelle comorbidité avec un épisode dépressif caractérisé.

Le diagnostic de TSPT repose sur :

- L'exposition directe ou indirecte à un événement au cours duquel le sujet ou d'autres personnes sont mortes où ont risqué de mourir, ou d'être gravement blessées ou menacées dans leur intégrité.
- Un carré symptomatique associant : syndrome de répétition, syndrome d'évitement, hyperactivation neurovégétative et altérations négatives des cognitions et de l'humeur.
- Une évolution de plus d'un mois des symptômes après la survenue de l'événement traumatique.
- Une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social ou professionnel.

1.1.4 Diagnostics différentiels

Les deux diagnostics différentiels du TSPT sont le trouble de stress aigu ainsi que le trouble de l'adaptation.

Le trouble de stress aigu désigne l'apparition d'une symptomatologie similaire à celle du TSPT dans les jours suivant le traumatisme mais ne perdurant pas plus d'un mois. La symptomatologie du trouble de stress aigu dure ainsi de 2 jours à 4 semaines et apparaît dans les suites immédiates du traumatisme.

Son évolution est souvent spontanément résolutive mais peut se compliquer d'un TSPT. Cette évolution défavorable serait plus fréquente lorsque le patient présente dans les suites immédiates du traumatisme, une symptomatologie dissociative avec mutisme, errance, état de détachement, dépersonnalisation, déréalisation ou amnésie lacunaire de l'événement (16).

Concernant le trouble de l'adaptation, l'événement stressant est moins sévère et ne correspond pas à la notion de traumatisme telle que décrite précédemment. Il n'existe pas de phénomène de reviviscence.

1.1.5 Comorbidités

Le TSPT comporte de nombreuses comorbidités, à la fois psychiatriques et non psychiatriques.

Les comorbidités psychiatriques sont de trois ordres : troubles addictifs, troubles anxieux et passage à l'acte suicidaire. Elles peuvent toucher selon les auteurs jusqu'à 80 % des patients atteints de TSPT (17,18).

Les addictions sont fréquentes et la substance psychoactive est utilisée dans le but de diminuer les symptômes intrusifs, en particulier les cauchemars traumatiques.

Les troubles anxieux comorbides au TSPT regroupent à la fois l'épisode dépressif majeur caractérisé, le trouble panique avec ou sans agoraphobie ou le trouble obsessionnel compulsif.

Le passage à l'acte suicidaire est malheureusement une issue fréquente du TSPT, en particulier chez les militaires. Les statistiques les plus éloquentes concernent les vétérans américains. Le département des vétérans américains montre qu'en 2014, 20 vétérans meurent de suicides par jour. Les vétérans représentent 18,5 % des morts par suicides sur l'ensemble des Etats-Unis, alors que ceux-ci ne rassemblent que 8,5 % de la population. Cette même année, le taux de suicide dans la population

générale adulte était estimé à 15,2 pour 100 000 contre 35,3 pour 100 000 chez les vétérans (19).

Les comorbidités non psychiatriques comprennent des douleurs chroniques, une augmentation des médiateurs inflammatoires, des maladies cardio-vasculaires ainsi qu'un risque élevé de maladies neurodégénératives (20–22). Ainsi, le poids total des pathologies (invalidité et mortalité prématurée) attribuable au TSPT est extrêmement élevé (23,24).

Au total, le TSPT peut être considéré comme l'une des seules pathologies psychiatriques dont l'événement déclencheur est clairement identifiable. Cette pathologie fréquente, du fait de sa gravité et de ses conséquences sur la santé globale des individus touchés en font un véritable enjeu de santé publique.

1.2 Neurobiologie du TSPT

L'objectif de cette partie est de faire le lien d'un point de vue neurobiologique entre la survenue d'un événement et l'apparition du TSPT. Nous commencerons par décrire les mécanismes de réaction aiguë puis chronique normaux et pathologiques en présence d'un événement stressant. Puis nous décrirons, les structures anatomiques impactées pour aller ensuite vers les réseaux et les grandes fonctions perturbées dans le TSPT.

1.2.1 Biologie générale du stress

1.2.1.1 Du stress aigu au stress chronique

L'étude des processus physiopathologiques du stress a commencé au début du 20^{ème} siècle sous l'égide de Walter Cannon et Hans Selye. Leur objectif était de découvrir comment notre milieu intérieur pouvait demeurer stable, malgré toutes les modifications imposées par des conditions externes (impact du changement de température) ou internes (prise alimentaire). Ces travaux débouchèrent sur un modèle dit du syndrome général d'adaptation (SGA) développé par Selye (25). L'objectif de ce modèle est de décrire la réponse qu'un individu doit produire, lorsqu'il est confronté à un agent stressant, pour changer son comportement face à l'événement mais aussi intégrer et mémoriser cette information nouvelle afin de répondre de manière efficace dans des situations similaires à l'avenir (26). Cette réponse peut se décliner en trois phases nommées alarme, résistance puis épuisement.

Phase d'alarme

Lors de l'exposition à un événement stressant, deux réponses une rapide et une plus lente, sont mise en place pour répondre de manière immédiate. La réponse rapide est médiée par les neurones du locus coeruleus qui sont la première source cérébrale de noradrénaline. La stimulation de ces neurones provoque une réponse immédiate du système nerveux autonome notamment sympathique qui va stimuler la médullo-surrénale et provoquer la libération de noradrénaline et d'adrénaline en périphérie. Cette libération de neuromédiateurs a pour but de répondre immédiatement à l'événement stressant en mobilisant l'énergie nécessaire et en maintenant une

pression sanguine et fréquence respiratoire adaptées pendant la phase initiale de l'épisode stressant (26,27).

Phase de résistance

En parallèle du système médullo-surrénalien, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien s'active. Lors de la perception par le système nerveux central (SNC) du danger, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus libère de la CRH pour corticotropin-releasing-hormone. La CRH permet au niveau de l'hypophyse antérieure la libération d'ACTH pour adrenocorticotropin-releasing hormone. L'ACTH, en traversant la barrière hémato-encéphalique va faire le lien entre le SNC et le reste du corps en provoquant la libération de cortisol par la cortico-surrénale. Cette seconde voie est plus lente que celle de la voie médullo-surrénalienne, le pic de cortisol étant observé après 10 minutes, mais elle est plus conséquente et durable. Le cortisol au niveau de l'organisme permet une réponse prolongée à l'agent stressant en favorisant la libération du glucose hépatique et l'absorption de celui-ci au niveau musculaire. Il provoque aussi une stase digestive ainsi qu'un ralentissement de l'activité ostéoblastique. Le cortisol va moduler la réaction de stress en bloquant par un rétrocontrôle négatif la production de CRH et d'ACTH. Ce rétrocontrôle permet en théorie à l'organisme un retour à l'équilibre physiologique, donc à l'homéostasie.

Phase d'épuisement

Elle est optionnelle et signifie que l'organisme rentre dans un stress chronique, dans lequel l'organisme devient incapable de s'adapter au stimulus provoqué par l'agent stressant. Au niveau cérébral, l'hypophyse et l'hypothalamus ne sont plus sensibles au rétrocontrôle négatif du cortisol périphérique et produisent donc du CRH et de l'ACTH. Cela aboutit à une libération sans aucun frein par les corti-surrénales de cortisol. A long terme, l'excès de cortisol provoque des défaillances viscérales notamment cardiovasculaires ou du système immunitaire.

Les trois phases de ce modèle du syndrome général d'adaptation sont illustrées ci-dessous dans la Figure 2.

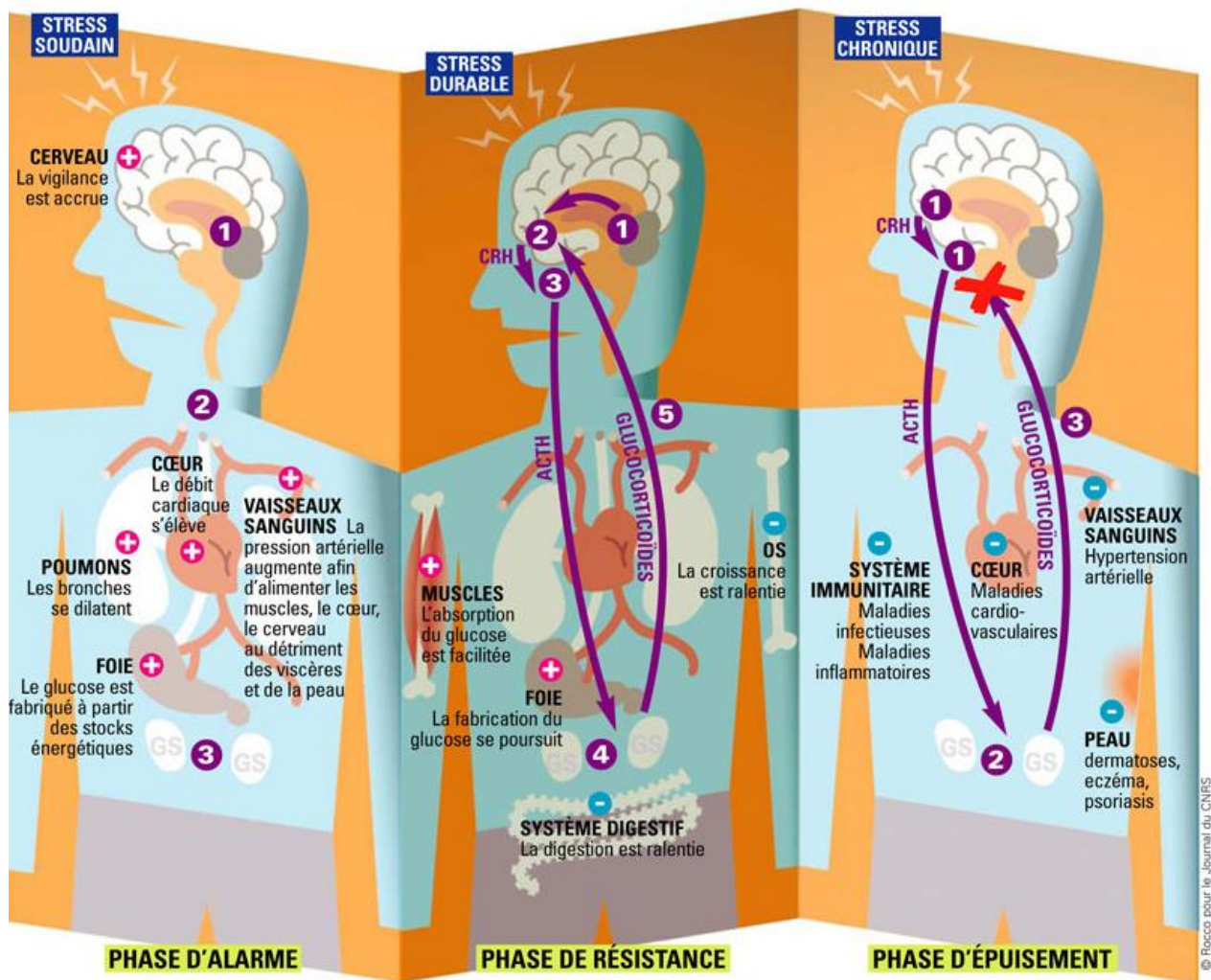


Figure 2 : Les trois phases du syndrome général d'adaptation selon (28).

Phase d'alarme : Les structures limbiques (1) déclenchent la réaction de stress (2). Les nerfs du système autonome sympathique libèrent de la noradrénaline (3). Les glandes médullo-surrénales produisent de l'adrénaline. L'action de l'adrénaline et de la noradrénaline ont des effets positifs sur l'organisme.

Phase de résistance : Les structures limbiques (1) activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. L'hypothalamus (2) produit de la CRH. Elle (3) agit sur l'hypophyse qui produit de l'ACTH (4). Elle se fixe alors sur les cortico-surrénales qui libèrent du cortisol (5). Le cortisol contrôle alors la réaction de stress de par son rétrocontrôle négatif sur le CRH et l'ACTH.

Phase d'épuisement : Dans l'hypophyse (1) et l'hypothalamus, les neurones ne sont plus sensibles au rétrocontrôle négatif du cortisol et continuent donc de libérer du CRH et de l'ACTH (2). Les glandes surrénales produisent alors le cortisol sans aucun

frein (3). Le cortisol libéré en trop grandes quantités de manière chronique a des effets délétères sur l'organisme.

Le modèle décrit ci-dessous est classiquement utilisé pour décrire une biologie générale du stress mais il ne permet pas de rendre compte des facteurs individuels, innés ou acquis, qui détermineront qu'un individu développera ou non un TSPT. Cette question fait l'objet de notre prochaine section.

1.2.1.2 De l'événement traumatique à la pathologie

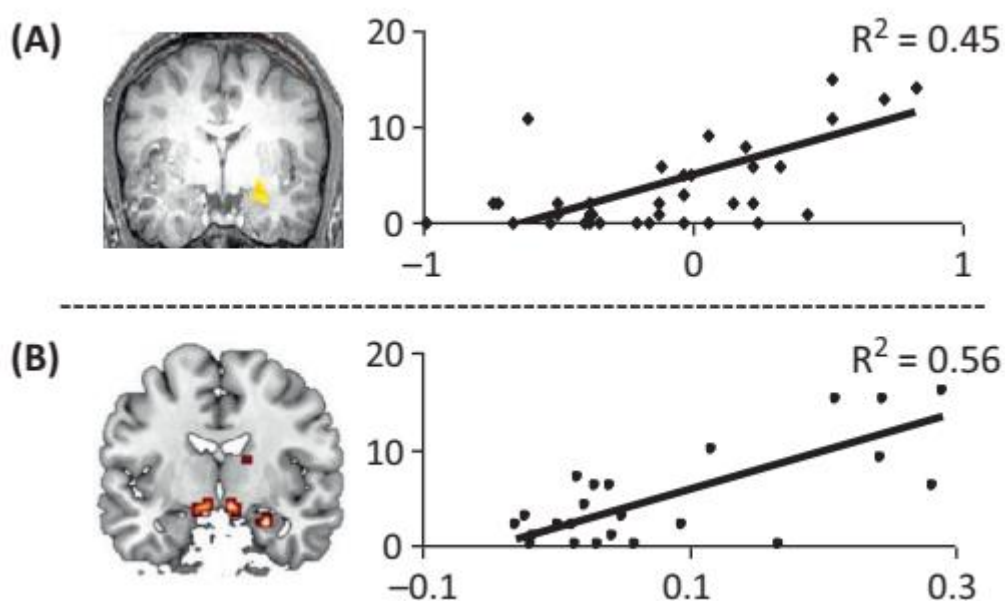
Au cours des trois dernières décennies, d'importants travaux de neuroimagerie ont été consacrés à l'identification et à la caractérisation des anomalies fonctionnelles et/ou structurelles du cerveau des personnes atteintes de TSPT. Cependant, étant donné que la plupart des études de neuroimagerie sont menées après que le diagnostic ait été porté, il est impossible de déterminer avec précision si les différences cérébrales observées entre les patients et les témoins sont des causes ou des conséquences de la physiopathologie. En d'autres termes, il n'est pas clair si des anomalies neurales entre les groupes reflètent des vulnérabilités prédisposant au développement du trouble, ou si les déficits acquis représentent l'effet pathogène du trouble. Nous allons passer en revue les différentes hypothèses génétiques ou métaboliques, permettant de distinguer les anomalies innées ou acquises chez les patients atteints de TSPT.

Un des premiers facteurs de vulnérabilité qui a été étudié est le profil génétique des patients atteints de TSPT. Cette pathologie s'est en effet avérée modérément héritable, l'influence génétique représentant 30 à 70 % de la probabilité de développer le syndrome à la suite d'une exposition au stress (13,29). Le polymorphisme de la région codant pour le transporteur de la sérotonine, nommé 5-HTTLPR, est certainement le gène le plus étudié dans le TSPT. Dans des populations de sujet sains, la présence de l'allèle court (s) en comparaison à la présence de sa version longue (l) est associée avec une tendance plus importante à l'anxiété (30,31). De nombreux auteurs ont donc montré une fréquence plus importante chez les patients TSPT de l'allèle court (s) du gène en comparaison à des sujets sains (32,33). Néanmoins, des résultats contraires ont été également publiés (34,35) et la présence dans d'autres pathologies anxieuses comme dans l'épisode dépressif majeur de ce polymorphisme questionne sur sa spécificité (36,37).

Le second facteur de vulnérabilité le plus probant est le facteur environnemental et en particulier celui d'une exposition antérieure à un stress, en particulier dans les premières années de la vie. A titre d'exemple, les vétérans du Vietnam atteints de TSPT avaient plus d'abus physique dans l'enfance et un nombre d'événements traumatiques vécus avant leur engagement plus important que les vétérans indemnes de TSPT (38). Pour valider cette observation, des études de neuroimagerie ont évalué l'impact des traumatismes précoces sur l'anatomie et le métabolisme cérébral de ces personnes devenues adultes. Une carence dans les soins pendant les premiers temps de la vie, du fait de symptôme dépressif chez la mère, est associée à une augmentation du volume amygdalien (39). Deux études de neuroimagerie fonctionnelles s'intéressant à l'effet de la privation de soins et à la négligence émotionnelle chez des jeunes sujets sains, ont montré une hyperactivation amygdalienne en réponse à des visages exprimant une émotion (40,41). L'intensité de cette réponse amygdalienne était en rapport avec l'importance des maltraitances vécues mesurées par l'échelle Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (42). Cette corrélation est illustrée dans la figure 3 ci-dessous.

Figure 3 : l'activité des amygdales comme un marqueur de la prédisposition à la vulnérabilité au stress.

Ces coupes frontales montrent l'activation amygdalienne de sujets sains adultes en réponses à diverses tâches à valences émotionnelles négatives. La droite de corrélation montre une association positive entre l'activation amygdalienne (axe X) et le degré de maltraitance infantile reçu (axe Y).



Au vu de ces résultats, des auteurs font l'hypothèse que des événements adverses vécus au début de la vie, période critique dans le neurodéveloppement, peuvent sensibiliser les circuits de réponses au stress et ainsi favoriser l'apparition ultérieure d'une pathologie (43).

Les facteurs génétiques, ne peuvent pas à eux seuls expliquer l'apparition de la pathologie même s'ils y contribuent. En revanche des facteurs environnementaux comme l'exposition précoce à des événements adverses ou la négligence émotionnelle peuvent modifier l'anatomie et la réponse des structures cérébrales de réponses aux émotions et à la peur, notamment l'amygdale.

Peu d'études ont étudié le décours temporel qui fait passer un sujet sain d'un état dit normal au pathologique dans les suites de la rencontre avec le traumatisme. En particulier, l'étude du premier mois suivant le traumatisme, ou le sujet peut présenter un trouble de stress aigu est peu documentée. C'est pourtant pendant cette période que la personne victime de l'évènement réussit ou non à mettre en place les mécanismes de compensation qui feront qu'elle développera ou non le TSPT. Nous focaliserons notre propos sur deux études prospectives, une de notre équipe (44) suivant une population de sujets sains exposés en 2013 et une de celle de Ke et al suivant une population atteinte d'un TSA en 2016 (45).

Notre équipe fut en effet une des premières à explorer cette période critique chez des marins pompiers. Ces personnels étaient testés à deux moments clés, une première fois avant une exposition à un événement traumatogène, lors de leur formation et une seconde fois après un événement traumatique, qu'ils présentent ou non un TSA. Les pompiers devaient effectuer dans l'IRM une tâche de masking à partir de visage exprimant de la peur ou de la colère, ou de formes géométriques, connues pour activer les structures émotionnelles (46). Dans le groupe des pompiers n'ayant pas développé de TSA, il n'y avait pas de différences d'activation cérébrale entre les deux mesures (avant et après l'exposition). En revanche, dans le groupe de ceux qui avaient développé un TSA, on observait lors de la tâche émotionnelle, une augmentation de l'activité de l'amygdale droite et de structures préfrontales (cortex orbitofrontal droit et cortex préfrontal dorsolatéral droit) dans la mesure après l'exposition.

Une seconde étude menée en Chine suivait un groupe de mineurs présentant des symptômes de TSA dans les suites d'une explosion de leur mine sur une durée de deux ans. Les mineurs étaient évalués dans les suites de l'accident, la tâche en IRM était de visualiser deux sets de photographies, un en rapport avec l'accident et l'autre

constitué d'images neutres. Les chercheurs ont alors comparés l'activation cérébrale entre le groupe de mineur indemne et le groupe de mineur ayant développé un TSA. Pour le contraste image traumatiques versus neutres, le groupe en TSA en comparaison au groupe sain montrait une augmentation de l'activité dans le vermis et le gyrus cingulaire postérieur, ainsi qu'une diminution d'activité dans les gyrus frontaux médians, le gyrus cingulaire antérieur et le lobule pariétal inférieur. En considérant l'ensemble des sujets (malades ou non malades de cette étude), le score à la CAPS, la sous échelle de répétition et d'hypervigilance était positivement corrélé à l'activité dans le vermis, le gyrus cingulaire postérieur et le précuneus ; tandis que la sous échelle de répétition était négativement corrélé avec l'activité dans le CCA, le gyrus frontal médian et le lobule pariétal inférieur (45).

Cette étude mettait même en évidence des facteurs prédictifs de l'évolution de la pathologie. Ainsi, l'activité dans le vermis, le gyrus cingulaire postérieur et le précuneus prédit la réduction à deux ans du score CAPS total et de ses sous échelles de répétition et d'hypervigilance.

Les études concernant le fonctionnement cérébral dans les suites immédiates d'un événement sont rares, du fait de leur difficulté de mise en œuvre. Les résultats mettent en évidence une intervention de l'amygdale et de structures préfrontales, même si l'activité de ses structures (activation / désactivation) reste à confirmer, du fait de résultats contradictoires. De même, l'existence de facteurs pouvant prédire l'évolution de la symptomatologie reste à démontrer.

1.2.2 Mécanismes cérébraux du TSPT

L'objectif de cette partie est de dresser un panorama des modifications anatomiques, fonctionnelles observées dans le TSPT en partant de l'échelle des structures cérébrales pour arriver au niveau des réseaux et des grandes fonctions.

1.2.2.1 Neuroanatomie du PTSD

Les premières études d'imagerie dans le TSPT ont cherché à montrer les effets du trouble sur l'anatomie cérébrale. Nous détaillerons le résultat de ces études pour les principales structures dont la structure est modifiée par la pathologie à savoir l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal.

Dès 1995, des équipes ont montré une diminution du volume hippocampique chez des patients atteints de TSPT en comparaison à des sujets sains exposés ou non exposés à un événement adverse sans TSPT (47–49). Ces premiers résultats ont été par la suite confirmés dans plusieurs méta-analyses (50,51) aussi bien en comparaison à des sujets sains ou à des sujets exposés non traumatisés. Cependant ces résultats ont été remis en cause par une étude utilisant des paires de jumeaux monozygotes, dont un seul a été exposé à un événement traumatique. Pour une paire le jumeau exposé présente un TSPT et pour l'autre le jumeau exposé ne présente pas de TSPT. Les patients présentant un TSPT ainsi que leurs jumeaux avaient une atrophie hippocampique en comparaison respectivement aux jumeaux exposés et non exposés de l'autre paire. Autrement dit, l'atrophie hippocampique ne dépendait pas de la présence du TSPT, mais était constitutionnelle à la paire de jumeau. Ces résultats suggèrent que la diminution de volume de l'hippocampe représente plus un facteur de vulnérabilité au développement du TSPT (52).

Les études structurales s'intéressant à l'amygdale ne rapportent pas de résultats consensuels pour une diminution, augmentation ou absence de différence concernant son volume en lien avec le TSPT (53). La durée d'évolution ou la sévérité des symptômes semblent sans effets sur l'atrophie amygdalienne, cependant celle-ci pourrait représenter une vulnérabilité au développement de la pathologie (54).

Les anomalies mise en évidence dans le cortex préfrontal (CPF) comprennent une atrophie dans (55,56) sa portion ventromédiane (53,57), dont l'atrophie est corrélée au niveau d'hypervigilance ainsi que dans la partie ventrale et dorsale du cortex cingulaire antérieur (58,59). Chez des jeunes avec des symptômes de TSPT ou ayant subis de la négligence émotionnelle, des auteurs ont montré un volume cérébral total et un volume total de matière grise inférieur dans ce groupe en comparaison à des sujets sains avec une diminution spécifique dans les régions préfrontales ventrales (60,61). A contrario de ce qui est supposé pour l'hippocampe, les atrophies structurelles dans le CCA semblent bien être un marqueur de la pathologie et non une prédisposition (57). A titre d'exemple, parmi les victimes des attentats de Tokyo en 1995, seules les personnes qui présentent une atrophie du CCA ont développé un TSPT (62). Des études en spectroscopie par résonance magnétique, détectant la composition chimique au niveau cellulaire, technique utilisée pour évaluer l'intégrité neuronale, ont montré une diminution de celle-ci dans le CCA chez les patients TSPT en comparaison aux volontaires sains (63,64).

Quelques études mettent en évidence une diminution du volume des cortex insulaires dans le TSPT, avec pour certains auteurs une corrélation entre cette atrophie et la sévérité symptomatique (57,65,66).

Les résultats les plus consistants en ce qui concerne la neuroanatomie dans le TSPT tendraient à considérer l'atrophie hippocampique comme un marqueur de vulnérabilité, à contrario du CPF dont l'intensité de l'atrophie serait un marqueur de sévérité de la pathologie. Nous allons maintenant explorer les modifications dans l'activité neuronale de différentes structures en lien avec la pathologie.

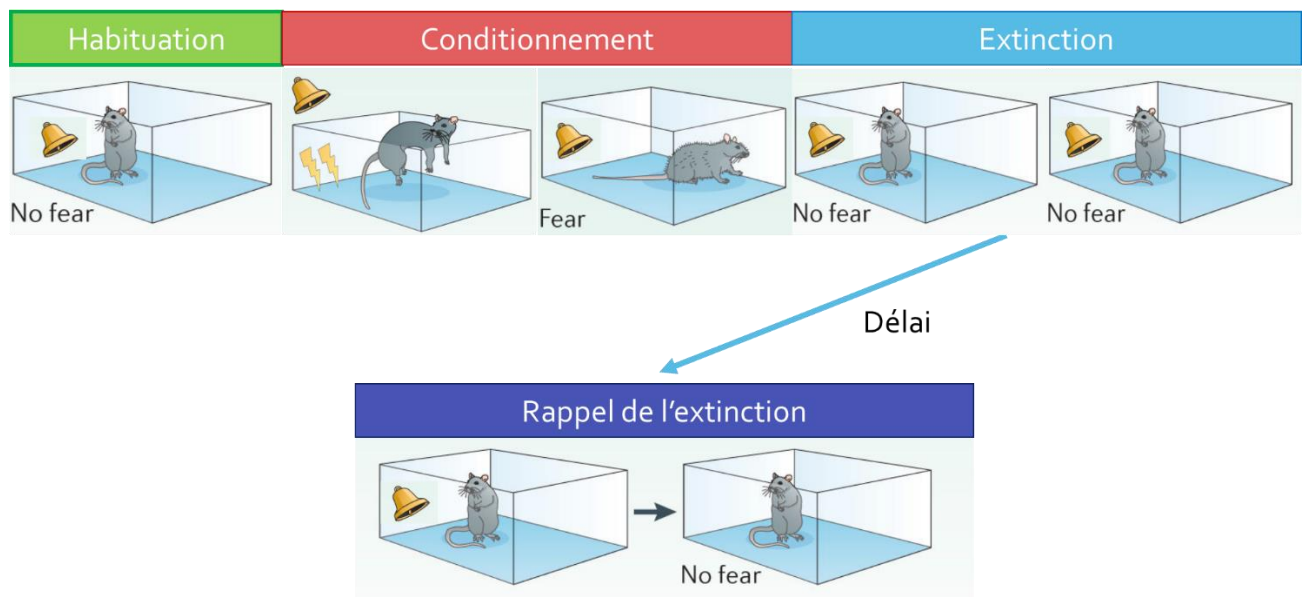
Pour étudier les fonctions des différentes structures cérébrales, les chercheurs ont développé différentes tâches que le sujet effectue dans le TEP-scanner ou dans l'IRM.

Le conditionnement et l'extinction d'une peur conditionnée est sans doute l'une des tâches les plus utilisée dans l'étude des mécanismes cérébraux du TSPT. Découlant des travaux de Pavlov de 1927, ce protocole de conditionnement nous permet d'étudier les mécanismes centraux normaux ou pathologiques de réponses à la peur. Ce conditionnement consiste en l'apprentissage d'une association entre un stimulus conditionné (nommé CS+), non aversif au départ et d'un stimulus aversif comme un choc électrique. Une deuxième catégorie de stimulus est présentée au sujet, c'est le

stimulus neutre (nommé CS-), qui ne sera jamais suivi d'une stimulation électrique pendant le protocole (67). Cet apprentissage conduit le sujet à montrer une réaction de peur conditionnée quand le CS+ est présenté seul, sans le choc électrique. Cette peur conditionnée peut se manifester par une réaction de sursaut et par des modifications du système nerveux autonome. Cette peur apprise peut être modifiée par un protocole d'extinction où l'on supprime l'association CS+ / stimulus aversif et où le sujet apprend de nouveau à ne plus réagir par la peur au CS+ seul (68,69). Le lendemain de l'extinction, le CS+ peut-être de nouveau représenté au sujet, on nomme alors cette procédure rappel de l'extinction. Ces protocoles sont illustrés dans la figure 4 ci-dessous.

Figure 4 : illustration d'un protocole de conditionnement, extinction de la peur et rappel de l'extinction chez l'animal

Ce schéma illustre les différentes phases de ces protocoles à savoir l'habituation, le conditionnement, l'extinction et le rappel de l'extinction. Le CS+ est ici le son d'une petite cloche, qui est associé pendant le conditionnement à un choc électrique comme stimulus aversif.



Depuis plus de 20 ans, les chercheurs ayant utilisé la TEP ou l'IRMf ont montré des altérations dans l'activité de l'hippocampe, de l'amygdale du cortex préfrontal et de l'insula (53).

L'hippocampe, situé au cœur du lobe temporal médian, joue un rôle essentiel dans l'encodage et le rappel des souvenirs épisodiques et la mémorisation des aspects contextuels spatiaux et temporels des souvenirs (70). Les études cherchant des altérations fonctionnelles rapportent des résultats inconsistants. En effet, en comparaison à des groupes contrôles, certaines trouvent une augmentation et d'autres une diminution de l'activité (71,72). Des auteurs ont également montré que chez les sujets TSPT, l'échec dans le rappel de l'extinction d'une peur conditionnée est associée à une diminution de l'activité hippocampique (73). Ces différences pourraient être attribuées aux différents types de paradigme utilisés.

Si l'impact du TSPT sur l'anatomie de l'amygdale fait débat, les modifications d'activité de cette structure chez les patients font consensus. L'amygdale a un rôle crucial dans la détection de la menace, la réponse à la peur, renforcer la mémoire des événements émotionnels ainsi que pour le conditionnement, l'extinction et le rappel d'une peur conditionnée (74–78). Les études ont montrés une activation plus importante de l'amygdale dans la réponse à des stimuli reliés au traumatisme, quelle que soit la modalité sensorielle, ou non reliés au traumatisme, chez les patients en comparaison à des sujets sains (53,74,78). Cette hyperactivation a même été observée lors d'étude en l'absence de stimulation particulière, étudiant l'état de repos (79). Les patients ont également une activation amygdalienne plus importante lors de la phase d'acquisition d'une peur conditionnée (80).

Les aires cérébrales du CPFvm, comprenant la partie ventrale du CCA ainsi que les gyri frontaux médians présentent une diminution de leur activité chez les patients durant des tâches utilisant des stimuli reliés ou non au traumatisme (81–83). L'activation du CPFvm durant la remémoration d'événements traumatiques personnels est négativement corrélé à la sévérité des symptômes du TSPT (84). De plus, le degré d'amélioration clinique après une thérapie cognitive est corrélé avec l'augmentation de l'activité dans la partie antérieure du CCA durant la présentation de visages exprimant de la peur (85). Chez les patients, l'échec dans le rappel de l'extinction d'une peur conditionnée est accompagnée d'une diminution dans l'activité du CPFvm (73). Enfin, les sujets présentant un TSPT présentent une plus faible activation dans le CPFvm en comparaison à des sujets contrôles lors d'une tâche d'inférence émotionnelle (86). La partie dorsale du CCA régule la sélection de la réponse, la détection de l'erreur, la détection de la douleur ainsi que l'apprentissage et l'expression de la peur (87). L'activation de la partie dorsale du CCA est plus faible dans un groupe de patient TSPT que dans un groupe contrôle dans durant un

conditionnement ou le rappel d'une peur conditionnée, ou bien lors de la présentation d'un nouveau stimulus (73,88–90). Ces anomalies étaient corrélées à la sévérité symptomatique des patients (91).

Au-delà de ce modèle largement admis dans la littérature, des études de plus en plus nombreuses mettent en évidence l'implication d'autres structures dans la physiopathologie du trouble comme l'insula, le gyrus frontal inférieur, le précuneus et le CCP.

L'insula est impliquée dans la conscience de soi, dans la régulation de l'activité des systèmes sympathique et parasympathique ainsi que dans la sensation de douleur (92–94). Les patients souffrant de TSPT ont une activation insulaire plus importante lors de l'anticipation d'images aversives et en réponse à des visages ayant des expressions effrayantes, des stimuli ou des souvenirs douloureux (95–97). De plus, l'activation de l'insula pendant l'anticipation d'image à valence émotionnelle négative est corrélée à la sévérité symptomatique (95). Cependant, des résultats similaires ayant été retrouvés dans d'autres troubles anxieux, l'implication de l'insula serait donc non spécifique au TSPT (74).

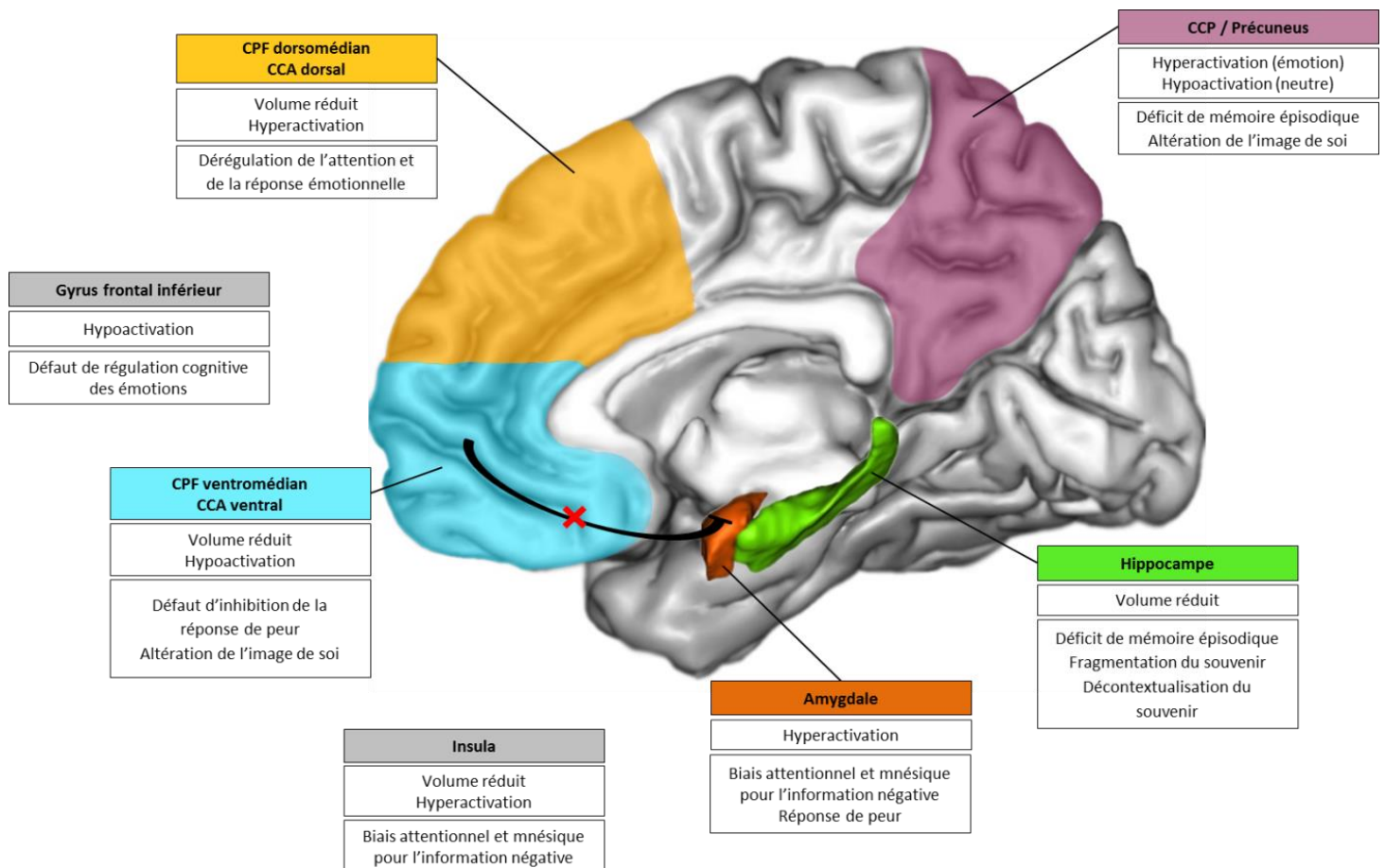
Une diminution de l'activité du gyrus frontal inférieur a été observée chez des patients lors de l'encodage et du rappel de stimuli relatifs ou non au traumatisme (26,98,99). Cette structure est recrutée lors de tâche impliquant la réévaluation cognitive de pensées négatives (100). Des auteurs font donc l'hypothèse que la diminution de l'activité du gyrus frontal inférieur pourrait sous-tendre la difficulté des patients à réguler cognitivement leurs émotions et l'altération négative de la cognition et de l'humeur. Puisque cette structure permet la récupération et l'accès contrôlés des souvenirs (101), son dysfonctionnement pourrait également être lié aux symptômes de reviviscences et à la difficulté des patients à rappeler les caractéristiques principales de l'événement.

Le précuneus et le CCP ont pour fonction le rappel en mémoire épisodique, l'imagerie mentale, l'intégration multi-sensorielle et le processus de référence à soi (102–104). Le traitement et le rappel des émotions négatives dans le TSPT sont associés à un engagement plus important de ces deux structures (26,91,105). Au contraire, l'encodage et le rappel d'informations neutres (non relatives au traumatisme) ont été associés à une activité moins importante du précuneus chez les patients (98). Le

dysfonctionnement de ces deux régions pourrait jouer un rôle essentiel dans les reviviscences (106), ainsi que dans l'altération de l'image de soi.

L'ensemble de ces modifications anatomiques ou fonctionnelles sont résumées dans la figure 5 ci-dessous.

Figure 5 : lien entre les altérations anatomiques, fonctionnelles cérébrale et les déficits cognitifs. Reproduction d'après (26).



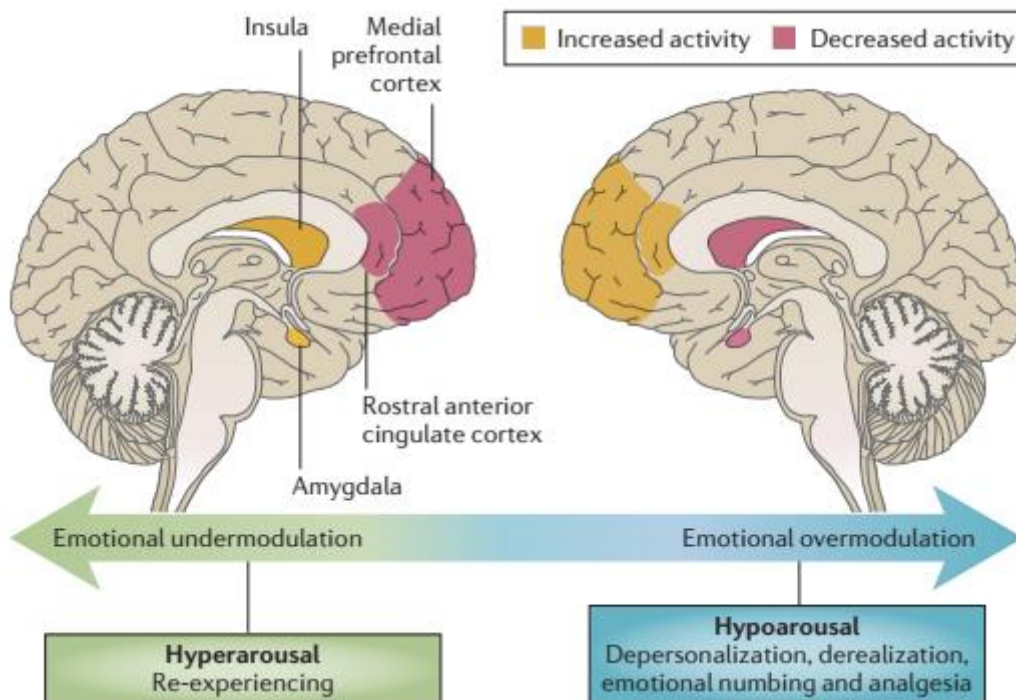
Les anomalies structurales ou fonctionnelles décrites ci-dessus sont utiles dans la compréhension du trouble mais ne permettent pas individuellement de l'appréhender. Nous allons donc maintenant considérer les anomalies décrites précédemment en termes de réseau ou de grande fonction.

1.2.2.2 Réseau neuronaux impliqués : réponse à la peur, motivation récompense et repos

A la suite des anomalies fonctionnelles décrites précédemment, le modèle explicatif du TSPT propose que le CPFvm ne parvenant plus à inhiber l'amygdale qui est hyperactive, les patients présenteraient des biais attentionnels vers ce qui représente une menace, une augmentation des réactions de peur, une difficulté à éteindre une peur conditionnée et un déficit dans la régulation émotionnelle (74,99,106–108). En accord avec ce modèle, l'activation du CPFvm est inversement corrélée avec l'activation de l'amygdale, laissant supposer une connectivité fonctionnelle réduite entre ces deux régions (79,109). La diminution de la connectivité fonctionnelle entre le CPF et l'amygdale étant même associée à la sévérité des symptômes (109).

Cependant, ce modèle est remis en cause par des méta-analyses concluant à une variabilité de réponse (hyper ou hypoactivation) de l'amygdale en rapport avec le CPF (74). En effet, d'un point de vue clinique et neurobiologique, le TSPT peut être caractérisé par deux états émotionnels extrêmes. Un état d'hypo-contrôle émotionnel, impliquant une diminution des circuits inhibiteurs frontaux sur les processus émotionnels, conduisant à une augmentation de la réponse du système autonome comme dans les reviviscences, la peur, la colère, la culpabilité et la honte. A l'inverse, les patients peuvent présenter un état d'hyper-contrôle émotionnel ou de dissociation caractérisé par une atténuation de l'expression des émotions, un détachement affectif, une dépersonnalisation, déréalisation, un engourdissement ou diminution des sensations corporelles. Cet hyper-contrôle est caractérisé par une inhibition des régions limbiques (110). Ces deux états opposés sont associés à des profils distincts d'activité fronto-limbique et décrivent la dynamique fondamentale du TSPT comme une affection dans laquelle les individus luttent pour moduler d'une part la détresse associée aux symptômes de reviviscences et d'autre part l'évitement et de désengagement émotionnel (110,111). Ces deux états cérébraux sont illustrés dans la figure 6 ci-dessous.

Figure 6 : Hypo et hyper contrôle émotionnel dans le TSPT. Reproduction d'après (112).



Lorsque nous sommes motivés par un stimulus, le circuit de la récompense est mobilisé. Ce circuit procure alors d'un point de vue comportemental une sensation de bien-être et de plaisir. Ce circuit comprendrait notamment le nucleus accumbens, le cortex orbitofrontal, le septum et l'aire tegmentale ventrale, lieu de production de la dopamine. Ce circuit est également constitué par des structures communes au réseau impliqué dans la réponse à la peur comme l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus, le CCA et le CPFvm (113). Malgré des structures communes à ces deux circuits, peu d'études se sont intéressées aux troubles de la motivation et à la perception d'une récompense dans le TSPT. Dans une tâche d'anticipation de gains monétaires, des militaires souffrant de TSPT ont une espérance de gain plus faible en comparaison à des militaires exposés mais non atteints de TSPT (114). De la même manière, lors de l'obtention du gain monétaire, les militaires atteints de TSPT éprouvaient une satisfaction plus faible que ceux exposés mais sans TSPT.

D'un point de vue métabolique, plusieurs études s'accordent sur une hypoactivation du nucleus accumbens lors des processus motivationnels dans le TSPT (115–117). Certains ont également montré que l'hypoactivation du striatum ventral était corrélé

aux symptômes d'émoussement affectif chez les patients TSPT en comparaison à des sujets contrôles (115).

Un modèle plus complet de la neurocircuiterie du TSPT a été suggéré pour reconnaître l'interaction de trois systèmes, autres que le seul circuit fronto-limbique et que celui de la motivation récompense. Ce modèle suggère que les dysfonctionnements cognitifs et affectifs associés à de nombreux troubles psychiatriques pourraient être expliqués par des modifications dans l'engagement et le désengagement de trois grands réseaux : le mode par défaut (DMN pour Default Mode Network), celui de la saillance et le réseau du contrôle exécutif (118,119). Les réponses de ces réseaux augmentent ou diminuent de manière proportionnelle et antagoniste durant une tâche cognitive.

Le DMN, qui comprend le CPP, le précuneus, le CPF médian, le CCA ventral, le lobe temporal médian dont l'hippocampe et le gyrus angulaire est impliqué dans le traitement introspectif, les processus de référence à soi, la régulation des émotions et la récupération en mémoire (120). Le réseau de la saillance, incluant l'amygdale, l'insula antérieure et le CCA dorsal permet la détection rapide et automatique des stimuli saillants externes et internes ainsi que l'orientation des comportements vers ces stimuli (118). Le réseau du contrôle exécutif, ancré dans le cortex préfrontal dorsolatéral et le gyrus supramarginal, joue un rôle important dans la mémoire de travail, le contrôle de l'attention et la prise de décision (118). Des auteurs font l'hypothèse que le réseau de la saillance, en particulier l'insula antérieure, joue un rôle essentiel dans la balance entre le réseau du contrôle exécutif et le réseau par défaut, déterminant si notre attention est orientée sur des informations externes ou si nous sommes engagés dans une réflexion interne sur soi (121).

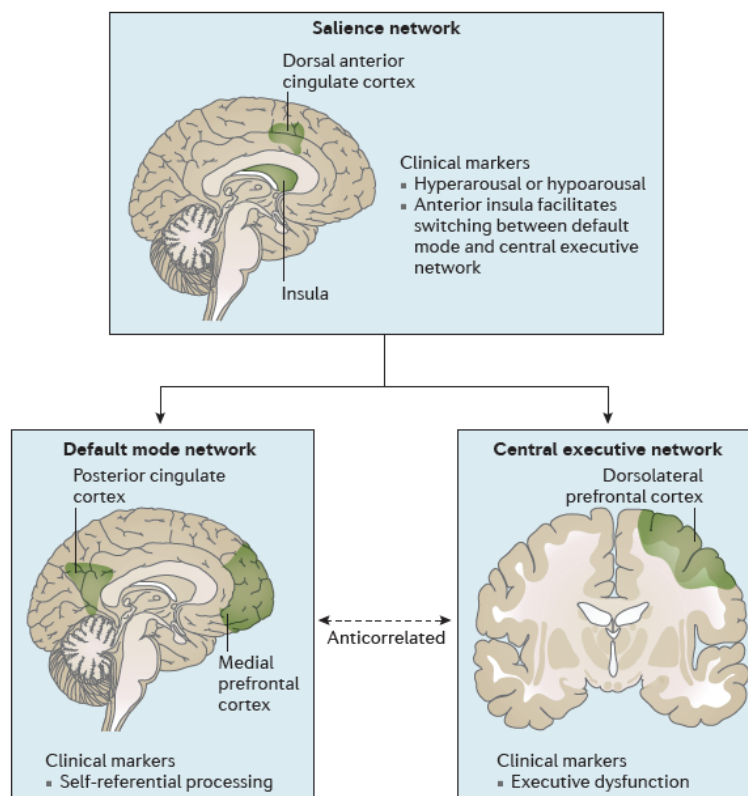
Les fluctuations dans l'activité de ces circuits peuvent expliquer comment un patient atteint de TSPT bascule dans des états radicalement différents au niveau émotionnel pour tenter de se réguler (122,123).

Dans le TSPT, les régions du réseau de la saillance sont hyperactives et plus interconnectées, celles du réseau du contrôle exécutif présentent un défaut de recrutement et celles du réseau par défaut sont hypoactives et moins connectées (79). La réduction de la cohésion au sein du réseau par défaut est associée à la sévérité des symptômes et pourrait sous-tendre les déficits mnésiques et de régulations émotionnelles, ainsi que les modifications de l'image de soi. L'hypoactivation des régions du contrôle exécutif pourrait participer au déficit cognitif. L'augmentation de la connectivité au sein du réseau de la saillance pourrait

être à l'origine de l'attention soutenue et exagérée vers des stimuli externes et donc participer à l'hypervigilance.

Les altérations de ces réseaux seraient précoces dans le trouble, une équipe a en effet mesurée la connectivité entre ces réseaux dans les jours suivant le traumatisme. Il existait déjà une corrélation négative entre les symptômes et la connectivité fonctionnelle entre le CPP / précuneus et le CPF médian (124). Les auteurs proposent que les déconnexions au sein du réseau par défaut puissent être un marqueur du développement de la pathologie dans les suites d'un événement. Le déséquilibre entre les régions peu actives du réseau par défaut et celles très actives de la saillance serait donc impliqué dans le développement du trouble (119). Cette hypothèse est donc complémentaire du modèle traditionnel de déséquilibre fronto-limbique du TSPT. L'altération entre ces trois réseaux est illustrée dans la figure 7 ci-dessous.

Figure 7 : réseaux du mode par défaut, de la saillance et du contrôle exécutif dans le TSPT. Reproduction d'après (112).



Les modèles neurocognitifs du TSPT portés par les études de neuroimagerie, intégrant non plus une seule structure mais plusieurs réseaux cérébraux, permettent de rendre compte du TSPT de manière dimensionnelle. Le modèle du triple réseau et de ses déséquilibres parvient à modéliser l'ensemble des symptômes du TSPT. Cependant, la persistance des anomalies anatomiques ou fonctionnelles relevées après une thérapie demeure encore aujourd'hui largement sous étudié, du fait des difficultés de mise en œuvre.

1.2.2.3 Grandes fonctions, focus sur le sommeil

Un des symptômes le plus spécifique du TSPT est constitué par le cluster de répétition, qui s'exprime par des reviviscences diurnes ou nocturnes. La perturbation du sommeil a des conséquences importantes sur le fonctionnement global de l'individu et sur ses performances professionnelles, sociales et familiales. Les troubles du sommeil exacerbent les symptômes diurnes, diminuent les chances de guérison en augmentant la sévérité des troubles dépressifs, la suicidalité (125) et les consommations d'alcool et d'autres produits psychoactifs (126). Ces troubles et en particulier les phénomènes de répétition nocturnes sont particulièrement résistants aux traitements de premières intentions (127).

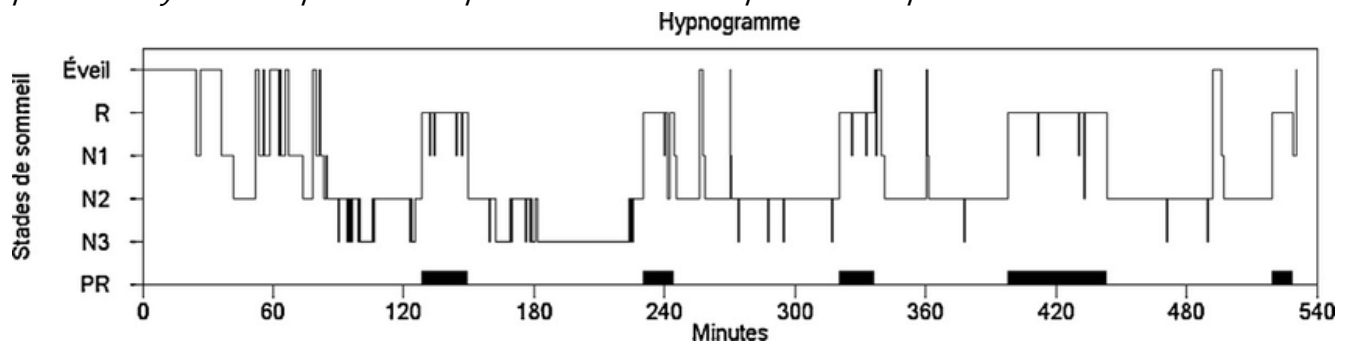
La polysomnographie est l'examen de référence pour l'enregistrement du sommeil. Elle se compose d'un enregistrement de plusieurs signaux comprenant à minima un électro-encéphalogramme (EEG), un électro-oculogramme (EOG) et un électromyogramme. Cet examen a permis en 1953 la découverte de la phase de Rapid Eye Movement (REM) et ouvrit de nouvelles perspectives d'études (128). La présence de ces REM permet de caractériser une phase dite de sommeil paradoxal. Cette phase est un état physiologique dynamique dans lequel les mouvements rapides des yeux sont concomitants avec une activité EEG de faible amplitude et de fréquence rapide, à des niveaux comparables à ceux observés pendant la veille, en présence d'une atonie musculaire (129). L'augmentation du tonus sympathique et le désengagement vagal, les irrégularités du rythme cardiorespiratoires et l'arrêt de la thermorégulation active caractérisent également le sommeil paradoxal. Celui-ci revient cycliquement pendant la période de sommeil, en alternance avec le sommeil non-REM ou NREM.

Le sommeil NREM est un état de diminution progressive de l'excitation et de réduction globale de l'activité neuronale par rapport à l'éveil et au sommeil paradoxal. Il est composé à la fois d'un sommeil léger (stade N1 et N2) et d'un

sommeil lent (stade N3), qui est conceptualisé comme un état neuronal restaurateur (129,130). Ces différents stades du sommeil, REM et NREM sont illustrés dans la figure 8 ci-dessous.

Figure 8 : Illustration d'un hypnogramme normal et des différents stades du sommeil, REM et NREM. Reproduction d'après (129).

La figure a schématise un hypnogramme normal, composé d'une alternance de plusieurs cycles. R représente la phase REM et PR la période de phase REM.



La figure b illustre une phase de sommeil REM, les figures c et d respectivement les stades N2 et N3 du sommeil NREM.

Figure b : phase de sommeil REM. Les mouvements synchronisés rapides des yeux sont visibles sur le canal de l'EOG, avec LOC pour EOG gauche et ROC pour EOG droit. L'atonie musculaire peut-être observée sur le canal de l'EMG. Les autres canaux visibles représentent des électrodes encéphaliques. C3 : électrode centrale gauche ; C4 : électrode centrale droite ; O1 : électrode occipitale gauche ; O2 : électrode occipitale droite.

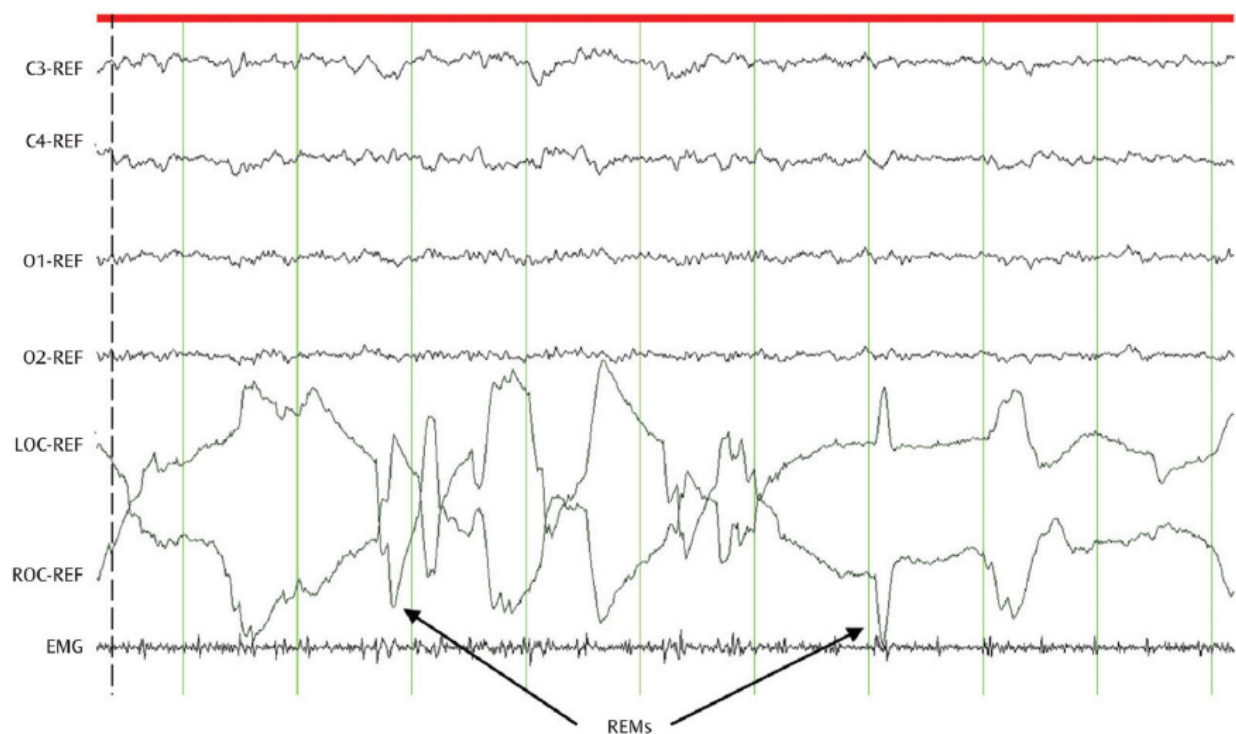


Figure c : phase de sommeil NREM, stade N2.

Le sommeil léger est caractérisé par la présence de spindles (indiqué par la lettre S), et de complexe K (indiqué par la lettre K). Les spindles, sont des trains d'ondes alpha durant moins de 0.5s. Les complexes K sont des ondes négatives suivis immédiatement par une composante positive.

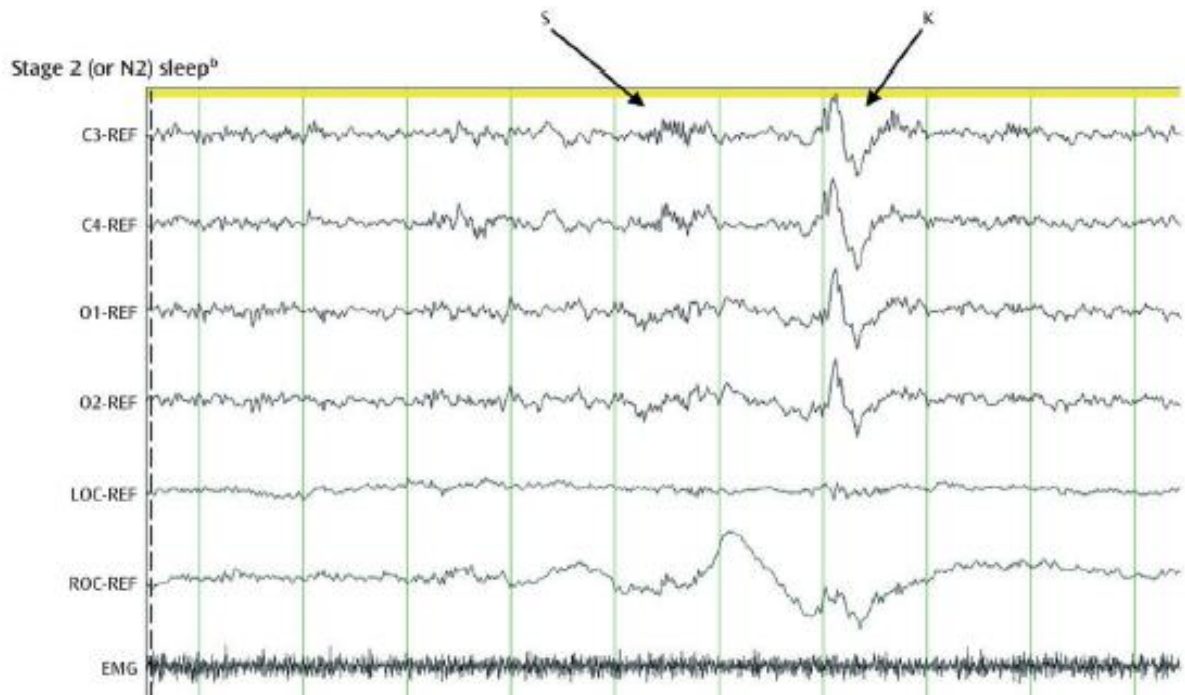
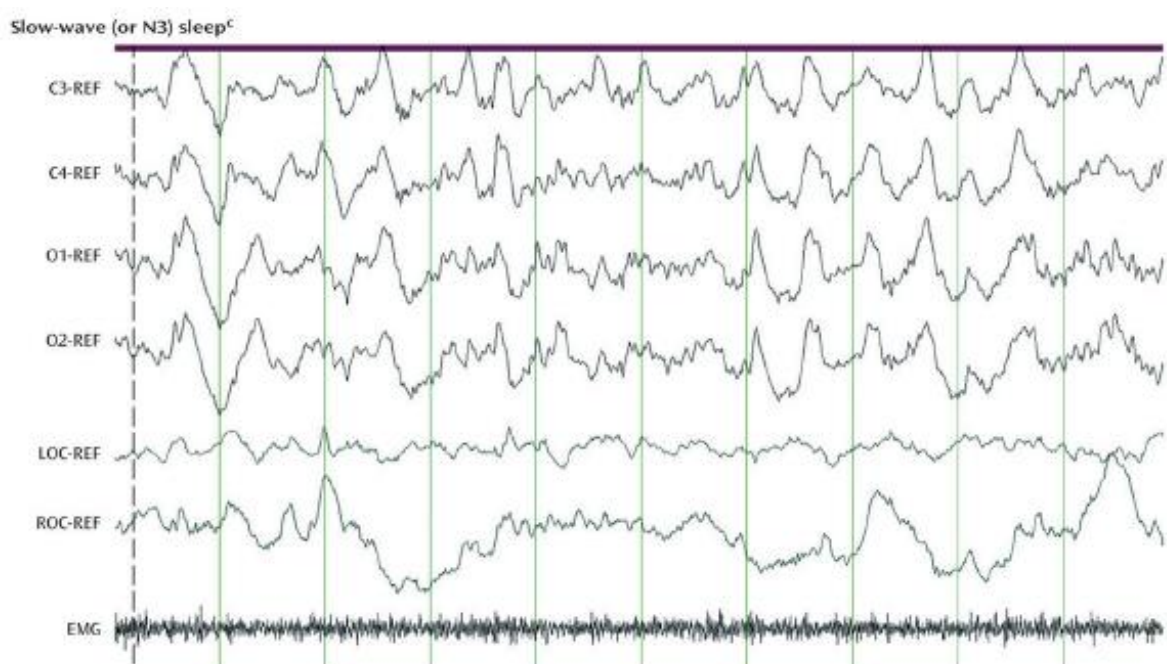


Figure d : phase de sommeil NREM, stade N3.

Le sommeil lent se caractérise par des ondes cérébrales ralenties et de grandes amplitudes.



Nous commencerons par faire une revue de la littérature afin de savoir si les perturbations subjectives rapportées par les patients sont mesurables par une polysomnographie.

Les études polysomnographiques réalisées chez des adultes ont montré des résultats inconsistants en ce qui concerne l'existence et la nature des perturbations de la phase REM dans le TSPT. Certaines études rapportent une diminution et une perturbation (131–133) tandis que d'autres trouvent au contraire une augmentation et une densification de la phase REM (134–137) en comparaison avec d'autres groupes de patients ou des sujets sains. De la même manière, des études rapportent des perturbations de la phase NREM (138–140) tandis que d'autres ne trouvent pas de différence (134,141,142). Cependant, des différences dans la méthodologie pourraient expliquer ces différences, comme des échantillons non comparables, la présence ou non de psychotropes ou de comorbidités psychiatriques ou addictives. Des méta-analyses conduites sur les populations civiles et militaires concluent à des perturbations du sommeil dans le TSPT se caractérisant par une augmentation du stade N1, une diminution du sommeil NREM (stade N2 et N3) et une augmentation de la densité du REM (143,144).

Cependant, du fait de nombreuses études aux résultats contradictoires, des auteurs évoquent deux hypothèses pour expliquer les différences observées. La première est que les perturbations dans les enregistrements polysomnographiques seraient communes à d'autres troubles psychiatriques, notamment la dépression, remettant alors en cause l'existence d'altérations spécifiques du sommeil dans le TSPT (145).

La seconde plus récente propose que la perturbation de la phase REM dépendrait de la durée d'évolution du TSPT (146). Cette hypothèse est portée par une étude analysant le sommeil de 145 personnes adultes exposées à des traumatismes, sans ou avec un diagnostic actuel ou passé de TSPT. La catégorisation entre les différents groupes ne permettait pas de dégager des différences dans les enregistrements du sommeil. En revanche, il existait après avoir contrôlé le facteur dépression des corrélations entre la durée d'évolution du TSPT et le pourcentage de REM en temps total de sommeil, la longueur de la phase REM et la latence avant la phase REM. Plus le TSPT serait ancien, plus le patient aurait une durée de REM importante. Ce résultat est supporté par des études antérieures, où l'on a observé une réduction ou une fragmentation du sommeil paradoxal dans les suites immédiates d'une exposition

traumatique (147,148) et dans les populations présentant des symptômes sévères plusieurs années après le début du TSPT (149,150) ; et les enregistrements de phase REM non interrompu ou augmentée chez les anciens combattants environ 20 ans après l'exposition au combat (136,142).

Même si les résultats dans le TSPT sont contrastés, il existe des preuves que la perturbation de la phase REM entrave le processus de résilience. En effet, la fragmentation de la phase REM, le déséquilibre du tonus sympathique pendant le REM et les cauchemars durant les semaines qui suivent une exposition à un événement traumatiques ont été associés à une augmentation du risque à la fois de développement mais aussi de maintien du TSPT (151–153).

De manière plus générale, l'ensemble des études convergent pour dire qu'un sommeil de mauvaise qualité ou la présence de cauchemars dans les suites d'une exposition à un trauma prédit la survenue d'un TSPT ou d'autres troubles liés au stress comme les troubles anxieux, la dépression ou les troubles addictifs (154–158). Egalement, un ressenti subjectif de mauvaise qualité de sommeil est prédicteur de l'apparition d'un TSPT ou d'autres troubles psychiatriques dans les suites d'une exposition traumatique (159).

Le TSPT se caractérise bien par des troubles du sommeil objectivables en polysomnographie. Cependant, on ne peut pas formellement déterminer la nature exacte de ces troubles, ni s'ils sont spécifiques du TSPT ou s'ils dépendent simplement de la durée d'évolution de la pathologie. En revanche, la présence de troubles du sommeil, que ce soit avant, dans les suites immédiates ou de manière chronique, est bien un facteur prédictif ou de maintien de troubles psychiatriques. Nous allons maintenant expliquer l'importance du sommeil paradoxal dans le TSPT, via son action dans les phénomènes de mémorisation et d'extinction d'une peur conditionnée.

La relation entre le sommeil et l'apprentissage, la mémoire (160,161), le traitement des émotions (162,163) et l'adaptation au stress (164–166) chez l'animal et l'humain est depuis longtemps reconnue. Depuis la découverte des différentes phases de sommeil, le protocole de conditionnement et d'extinction à la peur est utilisé dans des modèles animaux et humains pour appréhender le rôle de chacune de ces phases dans la mémorisation et l'extinction normale et pathologique de la peur. Afin d'en

déterminer le rôle, une suppression ou privation sélective de chaque phase a été effectué et la réponse à la peur a été mesurée.

Chez les rongeurs, la peur conditionnée diminue la latence d'apparition du sommeil REM, la durée de la phase REM, le nombre de période REM et augmente les trains d'ondes ponto-géniculo-occipitales (167–169). Logiquement, on observe à l'inverse une augmentation du sommeil REM dans les suites d'un conditionnement sans danger (quand l'animal apprend qu'il ne sera pas exposé à un stimulus aversif dans un environnement donné ou si on lui donne un indice spécifique jamais associé au stimulus aversif) (169) ou lorsqu'il est placé dans une boîte dans laquelle il peut éviter le stimulus conditionné en changeant de compartiment (160–167,167,168,170).

Le fait de priver les rats de sommeil paradoxal avant le conditionnement nuit à la fois au conditionnement à la peur, ainsi qu'à l'apprentissage et au rappel d'une tâche de d'évitement d'un contexte aversif (171,172). De la même manière, la privation de sommeil paradoxal dans les suites d'un protocole de conditionnement empêche l'extinction de la peur et l'extinction d'une peur conditionnée est associée à la restauration des paramètres du sommeil (173,174).

Ainsi, les études sur les rongeurs suggèrent que la réponse à la peur affecte et est affectée par le sommeil paradoxal, indiquant une relation plus générale entre le sommeil et les processus de mémorisation.

Chez l'homme, des études similaires à celles entreprises chez les rongeurs ont été entreprises, même si leur nombre restant faible, des répliques sont nécessaires. L'une d'entre elle a montré qu'une nuit de sommeil dans les suites d'une procédure de conditionnement et d'extinction permettait une généralisation de l'extinction du stimulus conditionnée plus efficace qu'une période équivalente de veille (175). Cette première étude ne permet pas cependant de savoir si cet effet était médié par le sommeil REM. La réponse fut apporté dans une seconde étude où les sujets ayant eu une période de REM durant une sieste suivant un protocole de conditionnement et d'extinction à la peur avaient une réponse électrodermale plus faible et une activation plus importante du CPFvm en réponse au stimulus éteint en comparaison aux sujets n'ayant pas eu de période REM durant leur sieste (176). De plus, ceux ayant une période de REM au cours de la sieste avaient une réponse électrodermale et une activation plus faible dans le tegmentum latérodorsal en réponse au choc électrique pendant le conditionnement. Cette structure anatomique est connue pour jouer un

rôle de par ses projections anatomiques dans la réponse à la peur mais aussi dans la génération du sommeil REM (177,178).

Ces résultats suggèrent que les différences individuelles dans la propension à générer du sommeil REM durant le sommeil modulent à la fois le conditionnement mais aussi le rappel de la peur. En d'autres termes, les différences individuelles dans la génération du sommeil REM pourrait être à l'origine des variabilités interindividuelles dans la capacité à intégrer un événement traumatique.

Afin de mieux préciser ces corrélats neuroanatomiques, des auteurs ont montré que la privation d'une nuit de sommeil augmente l'activité de l'amygdale et diminue celle du cortex préfrontal médian en réponse à des stimuli à valence émotionnelle négative (179). De plus, une privation de sommeil réduit la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le cortex préfrontal médian (180).

A l'inverse, le fait de faire une sieste après une tâche émotionnelle réduit l'anxiété, la peur en relation à des stimuli effrayants et augmente la réaction à des stimuli positifs, en comparaison à une période de veille (181).

L'ensemble de ces résultats renforcent l'hypothèse que les troubles du sommeil jouent un rôle important dans la physiopathologie du TSPT en compromettant les traitements affectifs et mnésiques se déroulant pendant le sommeil.

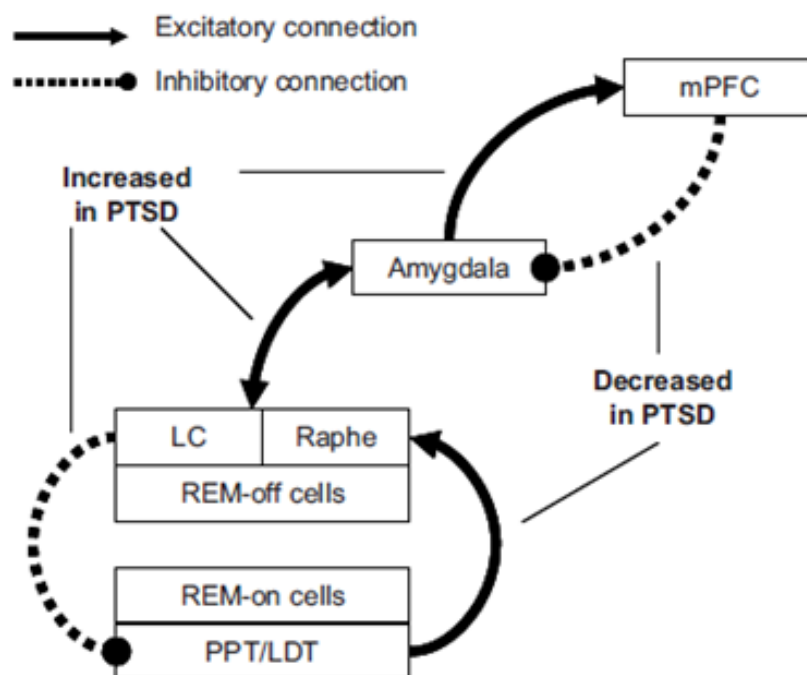
Découlant de ces résultats et hypothèses, différentes études en neuroimagerie ont permis de préciser le rôle de chaque structure cérébrale dans les perturbations du sommeil REM dans le TSPT, c'est ce modèle qui est présenté dans le paragraphe suivant.

Pendant le sommeil REM chez des sujets sains, l'amygdale, le cortex préfrontal médian (CPFm), les noyaux du pont et le thalamus ont un métabolisme plus élevé que pendant la veille. A l'inverse, le cortex pariétal, les aires sensorielles sont désactivées (182).

Chez les personnes atteintes de TSPT, les structures cérébrales mentionnées ci-dessus présentent des modifications dans leur métabolisme pendant la veille (en réponse à des émotions négatives) et le sommeil REM. Ainsi, on note une augmentation d'activité de l'amygdale, du locus coeruleus (noyau de tronc cérébral) associée à une diminution de l'activité du CPFm pendant la veille qui joue normalement un rôle inhibiteur sur l'amygdale (183). Ces structures étant impliquées dans la génération et la régulation du sommeil REM, celui-ci est modifié dans le TSPT. Le schéma ci-dessous propose une explication sur l'origine de la modification du sommeil REM dans le TSPT.

Figure 9 : Physiopathologie des troubles du sommeil dans le TSPT.
Reproduction d'après (184).

Excitatory connection : connexion excitatrice ; Inhibitory connection : connexion inhibitrice ; Increased in PTSD : augmentée dans le TSPT ; Decreased in PTSD : diminuée dans le TSPT ; mPFC : cortex préfrontal médian ; Amygdala : amygdale ; LC : locus coeruleus ; Raphe : noyau du raphé ; REM-off cells : noyau inhibiteur du sommeil REM ; REM-on cells : noyau promoteur du sommeil REM ; PPT : noyau pediculopontin ; LDT : tegmentum latérodorsal



En situation de stress, l'augmentation d'activité de l'amygdale, du locus coeruleus et du noyau du raphé dorsal induit une inhibition sur le noyau pedonculo pontin et le tegmentum laterodorsal, deux structures responsables de la génération du sommeil REM. La privation chronique de sommeil qui s'ensuit diminue encore l'extinction de la peur et renforce l'inhibition du CPFm qui ne peut plus réguler l'activité amygdalienne et donc les réponses de peur en l'absence de danger (184). En utilisant le TEP-scanner, les auteurs étayaient ces hypothèses en montrant un hypermétabolisme au niveau des structures impliquées dans la régulation de l'hypervigilance et dans la réponse à la peur en situation de déprivation de sommeil ou dans le TSPT (hippocampe, amygdale, insula, locus coeruleus et noyau du raphé notamment) (185). Au total, les perturbations de la phase REM du sommeil des patients atteints de TSPT pourraient en partie expliquer l'apparition des cauchemars traumatiques et le

maintien d'une impossibilité pour eux d'éteindre ou d'éliminer les émotions désagréables associées à l'événement traumatique.

Partant de ces considérations, des auteurs ont démontré chez des vétérans américains que l'augmentation de la durée du sommeil REM par un antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergique la prazosine, permettait de diminuer le nombre de cauchemars traumatiques ainsi que l'ensemble de la symptomatologie du TSPT, confirmant l'importance du sommeil REM dans la genèse (à la suite de l'état de stress aigu) et/ou maintien de ce trouble (186).

Au vu de la littérature nous pouvons penser que l'altération de la phase REM, du fait du fonctionnement de l'amygdale et du CPFvm, pourrait empêcher l'apprentissage de l'extinction de la peur et donc le maintien des symptômes des patients atteints de TSPT. Cette hypothèse est soutenue par le fait que l'augmentation ou la restauration de cette phase REM favorise l'apprentissage l'extinction de la peur. Cependant, le maintien ou la disparition de ces anomalies du sommeil après disparition des symptômes demeurent aujourd'hui incertains et des études prospectives de grandes ampleurs sont nécessaires pour confirmer ou non les hypothèses précédentes.

1.3 Utilisation des psychothérapies dans la compréhension du TSPT

1.3.1 Les recommandations des sociétés savantes

Les sociétés savantes nationales (Haute Autorité de Santé (187), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (188)), ou internationales (National Institute for Health and Care Excellence (189), American Psychological Association (190), Department of Veterans Affairs (191), International Society for Traumatic Stress Studies (192)) recommandent en première intention les Thérapies Cognitivo-Comportementales centrées sur le traumatisme et l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) devant les traitements médicamenteux (193,194).

Nous nous intéresserons dans notre travail de thèse que de la thérapie EMDR, qui est notre objet de recherche.

1.3.2 L'Eye Movement Desensitization and Reprocessing

En 1987, la sérendipité à l'œuvre fait découvrir à Francine Shapiro l'effet des mouvements oculaires dans la diminution des émotions en lien avec des événements passés. Deux ans plus tard, dans le journal *Traumatic Stress* (195) est publié le premier article démontrant l'efficacité de cette nouvelle psychothérapie. Depuis, l'efficacité de l'EMDR dans le traitement du TSPT est largement démontrée (195–198) avec un taux de rémission entre 60 et 90 % en 3 à 8 séances de 90 minutes (199) avec un maintien de l'effet de la thérapie montré jusqu'à 35 mois (200). L'EMDR associe rappel du traumatisme vécu dans ses aspects cognitifs, émotionnels ou physiques avec des stimulations bilatérales alternées (SBA) qui peuvent être visuelles, auditives ou somesthésiques. C'est une psychothérapie structurée en huit étapes qui aboutit à un changement dans le traitement de la mémoire de l'événement, une absence de détresse liée au traumatisme, l'élimination de l'inconfort physique associé à la mémoire initiale et à l'établissement d'une croyance positive sur soi (201).

Malgré son apparition récente dans le paysage psychothérapeutique, cette thérapie a été étudiée avec des outils comme le TEP-scanner, l'EEG mais surtout l'IRM fonctionnelle. Nous allons dresser dans le prochain paragraphe le panorama des

expériences ayant été menées sur l'effet de l'EMDR, sur la neuroanatomie et le fonctionnement cérébral.

Nous avons démontré dans notre équipe que la thérapie EMDR sur le long terme, modifie la neuroanatomie des patients. A cinq mois de la fin de la thérapie, les patients en comparaison à des sujets PTSD encore symptomatiques, présentent des augmentations dans la densité de matière grise dans le gyrus frontal inférieur droit, le cortex préfrontal moyen et médian ainsi que le cortex préfrontal dorsolatéral de manière bilatéral (202).

D'un point de vue fonctionnel, plusieurs équipes ont pu montrer la capacité de l'EMDR à restaurer un fonctionnement normal des structures impliquées dans le traitement émotionnel ou de la mémoire.

En 2005, l'équipe de Lansing montrait en SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), qu'après traitement EMDR en comparaison à l'avant traitement, on observait une diminution d'activité dans le précuneus gauche et le gyrus précentral droit et une augmentation d'activité dans les gyri inférieur, médian et supérieur gauche ainsi que dans le gyrus frontal ventromédian (203).

Dans une autre étude en scintigraphie, l'équipe de Pagani a montré que pendant une tâche de lecture du script décrivant leur traumatisme, les patients souffrant de TSPT en comparaison à des sujets contrôles, présentaient une diminution dans l'activation du pôle temporal, du cortex temporal médian et du cortex orbitofrontal. Ces différences disparaissaient après traitement (204).

La même équipe a pu montrer en EEG que pendant la lecture du script traumatique l'activité électrique se modifiait, d'une localisation dans les régions frontales et limbiques avant traitement pour une localisation temporo-occipitale après traitement (205).

Une autre façon de s'intéresser à l'effet de l'EMDR au niveau cérébral est d'observer l'effet d'un des composants majeurs de l'EMDR, les SBA. Nous avons donc étudié, dans une population de sujets sains, l'effet de ces SBA sur la capacité à éteindre une peur conditionnée dans les suites d'un conditionnement et lors de son rappel le lendemain. La présence de SBA durant l'extinction facilite celle-ci, en la rendant plus rapide qu'en son absence.

L'effet neuronal des SBA a été étudié par une seule étude à ce jour en IRMf, où l'on présentait aux sujets, exclusivement des femmes contrôles, des images à valence émotionnelle neutre ou exprimant du dégoût. La stimulation bilatérale alternée, en

comparaison à une absence de stimulation ou à une stimulation simultanée, permettait une activation de l'amygdale droite et une hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (206). Malgré son caractère original, cette étude n'a jamais été répliquée, l'échantillon retenu était exclusivement féminin et la tâche ne faisait pas intervenir à priori l'ensemble des structures intervenant dans le traitement de la peur.

Concernant les troubles du sommeil une seule étude à notre connaissance a testé la capacité de l'EMDR à modifier les paramètres du sommeil. Après traitement EMDR, le sommeil des patients était amélioré, tant d'un point de vue subjectif via des questionnaires de sommeil comme le PSQI, tant d'un point de vue objectif via une polysomnographie. Celle-ci montrait une diminution du temps d'éveil intra-sommeil et une augmentation de l'index d'efficacité (pourcentage de temps total de sommeil durant le temps total d'enregistrement). En revanche, les auteurs ne trouvaient pas de différences entre l'avant / après traitement en ce qui concerne les différentes phases de sommeil, notamment le REM (207).

1.3.3 Principales théories explicatives de l'EMDR

Depuis son apparition dans le champ des psychothérapies, de nombreuses équipes de recherche ont proposés des théories explicatives de son mécanisme d'action. Ce point vise à en présenter de manière succincte les plus connues.

Dès sa création, Francine Shapiro élabore un modèle explicatif de sa psychothérapie qu'elle nommera traitement adaptatif de l'information. Partant du constat que tout événement ne provoque pas obligatoirement un TSPT, elle postule qu'il existerait chez l'humain un système inné de traitement de l'information qui stockerait les nouvelles expériences dans des réseaux de mémoires adaptatifs. La pathologie traumatique surviendrait lorsque la nouvelle information est stockée de manière inadaptée. La thérapie EMDR permettrait d'intégrer les souvenirs traumatiques dans le réseau de mémoire adaptatif ce qui supprimerait les symptômes (208).

Etant donné que nous faisons des saccades oculaires lors des phases de rêves comme lors de l'EMDR, les mécanismes se produisant lors des phases REM ont été rapprochées de ceux de l'EMDR. Ainsi, en 2002, Stickgold (209) émet l'hypothèse que l'EMDR, de part redirection répétitive de l'attention, induit un état neurobiologique

semblable à celui du sommeil REM, qui serait configuré de façon optimale pour permettre l'intégration corticale des souvenirs traumatiques dans les réseaux sémantiques généraux (209). Il propose tout d'abord que la mémoire épisodique est stockée dans l'hippocampe, la valence émotionnelle de celle-ci dans l'amygdale. Avec le temps, l'information serait transférée dans la mémoire sémantique néocorticale. L'échec de ce transfert serait la cause du TSPT. Les SBA, reproduisant l'état neurobiologique présent pendant le sommeil REM, permettrait d'intégrer l'information traumatique en mémoire néocorticale (210).

A contrario, certains auteurs notamment Pagani, font l'hypothèse que l'EMDR reproduirait les phénomènes neurobiologiques se déroulant durant le sommeil lent profond, correspondant au stade N3 (211). Cette phase de sommeil est caractérisée par des vagues delta entre 0,5 et 4 Hz (212). Chez le sujet sain, pendant l'état de veille, les nouvelles mémoires sont codées sous une forme temporaire dans le réseau hippocampique. Pendant le sommeil lent profond, les mémoires hippocampiques sont réactivées par les oscillations delta lentes, afin de permettre leur transfert vers le néocortex (213). En cas d'événement traumatogène, ce souvenir entraîne la potentialisation des récepteurs AMPA de l'amygdale, empêchant son intégration néocorticale (214).

Des études récentes ont montrés que les SBA entraîneraient des vagues d'ondes delta similaires à celles enregistrées durant le sommeil lent profond (205,215–217). Les auteurs font alors l'hypothèse que les SBA pendant la thérapie EMDR imitent les stimulations à basse fréquence qui se produisent naturellement durant le sommeil lent profond, provoquant une dépotentialisation des récepteurs AMPA des synapses amygdaliennes, ce qui facilite la fusion des mémoires émotionnelles amygdaliennes et épisodiques de l'hippocampe, créant ainsi une mémoire associative, qui peut être transférée et traitée par des zones néocorticales, conduisant à la cessation des symptômes.

L'hypothèse de la réponse d'orientation et de relaxation est un cadre théorique qui propose que les stimulations bilatérales alternées produisent une réponse de relaxation. La réponse d'orientation est un réflexe attentionnel naturel qui se produit avec n'importe quel stimulus environnemental nouveau augmentant ainsi la capacité à répondre à un danger (218–220). La réponse initiale de freezing s'accompagne de changements des réponses du système autonome. En l'absence de danger, cette réponse est rapidement remplacée par un sentiment de détente qui permet de désensibiliser la mémoire traumatique. Selon cette théorie, les mouvements oculaires

déclencheraient une réponse d'orientation qui d'une part faciliterait l'accès à la mémoire traumatique sans symptômes d'évitement et d'autre part, provoqueraient une réponse de relaxation du fait de l'absence de menace immédiate (221).

Une des théories les plus connues pour expliquer le mode de fonctionnement de l'EMDR serait que celle-ci interagirait avec la mémoire de travail (222). Dans cette hypothèse, l'EMDR serait une tâche d'attention double qui demanderait au patient de diviser son attention à la fois sur les SBA et à la fois sur l'image traumatique. La mémoire traumatique serait stockée dans la mémoire de travail, qui est définie comme un espace finit de stockage et de manipulation temporaire d'informations en vue d'y effectuer des tâches cognitives comme lire, compter ou penser (223,224). De nombreuses études montrent que la performance diminue quand deux tâches en même temps utilisent la mémoire de travail (224). Durant l'EMDR, les SBA et le rappel de la mémoire traumatique utilisent ensemble la mémoire de travail (225). De ce fait, des ressources plus faibles dans la mémoire de travail sont disponibles pour visualiser la mémoire traumatique, ce qui expliquerait que celle-ci soit ensuite reconsolidée avec moins de précision et une valence émotionnelle plus faible qu'avant son évocation (223,226).

Une autre hypothèse est celle du thalamic binding model, ou le terme binding fait référence à l'intégration d'informations neuronales très diverses pour former une expérience conscience cohérente de l'expérience vécue. Cette théorie propose que les SBA activent le noyau latéro-ventral et central-latéral du thalamus, via le cervelet latéral, provoquant une intégration de l'information traumatique par différents systèmes, sensorimoteurs, cognitifs, émotionnel et mémoriel (227).

En lien avec l'hypothèse du thalamic binding model, certains auteurs proposent que la thérapie EMDR et les SBA en particulier agiraient en augmentant la connectivité inter-hémisphérique (228). Cette théorie est fondée sur l'organisation contralatérale des aires de traitements des informations sensorielles, un stimulus arrivant dans le champ visuel de l'œil gauche étant traité dans le cortex visuel droit (229). Des preuves indirectes que les SBA visuelles augmentent la connectivité inter-hémisphérique proviennent d'études de sommeil, où cette connectivité augmenterait pendant la phase de REM, période caractérisée par de nombreuses saccades oculaires horizontales (209,210). En parallèle, des études concluent à une diminution de la connectivité inter-hémisphérique dans le TSPT, de part une réduction du volume du corps calleux, une diminution du temps de sommeil paradoxal et une altération du

rappel de la mémoire épisodique (112,230–232). La thérapie EMDR rétablirait alors la connectivité inter-hémisphérique par l'activation des deux hémisphères durant les SBA. Les partisans de cette théorie s'appuient sur des études montrant une amélioration du sommeil (mais pas de la phase REM) ainsi qu'une augmentation en EEG de la cohérence dans la bande bêta (207,233). Cependant, des études montrent que des stimulations bilatérales alternées, intermittentes ou continues permettent de diminuer les symptômes avec une supériorité pour les stimulations bilatérales (234). Cela suggère que si le type et la temporalité des SBA peuvent influencer la diminution des symptômes, la communication inter-hémisphérique ne peut pas être le seul mécanisme explicatif de la thérapie EMDR mais peut cependant y contribuer pour une part (235).

Le premier enseignement de ces études est que les anomalies anatomiques ou fonctionnelles cérébrales du TSPT semblent être réversibles après traitement par EMDR. Le second est que le mécanisme d'action de cette thérapie serait médié par des changements dans les structures modulant la réponse à la peur, permettant de nouveau au patient d'effectuer un apprentissage de l'extinction de ses souvenirs traumatiques. Cependant, l'ensemble des études disponibles ne nous permettent pas de conclure clairement sur les structures modifiées du fait de leur faible nombre, d'effectifs restreints et de résultats contradictoires. Les mécanismes mis en jeu dans la thérapie EMDR ne sont pas non plus établis. Finalement, l'existence de facteurs permettant de prédire pour chaque patient le nombre de séances nécessaires jusqu'à la rémission est aujourd'hui inconnu.

1.4 Modélisation du TSPT

Pour étudier le TSPT, plusieurs paradigmes sont utilisés, chacun d'entre eux visant à explorer une caractéristique du trouble. Ces paradigmes sont aussi utiles pour caractériser l'évolution des patients après une intervention psychothérapeutique, en particulier l'EMDR. Nous commencerons par décrire deux paradigmes utilisés actuellement à savoir les scripts et le conditionnement et l'extinction de la peur pour terminer par une proposition à savoir une tâche de masking.

1.4.1 Paradigme du script traumatique

Les scripts traumatiques ont été un des premiers paradigmes utilisés pour étudier le TSPT, notamment aux Etats-Unis sur les vétérans du Vietnam (236). La construction de ce script suit un protocole précis (237) consistant à faire décrire au sujet l'expérience la plus difficile en lien avec le TSPT, une expérience positive et une expérience neutre. Le sujet doit écrire chaque expérience sur un feuillet séparé, à la première personne en incluant un maximum de détails sur les événements vécus, ainsi que sur les émotions ressenties et les sensations corporelles. A la fin de la rédaction, le sujet est amené à évaluer sur une échelle le niveau de perturbation ressentie à la lecture de ce script.

Cette méthode d'exploration du TSPT a beaucoup été utilisée en imagerie nucléaire (81,204). Dans beaucoup de protocoles, un contraste, c'est-à-dire une soustraction, été effectuée entre l'activité métabolique pendant la lecture du script traumatique versus la lecture du script neutre ou positif. Cette méthode à l'avantage de permettre de pouvoir comparer lors de la lecture du script traumatique par exemple, plusieurs catégories de sujets (atteints d'un TSPT, exposés à un événement mais non malades, non exposés).

1.4.2 Paradigme du conditionnement et de l'extinction à la peur

Le modèle du conditionnement à la peur et à son extinction est un bon modèle du TSPT car il reproduit une partie de sa clinique à savoir la difficulté des patients à inhiber les émotions négatives associées à leur traumatisme. Il est classiquement admis que les patients souffrant de TSPT ont des difficultés à éteindre une peur conditionnée. Cependant, des résultats contradictoires ont été observés concernant le conditionnement à la peur et à son extinction chez des sujets atteints de TSPT. Ainsi, Blechert et coll. en 2007 montrent un déficit dans l'apprentissage de l'extinction de la peur chez les sujets TSPT en comparaison à des sujets sains et sujets exposés à un événement traumatique mais non en TSPT (238). Cette équipe montrait également une réponse électrodermale plus forte, témoin d'une plus grande activation sympathique, des sujets TSPT pendant le conditionnement à la peur en comparaison aux deux autres groupes. Notre équipe a confirmé ces résultats dans une étude chez des patients montrant un déficit dans l'extinction de la peur ainsi que la présence d'une réponse électrodermale plus importante pour les CS+ et CS- pendant le conditionnement et seulement pour les CS+ dans l'extinction (239). A l'inverse, l'équipe de Milad ne retrouve pas de déficit dans l'extinction de la peur conditionnée chez des sujets TSPT mais dans le rappel de l'extinction, c'est-à-dire à la présentation du même stimulus après un délai d'une journée (73,240,241).

Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer en partie par les choix méthodologiques, la population étudiée et la présence ou non de traitements psychotropes. Ainsi, l'équipe de Milad utilise un protocole de conditionnement contextuel avec un rappel de l'extinction contrairement à l'équipe de Blechert.

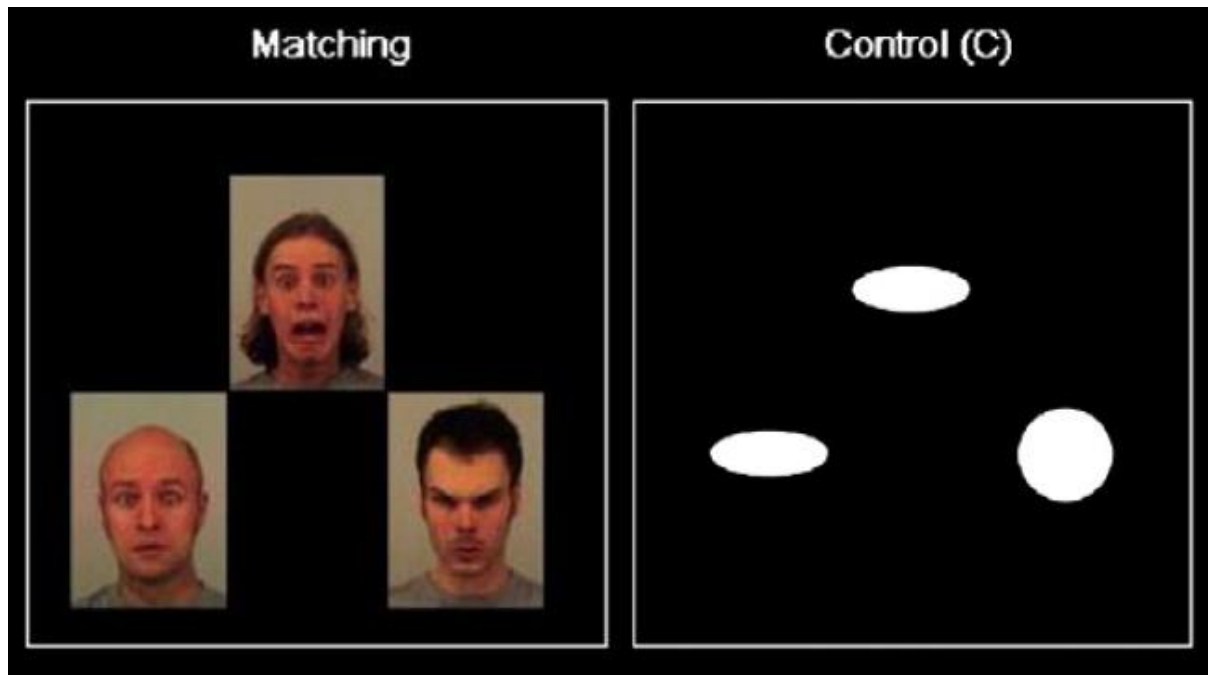
Cependant, seule notre équipe a pu montrer la réversibilité du déficit à éteindre une peur conditionnée, après thérapie EMDR.

1.4.3 Tâche de Masking

Une des premières tâches en IRMf pour l'exploration des processus émotionnels est la tâche de masking ou de reconnaissance des visages. Pour cela, une base de données validée de visages exprimant une émotion donnée a été constituée, l'une d'entre elle est la base de Karolinska (242). Le sujet doit alors choisir entre deux visages celui qui exprime la même émotion qu'un visage cible. Cette tâche est

comparée à une tâche de masking contrôle ou le sujet a la même consigne mais cette fois ci pour des formes géométriques, donc des stimuli sans valence émotionnelle particulière. Cette tâche est illustrée dans la figure 10 ci-dessous.

Figure 10 : illustration des conditions émotionnelles et de contrôles dans la tâche de matching.



Ce protocole a été validé sur des populations contrôles et sur des populations présentant des troubles psychiatriques comme la schizophrénie ou le trouble du spectre autistique (243–245). Cette tâche de matching demande peu d'implication cognitive et engendre donc peu de modulation néocorticale, faisant intervenir de fait le circuit limbique. L'amygdale a été impliquée dans la détection des émotions faciales, en particulier celles négatives comme la peur ou la colère (246–249). Cependant, l'activation de l'amygdale n'apparaît que si le sujet effectue un traitement automatique ou intuitif du stimuli émotionnel (250).

Cette tâche de masking n'a été utilisée à notre connaissance dans une population de TSPT et pourrait constituer un nouveau paradigme à la fois dans l'évaluation du TSPT et de l'évolution de celui-ci avec la diminution des symptômes.

Le TSPT est une pathologie fréquente, touchant près de 8 % de la population générale. Cette pathologie entraîne des troubles dans plusieurs fonctions cérébrales qui ne se limitent pas seulement à l'intégration en mémoire sémantique de l'évènement traumatique. C'est ainsi que certains auteurs ont pu montrer des changements dans l'anatomie cérébrales, notamment des atrophies dans des régions comme l'insula ou certaines parties du cortex préfrontal. Nous avons aussi dressé le panorama de l'ensemble des fonctions perturbées par le TSPT comme la capacité à éteindre une peur conditionnée, le système de motivation et de récompense, le circuit de repos ou encore le sommeil.

Même si la description de ce trouble dans des populations de sujets symptomatiques commence à être exhaustive, les évolutions anatomiques et fonctionnelles cérébrales induites par la diminution des symptômes sont encore peu explorées. De plus, même si l'EMDR, une des principales psychothérapies dans ce trouble n'a plus à faire la preuve de son efficacité, sa capacité à restaurer l'ensemble des fonctions altérées dans le TSPT et ses mécanismes d'action sont encore aujourd'hui inconnus. A l'heure actuelle, même si des hypothèses existent comme celle de la reproduction par les stimulations bilatérales alternées lors de la séance d'EMDR de l'état neurophysiologique existant lors du sommeil paradoxal, aucune étude n'a pu à ce jour le démontrer.

1.5 Objectifs de recherche

Au vu des données de la littérature, nous avons pu constater que le TSPT se caractérise généralement par des altérations à la fois :

- dans le conditionnement, l'extinction et le rappel d'une peur conditionnée
- dans le fonctionnement des trois grands réseaux cognitifs
- dans la qualité du sommeil

Ces altérations sont sous-tendues par des modifications anatomiques et fonctionnelles de structures cérébrales, principalement le réseau limbique et le néocortex préfrontal.

La thérapie EMDR, permettrait des changements anatomiques et fonctionnels dans des structures responsables de la physiopathologie du TSPT.

Le mécanisme d'action de cette thérapie serait supporté par l'ajout de stimulations bilatérales alternées pendant le rappel de l'événement traumatique.

Cependant, les études précédentes, au vu de leur faible effectif et de l'absence pour certaines de réplifications, ne nous permettent pas de conclure sur les mécanismes d'action ou sur les facteurs prédictifs à la réponse de la thérapie EMDR.

Pour comprendre les mécanismes sous-tendant l'efficacité de la thérapie EMDR dans le TSPT, notre travail de thèse s'est attaché aux objectifs ci-dessous en deux temps.

Dans un premier temps nous avons cherché à caractériser les changements apportés par la thérapie EMDR au travers de différents paradigmes en étudiant les réponses comportementales et métaboliques de patients avant et après traitement EMDR. **Dans un second temps**, nous avons cherché à comprendre les mécanismes mis en jeu au cours de la thérapie EMDR et notamment en réponse aux stimulations bilatérales alternées qui sous-tendent l'action de cette thérapie et en lien avec le sommeil paradoxal.

Première partie :

- notre premier objectif a donc été d'explorer et de confirmer l'effet de l'EMDR sur les mécanismes cérébraux permettant la régulation émotionnelle. Pour ce faire, nous avons chez des patients souffrant de TSPT avant et après traitement, en comparaison à des sujets sains, mesuré le signal BOLD en IRMf

lors d'une tâche de masking de visages à valence émotionnelle négative. Cet objectif est l'objet de l'article 1.

- notre second objectif a été d'identifier le mode d'action de l'EMDR dans le conditionnement et l'extinction de la peur. Nous avons utilisé un protocole de conditionnement et d'extinction à la peur dans une tâche en IRMf chez des patients présentant un TSPT avant et après thérapie EMDR en comparaison à des sujets présentant un TSPT mais non traités. Cet objectif est l'objet de l'article 2.
- Nous avons ensuite souhaité identifier les structures cérébrales modifiées par la thérapie et dont l'activité métabolique corrélait avec l'évolution des symptômes. Nous avons exposé des militaires souffrant d'un TSPT à une scène de combat en réalité virtuelle avant et après thérapie EMDR et enregistré leur activité cérébrale en TEP-scanner. Cet objectif est l'objet de l'article 3.

-

Deuxième partie :

- Nous avons voulu ensuite comprendre le mécanisme d'actions des SBA, cœur de la thérapie EMDR. Pour ce faire, nous avons analysé en IRMf dans une population de sujets sains, les réponses cérébrales pendant un protocole de conditionnement, d'extinction et de rappel à la peur, avec et sans SBA. Cet objectif est l'objet de l'article 4.
- Nous avons ensuite étudié l'effet de la thérapie EMDR sur les paramètres objectifs du sommeil en polysomnographie, avant et après traitement dans un groupe de militaires atteints de TSPT en comparaison à un groupe de militaire contrôle. Notre objectif était de montrer la capacité de cette thérapie à restaurer le sommeil REM et d'identifier les liens entre les paramètres du sommeil et la thérapie EMDR (évolution des symptômes, nombre de séances nécessaires pour obtenir une rémission). Cet objectif est l'objet de l'article 5.

1.6 Hypothèses

Au vu des données de la littérature, pour chacun des objectifs précités:

- Nous faisons l'hypothèse qu'une réduction des symptômes du TSPT par la thérapie EMDR s'accompagnera d'une normalisation par rapport à des sujets contrôles des réponses émotionnelles, se traduisant par une diminution des réponses de l'amygdale et une augmentation des capacités régulatrices des structures frontales ainsi que de l'hippocampe.
- Nous faisons l'hypothèse qu'une réduction des symptômes du TSPT par la thérapie EMDR s'accompagnera d'une baisse de conditionnement et d'une augmentation de la capacité à éteindre une peur conditionnée. Ces modifications comportementales devraient se traduire par des changements d'activité des structures impliquées dans le conditionnement / extinction de la peur comme l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur, le gyrus frontal inférieur droit et le cortex préfrontal ventromédian.
- Nous faisons l'hypothèse que des structures dont l'activité ou l'anatomie a déjà été identifiée comme modifiée dans le TSPT ou par l'EMDR (comme l'amygdale, l'hippocampe, l'insula, le précuneus, le CPFvm ou le CCA), soient liées à l'évolution des symptômes. Cependant, au vu de la littérature, aucune structure n'est pressentie de manière exclusive.
- Nous faisons l'hypothèse que les SBA devraient faciliter l'extinction de la peur. Les SBA, pour agir sur l'extinction de la peur, devraient également modifier l'activité et la connectivité des structures impliquées dans l'extinction de la peur, en particulier celles modifiées dans le TSPT et impliquées dans l'intégration multi-sensorielle (precuneus, cortex pariétal postérieur), dans la mémoire (hippocampe) et dans la régulation émotionnelle (cortex préfrontal, insula, CCA, CCP et amygdale).
- Nous faisons l'hypothèse qu'en comparaison à un groupe de sujets sains, avant traitement, les patients TSPT auront une durée totale de sommeil et de REM plus faible et présenteront une augmentation dans les latences d'endormissements et dans le temps de veille intra-sommeil. Ces anomalies

devraient disparaître après traitement et nous ne devrions plus observer de différences entre les groupes. Si le sommeil paradoxal et les mécanismes de l'EMDR sont liés, nous faisons l'hypothèse qu'il existe des corrélations entre le sommeil paradoxal et l'évolution des symptômes et/ou le nombre de séances d'EMDR nécessaire à la rémission symptomatique du TSPT.

Dans la section suivante est présentée successivement l'ensemble des articles soumis à des revues internationales à comités de lectures qui permettront de répondre à la totalité des objectifs de cette thèse.

2. Résultats

2.1. Neurobiological correlates of EMDR therapy effect in PTSD.

Rousseau PF¹, El Khoury-Malhame M², Reynaud E¹, Zendjidjian X³, Samuelian JC³, Khalfa S¹.

1: CNRS and Aix-Marseille University, Timone Institute of Neuroscience, UMR 7289, Faculté de Médecine, 27 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France.

2: Lebanese American University School of Arts and Sciences, Neurosciences, Neuropsychology Beirut, Liban. 961 (3) 98 54 18

3: La Conception University Hospital, Department of Psychiatry, 13005, Marseille, France.

Corresponding author : Dr Pierre-François Rousseau, paf.0526@gmail.com

Article sous presse dans le Journal European Journal of Trauma & Dissociation

Abstract

Objective: Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a trouble that arises in the aftermath of a traumatic event. The overwhelming resulting stressful memory can be desensitized by a brief therapy, Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR). The aim of the present study is to explore the functional brain correlate of such an effective treatment (EMDR) in PTSD.

Method: Sixteen PTSD patients underwent fMRI during negative emotional face recognition task, before and after EMDR treatment. Brain activity changes at test and retest ($p < 0.005$) were compared to those of 16 healthy controls matched for age, gender, and education.

Results: In PTSD patients, EMDR therapy elicited significant functional decreases in deep gray matter (including the amygdala, thalamus, and caudate nucleus) and cortical activities (including notably the precuneus, and the ventro-medial and dorso-lateral prefrontal cortex), as compared to healthy controls ($p < 0.005$). The right thalamic activity decrease was positively correlated with PTSD symptom reduction as assessed by PCL-S ($r = 0.62$, $N = 16$, $p < 0.01$).

Conclusions: The healing process of traumatic memory desensitization by EMDR would act through a functional decrease in brain regions shown to be disrupted in PTSD. Given the role of these structures in memory, self-perception, fear extinction, REM sleep, reward, and attention, we discuss possible explanations of EMDR mechanisms of action in PTSD that may help further improve this therapy.

Key words: EMDR, PTSD, amygdala, prefrontal cortex, thalamus

Résumé

Corrélat neurobiologiques de l'effet de la thérapie EMDR dans le TSPT.

Introduction : Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) se produit dans les suites d'une exposition à un événement traumatisant. La mémoire traumatique résultante peut être désensibilisée par une brève thérapie, l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR). L'objectif de la présente étude est d'étudier le fonctionnement cérébral en lien avec ce traitement efficace, l'EMDR dans le TSPT.

Méthodes : Seize patients ont effectué une tâche de reconnaissance de visage exprimant une émotion négative en IRM fonctionnelle avant et après traitement EMDR. Les changements d'activités cérébrales avant et après traitement ($p < 0,005$) sont comparés avec celles de seize sujets sains appariés pour l'âge, le genre et le niveau d'éducation.

Résultats : Chez les patients TSPT, la thérapie EMDR provoque des diminutions d'activités significatives dans la matière grise sous corticales (amygdales, thalamus et le noyau caudé) et dans les structures corticales (précuneus, cortex préfrontal ventromédian et dorsolatéral), en comparaison des sujets contrôles ($p < 0,005$). La diminution de l'activité du thalamus droit est corrélée de manière positive avec la diminution des symptômes mesurées à la PCLS ($r=0,62$; $n = 16$; $p < 0,01$).

Conclusions : Le processus thérapeutique dans l'EMDR, qui consiste à désensibiliser la mémoire traumatique, agit sur une diminution de l'activité fonctionnelle des structures défaillantes dans le TSPT. Compte tenu du rôle de ces structures dans la mémoire, la perception de soi, l'extinction de la peur, le sommeil paradoxal, le processus de récompense et de l'attention, nous discuterons des possibles mécanismes d'actions de l'EMDR afin d'améliorer cette thérapie.

Mots clés : EMDR ; TSPT ; amygdale ; cortex préfrontal ; thalamus

1. Introduction

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is characterized by a panoply of symptoms in the aftermath of a traumatic event including re-experiencing of the aversive event, avoidance of its reminders and hypervigilance (1).

Although the pathophysiology of PTSD remains largely unknown, the most prevailing hypothesis in PTSD is that of a deficient fear-processing pathway (73,239,251). This pathway mainly relies on the amygdala and prefrontal cortex (252,253), and these structures are known to be altered in PTSD. Extensive animal and human research points to the orchestrating role of the amygdala in the acquisition of associative fear learning in classical conditioning tasks (53,241,251,254,255). Amygdala volume (54,256) and functional overactivation might account for exaggerated fear responses and persistence of traumatic memories as well as altered emotional regulation (73,257,258). According to this literature, increased bilateral amygdala activation remains the most consistent finding in PTSD while processing emotional cues.

While the amygdala is a central part of the neural circuitry of emotion, it does not operate in isolation (259). Anatomically, the amygdala is highly interconnected with the ventral portion of the PFC, including the anterior cingulate cortex (ACC) and the orbitofrontal cortex (OFC) (260,261). These three frontal areas have often shown decreased activation or volumetric changes in PTSD (57,58,61,63,64,262–264). Its implication in fear extinction in animal and human studies has led to the elaboration of its role in top-down regulation of the amygdala (76,241,265). Deficits in its ability to modulate the activity of the amygdala have been hypothesized to be instrumental in PTSD development (243).

However, despite the consistent finding of ACC and of bilateral amygdala involvement in PTSD (99), a broader range of dysfunctions further contributes to PTSD development. Additional brain regions were found to be functionally or anatomically altered in this pathology as the hippocampus (47–49,266–269), the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), the basal ganglia, the insula, the precuneus, and the thalamus (65,95–97,270,271).

The APA (272) recommends two psychotherapies for the treatment of PTSD. Cognitive Behavioral Therapy and Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) come as first line therapy before other treatments (193), including pharmacological interventions. EMDR is a brief therapy directly focusing on the desensitization of the emotion associated with the traumatic event (198).

Only a few studies have explored the neurobiological correlates of this psychotherapy. These studies were diverse in the tools used (morphometry, SPECT,

fMRI, NIRS, EEG). However, the cerebral structures that have been identified as targets of EMDR seem to parallel those known to be disrupted in PTSD. Results showed morphometric changes in limbic structures such as the hippocampus (267,273,274), right insula and posterior cingulate cortex (262), amygdala (262,275,276) and prefrontal structures (202) following EMDR therapy. Changes in brain activity have been shown with an increase in brain activity in the frontal regions (dlPFC, OFC, left inferior frontal gyrus and the ACC) (203–205,277–279) and a decrease in the limbic regions (temporal association cortex, left parietal, right precentral frontal lobe) (203,278) after treatment. In all these studies, the sample size was small, which limits the impact of the results. Still, the few studies investigating EMDR mechanisms of action in PTSD have recurrently shown PFC involvement. This is in line with the previously described PFC abnormalities in PTSD patients (280).

The aim of the present experiment was therefore to explore the effect of EMDR therapy on brain activity during an emotional task in PTSD patients. To further investigate the neurobiological correlates of this major healing process of emotion desensitization in PTSD, we measured BOLD activity in 16 patients before and after successful EMDR treatment, during a negative face recognition task, using fMRI, and compared them to healthy controls.

Facial expressions have been especially effective in probing increased amygdala response and brain emotional circuitry in healthy controls (243,281), but more so in anxiety disorders such as social phobia (282), generalized anxiety disorder (283), and PTSD (284). The fMRI task exploring the brain mechanism in PTSD was chosen to activate the amygdala and PFC. If EMDR therapy acts through modifications of the emotional brain structures altered in PTSD, we expect the functional activity to be restored in the amygdala, PFC, and hippocampus. We hypothesized that other structures evidenced to be involved in PTSD may also intervene (thalamus, PCC, precuneus, basal ganglia, and insula).

2. Materials and Methods

Subjects

We included 16 healthy controls matched for age, gender, and education level with 16 PTSD patients (see Table 1) after exclusion of 4 subjects in each group because of technical reasons (they moved too much during fMRI acquisitions) or because they did not understand the instructions for the task or they did not come back for the second sessions.

The patients were recruited by psychiatrist among traumatized patients at the Conception hospital in Marseille, France. They all met the DSM-IV criteria for PTSD following a single traumatic event with no previous history of neurologic or psychiatric disorders. The traumatic events included motor vehicle accidents (4), work related accidents (1), aggressions (9), and griefs (2). The average duration of symptom progression since the traumatic event was 3.75 ± 5.2 years. One patient took an association of antidepressants and anxiolytics, 4 patients took only antidepressants, and the remaining 11 were not on medication.

The healthy adult controls had no history of neurologic or psychiatric disorders and were recruited via screening lists at the clinical investigation center at the Timone Hospital in Marseille, France.

Psychological Assessment

All participants were assessed by a psychiatrist using the structured Mini-Internal Neuropsychiatric Interview for DSM-IV (285), to check for the absence of psychiatric disorders (prior to the trauma for patients) and to screen for PTSD and potential comorbid psychiatric disorders in patients. Accordingly, 2 patients had social phobia, 6 Generalized Anxiety Disorder, 3 Panic Disorder, 6 Agoraphobia, 4 had high suicidal risks, 1 had alcohol abuse, and 9 Major Depressive Disorder. Participants responded to demographic questionnaires and patients completed the PTSD Check List Scale (PCL-S) (286). All patients had a PCL-S score above the pathological threshold of 44 (Table 1).

EMDR Therapy

All PTSD patients underwent EMDR therapy (272). EMDR consists of an eight-step standardized protocol based on an adaptive information-processing model (198). It includes imagined exposure to the traumatic event in association with bilateral alternate stimulations (BAS) by means of ocular, tactile, or auditory stimulations. These associations result in a change of cognitive processing of the memory and cessation of trauma-related distress, while eliminating physical discomfort associated with the initial memory and establishing thereafter a positive cognition about the self (196).

Patients were treated by one of four therapists, all certified by the European Institute of EMDR. There was no fixed number of sessions. When possible, sessions were planned every 7 to 15 days according to the availabilities of patients and therapists. However, due to vacations, delays between EMDR sessions could be greater. The treatment was considered successful and complete when patients reported no more

feelings of distress when thinking about their trauma. They were again interviewed by a psychiatrist using the MINI. They were subsequently retested when they no longer met PTSD classification according to DSM-IV criteria. Patients required an average of 2.5 ± 1.1 treatment sessions (ranging from 1 to 4 sessions), lasting on average for 3.2 ± 3.3 months. The delay between test and retest sessions for the controls was similar to that of patients, i.e., 3.6 ± 2.8 months ($p > 0.05$).

Central Activity: Emotional Face Matching Task

The Matching task used was the one validated by Hariri et al. (243). In the emotional condition, subjects viewed a target face and selected which of two faces presented below it on the same screen expressed the same emotion (fear or anger). In the control condition, they viewed a target shape and chose which of two shapes presented below it on the same screen matched the target (round or oval). The paradigm consisted of 12 experimental blocks of 44.5 s duration each, alternating emotional and control blocks. Each block contained 10 stimuli presented for 4s with an inter-stimulus interval of 0.5s. The inter-block interval was 2s, giving a total scan length of 9 min. We used 4 different sets of geometric forms for the control blocks, and for the emotional blocks we used 60 different images, 10 per block, 5 of each gender, all derived from the Karolinska database (242).

Procedure

Participants performed the protocol twice; for the EMDR group before and after therapy, and for healthy controls they were also tested twice to mimic PTSD patients' procedure at durations between test and retest similar to that of patients.

Ethics

The study was reviewed and approved by the local ethics committee (CPP South Mediterranean 2), and all participants provided written informed consent.

fMRI specification

All data acquisition was performed on a 3-T MEDSPEC 30/80 AVANCE imager (Bruker, Ettlingen, Germany) at the fMRI center of Marseille, France. All stimuli were back-projected onto a screen that subjects viewed through a mirror positioned above their eyes. After an initial localizing scout scan to place image slices, fMRI scans were acquired using a T2*-weighted GE-EPI sequence (TR/TE=2533/30ms; FOV=19.2×19.2cm, 64×64 matrix; flip angle= 82.4°). Thirty-eight interleaved axial slices, tilted -30° to the inter-commissural plane in order to reduce artifacts in

prefrontal regions, were obtained with a contiguous slice thickness of 3 mm without gap to cover all the brain. Following the fMRI scans, a set of high-resolution T1-weighted images were acquired for the purpose of anatomical identification (sagittal MPRAGE Sequence, TE/TR = 4/10 ms, TI = 800 ms, Flip Angle = 30°, Matrix=256×256×128).

Data and Statistical Analyses

Behavioral data analysis on the Matching task.

We routinely checked all subjects' reaction times to fit the 4 sec image time-frame. Differences in task performance (accuracy score and reaction time) were then compared using a two-way ANOVA, with Group (control and patient) as a between factor and Session (test and retest) as a within factor.

fMRI data analysis of the Matching task.

Preprocessing

Data were processed using SPM5 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London). The first four scans, corresponding to a period of signal stabilization, were discarded. The remaining scans were corrected for differences in slice acquisition time. To remove the effects of head movement during scanning, the 234 scans of each session were realigned to the first scan of the session. Functional volumes were normalized into a standardized coordinate system corresponding to the MNI (Montreal Neurological Institute) space. Next, these images were then spatially smoothed with an isotropic Gaussian kernel (full width at half maximum of 8 mm). The T1-weighted structural images were co-registered to the EPI mean images and segmented into with matter, grey matter and cerebrospinal fluid and next normalized into the MNI space.

First level

Individual statistical maps were calculated for each subject to evaluate differences between the emotional versus control conditions. Each condition was modeled and convolved with a canonical hemodynamic response function to form regressors. The six movement parameters were included in the analysis regressors of no interest to model residual effect due to head motion. A 128s high-pass filter was applied to the data to remove low-frequency noise.

Second level

The individual contrast images were then entered into a second-level model to compare between the two groups (PTSD and control) the evolution after vs before treatment for the contrast visage vs form. fMRI brain activity data were analyzed by a flexible factorial design in SPM which used three factors: Subjects, Group (PTSD or Control) and Time (before or after treatment). We created the main interaction between the factors Group and Time to analyze the results. A gray matter mask selected using the WFU Pickatlas (Version 2.4) was applied to avoid analyzing white matter. We performed whole brain analysis for each contrast. All effects were thresholded at $p < 0.005$ (uncorrected at the voxel level) with a cluster size $k > 33$ (expected $k = 32$).

Correlation analysis on the Matching task.

We wanted to assess the relationship between cerebral changes in patients after treatment and their symptoms' disappearance. Pearson correlation was performed between the PCL-S scores changes after EMDR and BOLD changes in patients' brain structures that were significantly modified by the symptoms disappearance and for which we had hypothesized involvement in the therapy. These areas are the amygdala, thalamus, vmPFC, and dlPFC. We consequently applied a Bonferroni correction ($k = 5$, $p < 0.01$).

3. Results

Clinical Data

Groups did not differ in terms of age, gender, and education level. In accordance with the clinical evaluations, PTSD patients scored higher than the cut-off for pathology on the PCL-S scale. After treatment, PCL-S scores were significantly decreased ($t=13.4$, $N=16$, $p<0.001$), below the cut-off for pathology (44) (Table 1) and the reliable change index (equal to 7.5) indicates a very significant symptoms scores reduction.

Results on the Behavioral Performance in the Matching task

There were no significant Group X Session interactions in terms of accuracy and reaction time for the emotional matching and control conditions.

Results on the fMRI BOLD data for the Matching task

There was a significant Group X Session effect. Fifteen clusters of BOLD differences between emotional and neutral conditions were found to be significantly decreased at session 2 as compared to session 1 in patients relative to controls (see Table 2 and Figures 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f). These clusters correspond to the right (R) thalamus, and left (L) caudate nucleus, L amygdala, L anterior temporal cortex (AntTC) including a part of the L Hippocampus (hipp) and the insula, R inferior temporal cortex (R InfTC), middle and posterior cingulum (midCC and postCC) including BA31, R parieto-central cortex (PCentralC) including BA3, R central cortex (CentralC) including BA4, R, middle, and L Precuneus (BA7), ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) (BA10), and L dIPFC including BA9.

Correlation analysis

There was one significant positive correlation between the R thalamus BOLD signal decrease after EMDR therapy and PCL-S score decrease, as displayed in Figure 2 ($r=0.62$, $n=16$, $p<0.01$).

4. Discussion

Neurofunctional test-retest analysis clearly differentiated patients from controls, although patient groups showed no behavioral differences in terms of reaction times and error numbers in the matching task.

Our results evidenced decreased activity in several brain structures in PTSD after EMDR treatment as compared to controls in the negative face-matching task. These structures are known to be activated during the matching task in healthy controls (244) and are the same ones reported to be frequently over-activated in PTSD (amygdala, dl PFC, ACC). We replicate some of the ones previously observed in imaging study before and after EMDR (203,262,277,278) or during EMDR (205,287). To the best of our knowledge, this is the first report showing an association between modification of thalamus activity and remission of PTSD symptoms after EMDR. Our result is therefore in agreement with Bergmann's meta-analysis, which showed a steady decrease in thalamus activity in PTSD compared to healthy subjects (227). Post-treatment changes in brain activation support some hypotheses regarding the mechanisms of EMDR action.

The memory and self-based hypotheses

Inasmuch as memory dysfunction is involved in PTSD, alteration of the hippocampus seems central. In fact, the decreased activity of the left anterior temporal cortex (including the hippocampus) in PTSD after treatment agrees with experiments showing smaller hippocampus volumes especially of the left one (288–290), and, decreased activity of the hippocampus (73,108,266).

Moreover, the middle and posterior parts of the cingulate cortex are involved in retrieving memories from autobiographical episodic memory (291). Verbal retrieval is done in connection with the left hippocampus (292). Another structure relating to memory is the precuneus (293). It is less activated in war veterans with PTSD than controls during word encoding and rest (56,271). This structure regulates self-consciousness; the anterior region would participate in self-centered mental imagery strategies, and a posterior region would subserve episodic memory retrieval (294). EMDR therapy may allow an adapted storage of the traumatic event with an integration of the intense negative emotions.

Note that the modulation of conscious processes by the precuneus is shared by two other structures modified after treatment: the PCC and the medial PFC. These structures also allow the evaluation of one's own and others' emotional experiences.

Since these three structures were less active after EMDR in PTSD patients, EMDR might participate in modifying traumatic memory perception by changing patients' view of their own and other protagonists' experiences. This modification of self-perception in PTSD by the treatment is crucial because negative cognitions regarding the self were prospectively associated with an increase in PTSD symptoms in 156 Israeli trauma victims (295).

The emotion regulation hypothesis or extinction hypothesis

The altered fear circuitry in PTSD, encompassing the amygdala, PFC (medial and dorsolateral), and hippocampus, is modified post-EMDR with a decreased activity after the therapy. These three main structures are largely interconnected (296) with the structures we have studied, i.e., the temporal cortex, caudate nucleus, PCC, and thalamus. The responsiveness of the mPFC has been positively correlated to symptom severity in PTSD (108). The mPFC is often described as being hypoactive in PTSD, notably during trauma recall. It has been hypothesized that this decreased frontal activity favors enhanced amygdala activity and subsequently elevated PTSD symptoms (99,297). However, this prevailing hypothesis behind PTSD dysfunction is challenged by studies showing both amygdala and mPFC hyperactivation in PTSD during non-conscious processing of fear (298).

The amygdala is connected with the mPFC, but also with other memory or emotional structures (299). It is an alarm center and is essential for fear learning (53). It may act as a link between stimuli that predict future reward or punishment) (300) to ensure appropriate responses to danger. After EMDR therapy, amygdala activity diminishes, similarly to vmPFC and hippocampus activity. When the BOLD signal is restored, the organism is no longer in an alert state. A study on animals suggests that such fear extinction is underlain by these three structures as a consequence of extinction memory formation (301).

The dlPFC is also involved in selective attention processes in PTSD in combination with the ventrolateral PFC, ACC, and amygdala (276,302,303). In PTSD, greater dlPFC activation is associated with lower symptoms in an emotional anticipation task (97), and smaller dlPFC activation was found in response to threat cue trials (304). Aupperle et al. (97) made the assumption that the mPFC and amygdala would process emotions whereas the dlPFC would more generally relate to inhibitory control, regardless of whether the context is emotional or cognitive. However, these structures should influence each other. Post-EMDR dlPFC modification may be the consequence of the amygdala activity decrease following symptom remission in PTSD, reflecting the safety increase during emotion processing of the faces.

In addition to the involvement of many modified structures for emotion regulation it also seems that EMDR therapy may act through its action on reward mechanisms.

The reward hypothesis

Basal ganglia activity including the caudate nucleus also appears disrupted in PTSD (305,306). These two subcortical structures are functionally interconnected and both connect with the prefrontal lobe. This gives them a major role in attention, learning, motor control (307), and reward mechanisms (308). The caudate nucleus is largely understudied in PTSD, although it was shown to have decreased volume and functional modification in PTSD (65,309–311). Reward function impairment was also described in PTSD (114), with symptoms such as emotional numbing through deficient expression of positive emotions associated with appetitive motivation (312). Such impairment seems to involve mPFC and amygdala activity (308,313). As such, EMDR might be restoring patients' reward mechanisms and positive outcome information (117) by reducing the activity of the amygdala, mPFC, thalamic, and caudate. The reprocessing phase in EMDR that aims at increasing the validity of one's positive self-cognition may particularly enhance positive reinforcement by restoring the reward-related processes (114). If the reward mechanisms are correctly activated by restoring the caudate nucleus activity post-treatment, one would observe improved encoding instructed motivational contexts for goal-directed action selection and learning (314) as well emotion regulation (315). The caudate nucleus is highly active when one avoids positive information (315); its decreased activity following EMDR may enhance positive emotions and cognitions and counterbalance the negative emotions and beliefs activated by the trauma memory.

The REM-sleep hypothesis

The neural network we found modified after EMDR therapy is known to be involved in REM sleep processes. Indeed, the precuneus and connected structures, i.e., PCC, dIPFC, thalamus, hippocampus, and amygdala (294,316) regulate REM sleep by either increasing (thalamus, amygdala, hippocampus, mPFC) or decreasing (precuneus, PCC, dIPFC) their activities (317–319). The involvement of limbic and paralimbic structures in REM sleep seems to favor memory consolidation, particularly emotional memories (317,320). REM sleep disturbance has been frequently reported in PTSD (184,185) and might amplify the altered amygdala and mPFC function (184). Given that bilateral eye-movements in EMDR resemble those induced in REM sleep, the recovery of patients' symptoms and the restoration of their BOLD activity may be related to a REM sleep-like effect of EMDR on PTSD. This agrees with Stickgold's hypothesis that

EMDR acts as REM sleep to repair traumatic memories (209) by improving memory consolidation and by reducing the emotional tone of memories (179).

In addition, thalamocortical pathways are essential for the online monitoring of saccades (321). The generation of eye movements during EMDR may reinforce this circuitry and play a role in the restoration of the functional activity of the thalamus and its interconnected cortical structures. The thalamus seems to be at the core of EMDR therapy, because we found its activity modification positively correlated with symptom decrease. PTSD is indeed associated with functional and anatomical alterations of the thalamus (105,322). In resting condition, thalamic activity is decreased (271) but in response to traumatic scenes it is increased (323). Our results showing thalamic activity decrease in PTSD with symptom disappearance thus agrees with thalamic hyperactivity in PTSD in response to traumatic scenes. It could be suggested that the decrease of sensory reactions of the thalamus after EMDR therapy may modify the inputs to its directly or indirectly connected areas such as amygdala, prefrontal structures and other neocortical structures whom functional activity is diminished.

One may wonder why eye movements in EMDR may be replaced by other BAS, i.e., auditory, kinetic, or somatosensory stimulations (234), and thus, does the hypothesis involving REM-like mechanisms and thalamo-cortical stimulation still stand? Given that thalamo-cortical pathways are activated by sensory stimuli other than visual ones (307), that may explain why BAS from different sensory modalities are efficient in EMDR therapy.

Limitations

Our study has many limitations that stem both from the patients recruited and the methodology employed. One limitation of our study is that some of the patients were on stable medical regimen for antidepressants and/or anxiolytics (5 of 16 patients) and had other comorbid anxiety and/or mood disorders (13 of 16 patients). None of the aforementioned factors (comorbidities and medication) significantly influenced our results, as indicated by covariate statistics. However, alteration of cognitive and neural processing cannot be totally ruled out. Another limitation is that the retest effect of the task (before and after therapy) was counterbalanced by the retest effect in healthy controls. Such a retest effect should ideally be monitored in trauma-exposed subjects without PTSD or in PTSD subjects without therapy (wait list group). From an ethical point of view, given the intensity of personal and professional dysfunction, it was impractical to consider a wait list group. Finally, the statistical thresholds used for the functional brain activity do not rule out that the structures

identified are not activated by chance. Further experiments should be led to confirm our results.

Conclusion

The aim of this experiment was to explore the cerebral healing effect of EMDR therapy in PTSD. Brain structures involved in negative face processing that were hyperactivated in PTSD were modified after treatment and symptom remission. These structures have already been implicated in PTSD. Given the role of these structures in memory, self-perception, fear extinction, REM sleep, reward, and emotion, we discussed possible explanatory mechanisms of EMDR action in PTSD. To better address this issue, further experiments should also explore the healing mechanism of EMDR using on-line paradigms with fine temporal resolution.

Acknowledgement

We thank all the participants for their cooperation. This research was supported by a grant (PHRC) from the APHM.

Declaration of interest

The authors do not declare any conflicts of interest in relation to this article.

FIGURES

Table 1: Participants’ description with means

	Subjects Number	Age (mean ± SD) in years	Sex ratio (m/f)	Education Level (mean ± SD) in years	PCL-S scores session 1 (mean ± SD)	PCL-S scores session 2 (mean ± SD)
PTSD patients	16	35.4 ± 8.4	9/7	9.3 ± 1.6	59.7 ± 10.9	26.3 ± 4.9
Controls	16	33.6 ± 2.4	7/9	7.7 ± 2.3	--	--

Table 2: Brain structures significantly desactivated post-treatment versus pre-treatment in PTSD patients as compared to Controls.

Structures	MNI coordinates x,y,z	Voxels number	t-values	p
R Thalamus	20 -8 8	50	3,14	0,001
R Caudate Nucleus (head)	12 20 14	94	3,41	0,001
R Caudate Nucleus (body)	8 6 20	54	3,27	0,001
L Caudate Nucleus (body)	-8 6 10	39	2,87	0,003
L Amygdala	-20 0 -18	42	3,09	0,002
L anterior temporal cortex (including the hippocampus)	-38 -10 -12	55	3,29	0,001
R inferior Temporal Cortex	60 -22 -22	40	3,05	0,002
Middle and posterior cingulum	-2 -36 40	42	3,36	0,001
R parieto-central cortex	38 -36 64	53	3,54	<0,0001
R central cortex	40 -22 44	50	3,48	<0,0001
R Precuneus	20 -56 42	223	5,63	0,0001
M Precuneus	-8 -56 52	258	4,12	<0,0001
L Precuneus	-20 -50 52	105	4,12	<0,0001
vm PFC (BA 10)	-4 54 4	42	3,01	0,002
L dl PFC (BA9)	-24 30 34	53	3,34	0,001

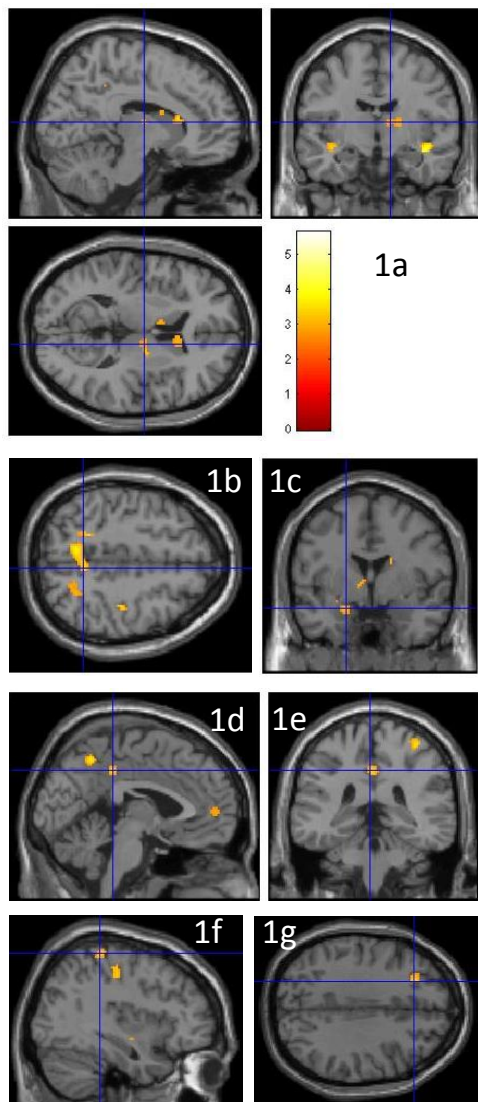


Fig 1

Fig. 1: Statistical parametric maps illustrating differential patterns of activation of the matching contrast in PTSD patients as compared to Controls for the pre- versus post-treatment differences. 1a, R (right) thalamus, R and L (left) caudate nucleus, R inferior temporal cortex, L anterior temporal cortex; 1b, R, L, M (medial) precuneus; 1c, L amygdala; 1d, posterior cingulate cortex; 1e, ventromedial prefrontal cortex; 1f, R parieto and central cortex; 1g, L dorsolateral prefrontal cortex. $p < 0.005$.

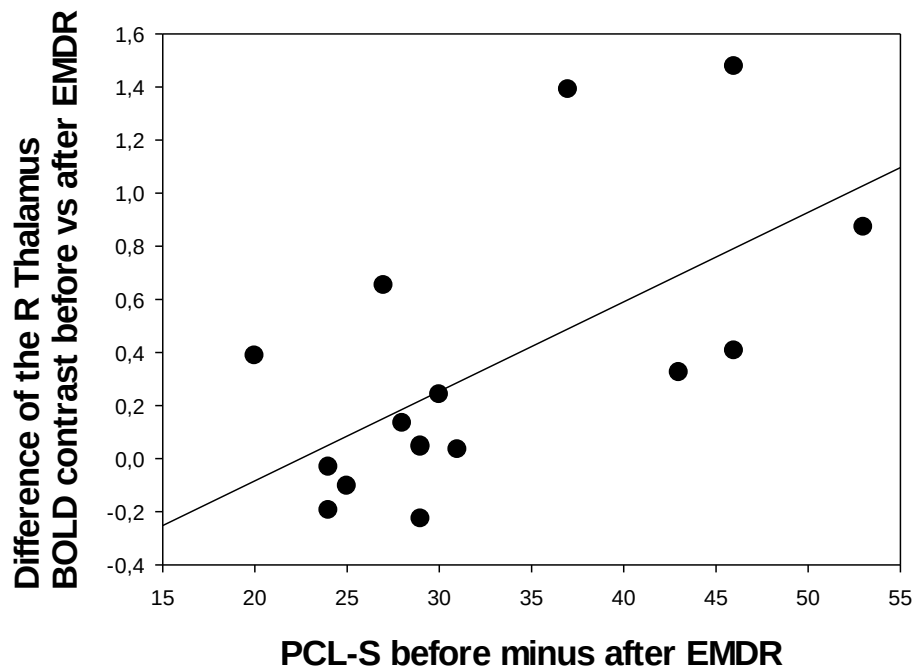


Fig 2

Fig. 2: Positive correlation between the decrease in PCL-S after EMDR (eye movement desensitization and reprocessing) therapy and the BOLD contrast increase of the right thalamus in PTSD (post-traumatic stress disorder) patients after as compared to before treatment. $r=0.62$, $p<0.05$.

LEGENDS

Fig. 1: Statistical parametric maps illustrating differential patterns of activation of the matching contrast in PTSD patients as compared to Controls for the pre- versus post-treatment differences. 1a, R (right) thalamus, R and L (left) caudate nucleus, R inferior temporal cortex, L anterior temporal cortex; 1b, R, L, M (medial) precuneus; 1c, L amygdala; 1d, posterior cingulate cortex; 1e, ventromedial prefrontal cortex; 1f, R parieto and central cortex; 1g, L dorsolateral prefrontal cortex. $p < 0.005$.

Fig. 2: Positive correlation between the decrease in PCL-S after EMDR (eye movement desensitization and reprocessing) therapy and the BOLD contrast increase of the right thalamus in PTSD (post-traumatic stress disorder) patients after as compared to before treatment. $r = 0.62$, $p < 0.05$.

2.2 Fear extinction learning improvement in PTSD after EMDR therapy: an fMRI study

Rousseau PF¹, El Khoury-Malhame M², Reynaud E¹, Boukezzi S¹, Cancel A¹, Zendjidjian X³, Guyon V³, Samuelian JC³, Guedj E⁴, Chaminade T¹, Khalfa S¹.

1: Timone Institute of Neuroscience, UMR 7289 CNRS, Marseille, France.

2: Lebanese American University School of Arts and Sciences, Neurosciences, Neuropsychology
Beirut, Liban. 961 (3) 98 54 18

3: La Conception University Hospital, Department of Psychiatry, 13005, Marseille, France.
+33491435103

4: Timone Hospital, Biophysics and Nuclear Medicine Department, Marseille, France. +334 91 38 55 58

Corresponding author : Dr Pierre-François Rousseau, Timone Institute of Neuroscience, UMR 7289 CNRS, Faculté de Médecine, 27 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France. paf.0526@gmail.com, 00 33 6 49 34 94 60.

Article en révision dans le Journal European Journal of psychotraumatology
--

Abstract

Objective: Neurobiological models of PTSD implicate fear processing impairments in the maintenance of the disorder. EMDR is one of the most efficient psychotherapies to treat PTSD. We aimed at exploring the brain mechanisms of the fear circuitry involved in PTSD patients' symptoms remission after EMDR therapy.

Method: Thirty-six PTSD participants were randomly assigned to either EMDR group receiving EMDR therapy or Wait List (WL) group receiving supportive therapy. Participants underwent a behavioral fear conditioning and extinction paradigm during fMRI. In the EMDR group, patients were scanned at baseline, before EMDR and one week after remission. In the WL group, patients were scanned at baseline and within the same time interval as the EMDR group.

Results: In the EMDR group after treatment, fear responses in the late extinction were significantly lower than before therapy. In parallel, significant functional activity and connectivity changes were found in the EMDR group v/s the WL during the late extinction. These changes involve the fear circuit (amygdalae, left hippocampus), the right inferior frontal gyrus, the right frontal eye fields and insula ($p_{FWE} < 0,05$).

Conclusion: These functional modifications underlie a significant improvement of fear extinction learning in PTSD patients after EMDR therapy.

Key Words: EMDR, PTSD, fear conditioning

Résumé

Objectif : les modèles neurobiologiques du TSPT impliquent le défaut de traitement de la peur dans le maintien du trouble. L'EMDR est l'une des psychothérapies les plus efficaces dans le traitement du TSPT. Nous voulions explorer les mécanismes cérébraux impliqués dans le circuit de la peur des patients souffrant de TSPT à la rémission des symptômes après traitement par EMDR.

Méthodes : Trente-six patients souffrant de TSPT ont été randomisés soit dans le groupe EMDR où ils suivaient une thérapie EMDR soit dans le groupe wait-list (WL) où ils suivaient une psychothérapie de soutien. Les participants effectuaient un protocole de conditionnement et d'extinction de la peur en IRMf. Dans le groupe EMDR, les patients étaient scannés à l'inclusion, avant la thérapie EMDR et dans la semaine qui suivait la rémission. Dans le groupe WL, les patients étaient scannés à l'inclusion et dans le même intervalle que dans le groupe EMDR.

Résultats : Dans le groupe EMDR, après traitement, la réponse à la peur à la fin de l'extinction était significativement plus basse qu'avant thérapie. En parallèle, des modifications d'activations et de connectivité significatives ont été trouvées dans le groupe EMDR en comparaison au groupe WL à la fin de l'extinction. Ces changements impliquaient le circuit de la peur (amygdales, hippocampe gauche), le gyrus frontal inférieur droit, le frontal eye field droit et l'insula ($p_{FWE} < 0,05$).

Conclusions : Ces modifications fonctionnelles soulignent une amélioration significative dans l'apprentissage de l'extinction chez des patients souffrant de TSPT après thérapie EMDR.

Mots clés : EMDR, TSPT, conditionnement à la peur

Introduction

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) occurs in the aftermath of a traumatic event (1). The fear conditioning paradigm is used to mimic PTSD acquisition (324). Alterations in fear conditioning, extinction learning, extinction retention are likely to be involved in the development and maintenance of PTSD (325). Studies have found modified fear conditioning, extinction and/or extinction recall in PTSD in comparison to trauma exposed individuals or healthy controls (238,241). Results remain discrepant as to which of the 3 aforementioned stages of the fear conditioning is altered: the conditioning, extinction or recall. Discrepancies are due to variation in the protocols used. When reproducing Blechert et al., protocol (2007), we confirmed a deficit in fear extinction in PTSD patients (239). Using a contextual fear conditioning protocol, Milad et al (2009), only found a deficit in the extinction recall in PTSD. Contextual fear conditioning involves taking a subject and placing this subject into a novel environment while providing an aversive stimulus. When the subject is again put into the same environment, a fear response occurs. Cued fear conditioning is similar to contextual conditioning, with one notable exception : the CS is added to the context but is not the context (326,327).

Imaging studies have started investigating fear conditioning, extinction and recall in PTSD patients. The most robust results report an increased amygdala activity during fear conditioning and decreased ACC activity during extinction (80), suggesting insufficient inhibitory inputs from the medial PFC to amygdala. In comparison to trauma-exposed controls, PTSD patients showed a failure to consolidate extinction learning, mediated by hypoactivity of vmPFC and hippocampus, and also by hyperactivity in the dorsal ACC at recall of extinction (73). These studies suggest that dysfunctional amygdala–vmPFC interactions could be at the core of PTSD disorders (328). In such a model, the persistent conditioned fear in PTSD patients would be related to a decreased activation of hippocampus and vmPFC in addition to an increased activation of dorsal ACC and amygdala (329).

Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) is among the recommended first line psychotherapies for PTSD (330). EMDR consists of accessing cognitive, emotional and physical aspects of actual distress to traumatic scenes. Imaginal exposure to the traumatic event is then after proposed in association with bilateral alternating stimulations (BAS) (either auditory, visual, or somatosensory stimuli) (234). This results in a change of cognitive processing of memory and cessation of trauma-related distress, while eliminating physical discomfort associated with the initial memory and establishing a positive cognition about the self (196). EMDR achieved symptoms remission and seems to restore normal fear conditioning

and extinction learning as assessed by objective (physiological) and subjective (verbal) measures (239). However, this result has never been replicated and the neural underpinnings of EMDR-driven remission remain unknown.

To explore the mechanisms involved in fear processing that might underlie symptom remission in PTSD, patients performed a classical fear conditioning and extinction protocol. They were scanned in an fMRI before (T0) and after (T1) EMDR therapy (EMDR group) and their results were compared to patients who were included in a wait-list group and were only offered supportive psychotherapy for the duration of the study (WL group).

Our first hypothesis is that EMDR therapy would restore normal behavioral fear conditioning and extinction learning in PTSD patients only in the EMDR group as compared to the WL group. Our second hypothesis is that major brain structures known to regulate the fear conditioning and/or extinction learning would be modified in the symptoms-free EMDR group as compared to the symptomatic WL group.

Materials and Method

Procedure

Patients were randomly attributed to one of the two groups. The EMDR group was given EMDR therapy until remission whereas the other group only received supportive therapy (WL group). The EMDR therapy was done according to the standard protocol (196) by two psychologists trained and accredited by EMDR Europe. Therapists used horizontal hand movements to be visually followed by the patients. All traumatic targets related to the traumatic event at the origin of PTSD were treated until reaching a subjective unit of discomfort (SUD) of zero, and having completely true positive cognition about the trauma event and no body discomfort while mentally scanning it. EMDR therapy was stopped when all traumatic targets were treated and the subsequent PCLS scores no longer meet PTSD criteria. The supportive therapy was ensured by two other (non-EMDR) psychologists and two psychiatrists from the two recruiting centers. For both therapies, one hour sessions were planned every 7 to 15 days according to the availabilities of the patients and the therapists. At the end of the protocol, patients of the WL group were offered EMDR therapy.

Participants

The study was reviewed and approved by the local ethics committee (CPP South Mediterranean 2), and all participants provided written informed consent. Participants were recruited by psychiatrists in university hospitals in Marseille, France. Diagnosis of PTSD was established according to the DSM-IV TR (331). We excluded patients with present and past neurological or psychiatric conditions, with the exception of anxiety and depressive disorders, if their occurrence was related to PTSD. Patients with an addictive disorder, even if related to PTSD, were excluded. Patients could keep their psychotropic medication as long as it did not change during the trial. Therefore, the population included in this study is fairly representative of that found in the medical practice. Diagnoses and clinical interviews were carried out by psychiatrists not otherwise engaged in the study. All participants were assessed by a psychiatrist for PTSD and other mental health disorders using the structured Mini-International Neuropsychiatric Interview (285). This allowed us to diagnose PTSD and screen for

potential premorbid or comorbid psychiatric disorders. Participants at T0 completed the Beck Depression Inventory (332), PTSD Check List Scale (286) and the Impact of Event Scale Revised (IES-R) (333). For the EMDR group a total of 18 adult patients were originally included. Three patients were later excluded because they did not succeed in properly conditioning within experimental design and 3 others had their data removed due to excessive head motion in the fMRI scanner. Hence the final EMDR group included 12 patients (6 men and 6 women) who were symptom-free and no longer diagnosed with PTSD after the EMDR therapy, as assessed by psychiatrist diagnosis with DSM-IV criteria and clinical PTSD scales. For the WL group a total of 18 adult patients were originally included. Six patients were later excluded because they did not succeed in properly conditioning within experimental design. Hence the final WL group included 12 patients (5 men and 7 women) who were still symptomatic and diagnosed with PTSD at the end of the study. At T1, after therapy (EMDR and supportive), participants were assessed again by a psychiatrist for PTSD symptoms and for the clinical scales filled at T0. The groups did not differ on demographics or severity of symptoms (Table 1).

fMRI procedures

In the EMDR group, patients were scanned twice. First time at T0 and second time one week after remission at T1, which was on average, three months after the first scan (96,75 +/- 95,23 days). In the WL group, patients were also scanned twice. First time at baseline (T0) and second time, within a week when a EMDR patient was in remission. There was no difference between the two groups for the duration between T0 and T1 (Table 1).

Image acquisition

Data were acquired on a 3-Tesla MEDSPEC 30/80 AVANCE imager (Bruker) at the fMRI center of Marseille, France. Head movements were restricted with foam cushions. After an initial localizing scan, functional data were acquired using a T2*-weighted gradient-echoplanar imaging (EPI) sequence (TR = 2530 ms, TE=30 ms; FOV= 19.2 × 19.2; 64 × 64 matrix; flip angle 82,4; voxel size 3x3x3 mm³). Volumes comprised 38 interleaved axial slices were acquired along anterior-posterior commissure plane with a continuous slice thickness of 3 mm to cover all the brain.

One functional run consisted of 205 volumes. After the fMRI scans, high-resolution images were acquired for the purpose of anatomical identification with a sagittal T1-weighted MP-RAGE sequence (TR = 9,4 ms; TE = 4,42ms; TI = 800 s; 256 x 256 x 180 Matrix; Flip angle 30; voxel size 1x1x1 mm³).

Fear conditioning and extinction procedure

Fear conditioning and extinction were conducted as part of the fMRI scanning protocol, using electric shocks as the unconditioned stimulus (US) paired with neutral visual stimuli to be the conditioned stimulus (CS). All subjects pre-selected the shock level they perceived as highly annoying but not painful (up-down staircase method). Once determined the shock intensity was kept constant for the rest of the conditioning/extinction task. There were two types of trials consisting of an image of a house in its original version (CS+) and its negative version (CS-), used in a counter-balanced order. The habituation phase started with written instructions telling participants that two pictures would be shown on the screen and that there will be no shock delivery. It consisted of 6 trials of each to be CS+ and to be CS-. Images were presented for 4s. At the conditioning phase, instruction informed participants that two pictures will be shown on the screen and that images could be occasionally followed by the electric shock. It consisted of 24 CS+ and 24 CS-. The CS+ were paired with the US at a partial reinforcement rate of 60%. As soon as they saw a CS, subjects had to answer as fast as possible to the question "Do you think that you will receive an electric shock after this picture?" by "yes" or "no" using a two-buttons keypad. The subject's responses were recorded for each trial. No instructions were shown when the extinction phase started. In the extinction phase, the same stimuli for conditioning were presented to patients. It consisted of 24 CS+ and 24 CS-. The only difference between the conditioning and extinction phases was that the CS+ during extinction was no longer followed by electrical stimulation. The US shock occurred for 500ms immediately at CS+ offset with an electric stimulator. Setting a cyclic ratio of a pulse train allows controlling the frequency and the intensity of the 500-msec transcutaneous electrical stimulation. The electrodes delivering the electric stimulation remained attached to the subject's left ankle throughout the experiment.

fMRI Data Analysis

Preprocessing

We used the SPM8 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>). The first four functional volumes were discarded, corresponding to signal stabilization. For the functional images, slice timing was used to correct slice acquisition order, realigned was used to control motion effects and to estimate the six head motion parameters. For normalization, the T1-weighted structural images were co-registered to the EPI mean images and segmented into white matter, gray matter and cerebrospinal fluid. The functional images were next normalized to MNI space using a 3x3x3 mm³ voxel resolution. The normalized data were spatially smoothed using an 8 mm Gaussian kernel.

First-level analysis

CS+ and CS- trials were separately modeled and convolved with a canonical hemodynamic response function to form regressors. The six movement parameters were included in the analysis as regressors of no interest to model residual effects due to head motion. A 128s high-pass filter was applied to the data to remove low-frequency noise. For each participant at the first level, contrast images were calculated to estimate BOLD signal changes due to variation in each phase of the run (conditioning and extinction) for the contrast CS+ vs CS- (dCS) for the two times (T0 and T1). Behavioral responses to each CS-type (CS+, CS-) were averaged on six consecutive presentations for the habituation and four consecutive presentations for the conditioning and the extinction, resulting in one value per habituation phase and six values per each of the conditioning (C1 to C6) and extinction phases (E1 to E6). Then, we created the contrast early C1 (4 first CS during conditioning) minus late C6 (4 last CS during conditioning) conditioning for CS+ vs CS- and the contrast early E1 (4 first CS during extinction) minus late E6 (4 last CS during extinction) extinction for CS+ vs CS- (dCS).

Second level analysis

The individual contrast images were then entered into a second-level model to compare between the two groups (EMDR and WL) the evolution at T1 minus T0 for the early minus late conditioning C1 dCS - C6 dCS and for the early minus late extinction E1 dCS - E6 dCS. This would be best illustrated by the following formula: (C1 dCS - C6 dCS) T1 - (C1 dCS - C6 dCS) T0 for the conditioning part, and (E1 dCS - E6 dCS) T1 - (E1 dCS - E6 dCS) T0 for the extinction part. fMRI brain activity data were analyzed by a flexible factorial design which used three factors: Subjects, Group (EMDR or WL) and Time (T0 or T1). We tested the Group X Time interaction to analyze the results. We created one flexible factorial design for the conditioning phase and another one for the extinction phase. We performed whole brain analysis for each contrast. Statistical maps of interest were created using a threshold of uncorrected $p < 0,001$. A significant cluster-level defined as cluster p -values $< 0,05$ after correction for family-wise error (FWE).

Connectivity analysis

Following the preprocessing in SPM, connectivity analysis was performed using the functional Connectivity Toolbox (Conn) for MATLAB. Functional volumes were band pass filtered at 0.008-0.09 Hz (default values). Subjects specific nuisance regressors included 6 movement and their derivatives and 5 regressors pertaining to white matter and CSF signals respectively. The seeds and ROIs used for this analysis are those from Conn's cerebral parcellisation. This parcellisation includes an atlas of cortical and subcortical areas from the FSL Harvard-Oxford Atlas, as well as cerebellar areas from the AAL atlas. First-level analysis was done correlating time course from the seeds to whole brain voxels creating connectivity maps for each seed region, using bivariate correlations. These connectivity maps were then passed up to group-level analyses (ROI to ROI module) comparing differences in connectivity among EMDR in T1 versus WL in T1 group for the late extinction E6 (last 4 CS in the extinction). We choose as significant level of connectivity for a p corrected < 0.05 for the False Discovery Rate (FDR). We have chosen the late extinction E6 in line with the behavioral results, since at that stage the most significant difference is observed in fear expectation for the EMDR group at T0 than at T1 and as compared to the WL group (see Fig. 1).

Statistical analysis

To quantitatively analyze the behavioural results we attributed numerical values to the answers given in the scanner by patients to the question "do you think you will receive an electric shock" for each CS. The "yes" was equivalent to "1" and the "no" to "0". For each pair of stimuli (CS+ and CS-) we subtracted the responses for CS+ minus CS-. We multiply this result by 100 to obtain an expected percentage of fear per stimuli. Results closer to 100 indicated learning that shock would follow the image and so indicated and acquisition of the conditioned fear whereas results closer to 0 indicated that no electric stimulation was expected. Behavioral results for responses for the fear conditioning phase and the fear extinction phase were separately analyzed by two-way repeated measures ANOVA with Group (EMDR or WL) as a between factor and Time (T0 and T1) as a within factor. When significant effects were obtained, t-tests or paired t-test with Bonferroni corrections were used as post-hoc comparisons.

Results

Clinical scores

Table 1 displays the types of trauma in each group, as well as group mean age, education, duration of illness, duration of therapy, PCLS, IES-R and BECK scores before (T0) and after therapy (T1). There was a significant group x time interaction for the PCLS scale scores ($F = 17,09$ and $p < 0,001$), the IES-R scale scores ($F = 8,98$ and $p < 0,007$) and the BECK scale scores ($F = 13,74$ and $p < 0,001$). PCLS, IES-R and BECK scores were significantly lower in the EMDR than in the WL group at T1 (p respectively $< 0,001$; $0,001$ and $0,05$). PCLS, IES-R and BECK scores in the EMDR group significantly decreased between T0 and T1 ($p < 0,001$ for the three scales).

Fear expectation results

During fear conditioning, there was no significant group x time interaction for the behavioral responses (Fig.1). During fear extinction, there was a significant group x time interaction for the behavioral responses ($F = 5,27$ and $p < 0,05$). In the EMDR group at T1 fear responses in the late extinction (E6) were significantly lower than in the early extinction ($p < 0,01$) as displayed in Figure 1. Fear responses in E6 at T1 were significantly lower than at T0 ($p < 0,05$). Fear expectation in E6 at T1 was lower in the EMDR than in the WL group ($p < 0,05$). Fear expectations for each condition are displayed in Table 2.

fMRI data

The factorial design analysis has evidenced six significant clusters when considering the EMDR vs the WL group for the contrast T1 minus T0 for E1 minus E6 (CS+ minus CS-). These clusters correspond to the right amygdala, the left amygdala and hippocampus, the right BA 8, the right BA 47 and insula, the left Heschl gyrus, and the left BA 31. Characteristics of the six significant clusters are represented in the Figure 2. We did not observe any correlation between the evolution of clinical scores (PCLS, IES-R and BECK) and the evolution of the BOLD signal in the significant clusters during extinction.

Functional connectivity

Significant differences for the Group X Time interaction was only observed during the end of the extinction (E6) for the CS+ minus CS-.

Positive connectivity

At T1, at the late extinction E6, the left amygdala in the EMDR group showed an increased connectivity with the left posterior division of the inferior temporal gyrus, a part of the temporal pole ($F = 0,87$; intensity = 4,41; $p \text{ FDR} < 0,022$) as compared to the WL group, as displayed in Figure 3.

Negative connectivity

At T1, the EMDR group showed a connectivity decrease as compared to the WL group between the left hippocampus and the left superior parietal lobule ($F = 1,13$; intensity = 4,73; $p \text{ FDR} < 0,01$) and between the right insula and the right BA 28 ($F = 1,95$; intensity = 4,8; $p \text{ FDR} < 0,008$).

Discussion

Patients, who received EMDR, improved their fear extinction learning as compared to the WL group. This improvement was underlined by functional modifications in the right and left amygdala, hippocampus, right BA 8, right BA 47 and insula, left Heschl gyrus, and left BA 31. These functional adaptations were coupled with increased connectivity between left amygdala and the left posterior division of the inferior temporal gyrus and with decreased connectivity between the left hippocampus and the left superior parietal lobule and between the right insula and the right BA 28. At T0, the two PTSD populations were comparable. Thus, the modifications in clinical, behavioral and neural results seem to be driven by the therapy rather than by intergroup differences.

Behavior results

Our results support the Wurtz et al. (2016) and Blechert et al. (2007) findings, as fear extinction learning was impaired in PTSD patients and was restored after EMDR therapy (at the end of the extinction).

Functional brain modifications

Our second hypothesis was confirmed since the fear extinction learning improvements in the EMDR group after therapy were indeed paralleled by modifications of brain structures known to be involved in the fear circuitry and in the fear extinction mechanisms. Other cerebral structures were also highlighted. First of all, changes observed in the structures conventionally involved in the extinction of fear will be discussed, and then we will focus on the other structures modified by the PTSD remission.

Structures related to fear extinction

Our results are in line with previous studies. After EMDR therapy, PTSD patients demonstrated a deactivation in the right frontal lobe during an attentional task (203). A SPECT study, has evidenced a deactivation in the temporal pole, medial temporal cortex and orbitofrontal cortex while PTSD patients listened to a script portraying the traumatic event in comparison to control. These differences were restored after symptoms remission (204). To the best of our knowledge this is the first-time BOLD activity in limbic and frontal regions change alongside symptoms improvement in fear network at the end of extinction in PTSD. Decreasing symptomatic reaction after individual EMDR therapy seems to enhance the fear extinction ability of PTSD

patients. Such enhanced performances of fear processing most likely recruit modified functional involvement of the amygdalae, prefrontal cortex and left hippocampus, all of which regulate the neural fear network (67) and all of which are disrupted in fear extinction learning in PTSD patients (334). These same structures were also found to be dysfunctional in PTSD in other paradigms such as in script driven imagery (335) or in negative emotional tasks (336). The decreased activity of the insular cortex activity observed along the fear extinction in the EMDR compared to the WL group could be related to the improvement in patients' ability to manage negative pictures and their association to inner negative feeling. The insular cortex is indeed involved in monitoring internal bodily states (53). Individuals with PTSD generally exhibit greater insular cortex activation during the anticipation of aversive images and in response to fearful facial expression, memories and painful stimuli as compared to controls (97). We found no changes in the medial PFC after EMDR therapy.

Structures not classically involved in fear extinction learning

Our results suggest that the cerebral modification of activity after symptoms remission correspond to functional modifications of neural networks involved not only in fear processing but also in processing of negative emotions. Our results evidenced the involvement of brain structures neither classically described to intervene in PTSD nor in fear extinction learning such as the right frontal eye field (BA 8), the BA 31, the left Heschl gyrus and the right BA 47. The right frontal eye field being implicated in oculomotor control and also in the horizontal saccadic eye movement (337). Such a visual neuronal plasticity (338) seems to be mostly modulated at the extinction phases. The BA 31 is a part of the posterior cingulate cortex (339). This structure is associated with learning complex motor task (340) and is involved in controlling self-determined finger movements (341). These movements could be correlated with the extinction learning, since they could be faster to perform the fear evaluation task and perhaps more automated when extinction is better learnt. The left Heschl gyrus has not previously been described as being part of the fear extinction learning. However, Quirk et al.'s model (67), seems to suggest that fear extinction learning involves not only the vmPFC but also its interactions with other neocortical structures, such as the ones we listed. PTSD patients often present a decrease of safety cue processing frequently associated with impaired fear inhibition. This deficit to distinguish safe from threatening cues in their environment was modeled in a stop signal task by Rooij et al., in 2015 (342), and involves a reduction of the right inferior frontal gyrus activity in a PTSD group as compared to a control group. These results could explain the post-EMDR functional modification of the right

BA 47 which is a part of the inferior frontal gyrus to, as such could allow gaining safety during extinction when viewing the CS+ (that is no longer coupled with the shock at that stage).

We have demonstrated significant changes in connectivity patterns after EMDR. After EMDR, at the end of the extinction phase, the left amygdala shows an increase of its connectivity with the left temporal pole in the EMDR group. Given the anatomical and functional relationships between the amygdalae and the temporal pole (343), and their common involvement in emotional processes as part of the extended limbic system (344), this increase connectivity may reflect the enhancement of fear conditioning. The EMDR therapy may have restored the amygdalae-temporal network ability to accurately participate in the fear extinction processing by fine-tuning its processing of emotional stimuli.

The left hippocampus and the right ventral entorhinal cortex (BA28) in the EMDR group both show a decreased connectivity with the left superior parietal lobule and the right insula respectively. Connectivity decreases between the insula, the left superior parietal lobe and structures involved in memory processes in particular in memory for unpleasant or fearful emotional stimuli (345) have to be further replicated and explained. These connectivity modifications could be related to the role of the insula in emotion processing (53) and the role of the superior parietal lobe in saccadic eye movement (346).

Limitations

This study has some limitations. The fact that EMDR was conducted by only two therapists is a limitation to the generalizability of the results even if the same EMDR protocol was used. Although 18 subjects were initially recruited for each group, a large number was dropped out for various reasons including head movement in the scanner due to the electric stimulation or inability to respond properly to the guidelines. Our final sample is small, which cannot rule out the possibility that the activations found are due to chance. Another limitation is the use of psychiatric medications, the type of trauma included and the presence of comorbidities that may influence the results. Yet, our groups had no statistical differences when tested for use of psychiatric medication, presence of psychiatric comorbidities according to the MINI and type of trauma.

Conclusions

Our experiment has replicated fear extinction learning improvement in PTSD patients after EMDR therapy and has shown that this improvement seems to be underlined by functional modification of the main brain structures known to be involved in fear extinction learning and neocortical interconnected structures. Modification of connectivity between structures involved in emotion and memory processing further contributes to the improved behavioral performance of participants after EMDR therapy. These results suggest that symptoms amelioration in PTSD patients and enhanced fear extinction learning rely upon complex modifications of brain structures of the fear circuitry and their connectivity with networks involved in emotion and memory. The study design barely addresses the question whether these modifications are correlated with mere symptoms decrease or whether these are a trademark of the mechanism of action EMDR therapy as it could have direct specific effects such as those observed on the frontal eye field.

Table 1 socio-demographic characteristic for the sample

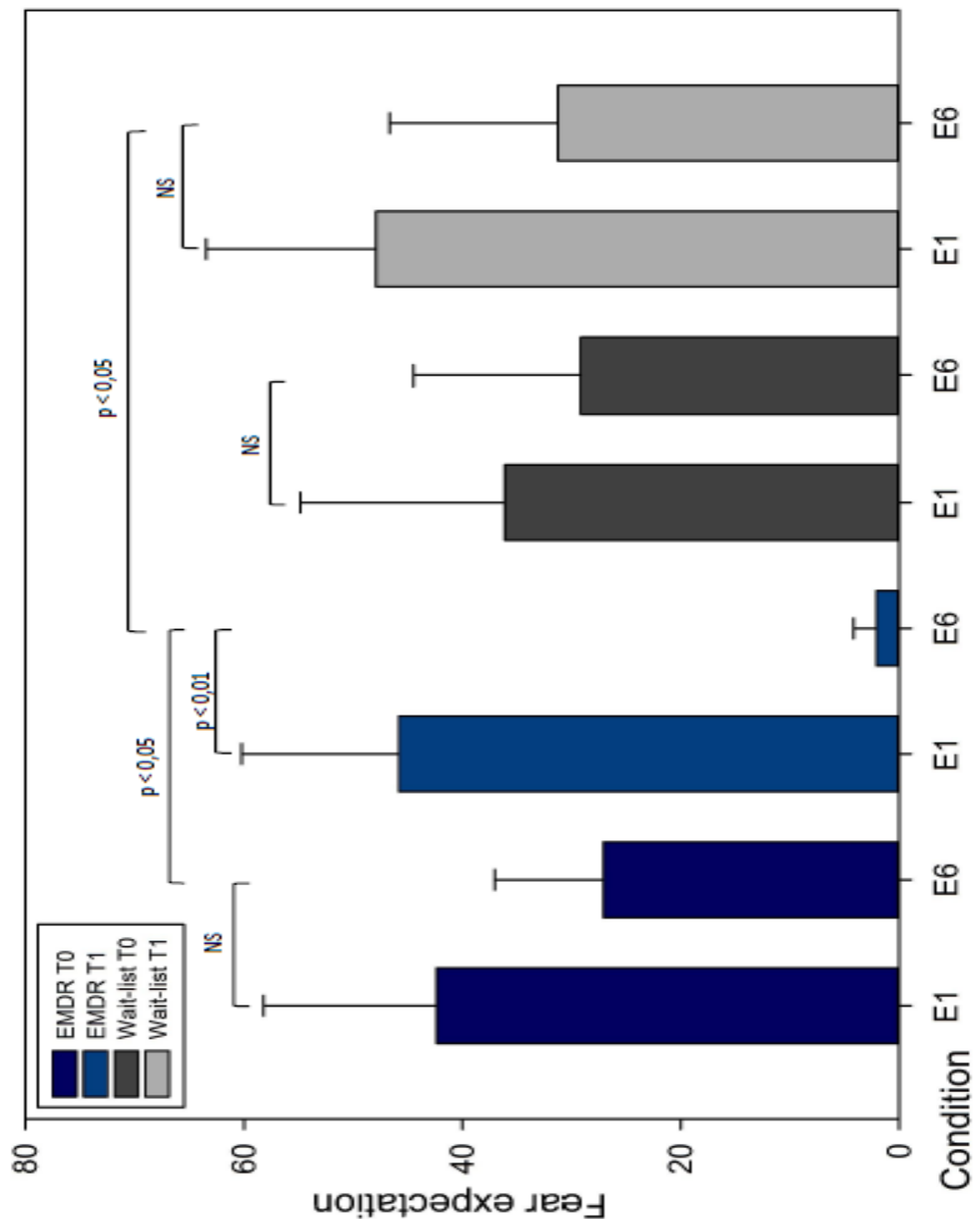
	EMDR Group	Wait-list Group	Significativity
Socio-demographic characteristic			
Sex ratio (m / w)	6 / 6	5 / 7	NS
Age, years	45,25 (7,83)	40,08 (10,54)	NS
Education level, years	8,08 (2,71)	8,08 (2,9)	NS
Duration of illness, days	365	426	NS
Duration of therapy, hours	2,83 (0,38)	-	
Delay between T0 and T1	96,75 (95,23)	149,25 (122,42)	NS
Psychometric scales			
PCLS at T0	59,5 (12,93)	60,75 (13,05)	NS
IES at T0	48,25 (17,31)	58,41 (11,18)	NS
BECK at T0	13,5 (5,02)	12,17 (7,33)	NS
PCLS at T1	28,41 (7,73)	53,58 (18,77)	p < 0,001
IES at T1	9 (7,9)	43,5 (24,39)	p < 0,001
BECK at T1	5,75 (4,49)	11,58 (8,37)	p < 0,05
Type of trauma			
Accident	4	3	NS
Holdup	1	2	NS
Physical assault	7	7	NS
Use of psychiatric medications			
Selective serotonin reuptake inhibitors	6 / 12	9 / 12	NS
Hypnotic	4	6	
	2	3	
Psychiatric comorbidities in the MINI at T0			
Major depressive episode	8 / 12	8 / 12	NS
Suicidality	5 / 12	2 / 12	NS
Manic or hypomanic episode	0 / 12	0 / 12	NS
Anxiety disorder	10 / 12	9 / 12	NS
Substance abuse or dependance	2 / 12	0 / 12	NS

Table 2 Fear expectations during the fear condition and extinction protocol for the two group before (T0) and after (T1) EMDR therapy.

		EMDR group	Wait-list group
C1	T0	0,125 (0,22)	0,35 (0,18)
	T1	0,5 (0,12)	0,46 (0,14)
C2	T0	0,55 (0,15)	0,42 (0,14)
	T1	0,65 (0,11)	0,57 (0,22)
C3	T0	0,475 (0,15)	0,42 (0,23)
	T1	0,62 (0,1)	0,6 (0,13)
C4	T0	0,45 (0,11)	0,6 (0,17)
	T1	0,67 (0,09)	0,57 (0,16)
C5	T0	0,4 (0,15)	0,53 (0,14)
	T1	0,62 (0,13)	0,25 (0,21)
C6	T0	0,42 (0,14)	0,35 (0,22)
	T1	0,75 (0,09)	0,39 (0,21)
E1	T0	0,55 (0,16)	0,64 (0,13)
	T1	0,45 (0,15)	0,42 (0,2)
E2	T0	0,6 (0,13)	0,71 (0,15)
	T1	0,25 (0,14)	0,26 (0,19)
E3	T0	0,47 (0,14)	0,67 (0,10)
	T1	0,15 (0,13)	0,17 (0,16)
E4	T0	0,2 (0,11)	0,42 (0,13)
	T1	0,02 (0,12)	0,15 (0,18)
E5	T0	0,32 (0,12)	0,25 (0,17)
	T1	0,08 (0,09)	0,21 (0,19)
E6	T0	0,25 (0,11)	0,28 (0,16)
	T1	0,07 (0,05)	0,53 (0,16)

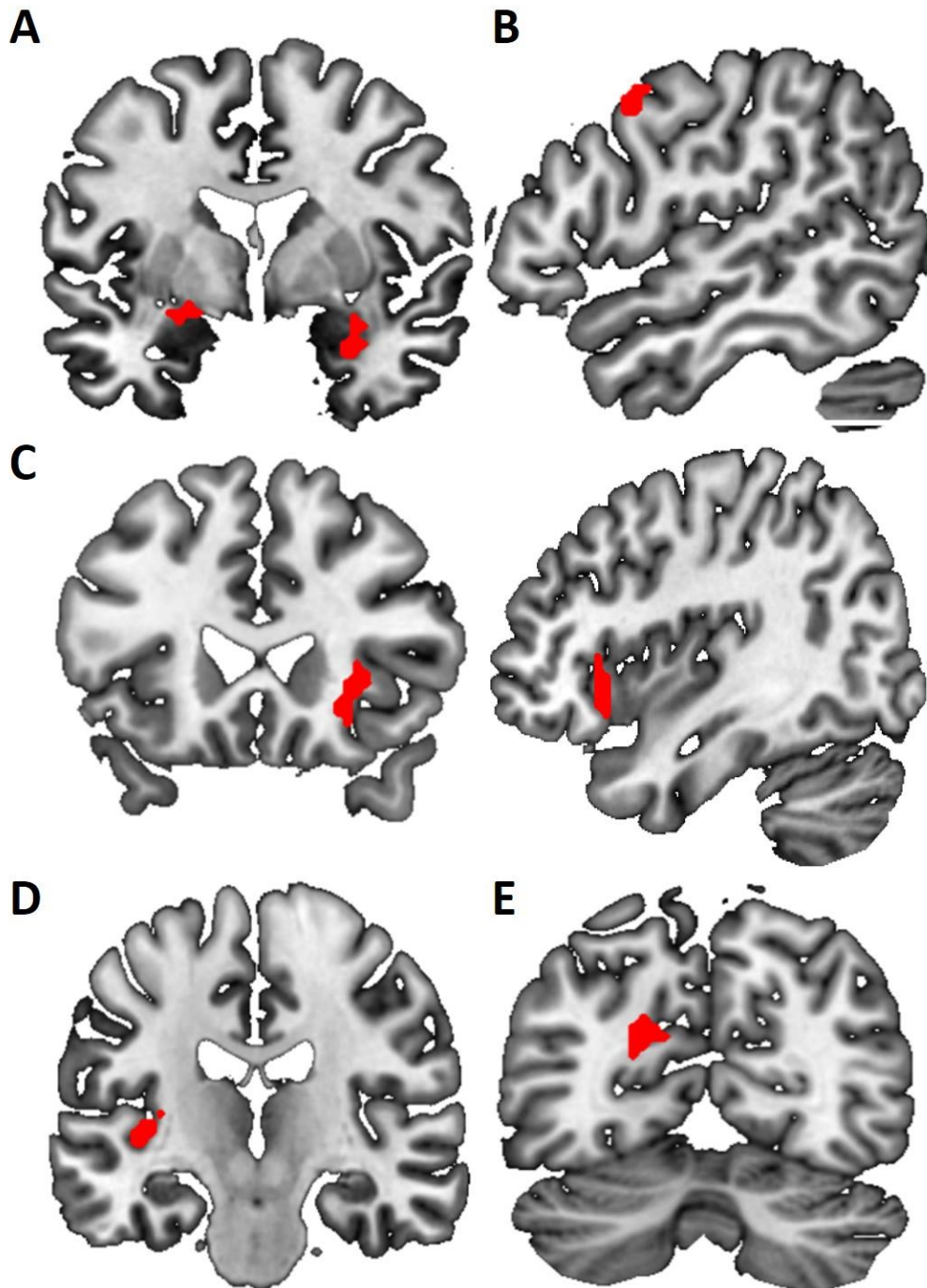
Behavioral responses for the difference between CS+ - CS- were averaged on four consecutive presentations for the conditioning and the extinction, resulting in six values per conditioning and extinction phases. Values represent average and standard error on fear expectation per group.

Figure 1 Changes in behavioral responses during extinction before and after recovery



There was a significant group x time interaction for the behavioral responses during fear extinction ($F = 5,27$ and $p < 0,05$). In the EMDR group after treatment, fear responses in the late extinction (E6) were significantly lower than the early extinction ($p < 0,01$). Fear responses in E6 after treatment were significantly lower than before treatment ($p < 0,05$). Fear expectation in E6 at T1 was lower in the EMDR than in the WL group ($p < 0,05$).

Figure 2: Brain representation of the significant clusters for the EMDR group (T1 (E1(CS+ vs CS-)-E6(CS+ vs CS-))-T0(E1(CS+ vs CS-)-E6) minus wait-list group (T1 (E1(CS+ vs CS-)-E6(CS+ vs CS-))-T0(E1(CS+ vs CS-)-E6) contrast.



A: right amygdala; left amygdala and hippocampus. **B:** right BA8. **C:** right BA47 and insula. **D:** left Heschl gyrus. **E:** left BA31. The factorial design analysis has evidenced six significant clusters when considering the EMDR group vs the Wait-List group for the contrast after minus before therapy for early E1 minus late E6 (CS+ minus CS-). Significance level was defined as cluster p-values < 0,05 after correction for family-wise error (FWE).

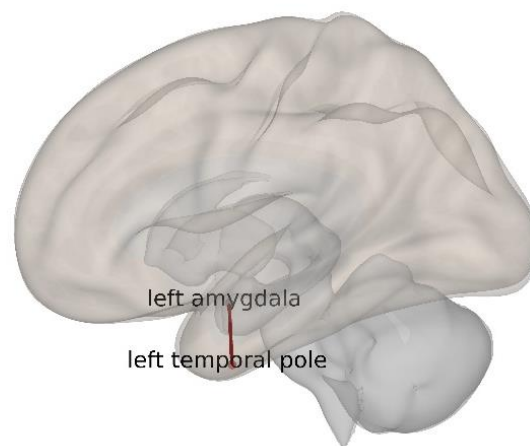
		MNI coordinates	k	p-FWE
A	amygdala (R)	30 / 0 / -27	12	0,047
A	amygdala and hippocampus (L)	-27 / -9 / -27	8	0,026
B	BA 8 (R)	51 / 6 / 45	9	0,032
C	BA 47 and insula (R)	30 / 24 / 3	21	0,049
D	Heschl gyrus (L)	-39 / -24 / 0	13	0,021
E	BA 31 (L)	-18 / -72 / 27	22	0,006

Abbreviations : BA : Brodman Area ; FEW : Family Wise Error ; k : number of voxels in the cluster ; L : left ; MNI : Montreal Neurologic Institute ; R : right

Figure 3: Functional connectivity

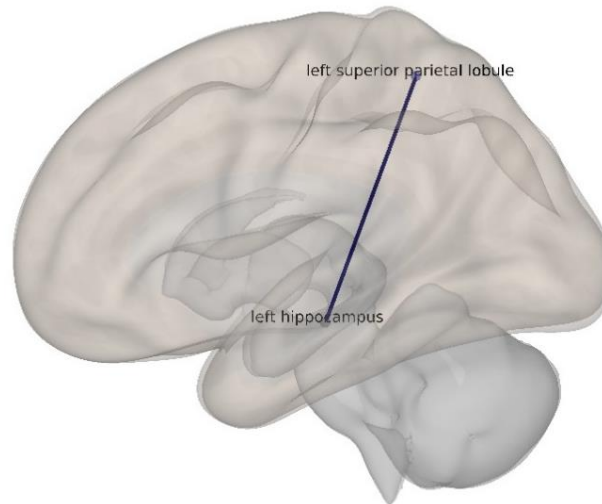
Positive connectivity

After treatment, at the end of the extinction the left amygdala in the EMDR group shows an increase of its connectivity with the left posterior division of the inferior temporal gyrus, a part of the temporal pole ($F = 0,87$; intensity = 4,41 ; $p \text{ FDR} < 0,022$) compared to the wait-list group. Lateral and anterior view.

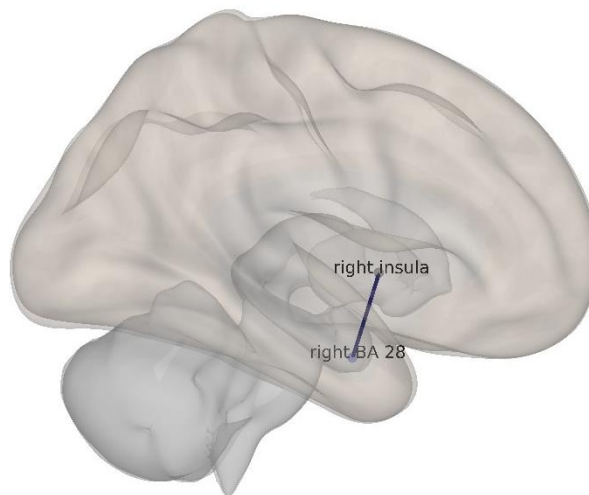


Negative connectivity

After treatment, at the end of the extinction, the left hippocampus in the EMDR group shows a decrease of its connectivity with the left superior parietal lobule ($F = 1,13$; intensity = 4,73 ; $p \text{ FDR} < 0,01$) compared to the wait-list group. Lateral and anterior view



After treatment, at the end of the extinction, the right insula in the EMDR group shows a decrease of its connectivity with the right BA 28 ($F = 1,95$; intensity = 4,8 ; $p \text{ FDR} < 0,008$) compared to the wait-list group. Anterior and lateral view.



2.3 Improvement of precuneus metabolism correlates with reduction of PTSD symptoms after EMDR therapy in military: an 18F-FDG PET study during virtual reality exposure to war.

Rousseau PF, Malbos E, Verger A, Nicolas F, Khalfa S, Guedj E

1: Laboratoire de Neurosciences Sensorielles et Cognitives, Aix-Marseille Université CNRS, Marseille, France

2: Department of Psychiatry, La Conception University Hospital, Marseille, France

3: Aix-Marseille Université, CNRS, Ecole Centrale de Marseille, UMR 7249, Institut Fresnel, Marseille, France

4 : Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, CHRU Nancy, Lorraine University, France

5: IADI, INSERM, UMR 1254, Lorraine University, Nancy, France

6 : Service de Psychiatrie, Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne, Toulon, France

7: Department of Nuclear Medicine, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Timone University Hospital, France

8: CERIMED, Aix-Marseille University, Marseille, France

Article en préparation pour soumission

Abstract

Introduction: the prevalence of Posttraumatic Stress Disorder is higher among veterans than civilians, with disastrous consequences such as suicide. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) is recommended in first line psychotherapies for PTSD. The relationships between symptomatic evolution and brain metabolism in this population remain unclear. The aim of this ^{18}F -FDG PET study sensitized by virtual exposure was therefore to explore whether some brain structures that are modified by the EMDR therapy may correlate with the symptoms evolution in a group of homogeneous military PTSD patients that have similar war trauma using a virtual reality exposure protocol to elicit the trauma event in a similar manner across the group.

Methods: we recruited seventeen military who performed before (T0) and after (T1) EMDR therapy an ^{18}F -FDG PET sensitized by a virtual exposure. In the virtual exposure, patients was attacked by insurgents during a patrol in Afghanistan.

Results: The comparison between the patients assessed with ^{18}F -FDG PET before and after EMDR showed a metabolism increase in the right and left precuneus after therapy ($k=270$ and $p < 0,005$). No decrease metabolism was found. There was a negative correlation between the metabolic activities before EMDR in the precuneus and the evolution of the PCLS (T1 – T0), ($r = -0,667$ and $p < 0,006$). There was also a negative correlation between the metabolic evolution (T1 – T0) in the precuneus and the evolution of the CAPS (T1 – T0) ($r = -0,73$ and $p < 0,001$).

Discussion: For the first time we identify a structure whose activity allows us to predict the symptom evolution in a veteran population.

Résumé

Introduction : la prévalence du trouble de stress post-traumatique (TSPT) est plus élevée chez les vétérans que chez les civils avec des conséquences désastreuses comme le suicide. La thérapie Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) a été reconnue comme l'une des plus efficaces pour traiter le TSPT. Les relations entre évolution symptomatique et métabolisme cérébral demeurent peu claires dans cette population. L'objectif de notre étude utilisant le ^{18}F -FDG en TEP-scanner sensibilisée par la réalité virtuelle fut d'explorer l'ensemble des structures cérébrales modifiées par la thérapie EMDR et qui peuvent être corrélées à l'évolution symptomatique dans un groupe homogène de militaires souffrant de TSPT issus d'un trauma de guerre similaire en utilisant un protocole d'exposition à la réalité virtuelle permettant de remémorer le traumatisme de manière homogène à travers le groupe.

Méthodes : nous avons recrutés dix-sept militaires qui ont effectués avant (T0) et après (T1) thérapie EMDR un TEP-scanner au ^{18}F -FDG sensibilisé par une exposition en réalité virtuelle. Dans le protocole de réalité virtuelle, les patients étaient attaqués par des insurgés lors d'une patrouille en Afghanistan.

Résultats : La comparaison entre les deux TEP-scanner au ^{18}F -FDG avant et après EMDR montrait une augmentation du métabolisme dans le précuneus droit et gauche après thérapie ($k=270$ and $p < 0,005$). Aucune baisse de métabolisme ne fut trouvée. Il existait une corrélation négative entre l'activité métabolique avant EMDR dans le précuneus et l'évolution de la PCLS (T1-T0), ($r = -0,667$ and $p < 0,006$). Il existait aussi une corrélation négative entre l'évolution métabolique du précuneus (T1-T0) du précuneus et l'évolution de la CAPS (T1 – T0) ($r = -0,73$ and $p < 0,001$).

Discussion : pour la première fois nous identifions une structure qui nous permet de prédire l'évolution symptomatique dans un groupe de vétérans.

Introduction

Rates of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) in returning veterans from Iraq and Afghanistan are higher than in civilian population, with some estimates showing that close to 34,8% of Army and Marine troops meet criteria for PTSD after deployment (10,347). The consequences of this disorder are catastrophic, in 2016 in the USA, veterans accounted for 18,5% of deaths by suicide, whereas they represented only 8,5% of the entire population (19). Symptoms of PTSD include distressing and intrusive memories and nightmares about the trauma, irritability, hypervigilance, difficulty to sleep, poor concentration and emotional withdrawal (1). The specific characteristics of trauma in the military are the length of missions up to six months, the number of confrontations with death during the mission and the feeling of permanent danger experienced (348).

For many years, research has determined that PTSD is characterized by abnormalities in the fear network (amygdala, anterior cingulate cortex, precuneus and ventromedial prefrontal cortex) (53,73), reward and motivation (nucleus accumbens, thalamus, amygdala) (113,114), default mode network and salience network (precuneus, medial frontal gyrus and insula) (79) and sleep (129).

EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) is recommended in first line psychotherapies (188,330) for PTSD. EMDR includes associations of cognitive, emotional and physical assessments of actual distress to traumatic scenery, as well as imaginal exposure while attending to bilateral alternate stimulations. As the patient is asked to visualize the most salient aspect of a traumatic memory, the therapist induces bilateral stimulation (by means of ocular, tactile or auditory stimulations). This procedure results in a change of cognitive processing of memory and cessation of trauma-related distress, while eliminating physical discomfort associated with the initial memory and establishing a positive cognition about the self (196).

This therapy has shown its ability to modify brain anatomy after remission (202,262) in frontal regions involved in emotional processing (inferior frontal gyrus, anterior cingulate cortex or middle frontal gyrus), or in structures involved in the fear network (hippocampus, insula, posterior cingulate cortex, amygdala) (262,267,273–275). Changes in brain activity have been found after therapy during reading the scripts of the traumatic events (decreases activity in temporal limbic regions (205) and increase activity in hippocampus and superior frontal gyrus (204)) or recognition of negative emotions on faces (decrease activity in precuneus, and limbic structures) (349).

Although neurobiological effects of EMDR therapy have been explored, there are lots of discrepancies in the results that could be related to the brain imaging technique (EEG, fMRI, SPECT), the population involved (gender, age and trauma differences) and/or to the protocol used to elicit emotional responses (script-driven traumatic memory, emotional task, fear extinction).

Today, no studies have explored the brain metabolism in military personnel during exposure to traumatic event, using a homogeneous exposure across the group. Displaying such involving stimuli is now possible with virtual reality exposure (VRE). VRE allow immersing a participant in a computer-generated virtual environment mimicking real life in laboratory conditions (350). Therefore VRE provides the unique opportunity of studying pathophysiological changes in an ecologically relevant setting during a simulated trauma event exposure. VRE allows us to image the brain metabolism directly involved in the event that caused the trauma. Contrary to IRMf, PET imaging provides the competitive advantage of allowing ^{18}F -FDG administration outside the imaging device thus enabling the possibility to study metabolic changes during VRE and the use of virtual reality equipment.

The aim of this ^{18}F -FDG PET study sensitized by virtual exposure was to explore whether some brain structures that are modified by EMDR therapy may correlate with symptoms evolution in a group of homogeneous military PTSD patients that exhibit similar war trauma using a VRE protocol to elicit the trauma event in a similar manner across the group.

To date, according to the literature (202–205,275,276,278,349), no study can answer the question that which brain structures that are modified by EMDR therapy may correlates with symptoms evolution. However, we expect some of the structures which activity or anatomy was changed by EMDR therapy, and/or that are involved in PTSD (such as the amygdala, the hippocampus, the insula, the precuneus, the ventromedial prefrontal cortex or the anterior cingulate cortex) to be related with the PTSD symptoms evolution in a therapeutic setting.

Materials and Methods

Participants

All subjects gave written informed consent to their participations in this study in accordance with the Declaration of Helsinki, and the study was approved by the Institutional Review Board CPP Sud Méditerranée (2014-002126-12). Participants were recruited by psychiatrists in the military hospital Sainte-Anne in Toulon, France. Diagnosis of PTSD was established according to the DSM-IV TR (331). We excluded patients with present and past neurological or psychiatric conditions, with the exception of anxiety and depressive disorders, if their occurrence was connected with PTSD. Patients with an addictive disorder, even in relation to PTSD, were excluded. Patients could keep their psychotropic medication only if they take selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) as long as it did not change during the trial and if the onset of their treatment is more than three months old. Therefore, the population included in this study is fairly representative of that found in the medical practice of Sainte-Anne hospital. Diagnoses and clinical interviews were carried out by psychiatrists not otherwise engaged in the study. Participants were assessed by a psychiatrist for PTSD and other mental health disorder using the structured Mini-International Neuropsychiatric Interview (285). This allowed us to check for the absence of psychiatric disorder prior to the trauma in PTSD and screen for potential comorbid psychiatric disorders. Patients filled out the questionnaires listed below, before and after of treatment protocol. To evaluate the PTSD severity, we used the Posttraumatic Stress Checklist Scale (PCLS) (286) and the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) (351) and to assess the PTSD comorbidity we used the Beck Depression Inventory (332). All questionnaires were validated for French language. The EMDR group was composed by seventeen military participants suffering from PTSD (mean age $36,8 \pm 5,88$ years). Of all patients enrolled, two were not included in the analyses, one did not complete EMDR therapy and the other could not repeat the second TEP scanner after therapy. All the soldiers included had a war PTSD related to combat and five were taking SSRI. None had received formal exposure or cognitive-behavioural therapy before EMDR procedure. Socio-demographics characteristics including comorbidity, medications, duration of illness are described in Table 1.

Patients were scanned in a PET and performed the virtual reality war scenario twice: one before (T0) and one after (T1) EMDR therapy.

EMDR procedure

The EMDR therapy was done according to standard protocol (201) by two psychiatrists and one psychologist trained and accredited by EMDR Europe. Therapists used auditory stimulations as bilateral alternating stimulations. Sessions were planned every 7 to 15 days according to the availabilities of patients and therapist. Patients could receive a maximum of one to eight EMDR sessions depending on their clinical course.

All traumatic targets related to the traumatic event were treated until reaching a subjective unit of discomfort of zero, exhibiting completely true positive cognition about the trauma event and no body discomfort while mentally scanning it. Consequently upon completing the protocol, all the patients were symptom-free and no longer diagnosed with PTSD after the EMDR therapy, as assessed by a psychiatrist diagnoses with DSM-IV criteria and clinical PTSD scales.

¹⁸F-FDG-PET Acquisition and Analysis

¹⁸F-FDG PET was performed using an integrated PET/CT camera (Discovery ST, GE Healthcare, Waukesha, WI, with an axial resolution of 6.2 mm allowing 47 contiguous transverse sections of the brain of 3.27 mm thickness. ¹⁸F-FDG PET (150 MBq) was injected intravenously while the subjects were awake and sensitized by virtual exposure: the subject was asked to don a Head Mounted Display (1920 x 1080 stereoscopic OLED scree with 100° field of view) coupled with an embedded 3 degrees of freedom motion head tracker (angular resolution: 0.02°, latency 18ms) while standing up and being confronted with intense trauma cues, consisting of the attack on their group by insurgents during a patrol in an artificially created village in Afghanistan, with several virtual soldiers wounded, as described in Figure 1. Patients could freely navigate and shoot through the virtual environment with a joystick in their hands. Patients were exposed to the environment about 10 minutes before the injection. ¹⁸F-FDG was injected one minute before their unit was assaulted, a critical period regarded as the scariest moment, and the virtual exposure immersion was maintained after radiopharmaceutical injection for approximately 5 minutes. Immediately after exposure, patients were asked to indicate the fear felt during the virtual reality exposure. The degree of fear was measured by an instrument, entitled SUD for subjective unit of discomfort ranging from 0 for no disturbance to 10 the maximum imaginable disturbance (352). Thereafter, patients were placed in a quiet

environment with eyes closed but continued to feel the stress of the virtual reality exposure. Image acquisition started 30 minutes after injection and ended 15 minutes later. Reconstruction used the ordered-subsets expectation maximization algorithm with 5 iterations and 32 subsets and was corrected for attenuation using a CT transmission scan.

Whole-brain statistical analysis was performed at the voxel level using SPM8 software (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London). PET images were spatially normalized onto the Montreal National Institute (MNI) template, smoothed with a Gaussian filter (8 mm full-width at half-maximum), resulting in $2 \times 2 \times 2$ mm voxels images. Proportional scaling was applied. SPM (T) maps were generated for comparison before and after VRET using paired t-tests ($p\text{-voxel} < 0.005$, corrected for cluster volume, $k=180$). The anatomical localization of the significant cluster was then identified using the MNI (Montreal National Institute) atlas. Mean values of metabolism were extracted at the individual level for the significant cluster, to calculate correlations with clinical scores (PCLS and CAPS scores at T0, T1 and for T1-T0).

Apart from this analysis in whole-brain, we conducted a mask analysis. Mask was defined with Pickatlas Toolbox and the mean values of metabolism was extracted at the individual level at T0 and T1. Masks were defined from brains regions whose involvement is known in PTSD and included the amygdala, the hippocampus, the insula, the dorsolateral prefrontal cortex, the ventromedial prefrontal cortex, the thalamus, the hypothalamus, the anterior and posterior cingulate cortex.

Statistical analysis

One of our objectives was to assess the relationship between cerebral changes in patients after treatment and their symptom's disappearance. Scores on clinical scales will be compared by paired t-test. Spearman correlation was performed between the PCLS and CAPS scores at T0, T1 for T1-T0 and metabolic changes in patient's brain structure that were significantly modified by the symptoms disappearance. We consequently applied a Bonferroni correction ($k = 8$ and $p < 0,00625$).

Results

Sample

Before the EMDR therapy, the mean score were $62,13 \pm 8,18$ for the PCLS, $78,06 \pm 12,25$ for the CAPS and $14,73 \pm 4,3$ for the BDI. Comorbidities included major depression (9/15), panic disorder (2/15), agoraphobia (12/15) and obsessive compulsive disorder (1/15). Upon completing the therapy, all participants treated with EMDR were in remission. The average number of EMDR sessions was 4,46. The mean delay between the two PET-scanner was $3,05 \pm 0,78$ months. Significant improvements in PTSD scales such as the PCLS, CAPS as well as depression scales with the BDI and SUD scores were noticed after EMDR ($p < 0.001$ for all scores) as described in Table 1.

Changes in metabolism after EMDR

The comparison between the 15 PTSD participants assessed with ^{18}F -FDG-PET before (T0) and after (T1) EMDR showed that participants had increased metabolism in the right and left precuneus after therapy ($p < 0,005$, $k = 270$ voxels) as showed in Figure 2. No decrease metabolism was found.

Analysis with metabolic values extracted in the masks analysis did not show any significant differences for the contrast after vs before EMDR therapy.

Correlations between metabolism and clinical scores

There was a negative correlation between metabolic value before EMDR in the significant cluster precuneus identified in the whole-brain analysis and the evolution of the PCLS (T1 – T0), with $r = -0,667$ and $p < 0,006$. During the VR stimulation before therapy the higher the precuneus metabolism was high the more the PCL-S scores decreased. This correlation is depicted in the figure 3.

There was a negative correlation between the difference in metabolic values (T1 – T0) of the significant cluster precuneus identified in the whole-brain analysis and the evolution of the CAPS (T1 – T0), with $r = -0,73$ and $p < 0,001$. The higher the

metabolic value of the precuneus increased after EMDR, the higher the symptoms were improved. This correlation is depicted in the figure 4.

There was a positive correlation between the evolutions of the SUD (T1 – T0) and the PCLS (T1 – T0), $r = 0,74$ and $p < 0,001$. The more the disturbances decreased during the VRE, the higher the symptoms were improved after EMDR therapy. This correlation is illustrated by figure 5.

Analysis with masks did not show any significant correlations between the mean metabolism values extracted and clinical scores.

Discussion

The objective of the present study was to identify whether brains structures whose metabolisms during virtual reality trauma exposure changes after EMDR therapy and symptoms remission, in an ^{18}F -FDG PET study during radiopharmaceutical administration in PTSD military participants. The precuneus is indeed the sole brain structure with an increase activity after symptom remission. Moreover, this activity elevation correlates with symptoms evolution. The new and major results was that we demonstrated that the metabolic activity of precuneus can predict the evolution of EMDR therapy in a PTSD military population.

As expected, all participants staying in this entire study achieved remission of their PTSD at the end of EMDR therapy. Virtual reality exposure was effective in reactivating PTSD participants before therapy (mean of SUD $6 \pm 2,26$) and also in assessing the absence of fear response after EMDR. The correlation between the evolution of disturbance felt (that was reported by all the subjects to be fear) during exposure to virtual reality and the evolution of symptoms on the PCLS confirms the validity of our virtual environment to represent the core PTSD symptoms. Even if we did not have a control group, it is unlikely that the decrease of SUD is due to a habituation effect. Indeed, unlike as in prolonged exposure therapy the virtual environment is presented only once, is not reprocessed during EMDR sessions and the delay between the two PET-scanner is significant.

It is not a surprise that the precuneus is a marker of the evolution of therapy during our task of confrontation to the traumatic event in virtual reality. In coordinate-based meta-analyses of studies employing personalized trauma scripts or symptom provocation, hyperactivity of precuneus and cingulate regions were found (74,119,316,353). These regions are associated with autobiographical memory (354), guilt (355) and moral cognition (356) and are not within fear circuitry but are functionally interconnected with it (353,357). More specifically, lower grey matter in the precuneus has been identified as a marker of PTSD (262), and as a key structure in the fear conditioning, extinction and recall (253,358) according to two recent meta-analysis on more than 1300 healthy subjects published in 2016 and 2018,. In addition, it seems that activity in medial frontal, cingulate and parietal cortex reflects deficits in emotion regulation or modulation in PTSD (74,359). The relationship

between the precuneus increase activity and the PTSD symptoms evolution is therefore not surprising.

The metabolic activity of the precuneus before treatment also predicts the evolution of PCLS scores, but not CAPS scores. It can be explained by the fact that while many studies have shown very high correlation between PCLS and CAPS scores in symptomatic populations (286), a meta-analysis has demonstrated a decrease of this correlation in free-symptoms population after therapy (360,361). However, the important fact is that the precuneus could be a core structure in PTSD treatment at least when considering EMDR therapy, both being a predictor of the PTSD evolution but also being a representative structure of the symptoms evolution. Even though the precuneus has often been demonstrated to participate to PTSD (253,349) and to be modified by symptoms remissions (45,276,349), it was not seen as a major structure in PTSD treatment. Our results shed new light on the precuneus role in EMDR therapy and/or PTSD treatment all the more since this structure is involved in functions that seem necessary to reprocess the traumatic memory and discharge it from its emotional load. The precuneus contributes to the self-perception, multisensory integration (106,362) and is involved in autobiographical memory (293). Therefore it may participate to the reconsolidation of a memory as it is often described by patients at the end of the EMDR therapy that they do not seem to belong anymore to the traumatic event. The memory are then perceived as a movie in which they are not involved any longer instead of repeatedly reliving the memory. *In fine*, they become neutral observers of the traumatic scene. Further experiments should reproduce our results and go further by exploring the precise functions of the precuneus during EMDR therapy not only before and after therapy but during the EMDR sessions. Studies with a larger number of participants would also allow functional connectivity analyses to be conducted.

We did not highlight structures traditionally involved in PTSD or EMDR therapy such as the amygdala, the ventromedial prefrontal cortex, the insula, the ACC or the thalamus. These unexpected results can be explained in several ways. The low statistical power due to our modest sample may be a first explanation although even using ROI analyses, no other significant results were found. The second explanation lies in the type of task used. Neuroimaging in PTSD has focused on tasks designed to identify cerebral responses to fearful stimuli. Some tasks intend to elicit passive emotion identification as a brief exposure to fearful faces, while others entail longer periods of processing traumatic stimuli as in script imagery. Studies that employ brief

fearful triggers yield activations of the fear circuitry, namely hippocampus, amygdala, insula, ACC and medial PFC (83,91,363–367).

One of the most novel aspects of the current study is the use of PET imaging combined with virtual reality exposure sensitization, in order to measure the brain metabolism during the confrontation with the traumatic event. Indeed, unlike functional magnetic resonance imaging, PET imaging provides the unique opportunity to study functional imaging during virtual reality exposure by dissociating the time of the radiopharmaceutical injection from the acquisition of scans. The subject can move as much as desired. Therefore, this per procedure acquisition is more ecologically valid than any other brain imaging method.

This study nevertheless has some limitations. The main limitations is a rather low number of participants ($n=15$). A healthy control group explored with sensitized ^{18}F -FDG is lacking, as well as a participant group performing another psychotherapy or treated pharmacologically. The population examined in our study is composed exclusively of military men, which makes it both homogeneous for statistical analysis and may limit the scope of the results to non-military populations. Similar studies in general population would be needed to confirm our results.

To conclude and for the first time, it has been demonstrated that the metabolic activity of precuneus can predict the evolution of EMDR therapy. Moreover, clinical measures indicated that EMDR was efficient to treat soldiers exhibiting PTSD after being exposed to war in Afghanistan. This result has been obtained thanks to the use of the immersive and ecological properties of virtual reality contrary to most of the past experiments in PTSD. Our results may have significant clinical and therapeutic implications; for instance in rTMS or neurofeedback, by focusing on precuneus modulation.

Figure 1. Screen captures of the virtual environment created for the ^{18}F -FDG PET scan sensitized by virtual exposure consisting of the attack on their group by insurgents during a patrol in Afghanistan, with several wounded.



Table 1: Socio-demographics and clinical characteristics of the military patients

	EMDR Group	Significativity	
Socio-demographic characteristic			
Age (years $\pm$ SD)	36,8 $\pm$ 8,88		
Duration of illness (years $\pm$ SD)	5,8 $\pm$ 0,75		
Duration of therapy, number of sessions (sessions $\pm$ SD)	4,46 $\pm$ 0,54		
Use of psychiatric medications			
Selective serotonin reuptake inhibitors	5 / 15		
	T0	T1	
Psychometric scales			
SUD TEP (mean $\pm$ SD)	6 $\pm$ 2,26	1,2 $\pm$ 1,42	0,001
PCLS (mean $\pm$ SD)	62,13 $\pm$ 8,18	24,4 $\pm$ 8,05	0,001
CAPS (mean $\pm$ SD)	78,06 $\pm$ 12,25	13,86 $\pm$ 12,68	0,001
BECK (mean $\pm$ SD)	14,73 $\pm$ 4,3	3,26 $\pm$ 2,81	0,001
Comorbidity at the MINI			
Major depressive disorder	9 / 15	0 / 15	0,005
Panic disorder	2 / 15	0 / 15	> 0,05
Agoraphobia	12 / 15	2 / 15	0,005
Obsessive compulsive disorder	1 / 15	0 / 15	> 0,05

Figure 2 : Localisation of significant increase metabolism in patients with PTSD after vs before EMDR ($k > 2070$ and $p < 0,005$) during virtual reality exposure. After EMDR therapy, patients demonstrated enhance metabolism in the right and left precuneus.

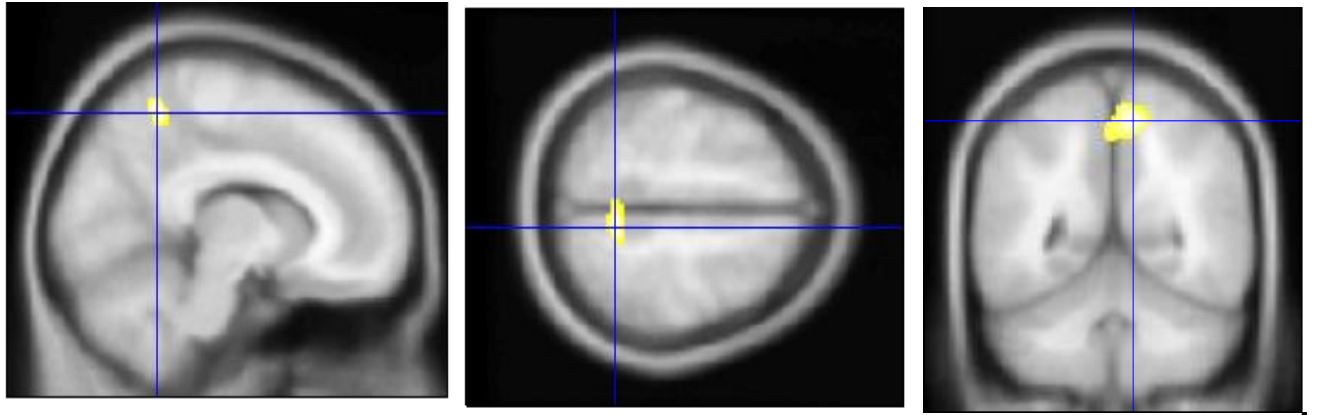


Figure 3: Significant correlation between the metabolic activities before EMDR in the precuneus and the evolution of the PCLS (T1-T0).

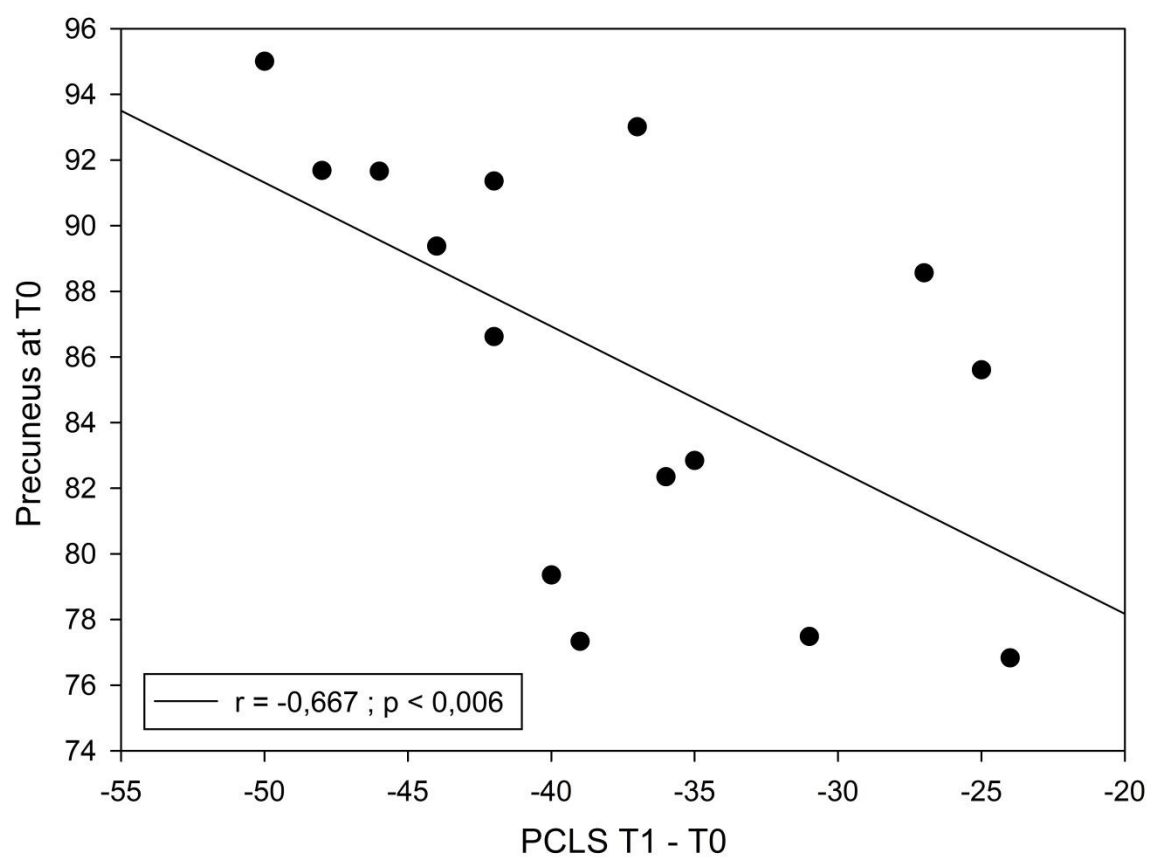


Figure 4: Significant correlation between the metabolic evolution (T1 – T0) in the precuneus and the evolution of the CAPS (T1 – T0).

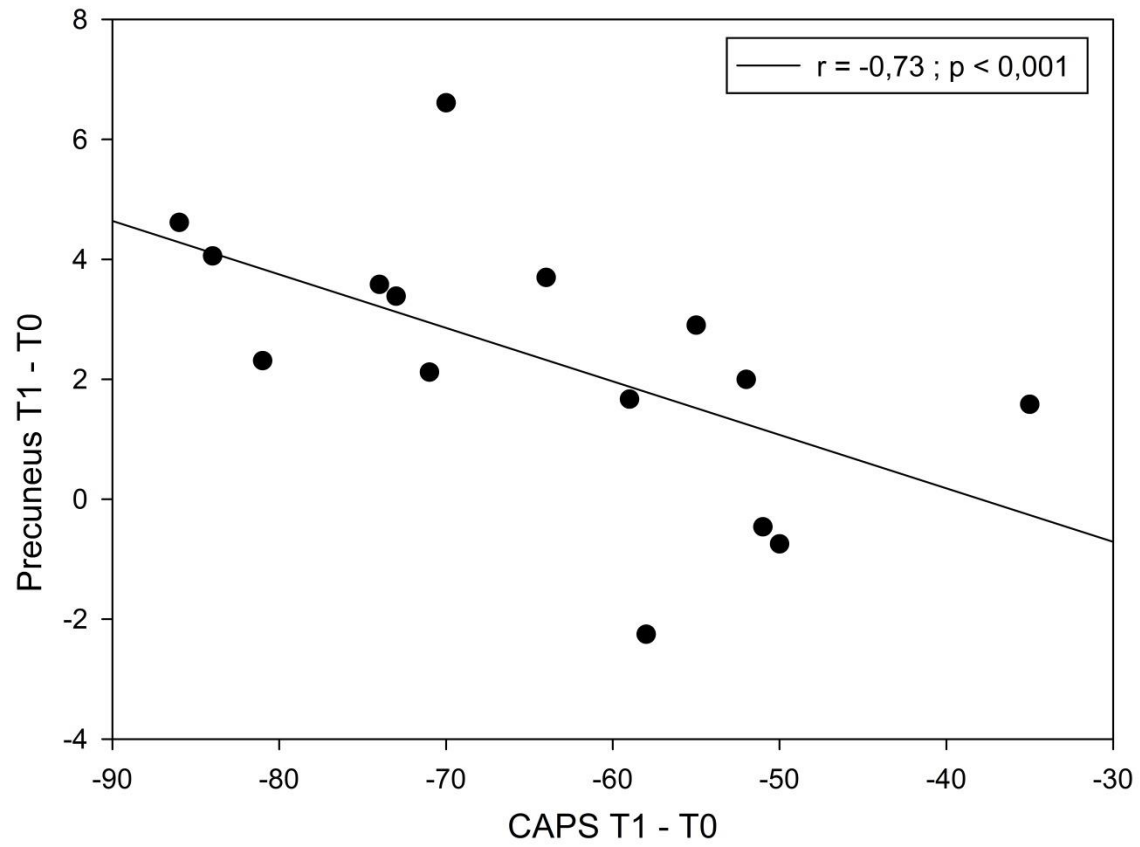
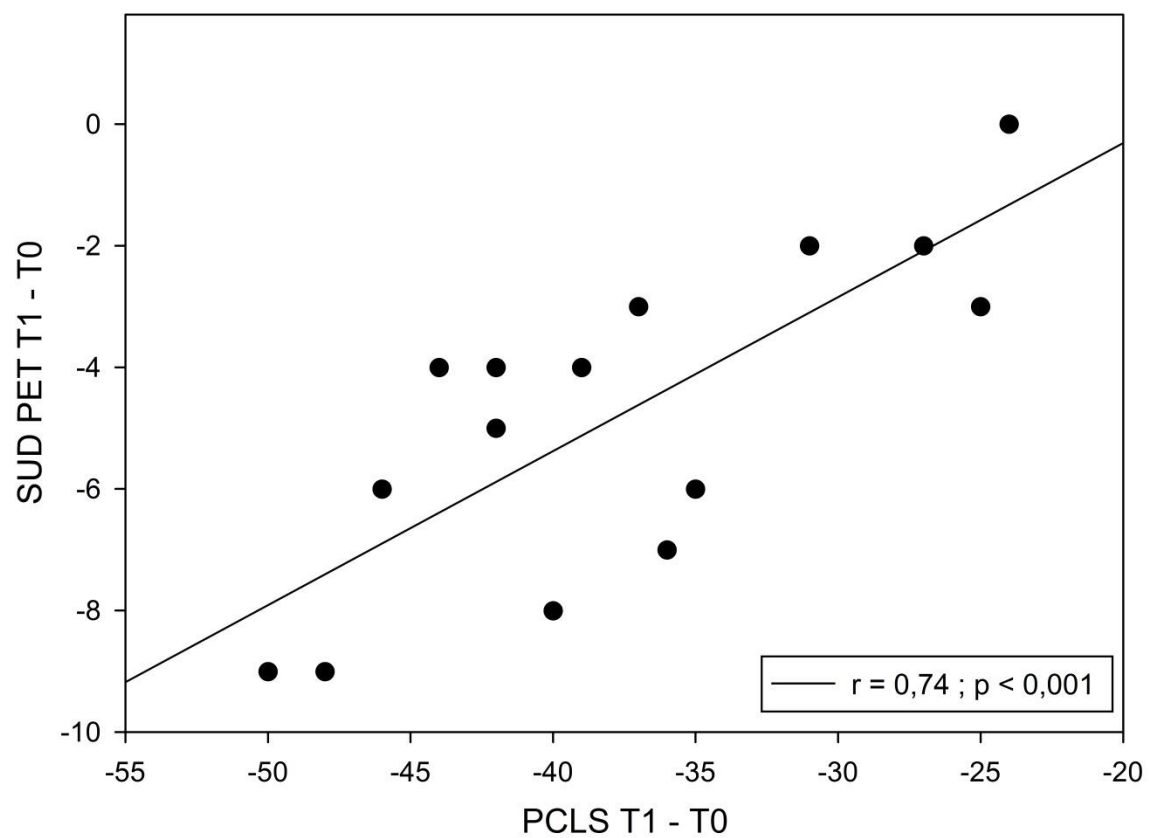


Figure 5: Significant correlation between the evolution of the SUD (T1 – T0) and the PCLS (T1 – T0).



2.4 Cracking the EMDR code: recruitment of sensory, memory and emotional networks during bilateral auditory stimulation.

Rousseau PF¹, Boukezzi S³, Garcia R², Chaminade T², Khalfa S¹.

1 : Laboratoire de Neurosciences Sensorielles et Cognitives, Aix Marseille Université CNRS, Marseille, France

2: Institut de Neurosciences de la Timone, UMR 7289, Aix Marseille Université and CNRS, Marseille, France.

3: Connors Center for Women's Health & Gender Biology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

Article en préparation pour soumission
--

Abstract

Introduction: Inability to extinguish a conditioned fear is thought to be at the core of the Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Eye Movement Desensitization and Reprocessing has proved to be one efficient therapeutic approaches to treat PTSD. Our objective was to highlight the functional connectivity and structures activated by the Bilateral Alternating Stimulation (BAS) mimicking those employed during EMDR therapy, in fear extinction learning protocol and its recall.

Methods: we included 38 healthy subjects who performed during fMRI on the first day, two fear conditioning and extinction procedures, one with and the other without the BAS. On the second day, the subjects completed during fMRI the two corresponding fear extinction recall, in the same order as for the day before.

Results: We found larger activations for the contrast with vs without BAS in the bilateral auditory areas corresponding to the auditory BAS stimulations in the early extinction learning. We also found the increased activity for the early fear extinction and its recall in the right precuneus and in the left medial frontal gyrus. Connectivity analysis conducted in the early fear extinction and recall shown that BAS elicited functional connectivity increases between the two auditory areas, the precuneus, the MFG and a set of structures involved in multi-sensory integration, in executive control and in emotional processing.

Discussion: our results have shown for the first time that BAS in EMDR therapy have an effect beyond sensory areas. We also shown that this effect is sustainable.

Résumé

Introduction : l'incapacité à éteindre une peur conditionnée constitue le cœur du trouble de stress post-traumatique (TSPT). La thérapie Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) a été reconnue comme l'une des plus efficaces pour traiter le TSPT. Notre objectif était de mettre en évidence les modifications d'activations et de connectivité sur les structures cérébrales lors des Stimulations Bilatérales Alternées (SBA) comme lors d'une séance d'EMDR, durant un protocole d'extinction d'une peur conditionnée et de son rappel.

Méthodes : nous avons inclus 38 patients sains qui ont effectués en IRMf le premier jour, deux protocoles de conditionnement et d'extinction à la peur, un avec et un sans SBA. Le second jour, les patients effectuaient en IRMf le rappel de l'extinction, dans le même ordre que le premier jour.

Résultats : nous avons trouvé une large activation pour le contraste avec vs sans SBA au début de l'extinction dans les deux aires auditives correspondantes aux stimulations auditives des SBA. Nous avons aussi trouvé au début de l'extinction et de son rappel des activations dans le précuneus droit et dans le gyrus frontal médian gauche. Les analyses en connectivités fonctionnelles réalisées au début de l'extinction et de son rappel ont montré que les SBA augmentent la connectivité entre les aires auditives, le précuneus, le gyrus frontal médian et un ensemble de structures impliquées dans l'intégration multi-sensorielle, le contrôle exécutif et la gestion des émotions.

Discussion : nos résultats montrent pour la première fois que les SBA lors de la thérapie EMDR ont un effet bien au-delà des aires sensorielles. Nous montrons aussi que cet effet est durable.

Introduction

Inability to extinguish a conditioned fear is thought to be at the core of post-traumatic stress disorder (PTSD) (255,368) according to results from behavioral and neuroimaging experiments using fear conditioning and extinction protocols in both rodents and humans (53,239,240,369,370). Some of these studies have suggested that PTSD patients have faster fear conditioning and reduced fear extinction learning and retrieval (73,238,239).

The extinction of a conditioned fear is a new learning process, implicating brain structures that are involved in memory (hippocampus), emotion regulation (insular cortex, anterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex, ventromedial prefrontal cortex, amygdala) and multi-sensory integration (precuneus, thalamus, visual associative cortex, lateral cerebellum) and motor control (premotor cortex) (53,72,82,84,241,253).

Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) has proved to be one of the most efficient therapeutic approaches to treat symptoms of PTSD (330,371). In EMDR, the patient attends to a bilateral alternating stimulation (BAS) while confronted with emotionally disturbing material related to the traumatic event. This BAS can be auditory, visual or somesthetic stimuli alternating between the two sides of the body (234). The major therapeutic action of EMDR is achieved through the association of the patient's traumatic memory and the presentation of the BAS resulting in an extremely fast extinction of emotional responses elicited by the traumatic memory (197,372), and a fear extinction learning improvement in PTSD patients (6).

Adding BAS during fear extinction learning could therefore model the core feature of EMDR therapy. It has alleviated early extinction and long-lasting fear recovery in mice and recently in humans (239,373). However, the effect of BAS during EMDR therapy remains underexplored. Only one neuroimaging study has explored the brain mechanisms of BAS action (206). Subjects were scanned while confronted with blocks of neutral and disgusting picture stimuli. The analysis revealed an increase of the right amygdala functioning and a decrease of the left dorsolateral prefrontal cortex activity when BAS were added to the pictures. The sample only included women and did not explore the fear mechanisms that are disrupted in PTSD. To go further and explore the mechanisms underlying the effect of BAS in a proven model of PTSD and EMDR therapy, we scanned healthy subjects performing fear conditioning, extinction and extinction recall during the fear extinction learning in sessions with or without the BAS. Our objective was to highlight the structures activated by the BAS during the

extinction and its recall, but also the functional connectivity changes induced by the BAS.

We hypothesized that the additional information provided by the acoustic BAS would not only activate the auditory network, but would also modify the fear extinction learning network, to facilitate fear extinction. Since EMDR has a stable effect after desensitization of traumatic memories (200) the effect of BAS should also modify the fear extinction recall network during the fear extinction recall, despite the absence of the BAS during extinction retrieval.

Given the large amount of regions involved in fear extinction learning and recall (253,327), we hypothesized that the BAS would modify the activity and connectivity in some of these structures, especially the ones that are also known to be disrupted in PTSD, e.g. structures involved in multi-sensory integration (precuneus and posterior parietal cortex), memory (hippocampus) and emotion regulation (frontal regions, insular cortex, anterior and posterior cingulate, and amygdalae) (65,73,79,241).

Methods

Participants

We included 38 healthy subjects. One of the subjects did not stay until the end of the experiment because a panic attacks into the scanner. Subjects did not have neurological or psychiatric history. All participants were assessed by a psychiatrist for all mental health disorder using the structured Mini-International Neuropsychiatric Interview for DSM-IV-TR (285). The mean age of the 37 participants was 32.6 (± 1.7) years, the sex ratio was 12 females to 25 males, the mean education level was 4,78 ($\pm 1,93$), and the sample included 4 left-handed subjects. Subjects were examined twice, over two consecutive days. On the first day, they performed two fear conditioning and extinction procedures, one with and the other without the BAS in a counter-balanced order across the subjects. On the second day, the subjects completed the two corresponding fear extinction recall, in the same order as for the day before.

Fear conditioning, fear extinction learning, and fear extinction recall

We used the same protocol as in our previous behavioral study (373). The experimental protocol was administrated over two separate days as in previous studies (73,240,241,374) on fear extinction and his recall in PTSD patients. Two different fear conditioning tasks were performed by each subject with or without the BAS during extinction acquisition as illustrated in Figure 1.

The BAS were administered using auditory large-band tones alternately delivered to the right and left ears at a frequency of 1 Hz, similar to those used by many EMDR practitioners, using an MRI compatible headset.

On the first day, participants underwent the habituation, conditioning and extinction phases in two recording sessions. The BAS were administered during one of the two extinction phases in a counter-balanced order. On the second day, participants underwent twice the recall phases to test for fear extinction retrieval with the pictures employed the day before (with or without the BAS during fear extinction learning).

As represented in Figure 1, in one recording sessions, the stimulus shapes were triangle and circle, both gray-colored with identical luminance against a dark-blue background. The shape of the conditioned stimulus that was paired with the electric shock was triangle (CS+). The circle shape (CS-) was never paired with the electric shock.

In the second recording session, the stimuli were a cube and a cylinder, each gray-colored and with identical luminance against a dark-red background. In this case, the

CS+ was the cylinder and the CS- was the cube. On each trial, the CS+ and CS- pictures were presented for 3s.

On the first day, the fear conditioning and extinction protocol consisted of three different phases: habituation, conditioning and extinction. The electric shock was a 500-ms electrical stimulation delivered immediately after the end of the CS+. Electrical stimulation intensity was individually pre-set using an up-down staircase method to achieve a level of "unpleasant but not painful" sensations. The electrical stimulation intensity was kept at a constant value all along the conditioning phase.

The habituation phase then started with written instructions announcing that two geometric figures would appear on the screen and no electrical shock will be delivered. The habituation phase consisted of 12 trials including six to be CS+ and six to be CS- in random order. During the conditioning phase, written instructions specified that the two pictures will be shown on the screen, with only one occasionally followed by an electrical shock. The CS+ was paired with the US at a partial reinforcement rate of 66,7%. This phase consisted of 24 CS+ and 24 CS-. For the extinction phase, no further instructions were given. This phase consisted of 24 CS+ and 24 CS-. The only difference between the conditioning and extinction phases was that the CS+ were no longer followed by electrical stimulation during extinction learning. Subjects were not aware of the transition from conditioning to extinction.

Immediately after displaying the figures on the screen, participants used a 5-button keypad in the scanner to respond as quickly as possible to the following question: "how much do you expect this stimulus to be paired with an electrical stimulation: 0, 25, 50, 75 or 100%?" The subject's responses were recorded for each trial.

On the second day, participants performed the extinction recall with the two series of stimuli used on the first day. Participants were exposed to 24 CS+ and 24 CS- as defined the day before (with the BAS), and then to 24 CS+ and 24 CS- (without the BAS) in two successive scanning sessions, in the same order as the day before. As soon as the pictures appeared, the participants answered, via the 5-button keypad, as quickly as possible to the question: "how much do you expect this stimulus to be paired with an electric stimulation: 0, 25, 50 or 100%?" During this phase, the CS+ were not followed by electric shock and no BAS was delivered.

Electrical stimulation

We used a stimulator, developed in partnership with the *Ecole Centrale de Marseille*. This stimulator is powered by a 12V battery and driven by a digital TTL square command optically isolated. Its TTL pulse is managed by a digital I/O card (NI-6289)

under the LabVIEW 2014 (r) environment. The loaded power depended on the square width (limited to 400 V / 0.1 mA) and was discharged to the participant when the square signal returned to 0, using a BIOPAC EL350 plastic bar of two electrodes with concave tin-plated discs. Setting a cyclic ratio of a pulse train allows controlling the frequency and the intensity of the 500-msec transcutaneous electrical stimulation. Electrodes were attached to the participants' left ankle and filled with isotonic electrode paste. The electrodes delivering the electric stimulation remained attached to the subject's left ankle throughout the experiment. The US shock occurred for 500ms immediately at CS+ offset.

Behavioral Analysis

In order to analyze the behavioral results obtained from the subjects to the question "how much do you expect this stimulus to be paired with an electric stimulation: 0, 25, 50 or 100%?", we averaged the percentages obtained for each CS-type (CS+, CS-) on six consecutive trials, resulting in four values for the conditioning (C1 to C4) and the extinction (E1 to E4) on day one as well as the extinction recall on day two (R1 to R4), for the two conditions (with or without the BAS). The averaged values for CS+ were subtracted from CS- values. Percentage differences closer to 100 indicate that subjects have learnt that the electric shock would follow the image (i.e., conditioned fear is acquired), whereas differences closer to 0 indicate that no electric shock was expected. These differences for the fear extinction and fear recall phase were separately analyzed by two-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) with Condition (with or without the BAS) as a between factor and Time (H, C1 to C4, E1 to E4 and R1 to R4) as a within factor for each part of the experiment (fear conditioning, fear extinction learning and fear extinction recall). When significant effects were obtained, t-test or paired t-test with Bonferroni corrections were used as post-hoc comparisons to compare the fear expectation between the habituation and conditioning, between conditioning and extinction and between the beginning and the end of the recall.

fMRI

Image acquisition

Data were acquired on a 3-Tesla MEDSPEC 30/80 AVANCE imager (Bruker) at the fMRI center of Marseille, France. Head movements were restricted with foam cushions. After an initial localizing scan, a fieldmap was estimated (64 x 64 matrix; FOV= 192 x 192 x192; excitation pulse angle = 30; bandwidth = 50 000Hz; Echo time = 3,7ms; repetition time = 0,03s; number of echoes = 2; inter echo time = 4,552ms). Functional data were acquired using a T2*-weighted gradient-echoplanar imaging (EPI) sequence (TR = 2530 ms, TE=30 ms; FOV= 19.2 × 19.2; 64 × 64 matrix; flip angle 82,4; voxel size 3x3x3 mm³). Volumes comprising 38 interleaved axial slices were acquired along anterior-posterior commissure plane with a continuous slice thickness of 3 mm to cover all the brain. One functional run consisted of 205 volumes for the first day and 92 volumes for the second day. After the fMRI scans, high-resolution images were acquired for anatomical identification with a sagittal T1-weighted MP-RAGE sequence (TR = 9,4 ms; TE = 4,42 ms; TI = 800 s; 256 x 256 x 180 Matrix; Flip angle 30; voxel size 1x1x1 mm³).

Image Preprocessing

We used the SPM 12 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) to analyze fMRI data. The first functional volumes were discarded, corresponding to signal stabilization. For the functional images, we first estimated the fieldmap. Next, functional images were realigned to control motion effects and to estimate the six head motion parameters and unwarped according to the estimated fieldmap. A slice-timing correction algorithm was used to correct delay in the acquisition of individual slices. The high resolution structural T1-weighted image of each participant was co-registered to the EPI mean images and segmented into gray matter, white matter and CSF. A DARTEL template (375) was created using the structural images from all participants. The functional volumes were normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space using a 3x3x3 mm³ voxel resolution using the group template. The resulting data were finally smoothed with a 6 mm FWHM isotropic Gaussian kernel.

Individual subject analysis

CS+ and CS- trials were modeled separately with a canonical hemodynamic response function to form regressors. The six movement parameters were included in the analyses as regressors of no interest to model residual effects due to head motion. A 128s high-pass filter was applied to the data to remove low-frequency noise. For each participant, the contrast CS+ vs CS- was calculated in the four fear extinction (E1 to E4) and fear extinction recall (R1 to R4) for each condition.

Group analysis

We performed a whole brain analysis for each phase (extinction learning and extinction recall), investigated separately. Group fMRI brain activity was analyzed by a flexible factorial in SPM used three factors: Subjects, Condition (with or without the BAS) and Time (E1 to E4 for extinction; R1 to R4 for extinction recall). We also evaluated the interaction between Condition and Time. Statistical maps were thresholded at p -values $< 0,05$ after correction for family-wise error (FWE) at the cluster level. The expected voxels per clusters, k , was 3 voxels. If clusters were the same along the two days, a common mask was created using the image calculation facility in SPM12.

Connectivity analysis

Following SPM group analysis, a connectivity analysis was performed using the functional Connectivity Toolbox (Conn) for MATLAB (376). Connectivity analysis was conducted during the same time periods. Setup included a loading of functional, structural data and grey, white matter and cerebrospinal fluid masks for each subject. The seeds were the significant clusters activated during fear extinction learning and recall. If clusters were the same in these two analyses, the mask of the common voxels served as a seed. Brain areas from the AAL atlas, implemented in the Conn toolbox, constituted the list of targets of interest. For each subject and session we added as covariate the six rigid-body realignment parameters characterizing the estimated motion as well as a covariate named scrubbing containing the individual images discarded because of excessive movements.

The denoising step applies linear regression and band-pass filtering (0.008 – 0.09Hz) to remove unwanted motion, physiological, and other artefactual effects from the BOLD signal before computing connectivity measures. The system starts the denoising step with three different sources of possible confounder: BOLD signal from the white matter and CSF masks (5 dimensions each), the within-subject covariate (realignment and scrubbing parameters), and the main conditioning effects (condition blocks convolved with hemodynamic response function).

Fist-level analysis was done correlating time course from the seeds to whole brain voxels creating connectivity maps for each seed region, using bivariate correlations. These connectivity maps where then passed up to group-level analyses (ROI to ROI module). We choose as significant level of connectivity for a p corrected < 0.05 for the False Discovery Rate (FDR), as the FWE correction isn't available in the Conn toolbox.

Results

Behavioral results

Participants correctly completed the conditioning and extinction task. For the conditioning phase, whatever the condition, subjects exhibited a greater fear during each conditioning phases (C1 to C4) than during the habituation $F(1, 35) = 3,87$ and $p < 0,005$ for the group with the BAS and $F(1, 35) = 3,71$ and $p < 0,006$ for the group without the BAS ($p < 0.01$ for each phase in the post-hoc test). As shown in Figure 2, participants exhibited conditioned fear during fear acquisition, they extinguished their acquired fear during extinction learning and they recalled expressed extinction memory during extinction recall.

During fear extinction, there was only a significant effect of Time $F(1, 35) = 44,16$ and $p < 0.001$) for the fear expectation. The expectation of fear decreased over time, $E1 > E2, E3$ and $E4$ ($p < 0,001$), and $E2 > E4$ ($p < 0,01$).

During the fear extinction recall periods, there was no significant effect of the two factors and of their interaction on the fear expectations.

fMRI results

We did not observe any significant activation for the contrast without vs with BAS for each time (E1 to E4) of the fear extinction phase. The factorial design analysis evidenced some significant cluster when considering the contrast between with and without the BAS only at E1 period of time.

As illustrated in Table 1 and Figure 3, at time E1, we found larger activations for the contrast with vs without BAS in the bilateral auditory areas with one cluster in the right superior temporal gyrus and another one in the left superior temporal gyrus. We also found increased activity in the right precuneus and in the left medial frontal gyrus. We did not observe any significant activation for the contrast without vs with BAS for each time (R1 to R4) of the recall phase. The factorial design analyses found some significant cluster when considering the contrast with vs without BAS only at R1 time. We evidenced increased activity in the right precuneus and the left medial frontal gyrus, the same areas than during the extinction learning on the previous day. As two similar clusters were activated in both fear extinction learning and recall, we created a common mask. For the precuneus, the common mask shared 97,1 % and 58,6 % of voxels with the activation cluster for the extinction learning and the extinction recall respectively. For the medial frontal gyrus, the common mask shared 67,7% and 91,5 % of voxels with the activation cluster for the extinction learning and its recall respectively.

With these common masks we extracted the parameter estimates for the CS+ and CS- from each phase of the extinction learning (E1 to E4) and of the extinction recall (R1 to R4) to follow the time course of precuneus and MFG activations. We observed the same patterns of response for these time courses for fear extinction learning and recall, as displayed in Figure 4. It has been shown that the results for CS+ *vs* CS- were in fact mainly supported by the CS+ effect rather than the CS-.

Finally, the connectivity analysis was conducted during the time periods with significant contrasts, i.e., in E1 and R1 during the CS+ for the contrast with *vs* without BAS. Significant increase of connectivity for the fear extinction and recall are shown in Table 2 and illustrated in Figure 4. The BAS mainly elicited functional connectivity increases between the two STG, the precuneus, the MFG and a set of structures involved in multi-sensory integration (cerebellum, thalamus, and occipital cortex), in executive control as the frontal operculum cortex or the inferior frontal gyrus, in emotional processing and salience as the anterior cingulate cortex and the insula, memory or containing the frontal eye field as the middle frontal gyrus.

Some structures displayed similar increases in connectivity during fear extinction learning and recall. These shared connectivity increases were found between the superior temporal gyrus, the insular cortex and the cerebellum, and also between the precuneus, the occipital cortex, and finally between the medial frontal gyrus and the inferior frontal gyrus.

Discussion

In the present study, we found that whatever the condition (with or without the BAS), participants correctly performed the fear conditioning, extinction learning and extinction recall protocol. However, we did not replicate the facilitating effect of the BAS in fear extinction learning (373). The experimental conditions (lying down, loud noises in the scanner, anxiety to be in a thin scanner) may, in part, explain this discrepancy. Further experiments should address the reproducibility of the BAS effect on fear extinction learning in the scanner conditions. However, here we found that brain activity with the BAS differed from brain activity without the BAS.

Our results demonstrated for the first time that the BAS during fear extinction not only activates the auditory cortex expected for acoustic stimuli, but also the precuneus and the medial frontal gyrus. The same activation was also found during extinction and recall. The BAS also elicited increased functional connectivity between the two STG, the precuneus, the MFG and a set of structures involved in multi-sensory integration, executive control and emotional processing.

We therefore verified whether the BAS would activate brain structures, and connectivity between structures known to be involved in fear extinction and extinction memory recall, as mentioned in two recent meta-analyses, based on more than 1300 healthy subjects (253,358). More specifically, the precuneus has been identified as a key structure in the recall of context-dependent episodic memory (293), in multi-sensory integration and in self-perception (106,362). This may explain why EMDR therapy by acting on such an integrative structure can alter the trauma memory by changing self-perception by integrating the safety of the neutral BAS to achieve fear extinction. Indeed, the BAS used are sounds that do not cause fear, and are not intended to elicit amygdala activation and should therefore be interpreted at brain level as a neutral stimulus. The effect can also involve the MFG because of its role in the integration of sensory information for decision-making purposes, particularly for go / no go type decisions (377). Integrating neutral stimuli may add a safe dimension to the trauma memory (378,379), and change decisions about fear expectations. However, contrary to what we thought, the amygdala, which is a key structure in pathophysiology of PTSD and in fear extinction (53), did not display any change related to the BAS. It is possible that the amygdala may not be the primary target of the BAS effect on fear extinction because our 37 participants normally provide us with enough statistical power even for the identification of small structures. Replication studies would be necessary to verify this hypothesis.

Our data also show that adding the BAS during fear extinction learning and recall increases functional connectivity between the two STG, the precuneus and the MFG on the one hand with structures involved in sensory, memory and emotional functions on the other hand. These connectivity changes could be central to mechanism of EMDR therapy, i.e., the desensitization of emotions, perceptions, sensations and negative cognitions related to the trauma memory (196). Of note, the concurrent presentation of the BAS with frightening pictures elicited the multi-sensory integration. It could be hypothesized that the addition of neutral stimuli during the CS+ presentation could shift the neural network to a neutral state. In addition, these changes also implicated structures that are known to participate in the trauma memory, including the prefrontal cortex, the precuneus, the insula, and the sensory cortices (253,358). The insula appears to play a central role since its increased connectivity with the STG occurred during both extinction learning and extinction recall. Given that this structure is involved in salience and monitoring of internal bodily states (53), the BAS could associate the CS+ with the absence of objective external danger felt during the fear extinction learning and recall. On the contrary, individuals with PTSD exhibit greater insular cortex activation, possibly reflecting heightened detection of bodily arousal, during the anticipation of aversive images and in response to fearful facial expressions, painful stimuli, and traumatic memories (95–97).

What is remarkable is that the day after the fear extinction learning, during the recall, we found again the increased activity in the MFG and the precuneus, as well as many functional connectivity changes although the BAS wasn't applied at this time. It was as if the effects of the BAS was persisted. This finding suggests that the BAS action was memorized, which could, in part, explain the lasting effect of EMDR therapy (156,200). The BAS may therefore interact with extinction memory.

Today, there is a debate about whether the remission from PTSD treatments is due to reconsolidation or extinction of fear. Extinction involved a new associative learning, in which the CS+ is associated with the absence of the US. The theory of reconsolidation proposes that a memory is never permanently stored and that when it is recalled, it becomes labile, susceptible to modification by psychological or chemical interventions (380). We don't know currently whether BAS have an inhibitory effect on reconsolidation and thus indirectly facilitate extinction or whether BAS have a direct facilitating effect on extinction. Both reconsolidation and extinction take place when the individuals is re-exposed to the conditional stimulus (CS+), in the absence of the unconditional stimulus. With regards to reconsolidation, exposure to CS+ may be

unique or repeated (in this case, exposure to CS+ must be very brief each time to avoid learning extinction) (380).

During a protocol of fear extinction, it can be assumed that the first presentation of the CS+ can be assimilated to an induction of reconsolidation. In line of our results, where the BAS effects on brain activity appears at the beginning of extinction and its recall, we can therefore suppose that BAS would facilitate reconsolidation more than extinction. To verify this hypothesis, a conditioning protocol should first be performed. Then, reconsolidation was induced by presenting the CS+ only once without the aversive stimulus, and after a short time, administered the BAS. If in the MRI, participants show similar activations than those obtained in our study, the hypothesis of reconsolidation would be verified. This protocol would have the advantage of isolating the effects of reconsolidation by removing the effect of extinction.

However, recent studies suggest more in the opposite direction and would tend to show that inhibiting reconsolidation by a fear extinction protocol process facilitates the memory of extinction (381,382). This effect would be stable over time and 18 months after the procedure the group having had an interruption of reconsolidation by an extinction protocol has a weaker amygdala activity at CS+ presentation than the group whose reconsolidation was not interrupted (383). The persistence of this effect could be related to patients treated with EMDR remaining in remission for more than 35 months (200). Moreover, in the present study, during the BAS presentation, extinction did not rely on US omission alone. Indeed, the BAS could have constituted a novel stimulus presentation during fear extinction learning. It has been shown, in rats and humans, that the presentation of a novel non-aversive outcome during extinction training facilitates fear extinction memory (384). Alternatively, the presentation of the BAS, during extinction training, could have added positive consequences to the CS+, a procedure known as counterconditioning, which also facilitates fear extinction (385). However, it will be of interest to investigate whether structures that are involved in these phenomena, i.e., novelty-facilitated extinction (384) and counterconditioning-facilitated extinction (385), are similar to those activated by the BAS, as seen here.

We found that the effect of the BAS on brain activation was maximal at the beginning of fear extinction training (at the time when fear was high). However, at the end of fear extinction training (when fear was almost non-existent), the BAS did not have any effect on brain activations. During extinction recall testing, the same activation pattern was obtained for the precuneus and MFG with high and low activation at the beginning and end of the recall session, respectively. The BAS effect may, therefore,

depend on the negative emotional load of the memory as if the memory network was more labile when emotions were felt.

One limitation in the interpretation of these data stems from the lack of facilitative effect of the BAS on fear extinction. Also we can't extrapolate these data to PTSD given no patients were tested here. However, we can make some strong assumptions since we have previously demonstrated the effect of EMDR therapy on fear extinction learning in PTSD patients (239,373). In a future study, it would be very informative to include patients with PTSD.

To conclude, our team demonstrated for the first time a BAS effect on brain activity and connectivity during fear extinction and its recall, which was not limited to sensory activation. It appears that the BAS may facilitate fear extinction in a lasting manner through its effect on multisensory integration, memory retreatment and emotion processing. Finally, the BAS impact on the brain functioning appears to be limited to the period of high fear (at the beginning of extinction learning) or may be reactivated, (at the beginning of extinction recall). Reproduction of these results is necessary to confirm and extend them to PTSD patients and to BAS from other sensory modalities.

Figure 1: Illustration of the experimental protocol including habituation, fear conditioning, extinction and fear extinction recall with two conditions during the extinction phase, with and without BAS.

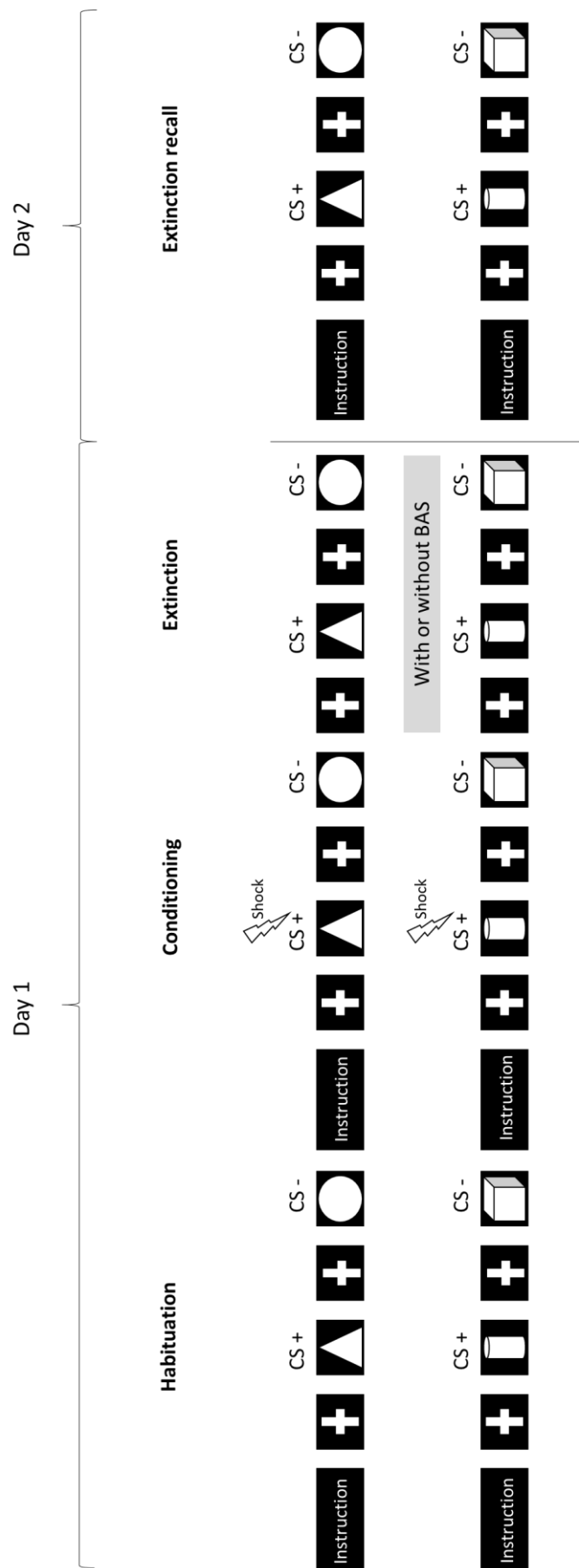
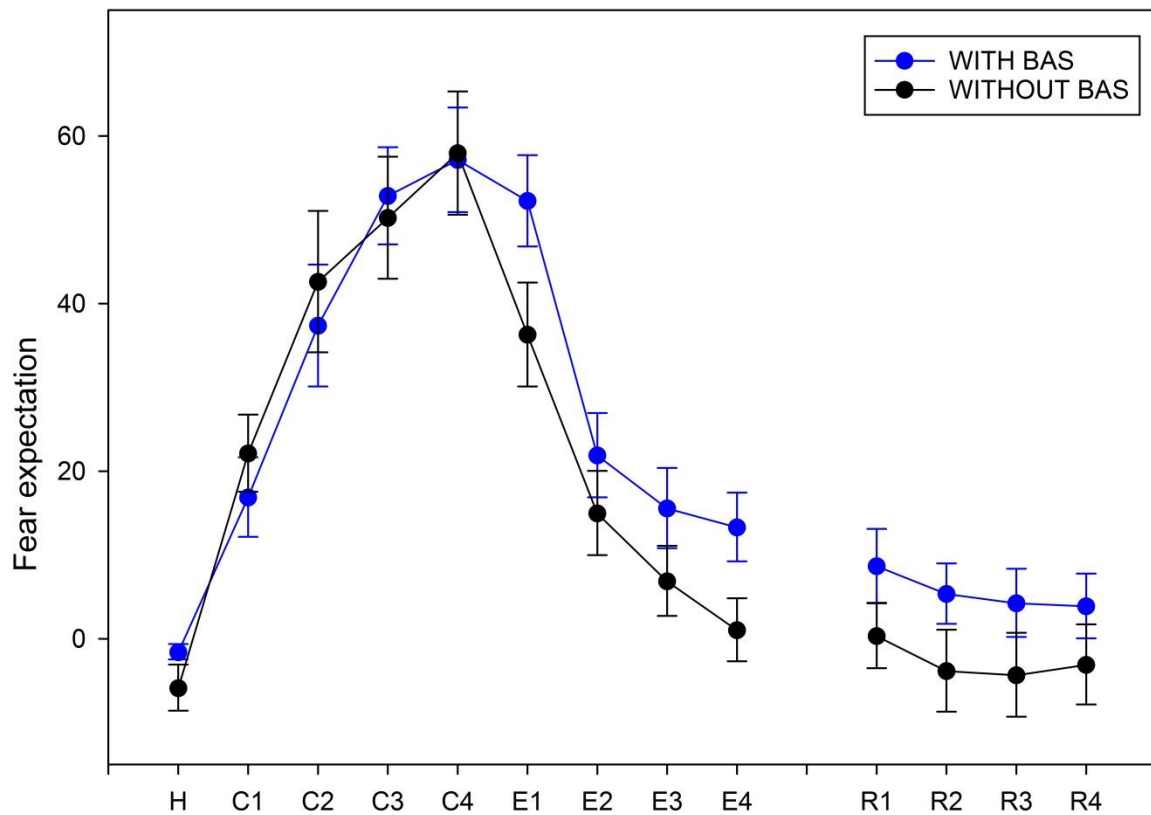


Figure 2: mean behavioral responses and error bars of participants during the fear conditioning, extinction and extinction recall protocol.



This graph represents the fear expectation of the healthy subject during the fear condition and extinction and recall protocol. H represent the habituation, C1 to C4 the conditioning, E1 to E4 the extinction and R1 to R4 the recall. After each stimulus, subjects respond to the following question: "how much do you expect this stimulus to be paired with an electrical stimulation: 0, 25, 50, 75 or 100% ?". For the conditioning phase, whatever the condition, subjects exhibit a greater fear during each conditioning phases (C1 to C4) than during the habituation ($p < 0.001$ for each phase). During the fear extinction, there was only a significant effect of Time for the two conditions (with and without BAS) $F(1; 35) = 44.16$ and $p < 0.001$ for the fear expectation. The expectation of fear decreases over time, $E1 > E2$ ($p < 0.001$), $E1 > E3$ ($p < 0.001$), $E1 > E4$ ($p < 0.001$) and $E2 > E4$ ($p < 0.01$). During the fear extinction recall, there was no significant effect of the two factors and of their interaction on the fear expectations.

Table 1: characteristics of the significant clusters in the extinction and recall phases (E1 and R1 respectively) for the contrast with vs without BAS for CS+ vs CS-.

	p FWE	k	MNI coordinates
Whole-Brain analysis for E1			
Superior Temporal Gyrus R	0,03	35	60 / -27 / 6
Superior Temporal Gyrus L	0,022	38	-54 / -33 / 12
Precuneus R	0	96	6 / -60 / 45
Medial Frontal Gyrus L	0,03	35	-3 / 0 / 51
Whole-Brain analysis for R1			
Precuneus R	0,001	71	6 / -60 / 45
Medial frontal gyrus L	0,003	58	0 / 6 / 48

FWE: Family Wise Error; k: number of voxels in the cluster; MNI: Montreal Neurological institute

Figure 3: Significantly activated clusters during the extinction and the extinction recall for the contrast with > without BAS. On the top, the two superior temporal gyrus activated during E1. On the left side, the right precuneus and left medial frontal gyrus activated during E1. On the right side, the right precuneus and left medial frontal gyrus activated during R1.

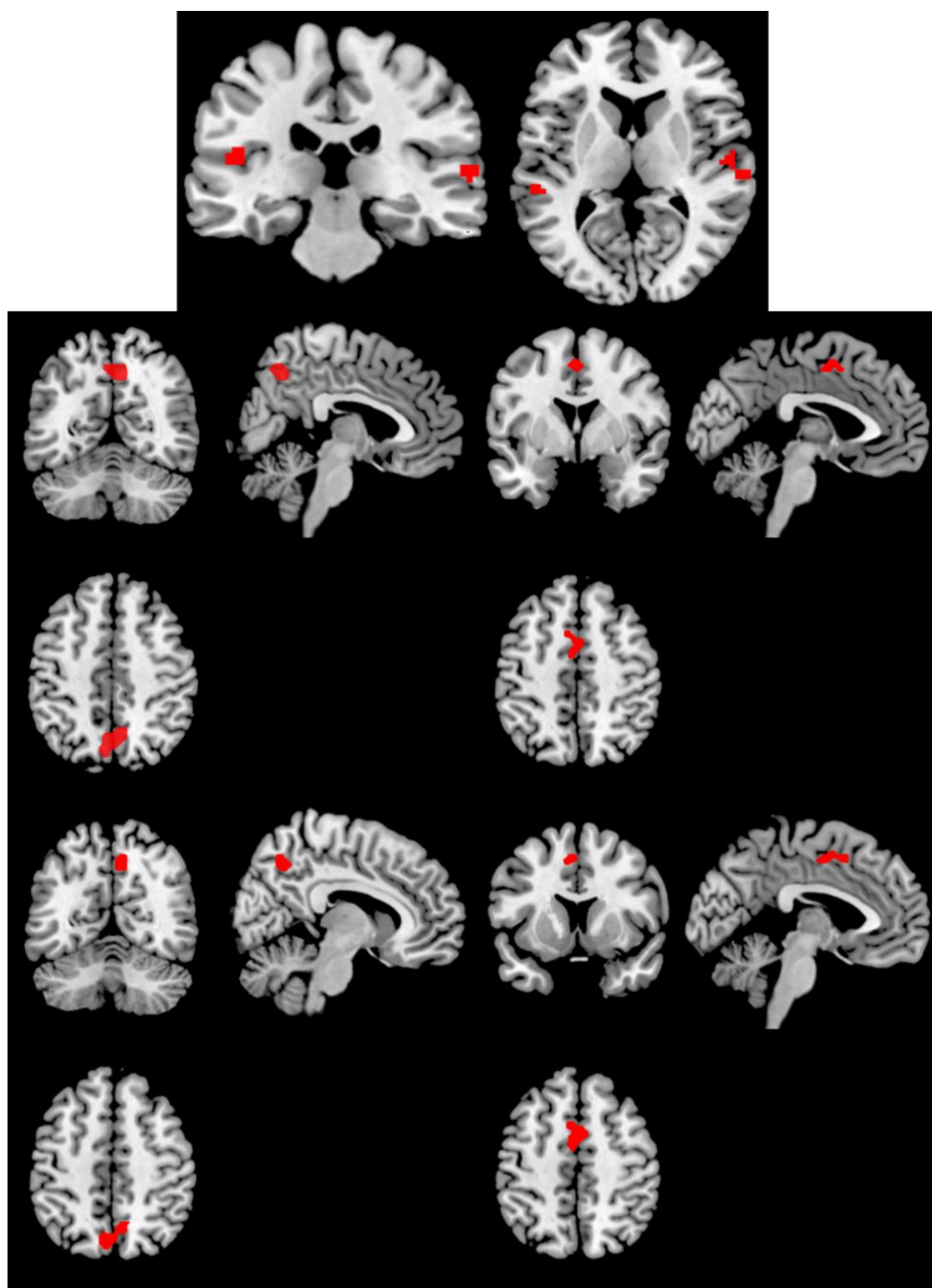


Figure 4: Time course of the averaged BOLD signal and error bars during the fear extinction learning and fear extinction recall in the common mask for the two significant clusters, the precuneus and the medial frontal gyrus

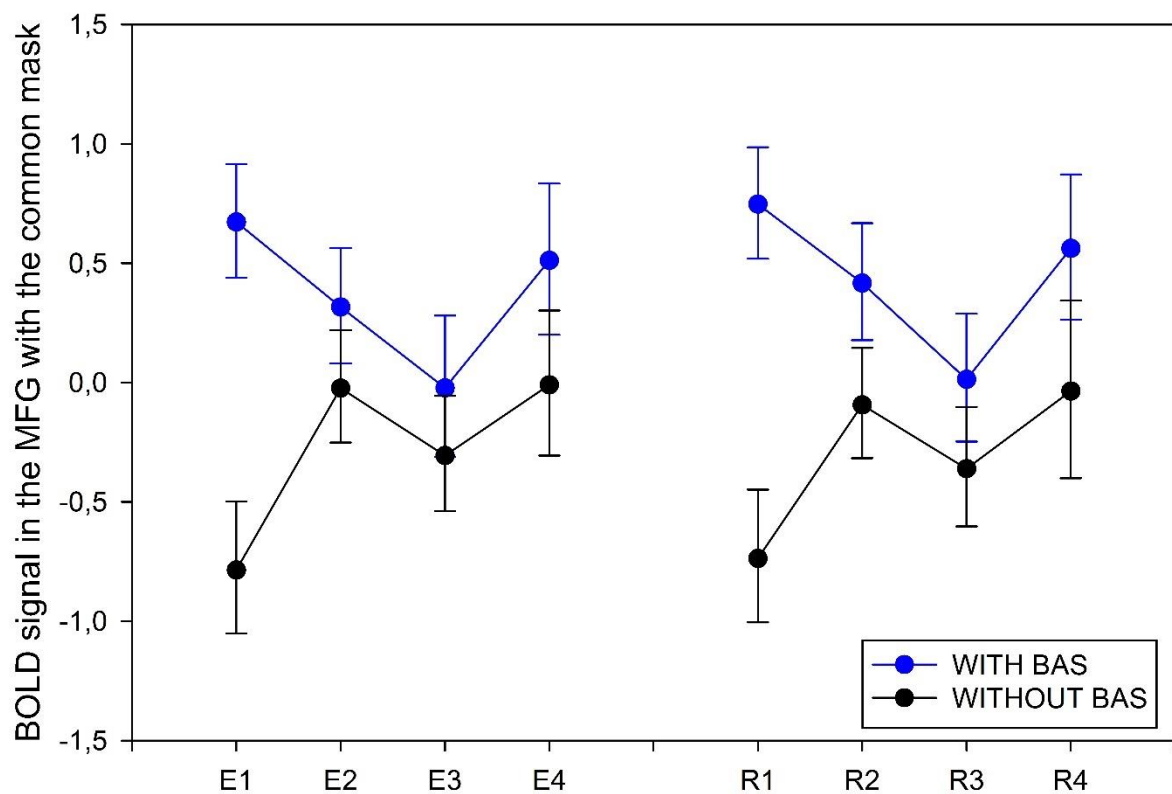
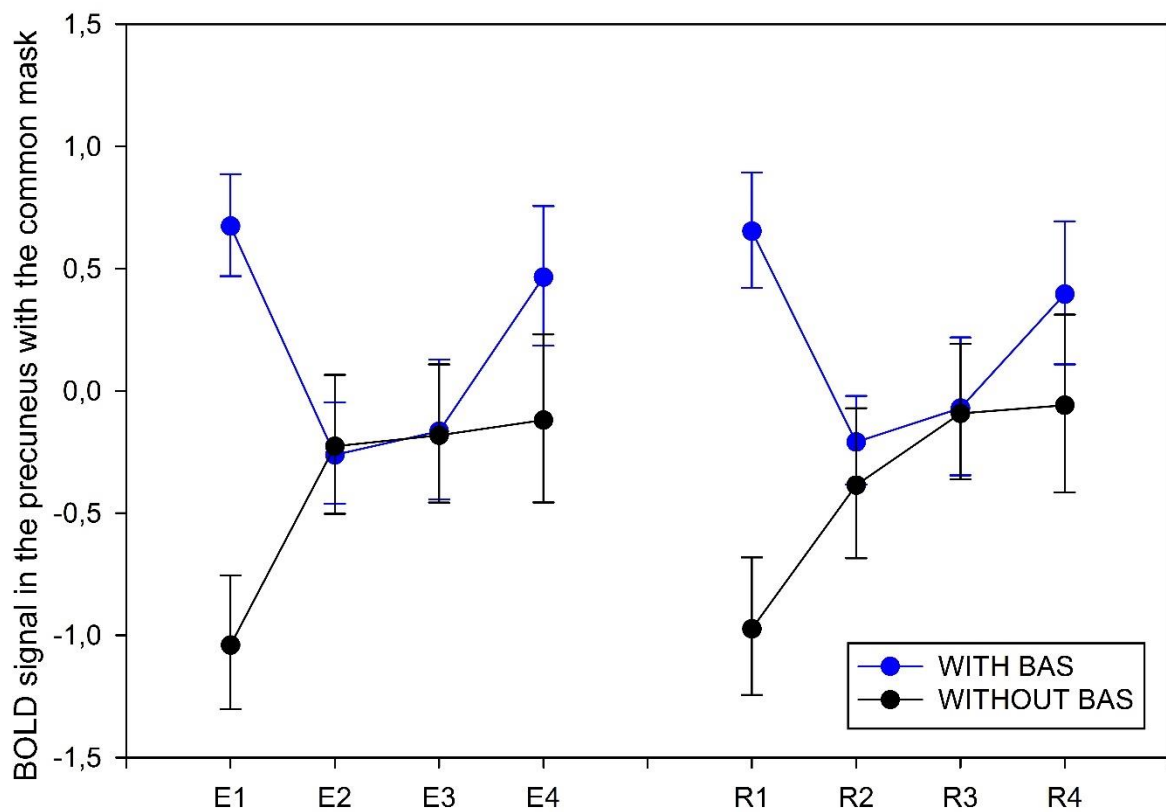


Table 2: Characteristics of the significant connectivity increases in the extinction and recall phases.

In the following tables are described the significant increases in functional connectivity for contrast with vs without BAS for the CS+ in E1 and R1 phases. The seeds are constituted by the significantly activated clusters, comprising the two superior temporal gyrus and the common masks of activations evidenced during fear extinction learning and recall for the precuneus and the medial frontal gyrus

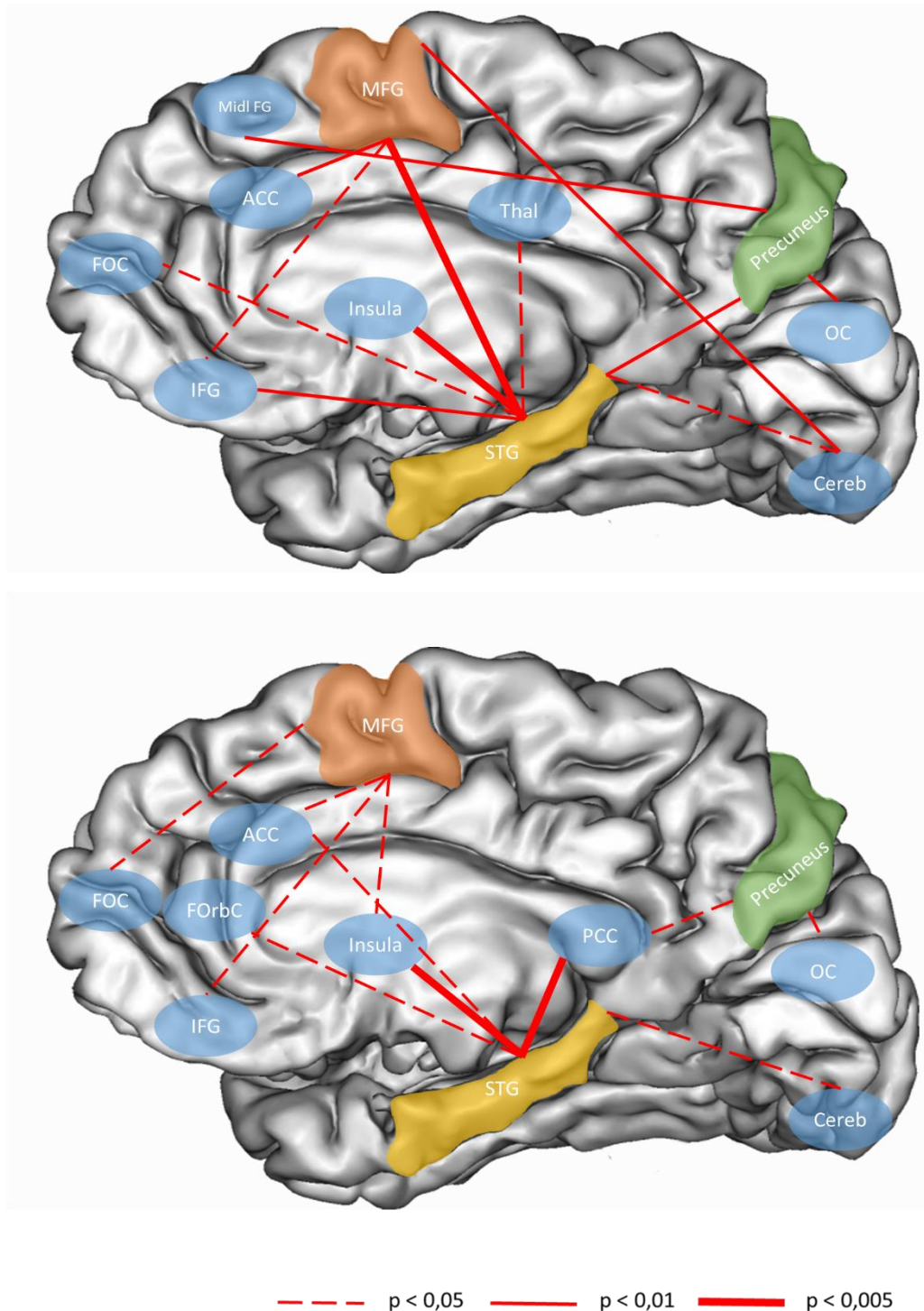
Phase	Seed	Type	Target	T	p FDR
Extinction	Superior temporal gyrus right	Sensory areas and associative cortex	Precuneus	2,91	0,01
			Superior temporal gyrus from the activation L	2,63	0,03
			Thalamus L	2,43	0,04
		Executive control and emotionnal processing	Insular cortex R	5,04	0,0001
			Supplementary motor area L	4,75	0,0002
			Supplementary motor area R	3,46	0,0053
		Motor control	Medial frontal gyrus common mask	3,67	0,0034
			Precentral gyrus R	3,16	0,01
			Precentral gyrus L	2,93	0,01
			Cerebelum 6 R	2,87	0,01
			Cerebelum 1 R	2,65	0,03
			Cerebelum 2 R	2,54	0,03
		Frontal areas and integrative task	Inferior frontal gyrus pars opercularis L	3,17	0,01
	Superior temporal gyrus left	Sensory areas and associative cortex	Superior temporal gyrus from the activation R	5,79	0
			Supramarginal gyrus part post L	2,72	0,028
			Supramarginal gyrus part post R	2,6	0,035
		Executive control and emotionnal processing	Insular cortex R	3,97	0,0019
			Insular cortex L	2,83	0,023
		Motor control	Supplementary motor area L	3,86	0,0022
			Medial frontal gyrus common mask	3,49	0,005
			Supplementary motor area R	2,91	0,02
			Precentral gyrus L	2,58	0,035
			Cerebelum 8 R	2,49	0,043
			Precentral gyrus R	2,43	0,046
		Frontal areas and integrative task	Inferior frontal gyrus pars triangularis L	3,35	0,007
			Frontal operculum cortex R	2,77	0,026
			Frontal operculum cortex L	2,61	0,035

Phase	Seed	Type	Target	T	p FDR
Recall	Superior temporal gyrus right	Sensory areas and associative cortex	Superior temporal gyrus from the activation L	3,05	0,029
			Lingual gyrus R	2,75	0,04
			Intracalcarine cortex L	2,69	0,04
		Executive control and emotional processing	Paracingulate gyrus L	3,97	0,0049
			Anterior cingulate gyrus part ant	3,21	0,024
	Superior temporal gyrus left	Sensory areas and associative cortex	Gyrus cingulate posterior	2,92	0,033
		Executive control and emotional processing	Cerebellum 6	2,97	0,032
			Frontal orbital cortex R	2,81	0,038
Recall	Superior temporal gyrus right	Sensory areas and associative cortex	Superior temporal gyrus from the activation R	3,05	0,022
			Intracalcarine cortex L	2,68	0,049
		Executive control and emotional processing	Insular cortex L	4,44	0,0007
			Gyrus cingulate posterior	4,03	0,0019
	Superior temporal gyrus left	Sensory areas and associative cortex	Insular cortex R	3,15	0,018
		Executive control and emotional processing			

Phase	Seed	Type	Target	T	p FDR
Extinction	Precuneous common mask	Sensory areas and associative cortex	Lateral occipital cortex part superior L	3,73	0,012
			Lateral occipital cortex part superior R	3,48	0,018
			Occipital pole L	-4,22	0,01
	Frontal areas and integrative task	Frontal areas and integrative task	Angular gyrus R	3,78	0,012
			Middle frontal gyrus L	3,68	0,012
	Sensory areas and associative cortex	Sensory areas and associative cortex	Superior temporal gyrus from the activation R	3,67	0,0066
			Central opercular cortex R	3,63	0,0066
			Superior temporal gyrus from the activation L	3,49	0,0088
			Supramarginal gyrus par ant L	3,28	0,012
			Heschl gyrus R	3,16	0,014
			Parietal operculum cortex R	3,15	0,014
			Planum temporale R	2,93	0,023
GFM common mask	Executive control and emotionnal processing	Executive control and emotionnal processing	Inferior temporal gyrus L	2,83	0,028
			Superior temporal gyrus part post	2,76	0,032
	Motor control	Motor control	Paracingulate gyrus L	4,5	0,0009
			Anterior cingulate gyrus part ant	3,7	0,0066
			Pallidum L	3,28	0,012
	Frontal areas and integrative task	Frontal areas and integrative task	Precentral gyrus L	6,23	0
			Precentral gyrus R	4,77	0,0005
			Postcentral gyrus L	3,72	0,0066
			Cerebellum 2 R	3,43	0,0095
	Frontal areas and integrative task	Frontal areas and integrative task	Inferior frontal gyrus pars opercularis L	2,98	0,02

Phase	Seed	Type	Target	T	p FDR
Recall	Precuneous common mask	Sensory areas and associative cortex	Lateral occipital cortex R	3,99	0,011
			Inferior temporal gyrus R	3,79	0,013
			Cuneal cortex R	3,68	0,013
			Superior parietal lobule R	3,14	0,034
			Inferior temporal gyrus L	2,95	0,047
			Supramarginal gyrus part post R	2,88	0,047
			Lateral occipital cortex L	2,86	0,047
			Middle temporal gyrus R	2,83	0,047
		Executive control and emotional processing	Cingulate gyrus part post	3,42	0,02
		Frontal areas an integrative task	Angular gyrus R	3,38	0,02
	GFM common mask	Sensory areas and associative cortex	Superior parietal lobule L	3,91	0,0069
			Supramarginal gyrus part ant L	3,73	0,008
			Supramarginal gyrus part post R	3,59	0,0088
			Superior parietal lobule R	2,77	0,044
			Supramarginal gyrus part ant R	2,69	0,046
		Executive control and emotional processing	Insular cortex R	3,1	0,029
			Paracingulate gyrus R	2,86	0,037
			Insular cortex L	2,86	0,037
		Motor control	Precentral gyrus R	4,4	0,0023
			Precentral gyrus L	3,84	0,0069
			Postcentral gyrus L	3,6	0,0088
			Postcentral gyrus R	2,66	0,047
		Frontal areas an integrative task	Frontal operculum cortex L	2,96	0,037
			Frontal operculum cortex R	2,87	0,037
			Inferior frontal gyrus pars opercularis L	2,7	0,046

Figure 4: Illustration of the significant connectivity increases during the onset of the fear extinction learning (E1) on the top and the onset of the fear extinction recall phase (R1) below. These figures illustrate the functional connectivity increases for contrast with vs without BAS for CS+ in phase E1 and R1.



ACC : anterior cingulate cortex; Cereb : cerebellum; FOC : frontal operculum cortex; ForbC : Frontal Orbital Cortex; IFG : inferior frontal gyrus; MFG : medial frontal gyrus; Midl FG : Middle Frontal Gyrus; OC : occipital cortex; PCC : posterior cingulate cortex; STG : superior temporal gyrus; Thal : thalamus

2.5 REM sleep duration in military PTSD patients can predict the number of EMDR therapy sessions for remission

Rousseau PF¹, Coste O², Cadis H¹, Nicolas F³, Rey M⁴, Ruby P⁵, Trousselard M⁶, Khalifa S¹

1 : Laboratoire de Neurosciences Sensorielles et Cognitives, Aix Marseille Université CNRS, Marseille, France

2 : Unité de pathologie du sommeil, Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes, Lyon, France

3 : Service de psychiatrie, Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne, Toulon, France

4 : AP-HM, CHU Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurophysiologie, Marseille, France

5 : Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, INSERM UMR 1028, CNRS UMR 5292, Université Claude Bernard Lyon 1, France

6 : Unité Neurophysiologie du stress, département des neurosciences et des contraintes opérationnelles, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny sur Orge, France

Introduction: Sleep disorders in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) are frequent and underexplored after symptoms remission. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) is among the psychotherapies recommended in first line for PTSD. Our objective was thus to study the effect of EMDR therapy on sleep parameters in a population of military people suffering from PTSD as compared to healthy military people.

Methods: We recruited for the EMDR group seventeen military participants suffering from PTSD and their sleep was recorded before and after remission. Twenty military subjects without PTSD whom sleep was also recorded twice served as a control group. All sleep data were analyzed with the ASEEGA software.

Results: There was a significant Group x Time interaction for the total sleep time, the sleep onset latency, and the light off to stage N2, the number of REM periods, the duration of N2 stage and the duration of REM stage. There was a significant positive correlation between the number of EMDR sessions before remission and the total duration of REM stage before EMDR ($r=0,79$; $p < 0,001$).

Discussion: For the first time, we showed that symptom remission by EMDR therapy significantly improves total sleep time, N2 and REM stages duration and decreases sleep latency. The major and new result is that we found an objective predictive factor for the number of EMDR therapy session to reach PTSD symptoms remission. These results are in line with Stickgold's hypothesis on the functioning of EMDR therapy, which would mimic phenomena occurring during REM sleep.

Introduction : les troubles du sommeil dans le trouble de stress post-traumatique (TSPT) sont fréquents et peuvent persister même après la rémission des symptômes. La thérapie Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) a été reconnue comme l'une des plus efficaces pour traiter le TSPT. Notre objectif était d'étudier l'effet de la thérapie EMDR sur les paramètres du sommeil dans une population de militaires souffrant de TSPT en comparaison à des militaires sains.

Méthodes : nous avons inclus dix-sept militaires souffrant de TSPT et enregistré leur sommeil avant et après leur rémission. Vingt militaires sans TSPT dont le sommeil avait été enregistré à deux reprises ont servi de groupe contrôle. L'ensemble des données de sommeil ont été analysées par le logiciel ASEEGA.

Résultats : Il existait une interaction Groupe x Temps pour le temps total de sommeil, la latence d'endormissement, la latence avant le stade N2, le nombre de période REM, la durée du stade N2 et la durée du sommeil REM. Il existait une corrélation positive significative entre le nombre de séances d'EMDR nécessaires pour atteindre la rémission et la durée du sommeil REM avant EMDR ($r=0,79$; $p < 0,001$).

Discussion : Pour la première fois, nous montrons que la rémission symptomatique induite par l'EMDR augmente le temps total de sommeil, la durée des stades N2 et REM et diminue la latence d'endormissement. Le résultat majeur et nouveau est qu'il existerait un facteur prédictif du nombre de sessions d'EMDR nécessaires avant d'atteindre la rémission. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse de Stickgold sur le fonctionnement de la thérapie EMDR, qui imiterait les phénomènes se déroulant durant le sommeil REM.

Introduction

It has been estimated that 90% of individuals who suffer from posttraumatic stress disorder (PTSD) report difficulty to initiating and maintaining sleep (386,387) and even when nightmares do not occur, sleep disturbance is the most frequently symptom of PTSD (388). In addition, self-reported poor sleep quality appears to be minimally determined by psychiatric comorbidity, age and sex (389).

Sleep disturbance correlates with PTSD symptom severity (390), worsens daytime PTSD symptoms (184), and could participate to comorbid psychiatric problems, given that untreated insomnia is associated with prospective risk for major depression (157,158,391,392), suicidality (125) and drugs or alcohol abuse (126). Sleep disturbances in PTSD are also associated with a reduced capacity to carry out daily activities (393–395), again aligning with insomnia-related problems in the general population including functional impairment, reduced quality of life (396–401), and doubled risk of accidents (402). Finally, sleep disturbance does not often improve after otherwise successful first-line PTSD treatment (388,403–405), this why disturbed sleep is one of the two most reported residual PTSD symptoms (404).

Polysomnographic studies have yielded inconsistent findings regarding the presence or nature of sleep disturbance in individuals with PTSD (129). Studies have reported indices of REM sleep attenuation and disruption (131–133), whereas other studies have shown REM sleep intensification (134–137) in PTSD as compared to other clinical groups or to good sleepers without PTSD. Non REM (NREM) sleep disturbances have also been reported (138–140), but other studies have shown no detectable differences (134,141,142). However, a meta-analysis proposed a pattern of objective sleep disruption in PTSD (143,144) comprising a longer deep sleep at stage 1, but a reduction of the stage 2 and the slow-wave sleep (SWS) the stage 3, and a greater REM density than in subjects without PTSD. However, a recent study that recorded 60 soldiers at home found a decrease in REM sleep (406). The reversibility of such disorders by pharmacological (407) or psychotherapeutic (207,388) treatments is still too little explored. As the increased central nervous system adrenergic activity might contribute to the pathophysiology of PTSD (408,409) by interfering with normal REM sleep (410), authors have used an effective pharmacological treatment (407) the prazosin, a generic alpha-1 adrenergic antagonist in military PTSD patients. In comparison with a placebo on objective sleep assessments, they have shown that prazosin was able to significantly increase the total sleep time, the REM sleep duration and reduce the REM sleep latency (186). They did not find any changes in the NREM sleep or in the sleep onset latency. Cognitive behavioral therapy for

insomnia only increased the total sleep time in PTSD patients as compared to a wait-list group (388).

EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) is among the psychotherapies recommended in first line for PTSD (188,330). In addition to significant PTSD symptoms reduction, this therapy has shown its ability to modify after remission the anatomy (202,262), or the brain's response to the traumatic event script (204,205). However, the effect of EMDR on sleep is poorly documented. To date, only one study has investigated the effect of EMDR on objective sleep by polysomnography, and they have shown after patient's remission only a reduction of time spent awake after sleep onset (207). Stickgold had made the hypothesis that EMDR therapy reproduces the ocular saccades occurring during REM sleep (209) to integrate the traumatic memories. REM sleep quality could therefore be related to EMDR efficiency.

Our first objective was thus to study the effect of EMDR therapy on sleep parameters in a population of military people suffering from PTSD as compared to healthy military people. Our second objective was to verify whether sleep parameters such as REM sleep could predict the EMDR therapy efficiency in PTSD by considering the clinical results and the number of EMDR sessions necessary to obtain a remission.

We hypothesized from previous studies (186,207,388) to reproduce sleep recovery in PTSD after symptoms remission in the military PTSD patients included in the experiment.

Materials and methods

We recruited exclusively male soldiers, divided into two groups, control or EMDR if they suffered from a PTSD.

Control group

The control group was composed by twenty healthy military men (mean age $29,4 \pm 1,09$ years). Control subjects had no notable medical history and no current or chronic diseases in particular no history of depression or alcohol, tobacco or substance abuse or dependence. No subject had any major sleep disorder. They were not receiving any medication and had no history of recent shift work or transmeridian travel for at least two months before the experiment.

EMDR group

Participants were recruited by two psychiatrists in Sainte-Anne military hospital in Toulon, France. Diagnosis of PTSD was established according to the DSM-IV TR (331). We excluded patients with present and past neurological or psychiatric conditions, with the exception of anxiety and depressive disorders, if their occurrence was related to PTSD. Patients could keep their psychotropic medication only if they take selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) as long as it did no change during the trial and if the onset of his treatment is more than three months old. We also excluded patients with history of sleep disorder (either assessed objectively or reported by the patients) previous to the traumatic event. Therefore, the population included in this study is fairly representative of that found in the medical practice. Patients had no history of recent shift work or transmeridian travel for at least two months before the experiment. Diagnoses and clinical interview were carried out by psychiatrists not otherwise engaged in the study. Participants were assessed by two psychiatrist for PTSD and other mental health disorder using the structured Mini-International Neuropsychiatric Interview (285). This allowed us to check for the absence of psychiatric disorder prior to the trauma in PTSD and screen for potential comorbid psychiatric disorders. Hence the EMDR group was composed by seventeen military participants suffering from PTSD (mean age $36,6 \pm 1,53$ years). Of all patients enrolled, two there not included in the analyses, one did not complete EMDR therapy and the other could not repeat the second sleep recording after therapy. All the soldiers included had a war PTSD related to combat and five took SSRI. Comorbidities included major depression (9/15), panic disorder (2/15), agoraphobia (12/15),

obsessive compulsive disorder (1/15) and none had addictive disorder. None had received formal exposure or cognitive-behavioural therapy before EMDR procedure. Patient filled out the questionnaires listed below, before and after the end of EMDR therapy. To evaluate the PTSD, we used the Posttraumatic Stress Checklist Scale (PCLS) (286) and the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) (351). To assess sleep disorders, we used the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (411,412) and the PSQI-Addendum for PTSD (PSQI-A), which is specific to sleep disorder in PTSD (413,414). To assess the PTSD comorbidity we used the Beck Depression Inventory (332). All questionnaires were validating for French language.

EMDR procedure

EMDR therapy includes associations of cognitive, emotional and physical assessments of actual distress to traumatic scenery, as well as imaginal exposure while attending to bilateral alternating stimulations (196). As the patient is asked to visualize the most salient aspect of a traumatic memory, the therapist induces bilateral stimulation (by means of ocular, tactile or auditory stimulations). This results in a change of cognitive processing of memory and cessation of trauma-related distress, such as negative emotion disappearance while eliminating physical discomfort associated with the initial memory and establishing a positive cognition about the self (196). The EMDR therapy was done according to the standard protocol (201) by one psychiatrist and one psychologist trained and accredited by EMDR Europe. Sessions were planned every 7 to 15 days according to the availabilities of patients and therapist.

All traumatic targets related to the traumatic event were treated until reaching a subjective unit of discomfort of zero and completely true positive cognitions without any body discomfort. Hence, at the end of the protocol, the patients were symptom-free and no longer diagnosed with PTSD after the EMDR therapy, as assessed again by two psychiatrists diagnosed according to DSM-IV criteria.

Objective sleep assessment

Control group

The sleep data collection for the control group comes from a previous study published by Coste et al in 2009 (415). To summarize, the military in the control

group performed twice a simulated flight in a hypobaric chamber. The night before the flight, the baseline sleep was recorded. The interval between the two sessions was one month. Sleep architecture were assessed from standard polysomnographic recordings including electroencephalography, electro-oculography of each eye and chin electromyography using A10 loggers (EmblaTM, Flaga, Reykjavik, Iceland). Details of the methodology for this group can be found in the article by Coste et al, published in 2009 (415).

EMDR group

Sleep was recorded before and after treatment at patients' home. The first took place the week before EMDR began (T0) and the last one the week after therapy ended (T1). Physiological recording used tone Actiwave device (Actiwave, Camntech Ltd.). This is a range of miniature solid-state biosignal recorders box which can be worn discreetly on the body without the need for a large belt mounted recorder or lengthy wires (416). EEG signals for Cz-A2 and Pz-A2 were recorded using two channels of the Actiwave EEG channel device with two silver chlorides electrodes. It was digitalized with a 128 Hz sampling and 10 bits resolution.

For each subject of two groups, electrodes were placed at about 20h00, correct signal functioning were controlled with a calibration procedure, and then the recordings were programmed to start at 22h00. After the night at home, the participants removed the electrodes and the devices were returned to the experimenters for EEG sleep analysis.

Data analysis

Patients' clinical scales before and after EMDR therapy have been compared by paired t-tests.

Sleep EEG recordings of both groups were analyzed using ASEEGA software (417). Calculation was based on an automatic scoring algorithm (ASEEGA, version 1.3, Physip, France, accordance rate with manual scorings 82,9%). This method of analysis has been validated on healthy subjects (418,419) and under pathological conditions, sleep disorders and psychiatric disorders (420–423). The automatic analysis provided by ASEEGA software contains three steps: preprocessing, analysis and classification.

This analysis chain was developed by Physips, France (417,418). The step one is the preprocessing. After downsampling of the raw signal to 100.00 Hz, artefacts were detected automatically. Then, to accommodate the inter-individual variability of EEG signals, data-driven automated tuning of the frequency bands of interest has been performed. In a given individual, the frequency band of interest can differ slightly from mean values (424,425). The ability of ASEEGA to define individually tailored frequency bands should prove particularly useful when dealing with patients whose signal tends to exhibit greater variability and instability compared to healthy individuals. Finally, the EEG signal has been filtered using a non-uniform filter bank at the previously identified frequency bands. The second step is the analysis. The pre-processed signal has been analyzed independently within each frequency band of interest. Depending on the type of EEG features to be estimated, one used either autoregressive modelling, Fourier transform, or instantaneous frequency measurement, to extract spectral and temporal information, as well as to detect sleep microstructures (spindles, K complexes, and alpha bursts). This analysis step also included rough temporal localization of awakenings and REM episodes. Finally, the third step is the classification. Because of the EEG variability, the use of predefined sleep-stage patterns is ill-suited to automatic sleep scoring. ASEEGA uses an adaptive fuzzy logic iterative system to repeatedly update the sleep stage pattern definitions.

The ASEEGA analysis has provided values related to the duration for each phase of sleep (N1, N2, N3, REM and Wake), the latencies of falling asleep and reaching each phase. This analysis also provides data concerning sleep microstructures, namely spindles and alpha burst (average and total duration, average and total power for each). Afterwards the sleep parameters were analyzed by two-way repeated measures ANOVA with Group (EMDR or Control) as a between factor and Time (T0 or T1) as a within factor. When significant interactions (Group x Time) were observed, t-tests and/or paired t-test were used as post-hoc comparisons.

The study was reviewed and approved by the local ethics committee (CPP South Mediterranean 2), and all participants provided written informed consent.

Results

Patients received an average of 4,73 ($\pm 0,52$) EMDR sessions before reaching remission. After EMDR therapy, they exhibited a significant decrease in clinical scales related to PTSD as the PCLS, CAPS, Beck and sleep as the PSQI and the PSQI-A as indicated in the Table 1.

There was a significant Group x Time interaction for six sleep parameters, the total sleep time $F(1, 33) = 11,95$ and $p < 0,005$, the sleep onset latency $F(1, 33) = 5,42$ and $p < 0,05$; the lights off to stage N2 $F(1, 33) = 5,02$ and $p < 0,05$; the number of REM periods $F(1, 33) = 6,39$ and $p < 0,01$; the duration of N2 stage $F(1, 33) = 7,97$ and $p < 0,01$ and the duration of REM stage $F(1, 33) = 4,16$ and $p < 0,05$. Significant interactions were depicted in the Figure 1a to 1c.

There was only a Group effect for the following sleep parameters N1 duration $F(1, 33) = 7,62$ and $p < 0,01$ and N3 stages duration $F(1, 33) = 6,62$ and $p < 0,01$; the lights off to N1 durations $F(1, 33) = 5,42$ and $p < 0,05$ and the lights off to N3 stage durations $F(1, 33) = 10,04$ and $p < 0,005$; the number of awakenings superior to 15 seconds $F(1, 33) = 6,82$ and $p < 0,01$; the stage shift index $F(1, 33) = 6,27$ and $p < 0,01$ that is the number of stage shifts per hour of sleep period time. Significant group effects were depicted in the Figure 2a to 2c.

There was a significant positive correlation between the number of EMDR sessions before remission and the total duration of REM stages at T0 ($r = 0,79$; $p < 0,0003$). The longer the REM duration, the more the number of EMDR sessions.

Discussion

We examined the effect of symptom remission by EMDR therapy on subjective and objective sleep in individuals with PTSD and compared them to military healthy subjects. In support of our hypothesis, we observed that remission improved sleep outcomes across subjective scales and polysomnography. For the first time, we showed that symptom remission by EMDR therapy significantly improves total sleep time, N2 and REM stages duration and decreases sleep latency. However, the major and new result is that we found an objective predictive factor for the number of EMDR therapy session to reach PTSD symptoms remission. The longer the REM sleep duration before treatment, the more the number of necessary EMDR therapy sessions for remission.

Before therapy, the sleep disorders presented by our patients are consistent with those described in the literature in Germain's meta-analysis, since our patients presented in comparison to control subjects more stage 1 and less stage 2 sleep (129). The REM sleep period was disrupted in our patient group, in the sense of a decrease in both the number of periods and its total duration. Ours results are in agreement with the literature, even if the literature is not entirely clear on the nature of this REM sleep disturbance, increase (134–137), decrease (131–133) or variation depending on the duration of the PTSD (146). Raboni's study showed only a reduction of time spent awake after sleep onset after EMDR therapy. Our results show a more overall improvement in sleep, even if this is limited to the N2 stage and the REM phase. Our results also show group effect for a set of factors comprising the number of awakenings superior to 15 seconds, the stage shift index, the lights off to stage N1 and N3 and the duration of N1 and N3 stage. A recent study, using written narrative exposure showed quite similar results (426). In this study, participants had more total sleep time after therapy compared with the baseline. N2 percentage of total sleep time and REM density increased, and the percentage of N3 decreased after therapy. However, this study did not have a control group or a wait-list group.

Exposure to trauma requires an integration of distressing and emotionally charged experiences into one's autobiographical memory. Sleep after emotional learning has been shown to depotentiate affective tone of emotional memories, in spite of strengthening their content (179). In PTSD, this lack of integration may underlie the intrusive and distressing nature of traumatic memories, and may be due to an improper and nonadaptive overconsolidation of traumatic experiences (427). Particularly during NREM sleep stage N2, newly learnt information is spontaneously reactivated in an interleaved and selective fashion with related old memories in a so-

called hippocampal-neocortical dialogue (428). The integration and reorganization of relevant new memories is done with respect to already existing experiences (184). The sleep related reactivation and integration processes occur in a fine-tuned interaction with several oscillatory signals, including hippocampal sharp-wave ripples and cortical slow oscillations (429). Thus, proper consolidation and integration of memories during sleep should hamper the development of non-integrated and intrusive traumatic memories (430). Indeed, a recent study showed that after exposure to traumatic films, the group that had a sleep period compared to the group that had a wakeful period had less intrusion of traumatic memory at one week (430). There is even a correlation between the duration of the N2 stage during this sleep period and the frequency of traumatic intrusions. The larger the N2 phases, the less the number of intrusive traumatic. In our study, the increase in N2 phase duration after EMDR therapy may correspond to the decrease in patient traumatic memory intrusions. This is in accordance with a statistical tendency found in our experiment. The percentage of N2 in total sleep time after therapy is negatively correlated with the PCLS reviviscence sub-score at T1 ($r = -0,53$ and $p < 0,04$). Restoration of the N2 phase duration after EMDR as compared to the control group would allow integrating the trauma event into autobiographical memory without traumatic intrusions.

Over the years, accumulated evidences highlighted that REM sleep and SWS serve distinct functions in memory consolidation. Notably, REM sleep has frequently been shown to support the consolidation of emotionally salient memories (431,432), whereas the SWS benefits consolidation in non-emotional memory tasks (433). On the contrary, REM seems to have no effect on consolidation of emotionally neutral elements (434,435). The active and selective role of REM sleep in negative memory consolidation is also highlighted by correlational analyses, which demonstrate that greater negative memory consolidation is predicted by longer duration of REM sleep during retention intervals (431,436). Emotional memories are reactivated during REM sleep by covert amygdala reactivations, causing a strengthening of the declarative, informational content of the memory and a decrease of the emotional reactivity to this memory (179,429,434,437,438). In our results, we found an EMDR effect to enhance the REM sleep stage which may favour traumatic memory integration by decreasing the negative emotional load.

To summarize, the increase in the duration of the N2 stage after EMDR could reflect the new capacity of patients to fight against traumatic memory intrusions, while the increase of REM sleep duration would allow integrating this memory into the neocortical network by decreasing its negative emotional valence.

Our results also show another major and new result which is a positive correlation between the duration of REM before therapy and the number of EMDR sessions needed to achieve remission. This can comfort the hypothesis from Stickgold (209,433) relating the EMDR therapy to what happens during REM sleep. We can logically hypothesize that the shorter the REM sleep duration, the less the ocular saccades, and then the PTSD patients have less possibilities to process the trauma memory into a non-traumatic one thanks to the ocular saccades. Therefore when BAS are delivered during the EMDR therapy, this allows to activate the normal memory processing that happens with ocular saccades. On the contrary, in PTSD patients with normal and longer REM sleep duration, the ocular saccades should have favour the trauma memory processing which is not the case since they have PTSD symptoms. The ocular saccades would therefore be less efficient to reprocess the traumatic memory. Therefore, it is not surprising to find that more EMDR sessions are necessary with those patients to reach remission, since their sensitivity to BAS would be lower, and then more would be necessary. If this hypothesis is true, it raises the question of why some individuals would be more sensitive to ocular saccades or BAS to reprocess their memories. This opens a large field of investigations.

This study has some limitations. The EMDR group is older than the control group. However, both groups of patients are in an age range (18 to 40 years) for which sleep compositions does not vary (439). The population examined in our study is composed exclusively of military men, which makes it both homogeneous for statistical analysis but may limit the scope of the results to non-military populations. Similar studies in the general population would be needed to confirm our results. Patients could keep their psychotropic medication only if they take SSRI as long as it did not change during the trial and if the onset of this treatment is more than three months old. However, recent meta-analysis show that SSRI could increase REM latency, suppress REM sleep and may impair sleep continuity (440,441). However at inclusion there were no differences in the intensity of symptoms measured by the CAPS or in the duration of REM between patients taking SSRI and those without psychotropic drugs. As a corollary, the increase in the duration of REM stage in patients group, despite the treatment altering this part of sleep, reinforces the strength of this result. Because logically one would have to expect, because of the SSRI treatments, one would have to expect more modest results as for the increase in REM sleep time. We also cannot conclude whether the sleep parameters evolutions in the PTSD patients are specific to EMDR therapy or are related to remission whatever the therapy responsible for it. Future studies could answer this question by comparing remission effect on sleep parameters in PTSD by two different therapies such as cognitive behavioural therapy

and EMDR therapy. To specifically demonstrate the effect of EMDR on sleep, a future study should compare the evolution of a group undergoing EMDR therapy to a wait-list group.

To conclude, our experiment has demonstrated a restoration of the total sleep duration after symptom remission in PTSD military patients mainly due to enhancement of REM and N2 stages duration. Therefore, both mechanisms underlying REM and deep sleep seem to be modified by the EMDR therapy, but REM sleep is the only predictor of the number of EMDR sessions necessary for remission.

Table 1: Mean values for socio-demographics and clinical characteristics of the patients in the EMDR group

	EMDR Group	Control Group	Significativity
Socio-demographic characteristic			
Age (years $\pm$ SD)	36,6 $\pm$ 1,53	29,4 $\pm$ 4,55	0,001
Intervall between the two polysomnography (months $\pm$ SD)	3,61 $\pm$ 1,16	1,00	0,001
Duration of illness (years $\pm$ SD)	6,45 $\pm$ 0,92	/	
Duration of therapy (number of sessions)	4,73 $\pm$ 0,52	/	
Use of psychiatric medications			
Selective serotonin reuptake inhibitors	5 / 15		
	T0	T1	
Psychometric scales			
PCLS	61,33 $\pm$ 7,26	23,8 $\pm$ 8,09	0,001
CAPS	78,6 $\pm$ 13,04	15,86 $\pm$ 13,68	0,001
BECK	14,46 $\pm$ 3,99	3,26 $\pm$ 2,81	0,001
PSQI	11,33 $\pm$ 2,02	5,86 $\pm$ 3,24	0,001
PSQI-A	8,57 $\pm$ 2,4	2,71 $\pm$ 3,18	0,001
Comorbidity at the MINI			
Major depressive disorder	9 / 15	0 / 15	0,005
Panic disorder	2 / 15	0 / 15	> 0,05
Agoraphobia	12 / 15	2 / 15	0,005
Obsessive compulsive disorder	1 / 15	0 / 15	> 0,05

Figure 1a: Means and error bars for the total sleep duration and the sleep onset latency in the EMDR and control groups at T0 and T1. T0: before EMDR therapy for the EMDR group; T1: after EMDR therapy when patients achieved remission. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

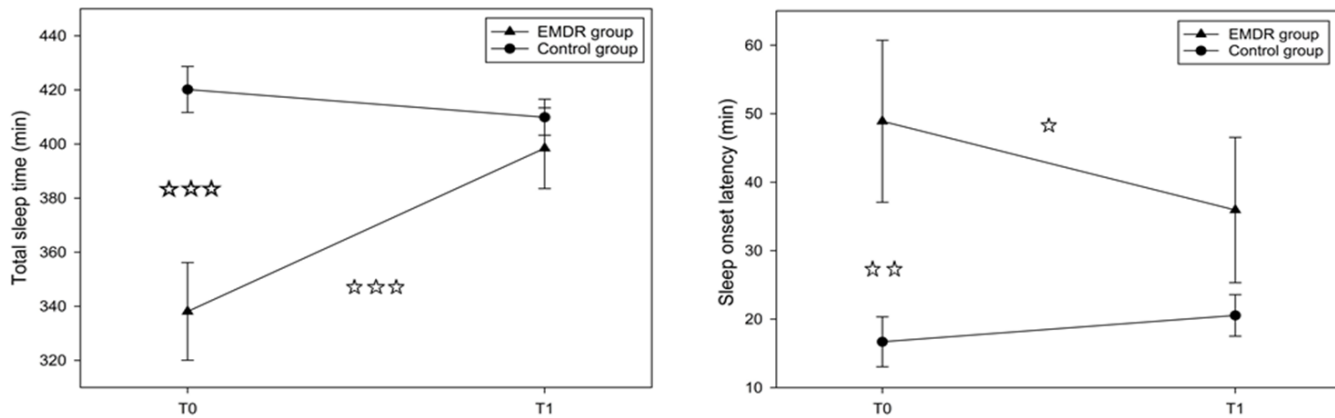


Figure 1b: Means and error bars for the lights off to stage N2 and the duration of N2 stage in the EMDR and control groups at T0 and T1. T0: before EMDR therapy for the EMDR group; T1: after EMDR therapy when patients achieved remission. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

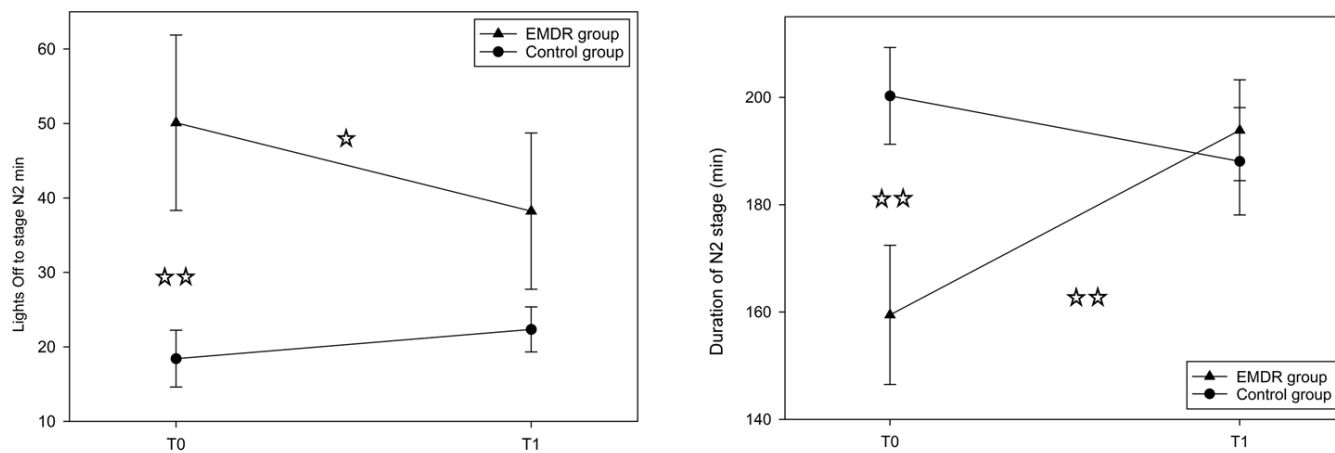


Figure 1c: Means and error bars for the number of REM periods F and the duration of REM stage in the EMDR and control groups at T0 and T1. T0: before EMDR therapy for the EMDR group; T1: after EMDR therapy when patients achieved remission. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

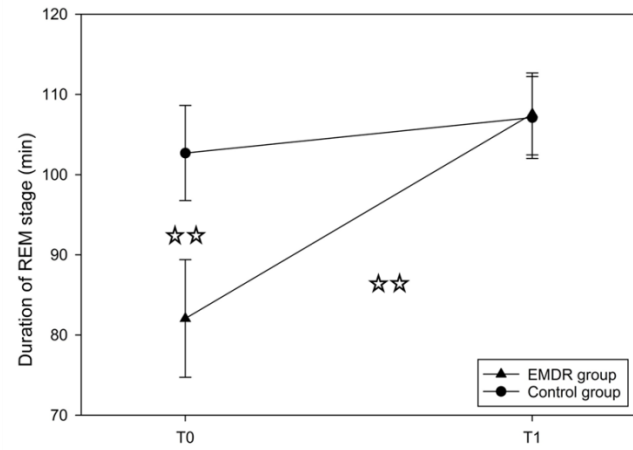
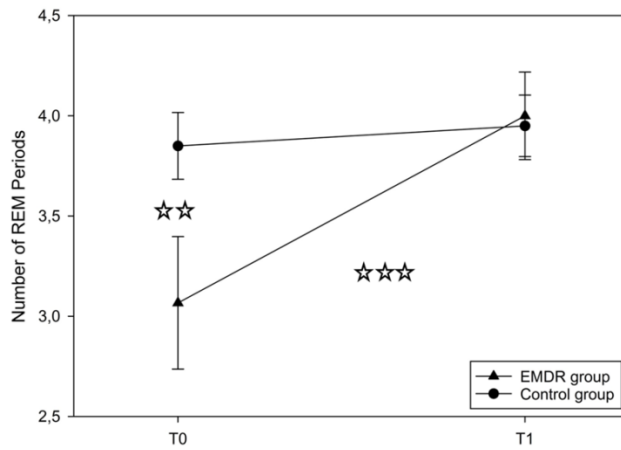


Figure 2a: Means and error bars for the number of awakenings superior to 15 seconds and the stage shift index, that is the number of stage shifts per hour of sleep period time in the EMDR and control groups at T0 and T1. T0: before EMDR therapy for the EMDR group; T1: after EMDR therapy when patients achieved remission.

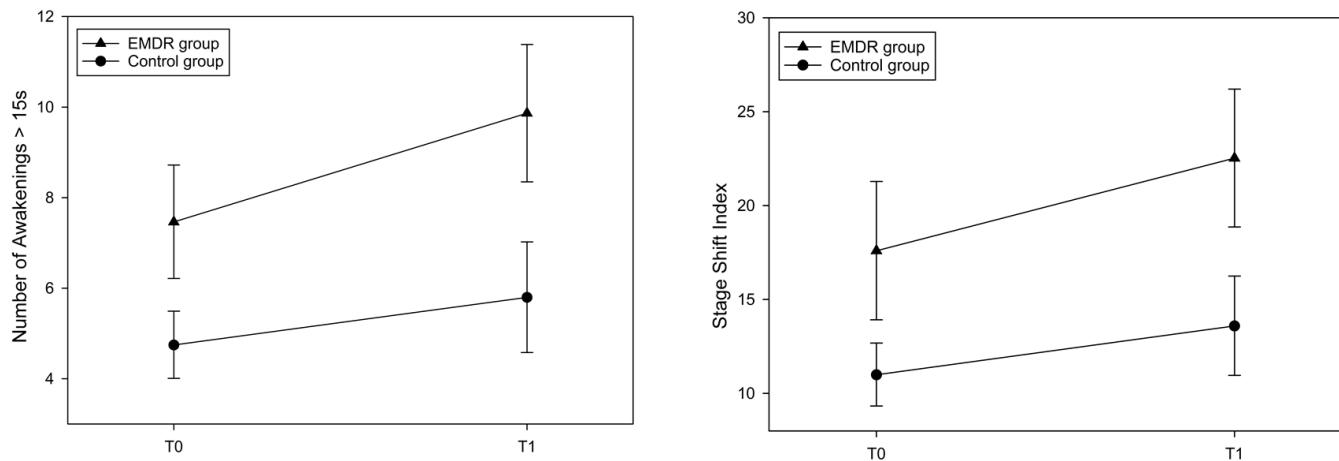


Figure 2b: Means and error bars for the lights off to N1 and N3 stage in the EMDR and control groups at T0 and T1. T0: before EMDR therapy for the EMDR group; T1: after EMDR therapy when patients achieved remission.

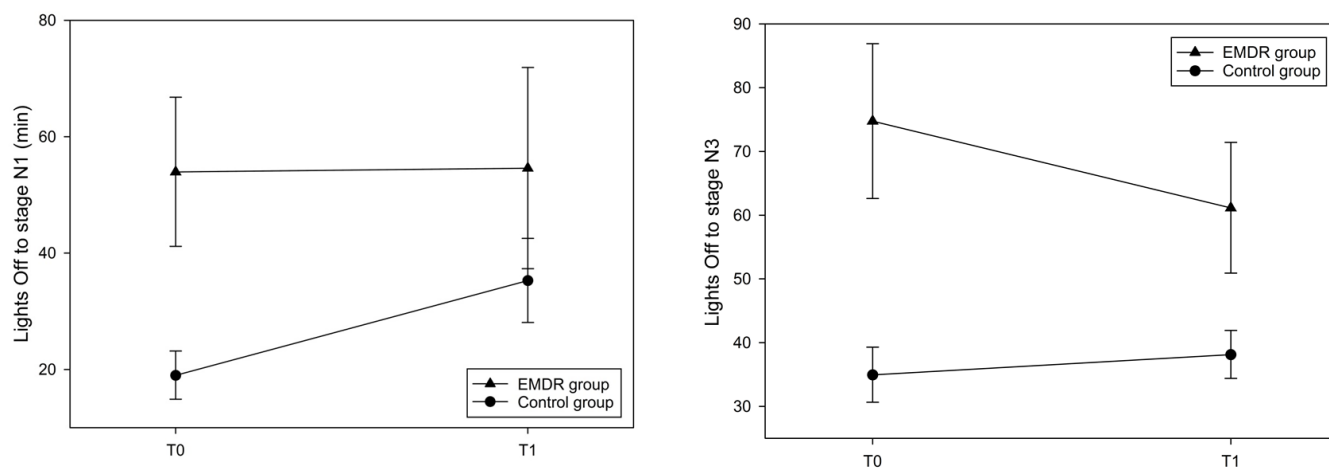


Figure 2c: Means and error bars for the N1 and N3 stages duration in the EMDR and control groups at T0 and T1. T0: before EMDR therapy for the EMDR group; T1: after EMDR therapy when patients achieved remission.

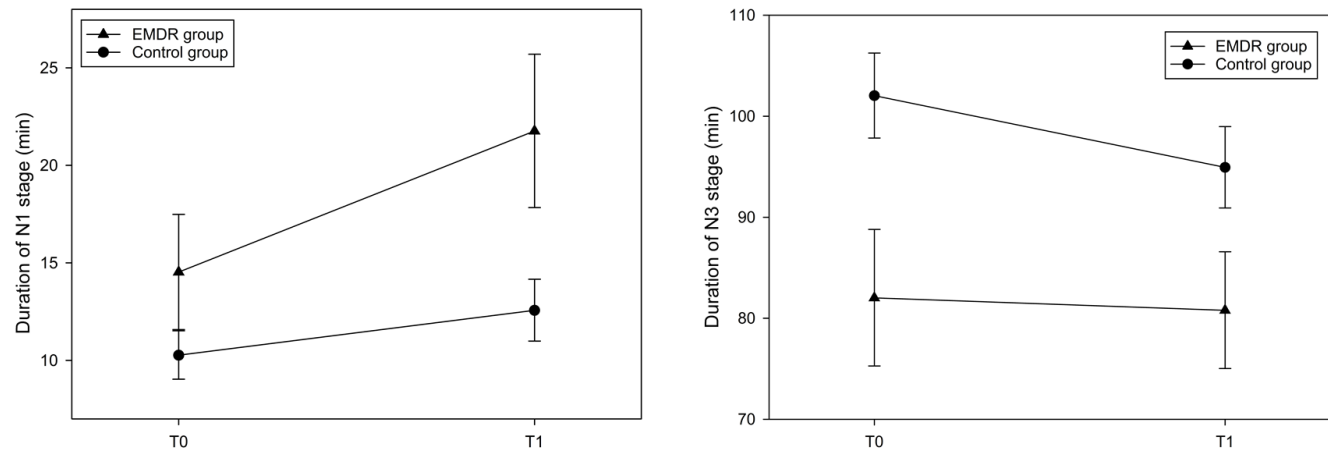
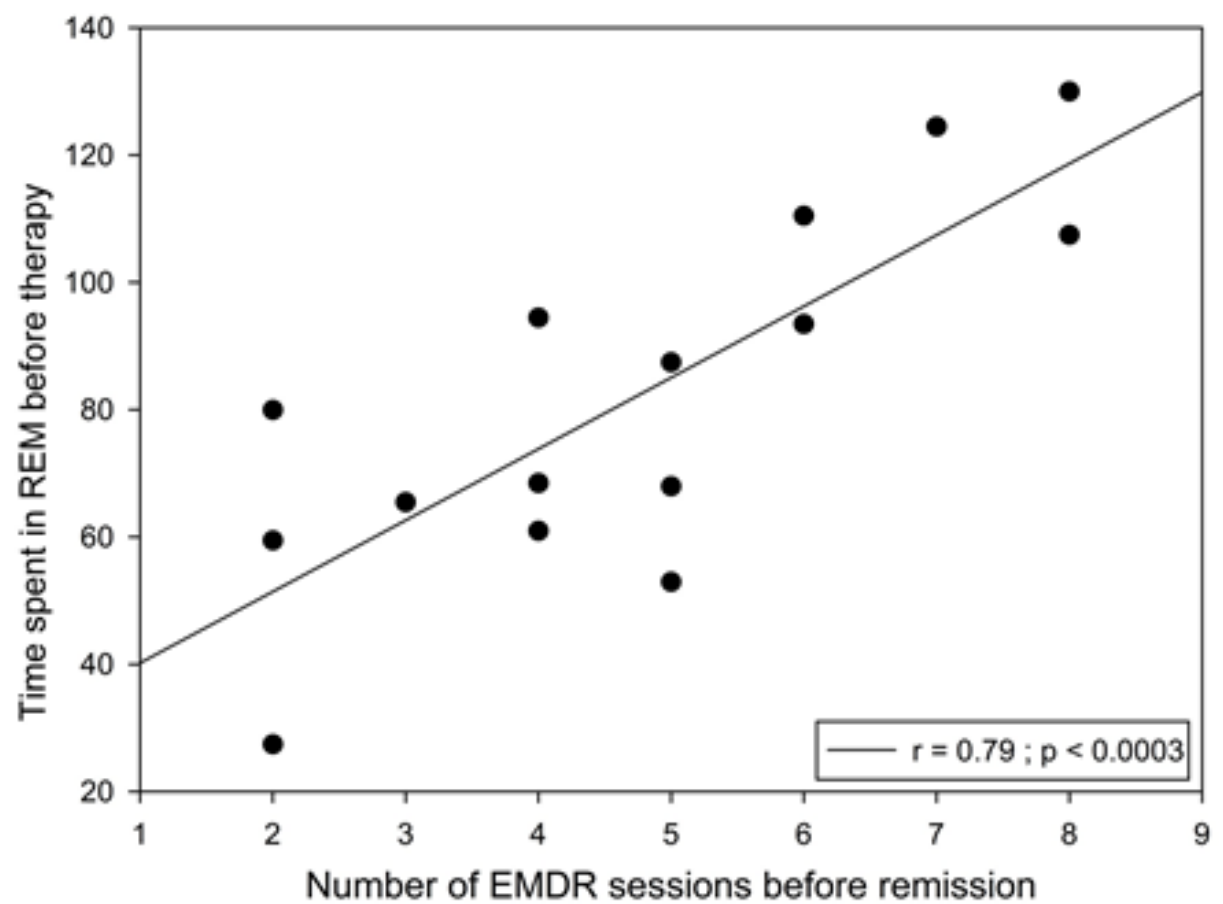


Figure 3: Significant correlation for military PTSD between the number of EMDR sessions before remission and the duration of REM stage before therapy



3. Discussion

En 2010, les troubles mentaux étaient la première cause d'années de vie perdues à cause d'un handicap dans le monde (442). Parmi l'ensemble des personnes touchées par la maladie, nombreuses seront celles du fait des événements de vie ordinaires (accident de la voie publique, agression) ou extraordinaires (attentats, guerres), qui présenteront un trouble de stress post-traumatique. Le traitement de cette pathologie fait appel en priorité à la psychothérapie, l'EMDR étant reconnue comme un des traitements de références par l'Organisation Mondiale de la Santé (330).

Depuis près de trente ans, la recherche étudie le TSPT ce qui a grandement contribué à améliorer nos connaissances mais cela a aussi révélé qu'il reste beaucoup à faire pour comprendre les mécanismes d'actions des psychothérapies ainsi que les facteurs permettant de prédire leur délai d'action jusqu'à la rémission.

3.1 Rappel des principaux résultats

Nous avons donc choisi d'étudier les mécanismes d'actions de la thérapie EMDR au travers de plusieurs études. Dans un premier temps, nous avons vérifié que l'EMDR permet bien de modifier l'activité des structures cérébrales impliquées dans les émotions liées aux visages, à l'extinction de la peur et aux mémoires traumatiques revécues en réalité virtuelle. Puis nous avons exploré les mécanismes d'action de la thérapie EMDR en elle-même, d'une part en étudiant l'effet des SBA dans l'extinction d'une peur conditionnée dans une population de sujet sains et d'autre part en enregistrant le sommeil de patients avant et après thérapie en comparaison à un groupe de volontaires sains. Nous rappellerons brièvement les éléments discutés dans nos articles mais pour éviter d'être redondants, nous nous attacherons surtout à discuter de la mise en commun de tous ces résultats. Pour cela, nous poursuivrons la discussion en mettant en perspective nos résultats avec les théories explicatives actuelles de l'EMDR. Nous terminerons ce manuscrit en proposant grâce à nos résultats une nouvelle modélisation du mode de fonctionnement possible de l'EMDR, reposant notamment sur le phénomène de résonance stochastique en association avec la théorie neuronale de la cognition.

Les trois premières études de notre travail ont visé à explorer les effets de l'EMDR sur le métabolisme cérébral dans des populations de patients atteints de TSPT selon trois aspects :

- La reconnaissance des expressions faciales exprimant la peur ou l'anxiété.
- La capacité à éteindre une peur conditionnée, défailante dans le TSPT.

- La confrontation à l'événement traumatique en lui-même au moyen de la réalité virtuelle.

Notre première étude visait à comprendre les corrélats neuro-fonctionnels de l'action de l'EMDR dans une tâche émotionnelle de reconnaissance de visages exprimant de la peur en IRMf. Les sujets souffrant de TSPT effectuaient la tâche avant et après thérapie et leurs résultats étaient comparés à une population de sujets sains. Cette étude nous a permis de mettre en évidence que l'EMDR permettait pour la comparaison après vs avant thérapie une diminution significative de l'activation pendant la tâche dans des structures sous-corticales comme l'amygdale, le thalamus, le noyau caudé et néocorticales comme le précuneus, le cortex préfrontal ventromédian et dorsolatéral. Pour la première fois, la diminution du signal BOLD dans le thalamus droit permettrait de prédire 38% de la diminution des symptômes mesurés à l'échelle PCLS. Les structures activées pendant notre tâche de matching sont en accords avec celles habituellement retrouvées chez les sujets sains (244) pour cette tâche ou celles dont l'activité est modifiée par la thérapie EMDR dans d'autres tâches comme un repos ou un script traumatique (203,205,262,277,278,287). De plus, les modifications dans l'activité du thalamus et du précuneus sont en accord avec des théories explicatives du mécanisme d'action de l'EMDR en particulier celle concernant le sommeil REM. Le thalamus semble avoir un rôle important du fait de ses nombreuses projections dans la génération des saccades oculaires (321) et l'augmentation ou la diminution d'activité du thalamus et du précuneus semble jouer un rôle dans la génération du sommeil REM (294,317–319).

Dans une seconde étude, nous avons poursuivi notre travail en utilisant un autre paradigme, celui du conditionnement et de l'extinction d'une peur conditionnée. L'incapacité à éteindre une peur conditionnée est considérée à la fois comme un mécanisme central mais aussi comme un facteur majeur de maintien du TSPT. L'extinction de la peur mettrait en jeu des structures clés dans la pathologie notamment l'amygdale et le cortex préfrontal ventromédian. Notre étude visait dans un premier temps à montrer que l'incapacité à éteindre une peur conditionnée était réversible à la rémission des symptômes. Après thérapie EMDR, les sujets étaient de nouveau capable d'éteindre une peur conditionnée, à la différence du groupe de patients ayant simplement suivi une thérapie de soutien. Cet effet a ensuite été mesuré en IRMf pendant le conditionnement et l'extinction de la peur dans une population de patients souffrant de TSPT avant et après EMDR en comparaison à un autre groupe de patients souffrant de TSPT suivant une thérapie de soutien. Nous

avons montré qu'après thérapie, entre le début et la fin de l'extinction, les sujets ayant suivi une thérapie EMDR en comparaison à ceux ayant suivi une thérapie de soutien présentaient des modifications dans l'activation de structures cérébrales comprenant les deux amygdales, l'hippocampe gauche, les aires BA 8 et 47 droite, l'insula, le gyrus de Heschl gauche et l'aire BA 31 gauche. Il existait également à la fin de l'extinction des modifications plus importantes de connectivité fonctionnelles dans le groupe EMDR. On observait une augmentation de la connectivité entre l'amygdale gauche et le gyrus temporal inférieur gauche. Il existait aussi une diminution de la connectivité entre l'hippocampe gauche et le lobule pariétal supérieur gauche et entre l'insula droite et la BA 28 droite. Nos résultats sont en accords avec la littérature sur l'extinction d'une peur conditionnée du fait de l'implication de structures limbiques comme l'amygdale ou l'hippocampe et de structures néocorticales comme l'insula (67). Cependant nos résultats mettaient également en évidence des structures non impliquées dans le circuit de la peur mais dont l'activité après EMDR était modifiée pendant l'extinction d'une peur conditionnée. Le frontal eye field participe à la génération des saccades oculaires avec le thalamus (337). Le gyrus frontal inférieur droit permettrait lui de classer et de discriminer des stimuli environnementaux dans une catégorie sans danger ou dangereuse (342). Cette étude montre que la thérapie EMDR, même lorsque l'on mesure son effet dans une tâche d'extinction de la peur (très différente de la mémoire traumatique initiale), conduit à des modifications dans le réseau de la peur mais aussi dans les structures émotionnelles et en charge de la mémoire.

Dans notre troisième étude, nous avons comparé le métabolisme cérébral en TEP-scanner de militaires atteints de TSPT avant et après thérapie EMDR lors d'une exposition à une scène de combat en réalité virtuelle. Pour le contraste après vs avant traitement, seul le précuneus droit et gauche montrait une augmentation de son métabolisme. Aucune diminution de métabolisme après thérapie ne fut mise en évidence. L'activité du précuneus avant thérapie était en outre capable de prédire l'évolution de la thérapie. Ainsi, l'activité métabolique du précuneus permettait de prédire 44% de la diminution des symptômes mesurés à l'échelle PCLS. Plus le précuneus présentait une activité métabolique importante avant thérapie, plus les symptômes mesurés à la PCLS étaient diminués après thérapie. De plus, Il existait des corrélations entre l'évolution du métabolisme du précuneus et des symptômes de TSPT. Ainsi, nous avons mis en évidence une corrélation négative entre l'augmentation de l'activité du précuneus après traitement et la diminution des

symptômes mesurés à la CAPS. L'augmentation de l'activité du precuneus après traitement prédisait 53% de la diminution des symptômes.

Le fait que le précuneus soit mis en jeu n'est pas une surprise dans cette tâche au vu des méta-analyses sur les protocoles de script dans le TSPT (74,119,316,353). Cependant, le fait que l'on puisse prédire à partir de son activité métabolique de base le gain possible en termes d'amélioration symptomatique par un patient n'avait jamais été démontré.

Chacune de ces études explore une facette différente de l'action de l'EMDR dans le TSPT. La première étude utilisait un paradigme connu pour activer de manière aspécifique et transnosographique le circuit limbique en particulier l'amygdale (246–249). Ce paradigme n'était donc pas spécifiquement conçu pour évaluer un symptôme du TSPT mais la réponse cérébrale générale d'un patient devant un contenu émotionnel à valence négative. Cependant, l'activation de structures pendant cette tâche qui sont connues pour être activées dans des tâches spécifiques (script traumatique, extinction de la peur), peut nous laisser à penser que la thérapie EMDR agirait non pas sur un circuit en particulier mais de manière globale sur l'ensemble des fonctions atteintes dans le TSPT.

La seconde étude évaluait la capacité des sujets à éteindre un peur conditionnée, absente chez les patients et se manifestant par la répétition de l'image traumatique. Elle présentait l'avantage de mettre en œuvre un des paradigmes les plus utilisés dans la modélisation de ce trouble, mais qui ne rends pas compte de l'intégralité des symptômes de cette pathologie, notamment les aspects d'évitement ou d'hypervigilance. Les modifications d'activité ou de connectivité cérébrale retrouvées dans cette étude après thérapie ne peuvent donc pas être prises comme l'effet global de l'EMDR au niveau cérébral mais seulement sur un aspect particulier de ce trouble.

Enfin, notre troisième étude présentait le caractère novateur d'explorer via la réalité virtuelle et le TEP-scanner le métabolisme cérébral au moment direct de la confrontation du patient avec l'événement traumatique. Ce protocole présentait l'avantage d'une confrontation directe, uniforme et contrôlée par l'expérimentateur à la différence d'une confrontation via la lecture d'un script personnalisé par le patient. La répétition de ce protocole à distance permettrait de mesurer à la fois la capacité des sujets à se confronter de nouveau à leur traumatisme mais aussi de vérifier si les modifications métaboliques identifiées persistaient dans le temps. Cependant, ce protocole ne visait qu'à évaluer l'effet de l'EMDR sur l'évolution du métabolisme cérébral (différence après moins avant traitement) et ne permet donc pas de

caractérisé un état (malades ou en rémissions) d'un point de vu métabolique en particulier.

Ces trois études nous confirment que la thérapie EMDR permet bien une modification des réseaux de neurones mis en œuvre par les patients présentant un TSPT pour identifier les émotions faciales de peur, éteindre une peur conditionnée ou se confronter à l'événement traumatique à l'origine de leur pathologie. Même si nous avons utilisé des méthodes différentes nous observons systématiquement des modifications d'activité du précuneus et de l'insula après la thérapie EMDR. Les activités du précuneus et du thalamus seraient particulièrement liées à l'évolution symptomatique du TSPT et l'activité du précuneus avant traitement serait également prédicteur de cette évolution symptomatique.

Dans notre quatrième étude, nous avons évalué en IRMf l'effet des SBA lors de l'extinction d'une peur conditionnée et de son rappel dans une population de sujets sains. Chaque sujet effectuait deux fois le protocole de conditionnement et d'extinction à la peur ainsi que son rappel, une fois avec et une fois sans SBA (ici des stimulations auditives). Nous avons comparé l'activité cérébrale avec vs sans SBA lors de l'extinction et du rappel. Nous avons ainsi mis en évidence qu'au début de l'extinction, pour le contraste avec vs sans SBA, nous observons une activation plus importante dans les deux gyri temporaux supérieurs mais également dans le précuneus droit et le gyrus frontal médian gauche. Concernant le rappel de l'extinction, le lendemain, nous avons observé le même pattern d'activation, même en l'absence de SBA.

Ces changements d'activation s'accompagnaient de modifications de connectivité fonctionnelle. Les SBA permettaient une augmentation de la connectivité entre les deux gyri temporaux supérieurs, le précuneus et le gyrus frontal médian avec un grand nombre de structures impliquées dans l'intégration multi-sensorielle (cervelet, thalamus, cortex occipital), dans le control exécutif (cortex frontal operculaire, le gyrus frontal inférieur), dans les processus émotionnels et la saillance (CCA, insula), dans la mémoire spatiale et le maintien de l'évitement d'un stimulus aversif (PCC) ou dans des aires responsables des saccades oculaires comme le gyrus frontal moyen. Plusieurs de ces structures présentaient des augmentations de connectivité communes à l'extinction et au rappel, notamment les gyri temporaux supérieurs avec l'insula et le cervelet, mais aussi le précuneus avec le cortex occipital et enfin le gyrus frontal médian avec le gyrus frontal inférieur.

Ces résultats mettent en évidence pour la première fois qu'effectuer des SBA ne permet pas seulement d'activer des aires sensorielles en lien direct avec la stimulation mais un large réseau impliqué dans de nombreuses fonctions. De plus, la persistance de ces activations et de ses augmentations de connectivité fonctionnelle le lendemain pendant le rappel de l'extinction, plaide en faveur d'une modification durable de la mémoire associée au stimulus aversif. Comme dans la thérapie EMDR, une fois la mémoire traumatique traitée, son rappel ne procure plus de peur car l'effet des SBA semble être mémorisé.

L'effet des SBA sur l'activité et la connectivité cérébrale n'était significatif qu'au début de l'extinction et du rappel. Cela est en accord avec nos résultats comportementaux où la majorité de l'extinction se fait à son début, là où l'incertitude quant au statut du stimulus (suit ou non du choc électrique) présenté est à son maximum. Une fois l'extinction terminée, le précuneus et le gyrus frontal médian ne sont plus activés, malgré la persistance dans notre protocole des SBA auditives jusqu'à la fin du protocole d'extinction. De la même manière pendant une séance d'EMDR, ou une fois que la mémoire traumatique ne provoque plus de perturbation, il n'est plus nécessaire d'effectuer des SBA.

Ces études nous montrent que quel que soit le paradigme utilisé, des réseaux similaires semblent exister, en particulier ceux impliquant le précuneus et l'insula. Un résultat inattendu est que nous n'avons pas mis en évidence dans l'ensemble de nos études une implication du réseau amygdale – CPFvm, ou traditionnellement, l'hyperactivité amygdalienne n'est plus inhibée par le CPFvm qui serait hypoactif. Bien souvent présenté comme le modèle principal explicatif TSPT, des méta-analyses sur plus de 1 300 sujets sains en IRMf et publiée en 2018, remettent en question ce dogme (253). Cette méta-analyse se centrait sur les structures cérébrales engagées dans l'extinction d'une peur conditionnée et lors de son rappel. Les auteurs mettaient en effet en évidence lors de l'extinction de la peur l'engagement du CCA, du cortex préfrontal médian, de l'insula, du cortex frontal operculaire, du thalamus et du précuneus. Lors du rappel, les structures comprenaient le CCA, l'insula, le cortex frontal operculaire et le cortex pariétal somato-sensoriel. Ce sont ces mêmes structures qui ont été modifiées par la thérapie EMDR dans nos trois paradigmes (articles 1, 2, 3, 4), mais surtout dans le protocole de conditionnement/extinction de la peur. Le protocole d'extinction de la peur serait ainsi un excellent moyen de mettre en évidence les effets et les mécanismes de la thérapie EMDR. Les mécanismes d'action de l'EMDR impliqueraient donc un réseau de mémoire, d'émotions et d'intégration multi-sensorielle et un changement de connectivité entre ces réseaux.

Ce qui suggère que l'action des SBA et de la thérapie EMDR engagerait l'ajout de nouveaux réseaux neuronaux aux réseaux de mémoire traumatique grâce à des augmentations de connectivités entre structures.

La dernière partie de notre travail de thèse s'intéressait à évaluer la capacité de la thérapie EMDR à restaurer le sommeil en lien avec la théorie de Stickgold (209) rapprochant sommeil paradoxal et EMDR. Nous avons donc enregistré en polysomnographie un groupe de militaires atteints de TSPT avant et après thérapie EMDR pour le comparer à un groupe contrôle de militaires lui aussi enregistré sur deux temps. Nos résultats montrent une interaction Temps (avant / après EMDR) x Groupe (patients / contrôles) significative pour le temps total de sommeil, la latence d'endormissement, la latence avant d'atteindre le stade N2, la durée de la phase N2, le nombre ainsi que la durée de la phase REM. Pour l'ensemble de ces facteurs, après thérapie EMDR, les patients ne sont plus différents des sujets contrôles. Un des résultats majeurs de cette étude est que le pourcentage de REM avant traitement permet de prédire à 62% le nombre de séances d'EMDR nécessaires avant la rémission. Plus la durée de la phase REM est importante avant traitement, plus le patient nécessitera un nombre conséquent de séances de désensibilisation pour atteindre la rémission. Selon Stickgold, il existerait un déficit de sommeil REM chez les patients présentant un TSPT, leur empêchant d'intégrer en mémoire néocorticale l'information traumatique et donc maintenant les symptômes. Nos résultats vont dans ce sens, chez un patient ayant peu de sommeil REM avant thérapie, elle sera rapidement efficace car lors des SBA, nous réintroduisons un phénomène défaillant chez lui. Chez un patient présentant un temps de sommeil paradoxal dans une quantité comparable à celle d'un sujet sain, la thérapie EMDR sera plus longue car les mécanismes mis en jeu lors des SBA pourraient être moins efficaces chez lui. L'effectif de notre étude ne nous permet pas de constituer des sous-groupes qui auraient une puissance statistique suffisante pour effectuer des analyses qui permettrait de vérifier ces hypothèses.

Nous avons aussi mis en évidence un nombre de paramètres du sommeil pour lesquels nous n'avons qu'un effet groupe, c'est-à-dire dont les différences entre les patients et les contrôles n'évoluaient pas avec la diminution des symptômes. Les patients présentaient un nombre de réveils supérieurs à 15 secondes, un index de changement de stades, des latences pour arriver aux stades N1 et N3 plus importants que les témoins. Ils présentaient une durée du stade N3 inférieure au témoin que ce soit avant ou après thérapie EMDR. Nous ne savons pas si l'absence d'évolutions de

ces paramètres avec l'évolution des symptômes est due à un manque de puissance ou s'il s'agit de caractéristiques qui pourraient être propres aux sujets et constituer un facteur de risque de développement du TSPT ou de caractéristiques propres au trouble en lui-même.

3.2 Intégration de nos résultats dans les principales théories explicatives de l'EMDR

Après avoir rappelé nos résultats, nous allons maintenant les confronter aux différentes théories explicatives de la thérapie EMDR, pour ensuite en proposer une nouvelle.

3.2.1 EMDR et mémoire de travail

Dans cette hypothèse, l'EMDR serait une tâche d'attention double qui demanderait au patient de diviser son attention à la fois sur les SBA et à la fois sur l'image traumatique. De nombreuses études montrent que la performance diminue quand deux tâches en même temps utilisent la mémoire de travail (224). Durant l'EMDR, les SBA et le rappel de la mémoire traumatique utilisent ensemble la mémoire de travail (225). De ce fait, des ressources plus faibles dans la mémoire de travail sont disponibles pour visualiser la mémoire traumatique, ce qui expliquerait que celle-ci soit ensuite reconsolidée avec moins de précision et une valence émotionnelle plus faible qu'avant son évocation (223,226). Pour ces auteurs, la reconsolidation mnésique serait liée au système oculomoteur (443). D'un point de vue neurobiologique, ces auteurs montrent que la qualité de la poursuite oculaire est liée à un meilleur contrôle cognitif et en particulier à l'activation du CCA (444). En EEG, des auteurs ont observé une diminution de connectivité entre le CCP et le CCA dans un groupe de patients TSPT en comparaison à des contrôles lors de la génération de poursuite oculaire (205). Plusieurs études utilisant l'IRMf ou le TEP-scanner ont ensuite identifié le CCA, les aires responsables des saccades oculaires, le précuneus et le CCP comme les aires activées lors de la poursuite oculaire lors des SBA (445,446). Cependant, les SBA peuvent être également acoustiques et tactiles ce qui n'impliquerait pas la poursuite oculaires et les mécanismes qui lui sont associés. De

plus, une étude récente montre que la mémoire de travail ne peut complètement expliquer les effets de l'EMDR (235).

Même si dans notre travail de thèse, nous n'avons pas utilisé de paradigme permettant de tester cette hypothèse liée à la mémoire de travail pour étudier les effets neurobiologiques de l'EMDR, les structures modifiées par l'EMDR et/ou les SBA incluent des structures impliquées dans la mémoire de travail telles que le CPF, le cortex pariétal, le cervelet et le cortex sensoriel (447).

3.2.2 EMDR et sommeil REM

Etant donné que nous faisons des saccades oculaires lors des phases de rêves comme lors de l'EMDR, les mécanismes se produisant lors des phases REM ont été rapprochées de ceux de l'EMDR. Ainsi, en 2002, Stickgold (209) émet l'hypothèse que l'EMDR, de part redirection répétitive de l'attention, induit un état neurobiologique semblable à celui du sommeil REM, qui serait configuré de façon optimale pour permettre l'intégration corticale des souvenirs traumatiques dans les réseaux sémantiques généraux (209). La phase REM du sommeil joue en effet un rôle fondamental dans la consolidation des souvenirs à valence émotionnelle négatives (431,432) et à contrario n'a pas d'effets sur la consolidation d'éléments neutres (434,435). Le rôle de la phase REM est mis en évidence par des corrélations existantes entre la durée de la phase REM et la consolidation de la mémoire à valence négative (431,436). Les souvenirs seraient réactivés pendant la phase REM, en concomitance avec des activations amygdaliennes, permettant un renforcement du contenu déclaratif et informationnel et une diminution de la réactivité émotionnelle à cette mémoire (179,429,434,437,438). Dans nos résultats, nous avons trouvé après thérapie EMDR une augmentation du temps de sommeil paradoxal, ce qui pourrait favoriser l'intégration de la mémoire traumatique en diminuant la charge émotionnelle négative. Cependant, nous n'avions pas de groupe suivant une autre psychothérapie dans notre essai, ce qui nous empêche de savoir si l'effet observé sur la phase REM est spécifique ou non de la thérapie EMDR. Si c'était le cas, on retrouverait seulement dans le groupe EMDR la corrélation retrouvée dans notre étude entre la durée du sommeil REM avant traitement et le nombre de séance avant d'atteindre la rémission.

3.2.3 EMDR et sommeil lent profond

Certains auteurs notamment Pagani, font l'hypothèse que l'EMDR reproduirait les phénomènes neurobiologiques se déroulant durant le sommeil lent profond, correspondant au stade N3 (211). Cette phase de sommeil est caractérisée par des vagues delta entre 0,5 et 4 Hz (212). Chez le sujet sain, pendant l'état de veille, les nouvelles mémoires sont codées sous une forme temporaire dans le réseau hippocampique. Pendant le sommeil lent profond, les mémoires hippocampiques sont réactivées par les oscillations delta lentes, afin de permettre leur transfert vers le néocortex (213). En cas d'événement traumatogène, ce souvenir entraîne la potentialisation des récepteurs AMPA de l'amygdale, empêchant son intégration néocorticale (214).

Des études récentes ont montrés que les SBA entraîneraient des vagues d'ondes delta similaires à celles enregistrées durant le sommeil lent profond (205,215–217). Les auteurs font alors l'hypothèse que les SBA pendant la thérapie EMDR imitent les stimulations à basse fréquence qui se produisent naturellement durant le sommeil lent profond, provoquant une dépotentialisation des récepteurs AMPA des synapses amygdaliennes, ce qui facilite la fusion des mémoires émotionnelles amygdaliennes et épisodique de l'hippocampe, créant ainsi une mémoire associative, qui peut être transférée et traitée par des zones néocorticales, conduisant à la cessation des symptômes.

Nos résultats expérimentaux ne vont pas dans le sens de cette hypothèse. Certes, les patients et les contrôles sont différents dans notre étude concernant le stade N3, les patients ayant une durée inférieure. Cependant, à l'inverse de la durée du sommeil REM, la durée du stade N3 ne varie pas avec l'évolution des symptômes, alors que si la théorie du sommeil lent profond était vérifiée, on aurait pu s'attendre à ce que la durée du stade N3 augmente chez les patients après traitement. De même, on se serait attendu à voir des modifications de l'activité amygdalienne après traitement EMDR et pendant les SBA ce qui n'est pas pratiquement jamais le cas.

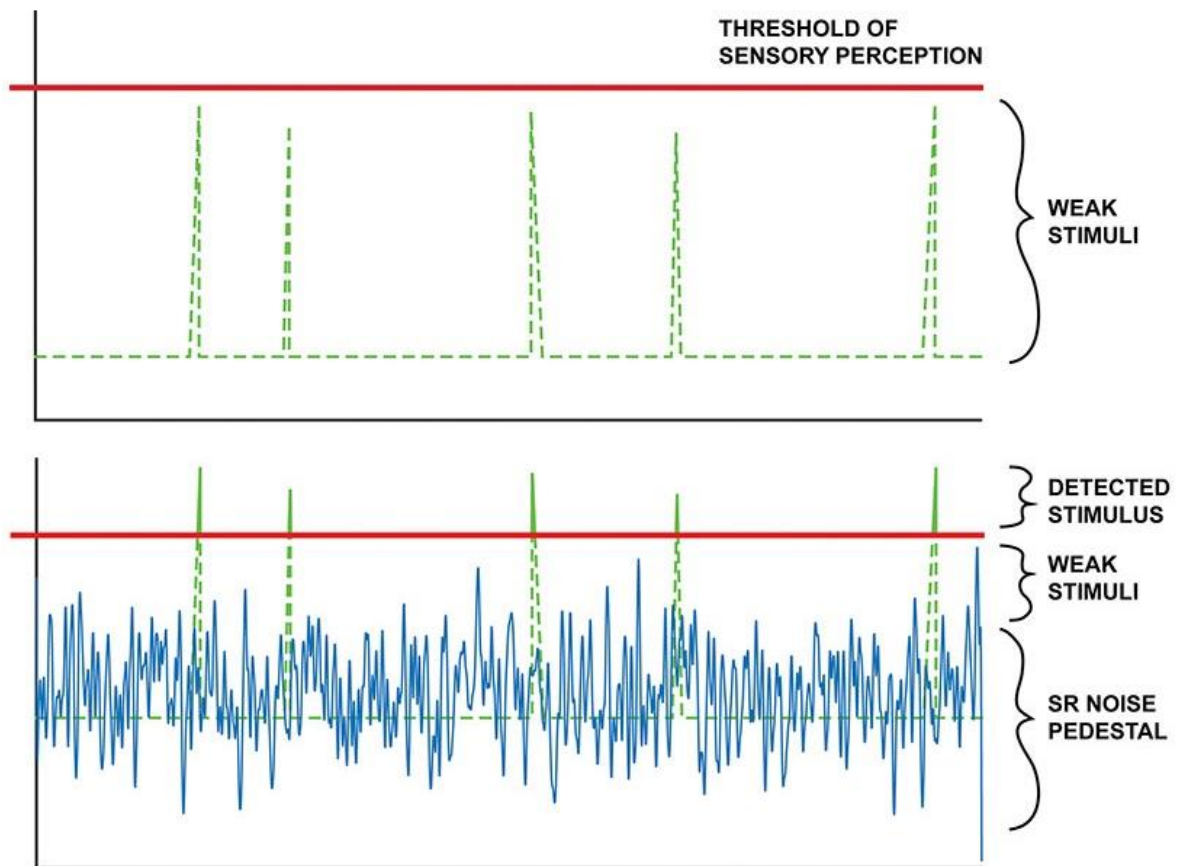
L'ensemble de ces hypothèses, ont toutes en communs l'activation d'un vaste réseau, permettant petit à petit, quel que soit le mécanisme sous-jacent suspecté, que la mémoire traumatique perde sa charge émotionnelle, et qu'elle soit intégrée en mémoire sémantique. Nos résultats n'allant pas dans le sens de ces hypothèses ou seulement partiellement, et ces hypothèses n'expliquant pas toutes vraiment comment agissent les SBA, nous allons maintenant présenter une hypothèse qui serait plus en accord avec nos résultats et qui repose à la base sur le phénomène de résonance stochastique.

3.2.3 La résonance stochastique

Il a été démontré, dans des modèles neuraux, des préparations cellulaires au niveau cérébral, que la synchronisation entre différents systèmes ou régions cérébrales peut être facilitée par l'ajout de quantités optimales de fluctuations aléatoires ou bruits, à un réseau neuronal, alors que des quantités moins optimales n'ont pas d'effet et qu'un bruit trop important détruit la synchronisation (448). Ce phénomène est appelé résonance stochastique et il a été démontré que celui-ci se produit dans de nombreux phénomènes cognitifs comme la perception ou la cognition (449). Il est illustré dans la figure 11 ci-dessous.

Figure 11 : illustration du phénomène de résonance stochastique.

Est représenté sur ce schéma un signal en vert et le seuil de détection de ce signal en rouge. Seul le signal n'atteint pas le seuil de détection, mais avec une quantité optimale de bruits, le seuil est franchi et le signal devient détectable. Une trop grande quantité de bruit à l'inverse empêcherait le signal d'être détectable.



Il a même été démontré chez l'homme que ce phénomène permettait d'augmenter le seuil de détection d'un signal sonore (450), le rappel d'informations (451) ou l'apprentissage (452).

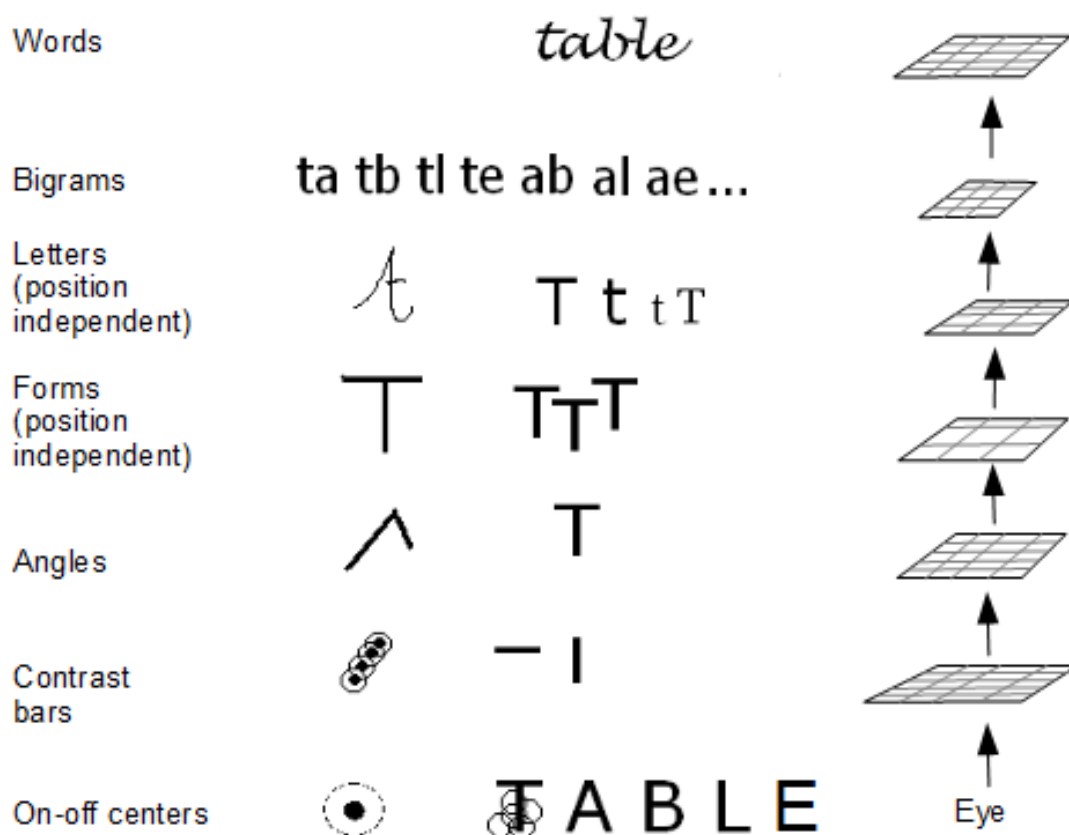
Nous proposons que les SBA, quelle que soit leur origine sensorielle, vont être ce « bruit » qui arrive au cerveau et qui va aléatoirement augmenter le seuil de détectabilité des neurones rencontrés. Ainsi, en même temps que les patients revivent leur mémoire traumatique, l'ajout des SBA va activer des neurones qui étaient proches d'être activés mais ne l'étaient pas. Ces activations concourantes vont permettre selon la loi de Hebb (453) une synchronisation des neurones de la mémoire traumatiques et de nouveaux neurones activés par les SBA, comme nous allons le décrire en utilisant la théorie neuronale de la cognition (454).

3.2.4 La théorie neurale de la cognition

La théorie neurale de la cognition est un cadre théorique général visant à expliquer l'ensemble des processus cognitifs au niveau du réseau neuronal (455). Chez l'homme, les populations de neurones sont regroupées sous forme de colonnes corticales, d'un millimètre carré sur deux millimètre d'épaisseur (456). La colonne corticale est l'unité de traitement de l'information capable de coder des valeurs continues, alors que le neurone seul n'est capable de coder que des valeurs binaires transitoires (457). Ces colonnes peuvent être regroupées en cartes qui sont chacune consacrées à une dimension spécifique d'un événement (458). A titre d'exemple, la figure 12 ci-dessous schématise la lecture du mot table.

Figure 12 : organisation corticale de la lecture d'un mot.

Cette figure décrit comment selon la théorie neurale de la cognition un mot est lu, en passant de manières successives par différentes cartes corticales qui ont chacune une fonction spécifique, du cortex visuel primaire au cortex visuel associatif. Reproduction d'après (454).



Ainsi, le cortex cérébral peut être vu comme une hiérarchie de cartes, chacune codant pour une dimension spécifique d'une situation ou d'un événement, chaque carte étant organisée en fonction de l'expérience personnelle du sujet. Sur une carte donnée, à chaque instant, il existe une compétition inter-colonnes, celle-ci pouvant s'inhiber elle-même ou entre elles (458). Il en résulte que sur l'ensemble des cartes corticales en rapport avec un événement donné, seul un petit nombre de colonnes sont pleinement activées. Ces colonnes activées sur chacune des cartes corticales forment une représentation codée éparse de la situation appelée état global d'activation ou EGA (454,455). Ainsi, la réactivation du souvenir traumatique correspond à un EGA spécifique de cette mémoire et dans le cas du TSPT inclura des activations émotionnelles au niveau de l'amygdale.

La théorie neurale de la cognition postule que les neurones, assemblés en colonnes corticales sont regroupés dans des cartes qui ont chacune une fonction précise. Pour un événement donné, celui-ci serait codé sous forme d'activations / inhibition sélectives de colonnes au sein d'un groupe de cartes corticales.

Nous allons maintenant ajouter à cette théorie les phénomènes de potentialisation / dépression à long terme pour arriver à expliquer comment un événement traumatique peut mener au TSPT.

La potentialisation à long terme intervient afin d'améliorer l'appariement entre toutes les neurones activées, renforçant ainsi l'efficacité de leurs connexions (459). Dans le même temps, la dépression à long terme détériore les connexions entre les neurones qui ne sont pas activées (460). Dans la théorie neurale de la cognition, ces phénomènes de potentialisation et de dépression à long terme sur les neurones se produisent aussi pour les colonnes corticales. Cette synergie entre la potentialisation, dépression à long terme et l'architecture neuronale est suffisante pour organiser la hiérarchie des cartes et obtenir des représentations précises de toutes les situations vécues.

En situation de stress, la mémorisation neuronale est augmentée, ce qui permet un apprentissage ponctuel, à la différence de l'apprentissage d'informations neutres comme des connaissances qui nécessitent plusieurs présentations (461). L'EGA ainsi généré pour la situation stressante est alors automatiquement renforcé d'une manière plus efficace que d'habitude afin de permettre une réaction

comportementale adaptée. Cela permettra que cet EGA, puisse être aussi plus facilement rappelé, générant à chaque fois le même stress physiologique, pouvant conduire au TSA puis s'il se maintient au TSPT. A chaque fois que l'événement est rappelé en mémoire, à cause du phénomène de potentialisation à long terme, les EGA de cet événement sont renforcés, en particulier dans le réseau de la peur comme l'amygdale. C'est ainsi que l'on observe lors d'un stress chronique une augmentation de la ramification dendritiques dans le noyau basolatéral de l'amygdale, renforçant la réponse amygdalienne au stress (462). Selon la théorie neurale de la cognition, l'effet de l'événement traumatique dépendra des connexions préexistantes entre les structures limbiques et régulatrices préfrontales pour des EGA similaires. Plus un ensemble d'EGA a été renforcé par plusieurs événements traumatisants ou délétères, plus une personne pourrait être à risque de développer un TSPT.

Nous allons maintenant intégrer les résultats de nos expériences à cette théorie pour proposer un mode de fonctionnement de la thérapie EMDR.

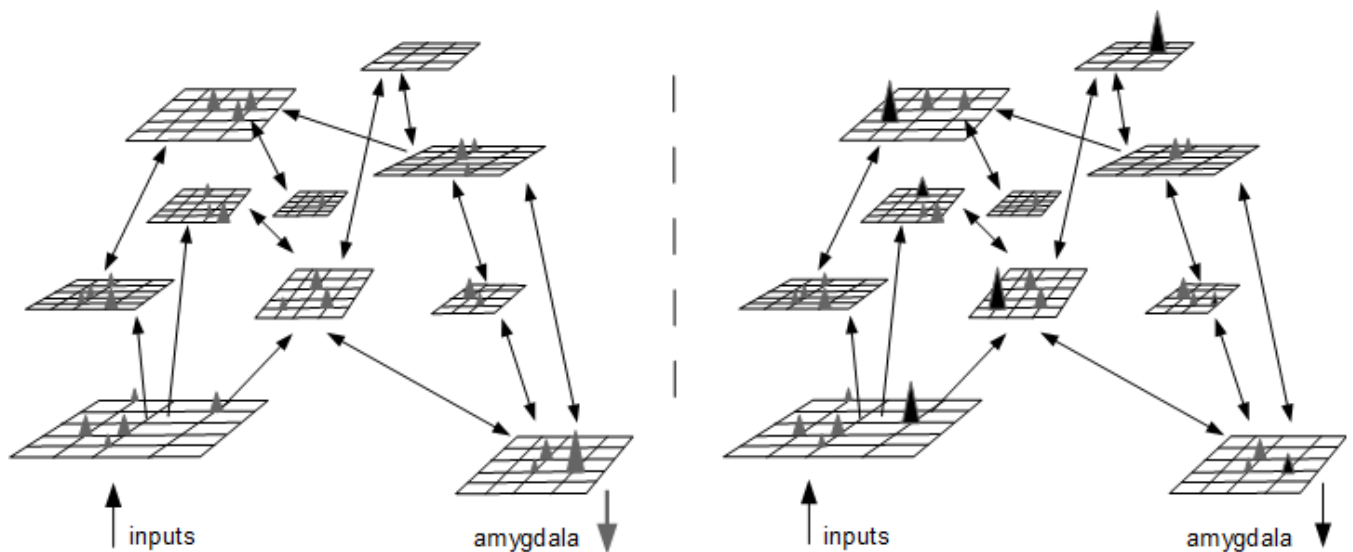
Lors de la thérapie EMDR, le praticien demande au patient de se rappeler l'événement traumatique, c'est à dire d'activer les EGA liés à l'évènement, tout en lui administrant des SBA. Nous appellerons la première évocation du traumatisme lors de la séance d'EMDR EGA_0 (correspondant à la mémoire traumatique). Nous faisons l'hypothèse que ces SBA, selon le mécanisme de résonance stochastique, pourraient être assimilées à du bruit, permettant d'activer un plus large réseau neuronal que le rappel simple de la mémoire traumatique. Par synchronisation neuronale et selon la loi de Hebb, cette information nouvelle, apportée par les SBA, ajoute de nouvelles activations de colonnes à l' EGA_0 , formant un nouvel EGA nommé EGA_1 . Ces nouvelles activations de colonnes apportés par les SBA ne sont pas spécifiques de l'événement traumatique, elles ont donc peu de chances d'activer par elle-même l'amygdale et de générer une réaction de peur. Au contraire, comme nous avons pu le montrer lors de nos expériences, les SBA permettent d'augmenter la connectivité fonctionnelle entre les aires sensorielles, le précuneus et le gyrus frontal médian avec un grands nombre de structures impliquées dans l'intégration multi-sensorielle, le control exécutif, les processus émotionnel et la saillance, la mémoire spatiale et le maintien de l'évitement d'un stimulus aversif ou dans des aires responsables des saccades oculaires. Après n répétitions, l' EGA_n en lien avec l'événement traumatique est tellement transformé,

qu'il appartient désormais à un réseau qui n'est plus en capacité d'activer l'amygdale et de provoquer de ce fait la réaction de stress. L'ajout de nouvelles colonnes neuronales au réseau de départ par synchronisation neuronale a créé une nouvelle mémoire traumatique dont les liens avec l'amygdale ne permettent plus son activation. Cela est illustré dans la figure 13 ci-dessous. Le patient n'est donc plus en mesure à la fin de la séance d'EMDR d'éprouver des émotions négatives en lien avec l'événement traumatique. L'effet de cette désensibilisation s'effectue de manière progressive mais non linéaire, car à chaque SBA, les nouvelles informations intégrées dans l'EGA peuvent ou non impliquer les structures génératrices de la peur comme l'amygdale.

Ces changements dans l'activation des EGA pourraient en partie expliquer nos résultats expérimentaux montrant des changements d'activités des différentes structures cérébrales après thérapie EMDR. En particulier, les SBA pourraient activer de manière préférentielle le précuneus et l'insula, qui de par nos résultats de connectivité et leurs connexions anatomiques pourraient activer largement un ensemble de nouveaux réseaux formant ainsi de nouveaux EGA. *Il reste à comprendre pourquoi les SBA activent plus ces structures que les autres structures cérébrales.*

Figure 13 : illustration de l'impact des SBA sur les EGA en lien avec la mémoire traumatique.

A gauche est représenté l'EGA au début d'une séance d'EMDR. Cet EGA est la représentation cérébrale de la mémoire traumatique et provoque une réaction de peur via l'activation amygdalienne. Après ajout de SBA et de nouvelles connexions corticales en noir, l'EGA final n'est plus en mesure d'activer l'amygdale et de provoquer une réaction de peur, la mémoire traumatique est intégrée. Reproduction d'après (454)



A la fin de la désensibilisation, du fait d'une faible co-activation, les connexions corticales entre l'EGA_n et l'amygdale sont maintenant sensibles à la dépression à long terme. Après chaque rappel sans réponse de stress, ces connexions sont déprimées puis supprimées. Cette stabilisation de ce nouvel EGA qui ne provoque plus de réaction de peur explique pourquoi en EMDR on ne peut revenir en arrière, une fois la mémoire traumatique traitée, l'amélioration est définitive. Cela est confirmée par des études prospectives montrant un maintien de l'efficacité de l'EMDR jusqu'à 35 mois (200). On peut faire le parallèle avec l'extinction de la mémoire traumatique, ou lorsque le CS+ n'est plus associé au stimulus aversif, ne provoque plus de réaction de peur lors de sa présentation.

3.2.5 Implications cliniques de nos résultats

Notre travail de thèse présente des implications cliniques fortes qui pourraient être susceptible de modifier la prise en charge des patients atteints de TSPT.

Tout d'abord, nos résultats peuvent être mis en relation avec les phénomènes se déroulant lors d'une séance d'EMDR. D'un point de vue clinique, lors d'une séance d'EMDR, le patient au départ évoque la situation traumatique à la première personne, en ressentant comme le jour de sa survenue, l'ensemble des émotions ou sensations négatives. Au fur et à mesure des SBA, on observe un balancement entre la première et la troisième personne (témoin neutre), qui s'accompagne d'une diminution des émotions négatives. A la fin de la séance, le patient peut raconter l'événement vécu comme un témoin, sans émotion. Ce passage de la première personne à l'état de témoin neutre pourrait être en lien avec l'activation pendant les SBA du précuneus et de l'augmentation de connectivité fonctionnelle entre les aires auditives et l'insula. En effet, le précuneus, impliqué dans la conscience de soi et la mémoire autobiographique (106,293,362), et l'insula dans le monitoring des sensations internes (53), pourrait permettre en formant de nouveaux EGA, ce passage entre ces deux perspectives et la résolution de la mémoire traumatique.

La première de nos implications concerne les corrélations retrouvées entre l'activité du précuneus et l'évolution clinique des patients. Aujourd'hui, en tant que cliniciens, nous ne disposons d'aucun marqueur objectif prédictif de l'évolution d'une thérapie dans le TSPT. Etant donné que l'activité du précuneus avant traitement peut prédire le niveau d'amélioration symptomatique, de futures études pourraient évaluer l'effet de la modulation du précuneus, en renforçant son activité, pour peut-être permettre d'augmenter le niveau d'amélioration symptomatique attendu en fin de thérapie.

La seconde de nos implications porte sur la corrélation existante entre la durée du sommeil REM avant traitement et le nombre de séance d'EMDR nécessaires pour obtenir la rémission. Ce résultat pose la question de la prescription des ISRS, antidépresseurs recommandés dans la prise en charge médicamenteuse du TSPT, mais dont les méta-analyses tendent à montrer que cette classe diminuerait la durée du sommeil REM (440,441). Des études complémentaires seraient nécessaires pour établir si dans le cas d'une psychothérapie EMDR, les antidépresseurs de type ISRS devraient être évités et remplacés par d'autres molécules comme la mirtazapine qui aurait moins d'effet délétères sur le sommeil REM (440). A contrario, une molécule comme la prazosine a montré dans une étude contrôlée contre placebo, sa capacité à améliorer les symptômes du TSPT en augmentant la durée du sommeil REM (186). La

prescription de cette molécule pourrait peut-être encore augmenter la rapidité d'action de la thérapie EMDR. Enfin, ce lien entre sommeil REM et nombre de séance pourrait avoir des impacts médico-économiques importants, au vu de la difficulté actuelle en psychiatrie à l'inverse des autres spécialités médicales à estimer le coût d'un soin psychothérapeutique.

3.2.6 Questions en suspens : l'EMDR produit-elle une extinction ou une reconsolidation ?

Notre travail de thèse ne permet pas de répondre à une question que de nombreux neuroscientifiques se posent à l'heure actuelle à savoir si l'EMDR ou toute autre forme de psychothérapie, pour arriver jusqu'à la guérison des patients, produit une extinction ou une reconsolidation de la mémoire traumatique.

Comme nous l'avons développé dans notre introduction, l'extinction de la peur est modélisée comme un nouvel apprentissage, le patient crée une nouvelle association entre le stimulus (CS+) qui autrefois provoquait une réaction de peur (un claquement de porte pouvait être associé à un tir), pour que ce même stimulus redevienne associé à quelque chose de neutre, ne provoquant pas de réactions émotionnelles de peur. Cette peur apprise peut être modifiée par un protocole d'extinction où l'on supprime l'association CS+ / stimulus aversif (68,69).

La théorie de la reconsolidation quant à elle propose qu'une mémoire n'est jamais stockée de manière définitive et que lors de son rappel, celle-ci devient labile, susceptible d'être modifiée par des interventions psychologiques ou chimiques (380,463). C'est l'une des théories explicative de la thérapie EMDR (464).

Nous ne savons pas à l'heure actuelle si les SBA favorisent la reconsolidation et donc facilitent de manière indirecte l'extinction ou si les SBA ont un effet facilitateur direct sur l'extinction. La reconsolidation et l'extinction prennent, toutes les deux, place lors de la réexposition de l'individu au stimulus conditionnel (CS+), en absence du stimulus inconditionnel. En ce qui concerne la reconsolidation, l'exposition au CS+ peut être unique ou répétée (dans ce cas, l'exposition au CS+ doit être très brève à chaque fois pour justement éviter l'apprentissage de l'extinction) (380).

Lors d'un protocole d'extinction d'une peur conditionnée, on peut supposer que la première présentation du CS+ peut être assimilée à une induction de la reconsolidation. Au vu des résultats de notre quatrième étude, ou l'effet des SBA sur l'activité cérébrale en IRMf ne se manifestent qu'au début de l'extinction et de son

rappel, on peut donc supposer que les SBA faciliteraient plus la reconsolidation que l'extinction. Pour vérifier cette affirmation, il faudrait dans un premier temps effectuer un protocole de conditionnement. Puis induire la reconsolidation en présentant une seule fois le CS+ sans le stimulus aversif et attendre 10 minutes et administrer les SBA pendant que le patient est dans l'IRM. Si les résultats sont similaires à ceux obtenus dans notre étude, l'hypothèse de la reconsolidation serait vérifiée. Ce protocole présenterait l'avantage d'isoler l'effet de la reconsolidation en enlevant celui de l'extinction.

Cependant, des études récentes vont plus dans le sens inverse et tendraient à montrer qu'inhiber la reconsolidation par un processus d'extinction facilite la mémoire de l'extinction (381,382). Cet effet serait stable dans le temps et 18 mois après cette procédure le groupe ayant eu une interruption de la reconsolidation par un protocole d'extinction présente une activité de l'amygdale à la présentation du CS+ plus faible que le groupe dont la reconsolidation n'a pas été interrompue (383). On pourrait mettre la persistance de cet effet en rapport avec le maintien en rémission de patients traités par EMDR sur plus de 35 mois (200).

De plus, des études montrent que l'on peut renforcer l'effet d'un protocole d'extinction en associant au CS+ une stimulation sensorielle neutre ou positive (384,385), ce qui est appelé « counter-conditioning ». Cet ajout produit lors du rappel de l'extinction des réactions de peur plus faibles qu'avec un protocole d'extinction classique. On pourrait faire un parallèle avec la thérapie EMDR, car avec les SBA, on ajoute au rappel de la mémoire traumatique cette même stimulation sensorielle neutre.

3.3 Limites

Notre thèse comporte des limitations dans plusieurs champs. La première des limites qui peut s'appliquer à l'ensemble de nos études sauf celles concernant l'article 4 est le faible effectif de nos échantillons. Ces faibles effectifs peuvent nous avoir donné dans les analyses statistiques un manque de puissance.

La seconde limite est l'absence de groupe dit liste d'attente, constitué de patients atteints du TSPT mais ne suivant pas de thérapie, ou d'un groupe suivant une autre forme de psychothérapie. Cela est valable dans les articles n°1, 3 et 5. Ces groupes nous auraient permis d'étudier de manière plus spécifique l'effet de la thérapie EMDR.

Une autre limite est constituée par le fait que dans l'ensemble de nos études, les patients inclus prenaient pour certains des psychotropes, en particulier des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine. Cependant, la présence de ces psychotropes rend les populations incluses plus proches de celles rencontrées en consultation courante, ce qui nous permet plus facilement de transposer nos résultats en pratiques cliniques.

Un corollaire de la prise de psychotrope est la présence de comorbidité chez nos patients inclus, en particulier dépressive ou de l'agoraphobie. Bien que découlant de la pathologie traumatique, la présence de ces comorbidités pourrait en elle-même influencer les résultats. Cependant, nous avons bien pris soin de ne pas inclure de patients présentant des comorbidités addictives, ou non liées au TSPT. Recruter des groupes de patients sans aucune comorbidité aurait de plus sans doute limité fortement l'effectif de nos groupes.

Dans nos études concernant l'exposition en réalité virtuelle et le sommeil, nos patients étaient exclusivement des militaires de sexe masculin. Ces critères d'inclusion nous ont permis de constituer des groupes homogènes, mais ils limitent la portée de nos résultats. Des études de réplifications seraient donc nécessaires, en incluant des femmes, des civils et d'autres types de traumatismes afin de vérifier si les effets retrouvés dans nos études sont toujours présents.

Conclusion

Touchant près de 8 % de la population, le TSPT est une pathologie dont les conséquences sur l'anatomie ou le métabolisme cérébral commencent à être bien comprises. Cependant, les mécanismes d'action d'une des principales psychothérapies dans ce trouble à savoir l'EMDR ne sont aujourd'hui que des hypothèses. Notre travail de thèse avait comme objectif de mieux comprendre les mécanismes d'actions de cette thérapie, en étudiant le métabolisme cérébral grâce à différents paradigmes avant et après traitement et dans un second temps pendant la thérapie en mesurant l'effet des stimulations bilatérales alternées en IRMf pendant l'extinction d'une peur conditionnée.

Notre travail de thèse a permis, de par ses découvertes princeps, de mettre en évidence que la thérapie EMDR permettait une modification des réseaux neuronaux impliqués dans l'identification des émotions faciales négatives, dans l'apprentissage de l'extinction de la peur conditionnée, dans le vécu du traumatisme en réalité virtuelle. Cette thérapie a également permis de retrouver une qualité objective de sommeil comparable à un groupe de sujets contrôles. Pour la première fois, nous avons montré que l'EMDR permettait en restaurant la capacité d'éteindre une peur conditionnée, de modifier l'activité et la connectivité des structures impliquées dans ce réseau comme l'amygdale ou l'hippocampe. Nous avons aussi pour la première fois trouvée en TEP-scanner sensibilisé par la réalité virtuelle, une structure cérébrale, dont l'activité métabolique avant traitement permet de prédire la diminution des symptômes après thérapie, il s'agit du précuneus. L'évolution de cette structure était de plus corrélée à l'évolution des symptômes mesurés par la CAPS. Nous avons identifié aussi pour la première fois un facteur prédictif de la réponse à la thérapie, c'est-à-dire le nombre de séances de désensibilisation nécessaires avant d'atteindre la rémission. Dans notre étude sur le sommeil, plus la durée du sommeil paradoxal était importante avant traitement, plus le nombre de séances avant d'atteindre la rémission sera grand.

L'ensemble de ses modifications d'activité bien que touchant un grand nombre de structures, impliquent plus particulièrement le précuneus et l'insula. Cependant, c'est

bien un nouveau réseau neuronal qu'il semble nécessaire d'activer pour que l'EMDR fonctionne.

Notre travail de thèse a permis de répondre à une interrogation majeure depuis la création de la thérapie EMDR à savoir quel est le rôle des SBA ? Nous avons démontré que les SBA n'ont pas comme seule fonction d'activer des aires sensorielles mais un ensemble de structures dont le précuneus et le gyrus frontal médian. Nous avons aussi prouvé que cet effet des SBA est stable et durable dans le temps car le lendemain lors du rappel de l'extinction, les aires cérébrales activées étaient identiques, même sans l'administration de SBA.

Nous avons ensuite, en faisant la synthèse de nos résultats, proposé une théorie explicative du mode de fonctionnement de l'EMDR, la théorie neurale de la cognition. Celle-ci postule que les neurones, assemblés en colonnes corticales sont regroupés dans des cartes qui ont chacune une fonction précise. Pour un événement donné, celui-ci serait codé sous forme d'activations / inhibition sélectives de colonnes au sein d'un groupe de cartes corticales. Les SBA, par le phénomène de la résonance stochastique, permettrait de par l'ajout progressif d'informations neutres ou sans rapport avec le traumatisme, de modifier ces cartes corticales, afin que celle-ci ne produisent plus de réactions de peur à l'évocation de l'événement traumatique.

Ce phénomène pourrait se dérouler de manière innée pendant la phase de sommeil REM et serait défaillant chez les patients atteints d'un TSPT. Cela expliquerait pourquoi, chez les patients ayant une durée de sommeil REM faible avant traitement, la thérapie EMDR, en restaurant via les SBA ce mécanisme défaillant agirait plus vite que chez les patients dont la durée de sommeil REM est plus importante, signalant peut être chez eux un mode de traitement de l'information différent. La restauration après thérapie EMDR d'une durée de REM comparable à celle de sujets contrôles irait aussi dans le sens d'une restauration des mécanismes permettant l'intégration des mémoires à valence négatives.

En conclusion, notre travail, en montrant que l'EMDR et/ou les SBA permettent de rétablir de grandes fonctions cérébrales, propose un mécanisme de fonctionnement original de cette thérapie.

Notre travail de thèse ouvre de nombreuses perspectives :

- nous avons démontré l'effet des SBA auditives sur l'activité cérébrale, une étude complémentaire avec des stimulations visuelles ou somesthésiques serait nécessaires pour vérifier que quel que soit le mode de stimulation utilisé, l'effet sur les circuits cérébraux demeure identique.
- notre hypothèse concernant la théorie neurale de la cognition pourrait être approfondie par des études d'enregistrements cérébraux in vivo chez l'animal, ou en stéré EEG chez l'homme, afin de mettre en évidence pendant la thérapie EMDR, l'activation de l'ensemble du réseau (précuneus, insula...) décrit dans notre étude et l'évolution séquentielle d'EGA en EGA.
- notre travail ayant mis en évidence de manière récurrente le précuneus comme un acteur fondamental dans la thérapie EMDR, sa modulation par le neurofeedback ou la rTMS pourrait permettre une augmentation de l'amélioration symptomatique des patients après EMDR.
- au vu de la corrélation entre la durée du sommeil REM avant traitement et le nombre de séances nécessaires pour atteindre la rémission, des recherches complémentaires doivent confirmer ce résultat et identifier les sous-groupes de patients bon ou mauvais répondeurs afin d'adapter la prise en charge. Des études complémentaires en imagerie cérébrale sont à envisager pour comparer ces patients et comprendre pourquoi la mémoire traumatique serait moins sensible aux SBA chez certains patients, ce qui correspond bien à ce que l'on observe en clinique.

Bibliographie

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed, Washington, DC. American Psychiatric Association; 2013.
2. Norris FH. Epidemiology of trauma: frequency and impact of different potentially traumatic events on different demographic groups. *J Consult Clin Psychol*. juin 1992;60(3):409-18.
3. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. déc 1995;52(12):1048-60.
4. Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky BS, Saunders BE, Best CL. Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *J Consult Clin Psychol*. déc 1993;61(6):984-91.
5. de Vries G-J, Olff M. The lifetime prevalence of traumatic events and posttraumatic stress disorder in the Netherlands. *J Trauma Stress*. août 2009;22(4):259-67.
6. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21-7.
7. Feinstein A, Owen J, Blair N. A hazardous profession: war, journalists, and psychopathology. *Am J Psychiatry*. sept 2002;159(9):1570-5.
8. Vasterling JJ, Aslan M, Proctor SP, Ko J, Marx BP, Jakupcak M, et al. Longitudinal Examination of Posttraumatic Stress Disorder as a Long-Term Outcome of Iraq War Deployment. *Am J Epidemiol*. 1 déc 2016;184(11):796-805.
9. Buydens-Branchey L, Noumair D, Branchey M. Duration and intensity of combat exposure and posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *J Nerv Ment Dis*. sept 1990;178(9):582-7.
10. Xue C, Ge Y, Tang B, Liu Y, Kang P, Wang M, et al. A meta-analysis of risk factors for combat-related PTSD among military personnel and veterans. *PloS One*. 2015;10(3):e0120270.
11. Wolfe J, Kimerling R. Assessing Psychological Trauma and PTSD. Wilson, J.P & Keane, T.M. Guilford Press; 1997.
12. Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychol Bull*. nov 2006;132(6):959-92.
13. Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer NE, Nelson EC, Grant JD, Duncan AE, et al. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychol Med*. juill 2011;41(7):1497-505.

14. Lind MJ, Marraccini ME, Sheerin CM, Bountress K, Bacanu S-A, Amstadter AB, et al. Association of Posttraumatic Stress Disorder With rs2267735 in the ADCYAP1R1 Gene: A Meta-Analysis. *J Trauma Stress*. août 2017;30(4):389-98.
15. Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, Jovanovic T, Mahan A, Kerley K, et al. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature*. 24 févr 2011;470(7335):492-7.
16. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). *Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. 2016.
17. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. mars 1991;48(3):216-22.
18. Perkonig A, Kessler RC, Storz S, Wittchen HU. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand*. janv 2000;101(1):46-59.
19. Veterans Affairs. VA Suicide prevention program, facts about veteran suicide [Internet]. 2016 [cité 26 mars 2018]. Disponible sur: https://www.va.gov/opa/publications/factsheets/suicide_prevention_factsheet_new_va_stats_070616_1400.pdf
20. Michopoulos V, Rothbaum AO, Jovanovic T, Almlie LM, Bradley B, Rothbaum BO, et al. Association of CRP genetic variation and CRP level with elevated PTSD symptoms and physiological responses in a civilian population with high levels of trauma. *Am J Psychiatry*. avr 2015;172(4):353-62.
21. Is Post-Traumatic Stress Disorder Associated with Premature Senescence? A Review of the Literature. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959921>
22. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Vancampfort D. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. août 2015;64(8):926-33.
23. Hidalgo RB, Davidson JR. Posttraumatic stress disorder: epidemiology and health-related considerations. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 7:5-13.
24. Kessler RC. Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 5:4-12; discussion 13-14.
25. Selye H. *The stress of life*. New York: Mc Graw-Hill; 1956.
26. Collectif des auteurs de l'association ABC des Psychotraumas. *Le trouble de stress post-traumatique. Savoir pour soigner. La réponse du psy*; 477 p.
27. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. juin 2009;10(6):397-409.
28. Rocco. Anatomie du Stress [Internet]. Journal du CNRS; Disponible sur: <http://pertimm.dsi.cnrs.fr/cgi->

bin/ogi_svw.cgi?vd=http://pertimm.dsi.cnrs.fr/viewer&li=aHR0cDovL3BlcnRpbW0uZHNpLmNucnMuZnIvZGF0YS9zaXRlY29tL3d3dzIuY25ycy5mci9qb3VybmFsLzM1NDEuaHRt&fm=TEXT&cp=ansi&no=4&fo=3&lo=true&la=fr&oc=n27879-22-2,nq27879-27889-12-0,rq8494-8503-5-3

29. Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry*. oct 2002;159(10):1675-81.
30. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 29 nov 1996;274(5292):1527-31.
31. Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry*. févr 2004;9(2):197-202.
32. Lee H-J, Lee M-S, Kang R-H, Kim H, Kim S-D, Kee B-S, et al. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2005;21(3):135-9.
33. Wang Z, Baker DG, Harrer J, Hamner M, Price M, Amstadter A. The relationship between combat-related posttraumatic stress disorder and the 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism. *Depress Anxiety*. 21 déc 2011;28(12):1067-73.
34. Grabe HJ, Spitzer C, Schwahn C, Marcinek A, Frahnow A, Barnow S, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *Am J Psychiatry*. août 2009;166(8):926-33.
35. Thakur GA, Joober R, Brunet A. Development and persistence of posttraumatic stress disorder and the 5-HTTLPR polymorphism. *J Trauma Stress*. juin 2009;22(3):240-3.
36. Norrholm SD, Ressler KJ. Genetics of anxiety and trauma-related disorders. *Neuroscience*. 24 nov 2009;164(1):272-87.
37. Amstadter AB, Nugent NR, Koenen KC. Genetics of PTSD: Fear Conditioning as a Model for Future Research. *Psychiatr Ann*. 1 juin 2009;39(6):358-67.
38. Bremner JD, Southwick SM, Johnson DR, Yehuda R, Charney DS. Childhood physical abuse and combat-related posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Am J Psychiatry*. févr 1993;150(2):235-9.
39. Lupien SJ, Parent S, Evans AC, Tremblay RE, Zelazo PD, Corbo V, et al. Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 août 2011;108(34):14324-9.
40. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2012;71(4):286-93.

41. Dannlowski U, Kugel H, Huber F, Stuhrmann A, Redlich R, Grotegerd D, et al. Childhood maltreatment is associated with an automatic negative emotion processing bias in the amygdala. *Hum Brain Mapp.* nov 2013;34(11):2899-909.
42. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry.* août 1994;151(8):1132-6.
43. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 15 juin 2001;49(12):1023-39.
44. Reynaud E, Guedj E, Souville M, Trousselard M, Zendjidian X, El Khoury-Malhame M, et al. Relationship between emotional experience and resilience: an fMRI study in fire-fighters. *Neuropsychologia.* avr 2013;51(5):845-9.
45. Ke J, Zhang L, Qi R, Li W, Hou C, Zhong Y, et al. A longitudinal fMRI investigation in acute post-traumatic stress disorder (PTSD). *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. nov 2016;57(11):1387-95.
46. Reynaud E, Guedj E, Trousselard M, El Khoury-Malhame M, Zendjidian X, Fakra E, et al. Acute stress disorder modifies cerebral activity of amygdala and prefrontal cortex. *Cogn Neurosci.* 2015;6(1):39-43.
47. Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* juill 1995;152(7):973-81.
48. Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1 déc 1996;40(11):1091-9.
49. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med.* juill 1997;27(4):951-9.
50. Kitayama N, Vaccarino V, Kutner M, Weiss P, Bremner JD. Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* sept 2005;88(1):79-86.
51. O'Doherty DCM, Chitty KM, Saddiqui S, Bennett MR, Lagopoulos J. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 30 avr 2015;232(1):1-33.
52. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci.* nov 2002;5(11):1242-7.
53. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci.* nov 2012;13(11):769-87.
54. Morey RA, Gold AL, LaBar KS, Beall SK, Brown VM, Haswell CC, et al. Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatry.* nov 2012;69(11):1169-78.

55. Woodward SH, Schaer M, Kaloupek DG, Cedié L, Eliez S. Smaller global and regional cortical volume in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. déc 2009;66(12):1373-82.
56. Geuze E, Westenberg HGM, Heinecke A, de Kloet CS, Goebel R, Vermetten E. Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. *NeuroImage*. 1 juill 2008;41(3):675-81.
57. Kasai K, Yamasue H, Gilbertson MW, Shenton ME, Rauch SL, Pitman RK. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 15 mars 2008;63(6):550-6.
58. Kitayama N, Quinn S, Bremner JD. Smaller volume of anterior cingulate cortex in abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*. févr 2006;90(2-3):171-4.
59. Thomaes K, Dorrepaal E, Draijer N, de Ruiter MB, van Balkom AJ, Smit JH, et al. Reduced anterior cingulate and orbitofrontal volumes in child abuse-related complex PTSD. *J Clin Psychiatry*. déc 2010;71(12):1636-44.
60. Cancel A, Comte M, Truillet R, Boukezzi S, Rousseau P-F, Zendjidian XY, et al. Childhood neglect predicts disorganization in schizophrenia through grey matter decrease in dorsolateral prefrontal cortex. *Acta Psychiatr Scand*. oct 2015;132(4):244-56.
61. Carrion VG, Weems CF, Richert K, Hoffman BC, Reiss AL. Decreased prefrontal cortical volume associated with increased bedtime cortisol in traumatized youth. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2010;68(5):491-3.
62. Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, Ohtani T, Yamada H, Abe O, et al. Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 juill 2003;100(15):9039-43.
63. Schuff N, Neylan TC, Fox-Bosetti S, Lenoci M, Samuelson KW, Studholme C, et al. Abnormal N-acetylaspartate in hippocampus and anterior cingulate in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 28 févr 2008;162(2):147-57.
64. Karl A, Werner A. The use of proton magnetic resonance spectroscopy in PTSD research--meta-analyses of findings and methodological review. *Neurosci Biobehav Rev*. janv 2010;34(1):7-22.
65. Heringa R, Phillips M, Almeida J, Insana S, Germain A. Post-traumatic stress symptoms correlate with smaller subgenual cingulate, caudate, and insula volumes in unmedicated combat veterans. *Psychiatry Res*. sept 2012;203(2-3):139-45.
66. Clausen AN, Billinger SA, Sisante J-FV, Suzuki H, Aupperle RL. Preliminary Evidence for the Impact of Combat Experiences on Gray Matter Volume of the Posterior Insula. *Front Psychol*. 2017;8:2151.
67. Quirk GJ, Garcia R, González-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*. 15 août 2006;60(4):337-43.
68. Myers KM, Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*. 14 nov 2002;36(4):567-84.
69. Berman DE, Dudai Y. Memory extinction, learning anew, and learning the new: dissociations in the molecular machinery of learning in cortex. *Science*. 23 mars 2001;291(5512):2417-9.

70. Squire LR, Stark CEL, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:279-306.
71. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, et al. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* mai 2003;160(5):924-32.
72. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2010;35(1):169-91.
73. Milad MR, Pitman RK, Ellis CB, Gold AL, Shin LM, Lasko NB, et al. Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 15 déc 2009;66(12):1075-82.
74. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry.* oct 2007;164(10):1476-88.
75. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron.* 20 oct 2005;48(2):175-87.
76. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron.* 16 sept 2004;43(6):897-905.
77. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron.* mai 1998;20(5):937-45.
78. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry.* 1 avr 1999;45(7):817-26.
79. Koch SBJ, van Zuiden M, Nawijn L, Frijling JL, Veltman DJ, Olf M. ABERRANT RESTING-STATE BRAIN ACTIVITY IN POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER: A META-ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW. *Depress Anxiety.* 2016;33(7):592-605.
80. Bremner JD, Vermetten E, Schmahl C, Vaccarino V, Vythilingam M, Afzal N, et al. Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* juin 2005;35(6):791-806.
81. Shin LM, McNally RJ, Kosslyn SM, Thompson WL, Rauch SL, Alpert NM, et al. Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: A PET investigation. *Am J Psychiatry.* avr 1999;156(4):575-84.
82. Gold AL, Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, et al. Decreased regional cerebral blood flow in medial prefrontal cortex during trauma-unrelated stressful imagery in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* déc 2011;41(12):2563-72.
83. Felmingham K, Williams LM, Kemp AH, Liddell B, Falconer E, Peduto A, et al. Neural responses to masked fear faces: sex differences and trauma exposure in posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol.* févr 2010;119(1):241-7.

84. Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, et al. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2004;61(2):168-76.
85. Felmingham K, Kemp A, Williams L, Das P, Hughes G, Peduto A, et al. Changes in anterior cingulate and amygdala after cognitive behavior therapy of posttraumatic stress disorder. *Psychol Sci*. févr 2007;18(2):127-9.
86. Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK, Bush G, Macklin ML, Lasko NB, et al. An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 15 déc 2001;50(12):932-42.
87. Bush null, Luu null, Posner null. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. juin 2000;4(6):215-22.
88. Rougemont-Bücking A, Linnman C, Zeffiro TA, Zeidan MA, Lebron-Milad K, Rodriguez-Romaguera J, et al. Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD: an fMRI study. *CNS Neurosci Ther*. août 2011;17(4):227-36.
89. Bryant RA, Felmingham KL, Kemp AH, Barton M, Peduto AS, Rennie C, et al. Neural networks of information processing in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 15 juill 2005;58(2):111-8.
90. Pannu Hayes J, Labar KS, Petty CM, McCarthy G, Morey RA. Alterations in the neural circuitry for emotion and attention associated with posttraumatic stress symptomatology. *Psychiatry Res*. 30 avr 2009;172(1):7-15.
91. Fonzo GA, Simmons AN, Thorp SR, Norman SB, Paulus MP, Stein MB. Exaggerated and disconnected insular-amygdalar blood oxygenation level-dependent response to threat-related emotional faces in women with intimate-partner violence posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2010;68(5):433-41.
92. Craig ADB. Why a soft touch can hurt. *J Physiol*. 1 janv 2010;588(Pt 1):13.
93. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. août 2002;3(8):655-66.
94. Craig ADB. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(1):59-70.
95. Simmons A, Paulus MP, Thorp SR, Matthews SC, Norman SB, Stein MB. Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence. *Biol Psychiatry*. 15 oct 2008;64(8):681-90.
96. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Grimes EM, Allard CB, Reinhardt LE, et al. Neural correlates of altered pain response in women with posttraumatic stress disorder from intimate partner violence. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2010;68(5):442-50.
97. Aupperle RL, Allard CB, Grimes EM, Simmons AN, Flagan T, Behrooznia M, et al. Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. avr 2012;69(4):360-71.

98. Geuze E, Vermetten E, Ruf M, de Kloet CS, Westenberg HGM. Neural correlates of associative learning and memory in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res.* juill 2008;42(8):659-69.
99. Hayes JP, Hayes SM, Mikedis AM. Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder. *Biol Mood Anxiety Disord.* 18 mai 2012;2:9.
100. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci.* mai 2005;9(5):242-9.
101. Badre D, Wagner AD. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia.* 1 oct 2007;45(13):2883-901.
102. Kan S, Miyauchi S. [Cortical Midline Structures: « Self » and « Pain »]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo.* mars 2018;70(3):247-52.
103. Vogt BA, Vogt L, Laureys S. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *NeuroImage.* 15 janv 2006;29(2):452-66.
104. Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res.* 2005;150:205-17.
105. Bremner JD, Staib LH, Kaloupek D, Southwick SM, Soufer R, Charney DS. Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 1 avr 1999;45(7):806-16.
106. Sartory G, Cwik J, Knappertz H, Schürholt B, Lebens M, Seitz RJ, et al. In search of the trauma memory: a meta-analysis of functional neuroimaging studies of symptom provocation in posttraumatic stress disorder (PTSD). *PLoS One.* 2013;8(3):e58150.
107. Elzinga BM, Bremner JD. Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *J Affect Disord.* juin 2002;70(1):1-17.
108. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry.* 15 août 2006;60(4):376-82.
109. Jin C, Qi R, Yin Y, Hu X, Duan L, Xu Q, et al. Abnormalities in whole-brain functional connectivity observed in treatment-naïve post-traumatic stress disorder patients following an earthquake. *Psychol Med.* juill 2014;44(9):1927-36.
110. Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, et al. Emotion modulation in PTSD: Clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype. *Am J Psychiatry.* juin 2010;167(6):640-7.
111. Hopper JW, Frewen PA, van der Kolk BA, Lanius RA. Neural correlates of reexperiencing, avoidance, and dissociation in PTSD: symptom dimensions and emotion dysregulation in responses to script-driven trauma imagery. *J Trauma Stress.* oct 2007;20(5):713-25.
112. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primer.* 08 2015;1:15057.

113. Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci.* 12 oct 2011;12(11):623-37.
114. Hopper JW, Pitman RK, Su Z, Heyman GM, Lasko NB, Macklin ML, et al. Probing reward function in posttraumatic stress disorder: expectancy and satisfaction with monetary gains and losses. *J Psychiatr Res.* août 2008;42(10):802-7.
115. Elman I, Lowen S, Frederick BB, Chi W, Becerra L, Pitman RK. Functional neuroimaging of reward circuitry responsivity to monetary gains and losses in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 15 déc 2009;66(12):1083-90.
116. Felmingham KL, Falconer EM, Williams L, Kemp AH, Allen A, Peduto A, et al. Reduced amygdala and ventral striatal activity to happy faces in PTSD is associated with emotional numbing. *PLoS One.* 2014;9(9):e103653.
117. Sailer U, Robinson S, Fischmeister FPS, König D, Oppenauer C, Lueger-Schuster B, et al. Altered reward processing in the nucleus accumbens and mesial prefrontal cortex of patients with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychologia.* sept 2008;46(11):2836-44.
118. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* oct 2011;15(10):483-506.
119. Patel R, Spreng RN, Shin LM, Girard TA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* oct 2012;36(9):2130-42.
120. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2008;1124:1-38.
121. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 août 2008;105(34):12569-74.
122. Rabellino D, Tursich M, Frewen PA, Daniels JK, Densmore M, Théberge J, et al. Intrinsic Connectivity Networks in post-traumatic stress disorder during sub- and supraliminal processing of threat-related stimuli. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2015;132(5):365-78.
123. Daniels JK, McFarlane AC, Bluhm RL, Moores KA, Clark CR, Shaw ME, et al. Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: alterations in functional connectivity. *J Psychiatry Neurosci JPN.* juill 2010;35(4):258-66.
124. Qin L, Wang Z, Sun Y-W, Wan J-Q, Su S-S, Zhou Y, et al. A preliminary study of alterations in default network connectivity in post-traumatic stress disorder patients following recent trauma. *Brain Res.* 12 nov 2012;1484:50-6.
125. Krakow B, Artar A, Warner TD, Melendrez D, Johnston L, Hollifield M, et al. Sleep disorder, depression, and suicidality in female sexual assault survivors. *Crisis.* 2000;21(4):163-70.
126. Krakow B, Melendrez D, Johnston L, Warner TD, Clark JO, Pacheco M, et al. Sleep-disordered breathing, psychiatric distress, and quality of life impairment in sexual assault survivors. *J Nerv Ment Dis.* juill 2002;190(7):442-52.

127. Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2001;58(5):485-92.
128. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 4 sept 1953;118(3062):273-4.
129. Germain A. Sleep Disturbances as the Hallmark of PTSD: Where Are We Now? *Am J Psychiatry*. 1 avr 2013;170(4):372-82.
130. Siegel JM. Chapter 10 - REM Sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, éditeurs. *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005 [cité 4 mai 2018]. p. 120-35. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0721607977500173>
131. Dow BM, Kelsoe JR, Gillin JC. Sleep and dreams in Vietnam PTSD and depression. *Biol Psychiatry*. 1 janv 1996;39(1):42-50.
132. Woodward SH, Leskin GA, Sheikh JI. Movement during sleep: associations with posttraumatic stress disorder, nightmares, and comorbid panic disorder. *Sleep*. 15 sept 2002;25(6):681-8.
133. Mellman TA, Nolan B, Hebding J, Kulick-Bell R, Dominguez R. A polysomnographic comparison of veterans with combat-related PTSD, depressed men, and non-ill controls. *Sleep*. janv 1997;20(1):46-51.
134. Engdahl BE, Eberly RE, Hurwitz TD, Mahowald MW, Blake J. Sleep in a community sample of elderly war veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 15 mars 2000;47(6):520-5.
135. Mellman TA, Kulick-Bell R, Ashlock LE, Nolan B. Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. janv 1995;152(1):110-5.
136. Ross RJ, Ball WA, Dinges DF, Kribbs NB, Morrison AR, Silver SM, et al. Rapid eye movement sleep disturbance in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 févr 1994;35(3):195-202.
137. Woodward SH, Arsenault NJ, Murray C, Bliwise DL. Laboratory sleep correlates of nightmare complaint in PTSD inpatients. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2000;48(11):1081-7.
138. Germain A, Nielsen TA. Sleep pathophysiology in posttraumatic stress disorder and idiopathic nightmare sufferers. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2003;54(10):1092-8.
139. Capaldi VF, Guerrero ML, Killgore WDS. Sleep disruptions among returning combat veterans from Iraq and Afghanistan. *Mil Med*. août 2011;176(8):879-88.
140. Brown TM, Boudewyns PA. Periodic limb movements of sleep in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. janv 1996;9(1):129-36.
141. Klein E, Koren D, Arnon I, Lavie P. Sleep complaints are not corroborated by objective sleep measures in post-traumatic stress disorder: a 1-year prospective study in survivors of motor vehicle crashes. *J Sleep Res*. mars 2003;12(1):35-41.

142. Hurwitz TD, Mahowald MW, Kuskowski M, Engdahl BE. Polysomnographic sleep is not clinically impaired in Vietnam combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 15 nov 1998;44(10):1066-73.
143. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull*. 2016;142(9):969-90.
144. Kobayashi I, Boarts JM, Delahanty DL. Polysomnographically measured sleep abnormalities in PTSD: a meta-analytic review. *Psychophysiology*. juill 2007;44(4):660-9.
145. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. août 1992;49(8):651-68; discussion 669-670.
146. Mellman TA, Kobayashi I, Lavela J, Wilson B, Hall Brown TS. A relationship between REM sleep measures and the duration of posttraumatic stress disorder in a young adult urban minority population. *Sleep*. 1 août 2014;37(8):1321-6.
147. Mellman TA, Bustamante V, Fins AI, Pigeon WR, Nolan B. REM sleep and the early development of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. oct 2002;159(10):1696-701.
148. Schlosberg A, Benjamin M. Sleep patterns in three acute combat fatigue cases. *J Clin Psychiatry*. juin 1978;39(6):546-9.
149. Habukawa M, Uchimura N, Maeda M, Kotorii N, Maeda H. Sleep findings in young adult patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2007;62(10):1179-82.
150. Lavie P, Hefez A, Halperin G, Enoch D. Long-term effects of traumatic war-related events on sleep. *Am J Psychiatry*. févr 1979;136(2):175-8.
151. Mellman TA, Pigeon WR, Nowell PD, Nolan B. Relationships between REM sleep findings and PTSD symptoms during the early aftermath of trauma. *J Trauma Stress*. oct 2007;20(5):893-901.
152. Mellman TA, Knorr BR, Pigeon WR, Leiter JC, Akay M. Heart rate variability during sleep and the early development of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2004;55(9):953-6.
153. Kobayashi I, Sledjeski EM, Spoonster E, Fallon WF, Delahanty DL. Effects of early nightmares on the development of sleep disturbances in motor vehicle accident victims. *J Trauma Stress*. déc 2008;21(6):548-55.
154. Wright KM, Britt TW, Bliese PD, Adler AB, Picchioni D, Moore D. Insomnia as predictor versus outcome of PTSD and depression among Iraq combat veterans. *J Clin Psychol*. déc 2011;67(12):1240-58.
155. Koren D, Arnon I, Lavie P, Klein E. Sleep complaints as early predictors of posttraumatic stress disorder: a 1-year prospective study of injured survivors of motor vehicle accidents. *Am J Psychiatry*. mai 2002;159(5):855-7.
156. Bryant RA, Harvey AG, Guthrie RM, Moulds ML. A prospective study of psychophysiological arousal, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*. mai 2000;109(2):341-4.

157. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*. 15 mars 1996;39(6):411-8.
158. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 15 sept 1989;262(11):1479-84.
159. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M, Silove D, McFarlane AC. Sleep disturbance immediately prior to trauma predicts subsequent psychiatric disorder. *Sleep*. janv 2010;33(1):69-74.
160. Smith C, Lapp L. Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep*. août 1991;14(4):325-30.
161. Guerrien A, Dujardin K, Mandai O, Sockeel P, Leconte P. Enhancement of memory by auditory stimulation during postlearning REM sleep in humans. *Physiol Behav*. mai 1989;45(5):947-50.
162. Cartwright RD. Rapid eye movement sleep characteristics during and after mood-disturbing events. *Arch Gen Psychiatry*. févr 1983;40(2):197-201.
163. D. Cartwright R. Dreams that work: The relation of dream incorporation to adaptation to stressful events. *Dreaming*. 1 mars 1991;1:3-9.
164. Baekeland F, Koulack D, Lasky R. Effects of a stressful presleep experience on electroencephalograph-recorded sleep. *Psychophysiology*. avr 1968;4(4):436-43.
165. Goodenough DR, Witkin HA, Koulack D, Cohen H. The effects of stress films on dream affect and on respiration and eye-movement activity during Rapid-Eye-Movement sleep. *Psychophysiology*. mai 1975;12(3):313-20.
166. Koulack D, Prevost F, De Koninck J. Sleep, dreaming, and adaptation to a stressful intellectual activity. *Sleep*. 1985;8(3):244-53.
167. Jha SK, Brennan FX, Pawlyk AC, Ross RJ, Morrison AR. REM sleep: a sensitive index of fear conditioning in rats. *Eur J Neurosci*. févr 2005;21(4):1077-80.
168. Sanford LD, Silvestri AJ, Ross RJ, Morrison AR. Influence of fear conditioning on elicited pontogeniculo-occipital waves and rapid eye movement sleep. *Arch Ital Biol*. avr 2001;139(3):169-83.
169. Pawlyk AC, Jha SK, Brennan FX, Morrison AR, Ross RJ. A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: the role of context after fear conditioning. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2005;57(3):268-77.
170. Fogel SM, Smith CT, Higginson CD, Beninger RJ. Different types of avoidance behavior in rats produce dissociable post-training changes in sleep. *Physiol Behav*. 1 févr 2011;102(2):170-4.
171. Alvarenga TA, Patti CL, Andersen ML, Silva RH, Calzavara MB, Lopez GB, et al. Paradoxical sleep deprivation impairs acquisition, consolidation, and retrieval of a discriminative avoidance task in rats. *Neurobiol Learn Mem*. nov 2008;90(4):624-32.
172. Silva RH, Chehin AB, Kameda SR, Takatsu-Coleman AL, Abílio VC, Tufik S, et al. Effects of pre- or post-training paradoxical sleep deprivation on two animal models of learning and memory in mice. *Neurobiol Learn Mem*. sept 2004;82(2):90-8.

173. Silvestri AJ. REM sleep deprivation affects extinction of cued but not contextual fear conditioning. *Physiol Behav.* 16 mars 2005;84(3):343-9.
174. Wellman LL, Yang L, Tang X, Sanford LD. Contextual fear extinction ameliorates sleep disturbances found following fear conditioning in rats. *Sleep.* juill 2008;31(7):1035-42.
175. Pace-Schott EF, Milad MR, Orr SP, Rauch SL, Stickgold R, Pitman RK. Sleep promotes generalization of extinction of conditioned fear. *Sleep.* janv 2009;32(1):19-26.
176. Spoormaker VI, Sturm A, Andrade KC, Schröter MS, Goya-Maldonado R, Holsboer F, et al. The neural correlates and temporal sequence of the relationship between shock exposure, disturbed sleep and impaired consolidation of fear extinction. *J Psychiatr Res.* déc 2010;44(16):1121-8.
177. Yang H, Yang J, Xi W, Hao S, Luo B, He X, et al. Laterodorsal tegmentum interneuron subtypes oppositely regulate olfactory cue-induced innate fear. *Nat Neurosci.* févr 2016;19(2):283-9.
178. Fraigne JJ, Torontali ZA, Snow MB, Peever JH. REM Sleep at its Core - Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology. *Front Neurol.* 2015;6:123.
179. van der Helm E, Yao J, Dutt S, Rao V, Saletin JM, Walker MP. REM sleep depotentiates amygdala activity to previous emotional experiences. *Curr Biol CB.* 6 déc 2011;21(23):2029-32.
180. Yoo S-S, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP. The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol CB.* 23 oct 2007;17(20):R877-878.
181. Gujar N, McDonald SA, Nishida M, Walker MP. A role for REM sleep in recalibrating the sensitivity of the human brain to specific emotions. *Cereb Cortex N Y N 1991.* janv 2011;21(1):115-23.
182. Nofzinger EA, Mintun MA, Wiseman M, Kupfer DJ, Moore RY. Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res.* 3 oct 1997;770(1-2):192-201.
183. Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, Wedig MM, McMullin K, Martis B, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2005;62(3):273-81.
184. Germain A, Buysse DJ, Nofzinger E. Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Med Rev.* juin 2008;12(3):185-95.
185. Germain A, James J, Insana S, Herringa RJ, Mammen O, Price J, et al. A window into the invisible wound of war: functional neuroimaging of REM sleep in returning combat veterans with PTSD. *Psychiatry Res.* 28 févr 2013;211(2):176-9.
186. Taylor FB, Martin P, Thompson C, Williams J, Mellman TA, Gross C, et al. Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry.* 15 mars 2008;63(6):629-32.
187. Haute Autorité de Santé. Guide médecin trouble anxieux [Internet]. 2007 [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf

188. INSERM. Psychothérapies : Trois approches évaluées [Internet]. Expertise Collective. Paris, France: Les éditions INSERM; [cité 28 mars 2018]. 553 p. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/146/expcol_2004_psychotherapie.pdf?sequence=1
189. National Institute for Health and Care Excellence. posttraumatic stress disorder management [Internet]. 2005 [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg26/resources/posttraumatic-stress-disorder-management-pdf-975329451205>
190. Ursano RJ, Bell C, Eth S, Friedman M, Norwood A, Pfefferbaum B, et al. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. nov 2004;161(11 Suppl):3-31.
191. Department of Veterans Affairs. Management of Post-Traumatic Stress Disorder [Internet]. 2010 [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.healthquality.va.gov/ptsd-full-2010c.pdf>
192. Foa E, Keane T, Friedman M, Cohen J. Effective treatments for PTSD : practice guidelines of the international society for traumatic stress studies. New York: Guilford Press; 2009.
193. Bisson JJ, Ehlers A, Matthews R, Pilling S, Richards D, Turner S. Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 2007;190:97-104.
194. Ehlers A, Bisson J, Clark DM, Creamer M, Pilling S, Richards D, et al. Do all psychological treatments really work the same in posttraumatic stress disorder? *Clin Psychol Rev*. mars 2010;30(2):269-76.
195. Shapiro F. Efficacy of the Eye Movement Desensitization procedure in the treatment of traumatic memories. *J Trauma Stress*. 1 avr 1989;2:199-223.
196. Shapiro F. Eye movement desensitization: a new treatment for post-traumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. sept 1989;20(3):211-7.
197. Shapiro F. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): evaluation of controlled PTSD research. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. sept 1996;27(3):209-18.
198. Shapiro F, Maxfield L. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): information processing in the treatment of trauma. *J Clin Psychol*. août 2002;58(8):933-46.
199. Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry*. févr 2005;162(2):214-27.
200. Högberg G, Pagani M, Sundin O, Soares J, Aberg-Wistedt A, Tärnell B, et al. Treatment of post-traumatic stress disorder with eye movement desensitization and reprocessing: outcome is stable in 35-month follow-up. *Psychiatry Res*. 30 mai 2008;159(1-2):101-8.
201. Shapiro F. Manuel d'EMDR (intégration neuro-émotionnelle par les mouvements oculaires) principes, protocoles, procédures. Dunod; 2007.
202. Boukezzi S, El Khoury-Malhame M, Auzias G, Reynaud E, Rousseau P-F, Richard E, et al. Grey matter density changes of structures involved in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) after

- recovery following Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) therapy. *Psychiatry Res.* 30 août 2017;266:146-52.
203. Lansing K, Amen DG, Hanks C, Rudy L. High-resolution brain SPECT imaging and eye movement desensitization and reprocessing in police officers with PTSD. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(4):526-32.
 204. Pagani M, Högberg G, Salmaso D, Nardo D, Sundin O, Jonsson C, et al. Effects of EMDR psychotherapy on 99mTc-HMPAO distribution in occupation-related post-traumatic stress disorder. *Nucl Med Commun.* oct 2007;28(10):757-65.
 205. Pagani M, Di Lorenzo G, Verardo AR, Nicolais G, Monaco L, Lauretti G, et al. Neurobiological correlates of EMDR monitoring - an EEG study. *PloS One.* 2012;7(9):e45753.
 206. Herkt D, Tumani V, Grön G, Kammer T, Hofmann A, Abler B. Facilitating access to emotions: neural signature of EMDR stimulation. *PloS One.* 2014;9(8):e106350.
 207. Raboni MR, Alonso FFD, Tufik S, Suchecki D. Improvement of mood and sleep alterations in posttraumatic stress disorder patients by eye movement desensitization and reprocessing. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:209.
 208. Shapiro F. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Therapy: Third Edition: Basic Principles, Protocols, and Procedures [Internet]. Guilford Press. 2001 [cité 23 août 2018]. Disponible sur: <https://www.guilford.com/books/Eye-Movement-Desensitization-and-Reprocessing-EMDR-Therapy/Francine-Shapiro/9781462532766>
 209. Stickgold R. EMDR: a putative neurobiological mechanism of action. *J Clin Psychol.* janv 2002;58(1):61-75.
 210. Stickgold R. Sleep-Dependent Memory Processing and EMDR Action. *J EMDR Pract Res.* 1 nov 2008;2:289-99.
 211. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 mai 2017;13(5):665-6.
 212. Carletto S, Borsato T, Pagani M. The Role of Slow Wave Sleep in Memory Pathophysiology: Focus on Post-traumatic Stress Disorder and Eye Movement Desensitization and Reprocessing. *Front Psychol.* 2017;8:2050.
 213. Born J, Rasch B, Gais S. Sleep to remember. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* oct 2006;12(5):410-24.
 214. Corrigan FM. Mindfulness, dissociation, EMDR and the anterior cingulate cortex: a hypothesis. *Contemp Hypn.* 1 mars 2002;19(1):8-17.
 215. Rétey JV, Adam M, Honegger E, Khatami R, Luhmann UFO, Jung HH, et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 25 oct 2005;102(43):15676-81.
 216. Harper ML, Rasolkhani-Kalhorn T, Drozd JF. On the Neural Basis of EMDR Therapy: Insights From qEEG Studies. *Traumatology.* 1 juin 2009;15(2):81-95.

217. Pagani M, Di Lorenzo G, Monaco L, Niolu C, Siracusano A, Verardo AR, et al. Pretreatment, Intratreatment, and Posttreatment EEG Imaging of EMDR: Methodology and Preliminary Results From a Single Case. *J EMDR Pract Res.* 1 mai 2011;5:42-56.
218. Wilson DL, Silver SM, Covi WG, Foster S. Eye movement desensitization and reprocessing: effectiveness and autonomic correlates. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* sept 1996;27(3):219-29.
219. Barrowcliff AL, Gray NS, MacCulloch S, Freeman TCA, MacCulloch MJ. Horizontal rhythmical eye movements consistently diminish the arousal provoked by auditory stimuli. *Br J Clin Psychol.* sept 2003;42(Pt 3):289-302.
220. PhD ALB, Nicola S Gray MSc P, PhD TCF, MD MJM. Eye-movements reduce the vividness, emotional valence and electrodermal arousal associated with negative autobiographical memories. *J Forensic Psychiatry Psychol.* 1 juin 2004;15(2):325-45.
221. Armstrong MS, Vaughan K. An orienting response model of eye movement desensitization. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* mars 1996;27(1):21-32.
222. Andrade J, Kavanagh D, Baddeley A. Eye-movements and visual imagery: a working memory approach to the treatment of post-traumatic stress disorder. *Br J Clin Psychol.* mai 1997;36 (Pt 2):209-23.
223. van Veen SC, Engelhard IM, van den Hout MA. The effects of eye movements on emotional memories: using an objective measure of cognitive load. *Eur J Psychotraumatology.* 2016;7:30122.
224. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci.* oct 2003;4(10):829-39.
225. Maxfield L, Melnyk WT, Hayman GCA. A Working Memory Explanation for the Effects of Eye Movements in EMDR. *J EMDR Pract Res.* 1 nov 2008;2(4):247-61.
226. Gunter RW, Bodner GE. How eye movements affect unpleasant memories: support for a working-memory account. *Behav Res Ther.* août 2008;46(8):913-31.
227. Bergmann U. The Neurobiology of EMDR: Exploring the Thalamus and Neural Integration [Internet]. 2008 [cité 21 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ingentaconnect.com/content/springer/emdr/2008/00000002/00000004/art00008#>
228. Propper RE, Christman SD. Interhemispheric interaction and saccadic horizontal eye movements: Implications for episodic memory, EMDR, and PTSD. *J EMDR Pract Res.* 2008;2(4):269-81.
229. Umemoto A, Drew T, Ester EF, Awh E. A bilateral advantage for storage in visual working memory. *Cognition.* oct 2010;117(1):69-79.
230. Jackowski AP, Douglas-Palumberi H, Jackowski M, Win L, Schultz RT, Staib LW, et al. Corpus callosum in maltreated children with posttraumatic stress disorder: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res.* 15 avr 2008;162(3):256-61.
231. Brown AD, Root JC, Romano TA, Chang LJ, Bryant RA, Hirst W. Overgeneralized autobiographical memory and future thinking in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* mars 2013;44(1):129-34.

232. Li L, Wu M, Liao Y, Ouyang L, Du M, Lei D, et al. Grey matter reduction associated with posttraumatic stress disorder and traumatic stress. *Neurosci Biobehav Rev.* juin 2014;43:163-72.
233. Farina B, Imperatori C, Quintiliani MI, Castelli Gattinara P, Onofri A, Lepore M, et al. Neurophysiological correlates of eye movement desensitization and reprocessing sessions: preliminary evidence for traumatic memories integration. *Clin Physiol Funct Imaging.* nov 2015;35(6):460-8.
234. Servan-Schreiber D, Schooler J, Dew MA, Carter C, Bartone P. Eye movement desensitization and reprocessing for posttraumatic stress disorder: a pilot blinded, randomized study of stimulation type. *Psychother Psychosom.* 2006;75(5):290-7.
235. Calancie OG, Khalid-Khan S, Booij L, Munoz DP. Eye movement desensitization and reprocessing as a treatment for PTSD: current neurobiological theories and a new hypothesis. *Ann N Y Acad Sci.* 21 juin 2018;
236. Pitman RK, Orr SP, Forgue DF, de Jong JB, Claiborn JM. Psychophysiologic assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Arch Gen Psychiatry.* nov 1987;44(11):970-5.
237. Lang PJ, Levin DN, Miller GA, Kozak MJ. Fear behavior, fear imagery, and the psychophysiology of emotion: The problem of affective response integration. *J Abnorm Psychol.* 1983;92(3):276-306.
238. Blechert J, Michael T, Vriends N, Margraf J, Wilhelm FH. Fear conditioning in posttraumatic stress disorder: evidence for delayed extinction of autonomic, experiential, and behavioural responses. *Behav Res Ther.* sept 2007;45(9):2019-33.
239. Wurtz H, El-Khoury-Malhame M, Wilhelm FH, Michael T, Beetz EM, Roques J, et al. Preventing long-lasting fear recovery using bilateral alternating sensory stimulation: A translational study. *Neuroscience.* 3 mai 2016;321:222-35.
240. Milad MR, Orr SP, Pitman RK, Rauch SL. Context modulation of memory for fear extinction in humans. *Psychophysiology.* juill 2005;42(4):456-64.
241. Milad MR, Wright CI, Orr SP, Pitman RK, Quirk GJ, Rauch SL. Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry.* 1 sept 2007;62(5):446-54.
242. Lundqvist D, Flykt A, Öhman A. The Karolinska Directed Emotional Faces. Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet; 1998.
243. Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport.* 17 janv 2000;11(1):43-8.
244. Fakra E, Salgado-Pineda P, Delaveau P, Hariri AR, Blin O. Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophr Res.* mars 2008;100(1-3):191-205.
245. Wang AT, Dapretto M, Hariri AR, Sigman M, Bookheimer SY. Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* avr 2004;43(4):481-90.

246. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*. nov 1996;17(5):875-87.
247. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, et al. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*. 31 oct 1996;383(6603):812-5.
248. Suslow T, Ohrmann P, Bauer J, Rauch AV, Schwindt W, Arolt V, et al. Amygdala activation during masked presentation of emotional faces predicts conscious detection of threat-related faces. *Brain Cogn*. août 2006;61(3):243-8.
249. Yang TT, Menon V, Eliez S, Blasey C, White CD, Reid AJ, et al. Amygdalar activation associated with positive and negative facial expressions. *Neuroreport*. 7 oct 2002;13(14):1737-41.
250. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2003;54(5):504-14.
251. Orr SP, Metzger LJ, Pitman RK. Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am*. juin 2002;25(2):271-93.
252. Åhs F, Kragel PA, Zielinski DJ, Brady R, LaBar KS. Medial prefrontal pathways for the contextual regulation of extinguished fear in humans. *NeuroImage*. 15 nov 2015;122:262-71.
253. Fullana MA, Albajes-Eizagirre A, Soriano-Mas C, Vervliet B, Cardoner N, Benet O, et al. Fear extinction in the human brain: A meta-analysis of fMRI studies in healthy participants. *Neurosci Biobehav Rev*. mai 2018;88:16-25.
254. LaBar KS, LeDoux JE. Partial disruption of fear conditioning in rats with unilateral amygdala damage: correspondence with unilateral temporal lobectomy in humans. *Behav Neurosci*. oct 1996;110(5):991-7.
255. Milad MR, Quirk GJ. Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:129-51.
256. Kuo JR, Kaloupek DG, Woodward SH. Amygdala volume in combat-exposed veterans with and without posttraumatic stress disorder: a cross-sectional study. *Arch Gen Psychiatry*. oct 2012;69(10):1080-6.
257. Bzdok D, Laird AR, Zilles K, Fox PT, Eickhoff SB. An investigation of the structural, connectional, and functional subspecialization in the human amygdala. *Hum Brain Mapp*. déc 2013;34(12):3247-66.
258. Feng P, Zheng Y, Feng T. Resting-state functional connectivity between amygdala and the ventromedial prefrontal cortex following fear reminder predicts fear extinction. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016;11(6):991-1001.
259. Stein JL, Wiedholz LM, Bassett DS, Weinberger DR, Zink CF, Mattay VS, et al. A validated network of effective amygdala connectivity. *NeuroImage*. 1 juill 2007;36(3):736-45.
260. Bracht T, Tüscher O, Schnell S, Kreher B, Rüscher N, Glauche V, et al. Extraction of prefronto-amygdalar pathways by combining probability maps. *Psychiatry Res*. 30 déc 2009;174(3):217-22.

261. Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, Matthews PM, Rushworth MFS, Katz E, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex* N Y N 1991. juin 2008;18(6):1374-83.
262. Nardo D, Högberg G, Looi JCL, Larsson S, Hällström T, Pagani M. Gray matter density in limbic and paralimbic cortices is associated with trauma load and EMDR outcome in PTSD patients. *J Psychiatr Res*. mai 2010;44(7):477-85.
263. Kim SJ, Jeong D-U, Sim ME, Bae SC, Chung A, Kim MJ, et al. Asymmetrically altered integrity of cingulum bundle in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*. 2006;54(2):120-5.
264. Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, et al. Brain structural changes as vulnerability factors and acquired signs of post-earthquake stress. *Mol Psychiatry*. mai 2013;18(5):618-23.
265. Garcia R, Vouimba RM, Baudry M, Thompson RF. The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature*. 18 nov 1999;402(6759):294-6.
266. Thomaes K, Dorrepaal E, Draijer NPJ, de Ruiter MB, Elzinga BM, van Balkom AJ, et al. Increased activation of the left hippocampus region in Complex PTSD during encoding and recognition of emotional words: a pilot study. *Psychiatry Res*. 30 janv 2009;171(1):44-53.
267. Smith ME. Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus*. 2005;15(6):798-807.
268. Pavić L, Gregurek R, Rados M, Brkljacić B, Brajković L, Simetin-Pavić I, et al. Smaller right hippocampus in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 28 févr 2007;154(2):191-8.
269. Woon FL, Sood S, Hedges DW. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 oct 2010;34(7):1181-8.
270. Lanius RA, Williamson PC, Hopper J, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, et al. Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2003;53(3):204-10.
271. Yan X, Brown AD, Lazar M, Cressman VL, Henn-Haase C, Neylan TC, et al. Spontaneous brain activity in combat related PTSD. *Neurosci Lett*. 28 juin 2013;547:1-5.
272. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. American Psychiatric Association Practice Guidelines; 2004.
273. Letizia B, Andrea F, Paolo C. Neuroanatomical changes after eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment in posttraumatic stress disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):475-6.
274. Bossini L, Casolaro I, Santarnecchi E, Caterini C, Koukouna D, Fernandez I, et al. [Evaluation study of clinical and neurobiological efficacy of EMDR in patients suffering from post-traumatic stress disorder]. *Riv Psichiatr*. avr 2012;47(2 Suppl):12-5.

275. Laugharne J, Kullack C, Lee CW, McGuire T, Brockman S, Drummond PD, et al. Amygdala Volumetric Change Following Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 3 juin 2016;28(4):312-8.
276. El Khoury-Malhame M, Reynaud E, Soriano A, Michael K, Salgado-Pineda P, Zendjidian X, et al. Amygdala activity correlates with attentional bias in PTSD. *Neuropsychologia*. juin 2011;49(7):1969-73.
277. Levin P, Lazrove S, van der Kolk B. What psychological testing and neuroimaging tell us about the treatment of Posttraumatic Stress Disorder by Eye Movement Desensitization and Reprocessing. *J Anxiety Disord*. avr 1999;13(1-2):159-72.
278. Oh D-H, Choi J. Changes in the Regional Cerebral Perfusion After Eye Movement Desensitization and Reprocessing: A SPECT Study of Two Cases. *J EMDR Pract Res*. 1 juill 2007;1(1):24-30.
279. Pagani M, Di Lorenzo G, Monaco L, Daverio A, Giannoudas I, La Porta P, et al. Neurobiological response to EMDR therapy in clients with different psychological traumas. *Front Psychol* [Internet]. 2015 [cité 21 juin 2018];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2015.01614/full>
280. Hughes KC, Shin LM. Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother*. févr 2011;11(2):275-85.
281. Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR. The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *NeuroImage*. sept 2002;17(1):317-23.
282. Blair KS, Geraci M, Hollon N, Otero M, DeVido J, Majestic C, et al. Social norm processing in adult social phobia: atypically increased ventromedial frontal cortex responsiveness to unintentional (embarrassing) transgressions. *Am J Psychiatry*. déc 2010;167(12):1526-32.
283. Monk CS. The development of emotion-related neural circuitry in health and psychopathology. *Dev Psychopathol*. 2008;20(4):1231-50.
284. Cisler JM, Olatunji BO, Lohr JM. Disgust, fear, and the anxiety disorders: a critical review. *Clin Psychol Rev*. févr 2009;29(1):34-46.
285. Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta P, Bonora L, Lepine J. M.I.N.I 5.0.0 / DSM-IV. French version. Paris, France: INSERM;
286. Ventureyra VAG, Yao S-N, Cottraux J, Note I, De Mey-Guillard C. The validation of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist Scale in posttraumatic stress disorder and nonclinical subjects. *Psychother Psychosom*. févr 2002;71(1):47-53.
287. Richardson PC, Williams SR, Hepenstall S, Gregory LJ, McKie S, Corrigan F. A Single-Case fMRI Study: EMDR Treatment of a Patient With Posttraumatic Stress Disorder. *J EMDR Pract Res*. 2009;3:10-23.
288. Ahmed-Leitao F, Spies G, van den Heuvel L, Seedat S. Hippocampal and amygdala volumes in adults with posttraumatic stress disorder secondary to childhood abuse or maltreatment: A systematic review. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 oct 2016;256:33-43.

289. Bossini L, Tavanti M, Calossi S, Lombardelli A, Polizzotto NR, Galli R, et al. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus in drug-naïve patients with post-traumatic stress disorder without comorbidity conditions. *J Psychiatr Res.* juill 2008;42(9):752-62.
290. van Rooij SJH, Kennis M, Sjouwerman R, van den Heuvel MP, Kahn RS, Geuze E. Smaller hippocampal volume as a vulnerability factor for the persistence of post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* oct 2015;45(13):2737-46.
291. Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience.* 2001;104(3):667-76.
292. Heun R, Freymann K, Erb M, Leube DT, Jessen F, Kircher TT, et al. Successful verbal retrieval in elderly subjects is related to concurrent hippocampal and posterior cingulate activation. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22(2):165-72.
293. Bonni S, Veniero D, Mastropasqua C, Ponzio V, Caltagirone C, Bozzali M, et al. TMS evidence for a selective role of the precuneus in source memory retrieval. *Behav Brain Res.* 1 avr 2015;282:70-5.
294. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain J Neurol.* mars 2006;129(Pt 3):564-83.
295. Shahar G, Noyman G, Schnidel-Allon I, Gilboa-Schechtman E. Do PTSD symptoms and trauma-related cognitions about the self constitute a vicious cycle? Evidence for both cognitive vulnerability and scarring models. *Psychiatry Res.* 30 janv 2013;205(1-2):79-84.
296. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2010;35(1):192-216.
297. Francati V, Vermetten E, Bremner JD. Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings. *Depress Anxiety.* 2007;24(3):202-18.
298. Bryant RA, Kemp AH, Felmingham KL, Liddell B, Olivieri G, Peduto A, et al. Enhanced amygdala and medial prefrontal activation during nonconscious processing of fear in posttraumatic stress disorder: an fMRI study. *Hum Brain Mapp.* mai 2008;29(5):517-23.
299. Aggleton J. The amygdala. A functional analysis. *JP Aggleton.* 2 nd; 2000.
300. Hampton AN, Adolphs R, Tyszka MJ, O'Doherty JP. Contributions of the amygdala to reward expectancy and choice signals in human prefrontal cortex. *Neuron.* 16 août 2007;55(4):545-55.
301. Moustafa AA, Gilbertson MW, Orr SP, Herzallah MM, Servatius RJ, Myers CE. A model of amygdala-hippocampal-prefrontal interaction in fear conditioning and extinction in animals. *Brain Cogn.* févr 2013;81(1):29-43.
302. Bremner JD, Vermetten E, Vythilingam M, Afzal N, Schmahl C, Elzinga B, et al. Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 15 mars 2004;55(6):612-20.
303. Felmingham KL, Williams LM, Kemp AH, Rennie C, Gordon E, Bryant RA. Anterior cingulate activity to salient stimuli is modulated by autonomic arousal in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 15 juill 2009;173(1):59-62.

304. Fani N, Jovanovic T, Ely TD, Bradley B, Gutman D, Tone EB, et al. Neural correlates of attention bias to threat in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol.* mai 2012;90(2):134-42.
305. Looi JCL, Maller JJ, Pagani M, Högberg G, Lindberg O, Liberg B, et al. Caudate volumes in public transportation workers exposed to trauma in the Stockholm train system. *Psychiatry Res.* 28 févr 2009;171(2):138-43.
306. Mickleborough MJS, Daniels JK, Coupland NJ, Kao R, Williamson PC, Lanius UF, et al. Effects of trauma-related cues on pain processing in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *J Psychiatry Neurosci JPN.* janv 2011;36(1):6-14.
307. Herrero M-T, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* août 2002;18(8):386-404.
308. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2010;35(1):4-26.
309. Lucey JV, Costa DC, Adshead G, Deahl M, Busatto G, Gacinovic S, et al. Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPET). *Br J Psychiatry J Ment Sci.* oct 1997;171:346-50.
310. Nardo D, Högberg G, Flumeri F, Jacobsson H, Larsson SA, Hällström T, et al. Self-rating scales assessing subjective well-being and distress correlate with rCBF in PTSD-sensitive regions. *Psychol Med.* déc 2011;41(12):2549-61.
311. Sachinvala N, Kling A, Suffin S, Lake R, Cohen M. Increased regional cerebral perfusion by 99mTc hexamethyl propylene amine oxime single photon emission computed tomography in post-traumatic stress disorder. *Mil Med.* juin 2000;165(6):473-9.
312. Litz BT, Gray MJ. Emotional numbing in posttraumatic stress disorder: current and future research directions. *Aust N Z J Psychiatry.* avr 2002;36(2):198-204.
313. Rushworth MFS. Intention, choice, and the medial frontal cortex. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2008;1124:181-207.
314. Kimura M, Yamada H, Matsumoto N. Tonically active neurons in the striatum encode motivational contexts of action. *Brain Dev.* déc 2003;25 Suppl 1:S20-23.
315. Hare TA, Tottenham N, Davidson MC, Glover GH, Casey BJ. Contributions of amygdala and striatal activity in emotion regulation. *Biol Psychiatry.* 15 mars 2005;57(6):624-32.
316. Zhang S, Li CR. Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *NeuroImage.* 15 févr 2012;59(4):3548-62.
317. Desseilles M, Dang-Vu TT, Sterpenich V, Schwartz S. Cognitive and emotional processes during dreaming: a neuroimaging view. *Conscious Cogn.* déc 2011;20(4):998-1008.
318. Kussé C, Muto V, Mascetti L, Matarazzo L, Foret A, Bourdieu AS-L, et al. Neuroimaging of dreaming: state of the art and limitations. *Int Rev Neurobiol.* 2010;92:87-99.

319. Maquet P, Péters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*. 12 sept 1996;383(6596):163-6.
320. Miyauchi S, Misaki M, Kan S, Fukunaga T, Koike T. Human brain activity time-locked to rapid eye movements during REM sleep. *Exp Brain Res*. févr 2009;192(4):657-67.
321. Tanaka M, Kunimatsu J. Contribution of the central thalamus to the generation of volitional saccades. *Eur J Neurosci*. juin 2011;33(11):2046-57.
322. Yin Y, Jin C, Hu X, Duan L, Li Z, Song M, et al. Altered resting-state functional connectivity of thalamus in earthquake-induced posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res*. 9 sept 2011;1411:98-107.
323. Bourne C, Mackay CE, Holmes EA. The neural basis of flashback formation: the impact of viewing trauma. *Psychol Med*. juill 2013;43(7):1521-32.
324. Hamner MB, Lorberbaum JP, George MS. Potential role of the anterior cingulate cortex in PTSD: review and hypothesis. *Depress Anxiety*. 1999;9(1):1-14.
325. Peri T, Ben-Shakhar G, Orr SP, Shalev AY. Psychophysiologic assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 15 mars 2000;47(6):512-9.
326. Curzon P, Rustay NR, Browman KE. Cued and Contextual Fear Conditioning for Rodents. In: Buccafusco JJ, éditeur. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* [Internet]. 2nd éd. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009 [cité 25 juin 2018]. (Frontiers in Neuroscience). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5223/>
327. Sehlmeier C, Schöning S, Zwitserlood P, Pfleiderer B, Kircher T, Arolt V, et al. Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PloS One*. 10 juin 2009;4(6):e5865.
328. Parsons RG, Ressler KJ. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nat Neurosci*. févr 2013;16(2):146-53.
329. Dejean C, Courtin J, Rozeske RR, Bonnet MC, Dousset V, Michelet T, et al. Neuronal Circuits for Fear Expression and Recovery: Recent Advances and Potential Therapeutic Strategies. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2015;78(5):298-306.
330. WHO. Guidelines for the management of conditions specifically related to stress. Geneva, Switzerland; 2013.
331. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text revision. 4th Edition Washington, DC. American Psychiatric Association; 2000.
332. Collet L, Cottraux J. [The shortened Beck depression inventory (13 items). Study of the concurrent validity with the Hamilton scale and Widlöcher's retardation scale]. *L'Encephale*. avr 1986;12(2):77-9.
333. Weiss D, Marmar C. The impact of event scale – revised. In: *Assessing psychological trauma and PTSD*. New York: Guilford Press. Wilson JP, Keane TM; 1997. p. 399–411.

334. Lonsdorf TB, Haaker J, Kalisch R. Long-term expression of human contextual fear and extinction memories involves amygdala, hippocampus and ventromedial prefrontal cortex: a reinstatement study in two independent samples. *Soc Cogn Affect Neurosci.* déc 2014;9(12):1973-83.
335. Dahlgren MK, Laifer LM, VanElzaker MB, Offringa R, Hughes KC, Staples-Bradley LK, et al. Diminished medial prefrontal cortex activation during the recollection of stressful events is an acquired characteristic of PTSD. *Psychol Med.* 12 sept 2017;1-13.
336. Bisby JA, Horner AJ, Hørlyck LD, Burgess N. Opposing effects of negative emotion on amygdalar and hippocampal memory for items and associations. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016;11(6):981-90.
337. Miki A, Nakajima T, Miyauchi S, Takagi M, Abe H. [Functional magnetic resonance imaging of the frontal eye fields during saccadic eye movements]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* juill 1996;100(7):541-5.
338. Vernet M, Bashir S, Yoo W-K, Perez JM, Najib U, Pascual-Leone A. Insights on the neural basis of motor plasticity induced by theta burst stimulation from TMS-EEG. *Eur J Neurosci.* févr 2013;37(4):598-606.
339. Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain J Neurol.* janv 2014;137(Pt 1):12-32.
340. Tracy J, Flanders A, Madi S, Laskas J, Stoddard E, Pyrros A, et al. Regional brain activation associated with different performance patterns during learning of a complex motor skill. *Cereb Cortex N Y N 1991.* sept 2003;13(9):904-10.
341. Schubert T, von Cramon DY, Niendorf T, Pollmann S, Bublak P. Cortical areas and the control of self-determined finger movements: an fMRI study. *Neuroreport.* 5 oct 1998;9(14):3171-6.
342. van Rooij SJH, Geuze E, Kennis M, Rademaker AR, Vink M. Neural correlates of inhibition and contextual cue processing related to treatment response in PTSD. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* févr 2015;40(3):667-75.
343. Hortensius R, Terburg D, Morgan B, Stein DJ, van Honk J, de Gelder B. The Basolateral Amygdalae and Frontotemporal Network Functions for Threat Perception. *eNeuro.* févr 2017;4(1).
344. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain J Neurol.* juill 2007;130(Pt 7):1718-31.
345. Albouy G, Sterpenich V, Balteau E, Vandewalle G, Desseilles M, Dang-Vu T, et al. Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron.* 24 avr 2008;58(2):261-72.
346. Heide W, Binkofski F, Seitz RJ, Posse S, Nitschke MF, Freund HJ, et al. Activation of frontoparietal cortices during memorized triple-step sequences of saccadic eye movements: an fMRI study. *Eur J Neurosci.* mars 2001;13(6):1177-89.

347. Hoge CW, Auchterlonie JL, Milliken CS. Mental health problems, use of mental health services, and attrition from military service after returning from deployment to Iraq or Afghanistan. *JAMA*. 1 mars 2006;295(9):1023-32.
348. P.-F. Rousseau FN. Psychiatrie et Armée. *Psychiatrie* [Internet]. 2018; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-1072\(18\)70105-3](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-1072(18)70105-3)
349. Rousseau PF, El Khoury-Malhame M, Reynaud E, Zendjidjian X, Samuelian JC, Khalfa S. Neurobiological correlates of EMDR therapy effect in PTSD. *Eur J Trauma Dissociation* [Internet]. 30 juill 2018 [cité 8 août 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468749918300218>
350. Rothbaum BO, Hodges LF, Kooper R, Opdyke D, Williford JS, North M. Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in the treatment of acrophobia. *Am J Psychiatry*. avr 1995;152(4):626-8.
351. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress*. janv 1995;8(1):75-90.
352. Wolpe J. *The practice of behavior therapy*. New York, NY: Pergamon Press; 1969.
353. Ramage AE, Laird AR, Eickhoff SB, Acheson A, Peterson AL, Williamson DE, et al. A coordinate-based meta-analytic model of trauma processing in posttraumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp*. déc 2013;34(12):3392-9.
354. Spreng RN, Mar RA, Kim ASN. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci*. mars 2009;21(3):489-510.
355. Basile B, Mancini F, Macaluso E, Caltagirone C, Frackowiak RSJ, Bozzali M. Deontological and altruistic guilt: evidence for distinct neurobiological substrates. *Hum Brain Mapp*. févr 2011;32(2):229-39.
356. Bzdok D, Schilbach L, Vogeley K, Schneider K, Laird AR, Langner R, et al. Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Struct Funct*. oct 2012;217(4):783-96.
357. Brown VM, LaBar KS, Haswell CC, Gold AL, Mid-Atlantic MIRECC Workgroup, McCarthy G, et al. Altered resting-state functional connectivity of basolateral and centromedial amygdala complexes in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2014;39(2):351-9.
358. Greco JA, Liberzon I. Neuroimaging of Fear-Associated Learning. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2016;41(1):320-34.
359. Duval ER, Javanbakht A, Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:115-26.
360. Monson CM, Gradus JL, Young-Xu Y, Schnurr PP, Price JL, Schumm JA. Change in posttraumatic stress disorder symptoms: do clinicians and patients agree? *Psychol Assess*. juin 2008;20(2):131-8.

361. Wilkins KC, Lang AJ, Norman SB. Synthesis of the psychometric properties of the PTSD checklist (PCL) military, civilian, and specific versions. *Depress Anxiety*. juill 2011;28(7):596-606.
362. Freton M, Lemogne C, Bergouignan L, Delaveau P, Lehericy S, Fossati P. The eye of the self: precuneus volume and visual perspective during autobiographical memory retrieval. *Brain Struct Funct*. mai 2014;219(3):959-68.
363. Pitman RK, Orr SP, Steketee GS. Psychophysiological investigations of posttraumatic stress disorder imagery. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(3):426-31.
364. Felmingham K, Williams LM, Whitford TJ, Falconer E, Kemp AH, Peduto A, et al. Duration of posttraumatic stress disorder predicts hippocampal grey matter loss. *Neuroreport*. 28 oct 2009;20(16):1402-6.
365. Simmons AN, Matthews SC, Strigo IA, Baker DG, Donovan HK, Motezadi A, et al. Altered amygdala activation during face processing in Iraqi and Afghanistani war veterans. *Biol Mood Anxiety Disord*. 12 oct 2011;1(1):6.
366. Cisler JM, James GA, Tripathi S, Mletzko T, Heim C, Hu XP, et al. Differential functional connectivity within an emotion regulation neural network among individuals resilient and susceptible to the depressogenic effects of early life stress. *Psychol Med*. mars 2013;43(3):507-18.
367. Killgore WDS, Britton JC, Schwab ZJ, Price LM, Weiner MR, Gold AL, et al. Cortico-limbic responses to masked affective faces across ptsd, panic disorder, and specific phobia. *Depress Anxiety*. févr 2014;31(2):150-9.
368. VanElzakker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiol Learn Mem*. sept 2014;113:3-18.
369. LeDoux J. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry*. 15 déc 1998;44(12):1229-38.
370. Milad MR, Rauch SL, Pitman RK, Quirk GJ. Fear extinction in rats: implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biol Psychol*. juill 2006;73(1):61-71.
371. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. juin 2013;74(6):e541-550.
372. Shapiro F. The role of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) therapy in medicine: addressing the psychological and physical symptoms stemming from adverse life experiences. *Perm J*. 2014;18(1):71-7.
373. Boukezzi S, Silva C, Nazarian B, Rousseau P-F, Guedj E, Valenzuela-Moguillansky C, et al. Bilateral Alternating Auditory Stimulations Facilitate Fear Extinction and Retrieval. *Front Psychol* [Internet]. 14 juin 2017 [cité 14 mars 2018];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470101/>
374. Milad MR, Orr SP, Lasko NB, Chang Y, Rauch SL, Pitman RK. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. *J Psychiatr Res*. juin 2008;42(7):515-20.

375. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*. 15 oct 2007;38(1):95-113.
376. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125-41.
377. Talati A, Hirsch J. Functional specialization within the medial frontal gyrus for perceptual go/no-go decisions based on « what, » « when, » and « where » related information: an fMRI study. *J Cogn Neurosci*. juill 2005;17(7):981-93.
378. Orsini CA, Heshmati SC, Garman TS, Wall SC, Bizon JL, Setlow B. Contributions of medial prefrontal cortex to decision making involving risk of punishment. *Neuropharmacology*. 1 sept 2018;139:205-16.
379. Losecaat Vermeer AB, Boksem MAS, Sanfey AG. Neural mechanisms underlying context-dependent shifts in risk preferences. *NeuroImage*. déc 2014;103:355-63.
380. Lee JLC, Nader K, Schiller D. An Update on Memory Reconsolidation Updating. *Trends Cogn Sci*. juill 2017;21(7):531-45.
381. Agren T, Engman J, Frick A, Björkstrand J, Larsson E-M, Furmark T, et al. Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science*. 21 sept 2012;337(6101):1550-2.
382. Asthana MK, Brunhuber B, Mühlberger A, Reif A, Schneider S, Herrmann MJ. Preventing the Return of Fear Using Reconsolidation Update Mechanisms Depends on the Met-Allele of the Brain Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism. *Int J Neuropsychopharmacol*. 01 2016;19(6).
383. Björkstrand J, Agren T, Frick A, Engman J, Larsson E-M, Furmark T, et al. Disruption of Memory Reconsolidation Erases a Fear Memory Trace in the Human Amygdala: An 18-Month Follow-Up. *PLoS One*. 2015;10(7):e0129393.
384. Dunsmoor JE, Campese VD, Ceceli AO, LeDoux JE, Phelps EA. Novelty-facilitated extinction: providing a novel outcome in place of an expected threat diminishes recovery of defensive responses. *Biol Psychiatry*. 1 août 2015;78(3):203-9.
385. Kang S, Vervliet B, Engelhard IM, van Dis EAM, Hagenaars MA. Reduced return of threat expectancy after counterconditioning versus extinction. *Behav Res Ther*. sept 2018;108:78-84.
386. Roszell DK, McFall ME, Malas KL. Frequency of symptoms and concurrent psychiatric disorder in Vietnam veterans with chronic PTSD. *Hosp Community Psychiatry*. mars 1991;42(3):293-6.
387. Ohayon MM, Shapiro CM. Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Compr Psychiatry*. déc 2000;41(6):469-78.
388. Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, Schmitz M, McCaslin SE, Richards A, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Sleep*. 1 févr 2014;37(2):327-41.
389. Germain A, Buysse DJ, Shear MK, Fayyad R, Austin C. Clinical correlates of poor sleep quality in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. déc 2004;17(6):477-84.

390. McLay RN, Klam WP, Volkert SL. Insomnia is the most commonly reported symptom and predicts other symptoms of post-traumatic stress disorder in U.S. service members returning from military deployments. *Mil Med.* oct 2010;175(10):759-62.
391. Livingston G, Blizzard B, Mann A. Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* nov 1993;43(376):445-8.
392. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol.* 15 juill 1997;146(2):105-14.
393. DeViva JC, Zayfert C, Mellman TA. Factors associated with insomnia among civilians seeking treatment for PTSD: an exploratory study. *Behav Sleep Med.* 2004;2(3):162-76.
394. Neylan TC, Marmar CR, Metzler TJ, Weiss DS, Zatzick DF, Delucchi KL, et al. Sleep disturbances in the Vietnam generation: findings from a nationally representative sample of male Vietnam veterans. *Am J Psychiatry.* juill 1998;155(7):929-33.
395. Nishith P, Resick PA, Mueser KT. Sleep difficulties and alcohol use motives in female rape victims with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* juill 2001;14(3):469-79.
396. Cover H, Irwin M. Immunity and depression: insomnia, retardation, and reduction of natural killer cell activity. *J Behav Med.* avr 1994;17(2):217-23.
397. Kuppermann M, Lubeck DP, Mazonson PD, Patrick DL, Stewart AL, Buesching DP, et al. Sleep problems and their correlates in a working population. *J Gen Intern Med.* janv 1995;10(1):25-32.
398. Reimer MA, Flemons WW. Quality of life in sleep disorders. *Sleep Med Rev.* août 2003;7(4):335-49.
399. Rosenthal LD, Meixner RM. Psychological status and levels of sleepiness-alertness among patients with insomnia. *CNS Spectr.* févr 2003;8(2):114-8.
400. Riedel BW, Lichstein KL. Strategies for evaluating adherence to sleep restriction treatment for insomnia. *Behav Res Ther.* févr 2001;39(2):201-12.
401. Moul DE, Nofzinger EA, Pilkonis PA, Houck PR, Miewald JM, Buysse DJ. Symptom reports in severe chronic insomnia. *Sleep.* 1 août 2002;25(5):553-63.
402. Ohayon MM, Caulet M, Philip P, Guilleminault C, Priest RG. How sleep and mental disorders are related to complaints of daytime sleepiness. *Arch Intern Med.* 8 déc 1997;157(22):2645-52.
403. Belleville G, Guay S, Marchand A. Persistence of sleep disturbances following cognitive-behavior therapy for posttraumatic stress disorder. *J Psychosom Res.* avr 2011;70(4):318-27.
404. Zayfert C, DeViva JC. Residual insomnia following cognitive behavioral therapy for PTSD. *J Trauma Stress.* févr 2004;17(1):69-73.
405. DeViva JC, Zayfert C, Pigeon WR, Mellman TA. Treatment of residual insomnia after CBT for PTSD: case studies. *J Trauma Stress.* avr 2005;18(2):155-9.

406. Onton JA, Matthews SC, Kang DY, Coleman TP. In-Home Sleep Recordings in Military Veterans With Posttraumatic Stress Disorder Reveal Less REM and Deep Sleep <1 Hz. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:196.
407. Simon PYR, Rousseau P-F. Treatment of Post-Traumatic Stress Disorders with the Alpha-1 Adrenergic Antagonist Prazosin. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2017;62(3):186-98.
408. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, et al. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. avr 1993;50(4):266-74.
409. Geraciotti TD, Baker DG, Ekhaton NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. août 2001;158(8):1227-30.
410. Chu NS, Bloom FE. Activity patterns of catecholamine-containing pontine neurons in the dorso-lateral tegmentum of unrestrained cats. *J Neurobiol*. 1974;5(6):527-44.
411. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. mai 1989;28(2):193-213.
412. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, Kamarck TW, Owens J, Lee L, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 déc 2008;4(6):563-71.
413. Germain A, Hall M, Krakow B, Katherine Shear M, Buysse DJ. A brief sleep scale for Posttraumatic Stress Disorder: Pittsburgh Sleep Quality Index Addendum for PTSD. *J Anxiety Disord*. 2005;19(2):233-44.
414. Ait-Aoudia M, Levy PP, Bui E, Insana S, de Fouchier C, Germain A, et al. Validation of the French version of the Pittsburgh Sleep Quality Index Addendum for posttraumatic stress disorder. *Eur J Psychotraumatology*. 2013;4.
415. Coste O, Van Beers P, Touitou Y. Hypoxia-induced changes in recovery sleep, core body temperature, urinary 6-sulphatoxymelatonin and free cortisol after a simulated long-duration flight. *J Sleep Res*. déc 2009;18(4):454-65.
416. Elbaz M, Metlaine A, Léger D. ActiWave : nouvelle technologie d'enregistrement du sommeil Test et faisabilité. *Médecine Sommeil*. 1 déc 2008;5(18):30-2.
417. Berthomier C, Prado J, Benoit O. Automatic sleep EEG analysis using filter banks. *Biomed Sci Instrum*. 1999;35:241-6.
418. Berthomier C, Drouot X, Herman-Stoïca M, Berthomier P, Prado J, Bokar-Thire D, et al. Automatic analysis of single-channel sleep EEG: validation in healthy individuals. *Sleep*. nov 2007;30(11):1587-95.
419. Berthomier C, Brandewinder M. Sleep scoring: man vs. machine? *Sleep Breath*. 1 mai 2013;17(2):461-2.

420. Dang-Vu TT, Hatch B, Salimi A, Mograss M, Boucetta S, O'Byrne J, et al. Sleep spindles may predict response to cognitive-behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep Med.* nov 2017;39:54-61.
421. Dang-Vu TT, Salimi A, Boucetta S, Wenzel K, O'Byrne J, Brandewinder M, et al. Sleep spindles predict stress-related increases in sleep disturbances. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:68.
422. Maire M, Reichert CF, Gabel V, Viola AU, Phillips C, Berthomier C, et al. Human brain patterns underlying vigilant attention: impact of sleep debt, circadian phase and attentional engagement. *Sci Rep.* 17 janv 2018;8(1):970.
423. Reichert CF, Maire M, Gabel V, Viola AU, Götz T, Scheffler K, et al. Cognitive brain responses during circadian wake-promotion: evidence for sleep-pressure-dependent hypothalamic activations. *Sci Rep.* 17 juill 2017;7(1):5620.
424. Hasan J. Past and future of computer-assisted sleep analysis and drowsiness assessment. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* juill 1996;13(4):295-313.
425. Penzel T, Conradt R. Computer based sleep recording and analysis. *Sleep Med Rev.* avr 2000;4(2):131-48.
426. Kobayashi I, Mellman TA, Altaee D, Howell MK, Lavela J. Sleep and Processing of Trauma Memories. *J Trauma Stress.* 2016;29(6):568-71.
427. Brewin CR. Autobiographical memory for trauma: update on four controversies. *Mem Hove Engl.* avr 2007;15(3):227-48.
428. Buzsáki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex N Y N* 1991. avr 1996;6(2):81-92.
429. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* avr 2013;93(2):681-766.
430. Kleim B, Wysokowsky J, Schmid N, Seifritz E, Rasch B. Effects of Sleep after Experimental Trauma on Intrusive Emotional Memories. *Sleep.* 01 2016;39(12):2125-32.
431. Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP. REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb Cortex N Y N* 1991. mai 2009;19(5):1158-66.
432. Groch S, Zinke K, Wilhelm I, Born J. Dissociating the contributions of slow-wave sleep and rapid eye movement sleep to emotional item and source memory. *Neurobiol Learn Mem.* 1 juill 2015;122:122-30.
433. Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature.* 27 oct 2005;437(7063):1272-8.
434. Goldstein AN, Walker MP. The role of sleep in emotional brain function. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:679-708.
435. Cordi MJ, Diekelmann S, Born J, Rasch B. No effect of odor-induced memory reactivation during REM sleep on declarative memory stability. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:157.
436. Payne JD, Chambers AM, Kensinger EA. Sleep promotes lasting changes in selective memory for emotional scenes. *Front Integr Neurosci.* 2012;6:108.

437. Baran B, Pace-Schott EF, Ericson C, Spencer RMC. Processing of emotional reactivity and emotional memory over sleep. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 18 janv 2012;32(3):1035-42.
438. Walker MP, van der Helm E. Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol Bull*. sept 2009;135(5):731-48.
439. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 1 nov 2004;27(7):1255-73.
440. Wichniak A, Wierzbicka A, Walęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 9 août 2017;19(9):63.
441. Doghramji K, Jangro WC. Adverse Effects of Psychotropic Medications on Sleep. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(3):487-502.
442. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 9 nov 2013;382(9904):1575-86.
443. Coubard OA. An Integrative Model for the Neural Mechanism of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR). *Front Behav Neurosci*. 2016;10:52.
444. Kapoula Z, Yang Q, Bonnet A, Bourtoire P, Sandretto J. EMDR effects on pursuit eye movements. *PloS One*. 21 mai 2010;5(5):e10762.
445. Berman RA, Colby CL, Genovese CR, Voyvodic JT, Luna B, Thulborn KR, et al. Cortical networks subserving pursuit and saccadic eye movements in humans: an FMRI study. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(4):209-25.
446. O'Driscoll GA, Wolff AL, Benkelfat C, Florencio PS, Lal S, Evans AC. Functional neuroanatomy of smooth pursuit and predictive saccades. *Neuroreport*. 27 avr 2000;11(6):1335-40.
447. Andre J, Picchioni M, Zhang R, Touloupoulou T. Working memory circuit as a function of increasing age in healthy adolescence: A systematic review and meta-analyses. *NeuroImage Clin*. 2016;12:940-8.
448. Ward LM. Physics of neural synchronisation mediated by stochastic resonance. *Contemp Phys*. 1 sept 2009;50(5):563-74.
449. Moss F, Ward LM, Sannita WG. Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. févr 2004;115(2):267-81.
450. Zeng FG, Fu QJ, Morse R. Human hearing enhanced by noise. *Brain Res*. 30 juin 2000;869(1-2):251-5.
451. Usher M, Feingold M. Stochastic resonance in the speed of memory retrieval. *Biol Cybern*. déc 2000;83(6):L11-16.

452. Rausch VH, Bauch EM, Bunzeck N. White noise improves learning by modulating activity in dopaminergic midbrain regions and right superior temporal sulcus. *J Cogn Neurosci*. juill 2014;26(7):1469-80.
453. Johansen JP, Diaz-Mataix L, Hamanaka H, Ozawa T, Ycu E, Koivumaa J, et al. Hebbian and neuromodulatory mechanisms interact to trigger associative memory formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 déc 2014;111(51):E5584-5592.
454. Khalfa S, Cf T. EMDR Therapy Mechanisms Explained by the Theory of Neural Cognition. *J Trauma Stress Disord Treat* [Internet]. 2017 [cité 21 août 2018];06(04). Disponible sur: https://www.scitechnol.com/peer-review/emdr-therapy-mechanisms-explained-by-the-theory-of-neural-cognition-JW6q.php?article_id=6825
455. Touzet CF. The Theory of Neural Cognition Applied to Robotics. *Int J Adv Robot Syst*. 1 juin 2015;12(6):74.
456. Mountcastle V. The columnar organization of the neocortex. *Brain*. 1 avr 1997;120(4):701-22.
457. Touzet C. Why Neurons Are Not the Right Level of Abstraction for Implementing Cognition. In: Chella A, Pirrone R, Sorbello R, Jóhannsdóttir KR, éditeurs. *Biologically Inspired Cognitive Architectures 2012*. Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 317-8. (Advances in Intelligent Systems and Computing).
458. Kohonen T. *Self-Organizing Maps* [Internet]. 3^e éd. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2001 [cité 21 août 2018]. (Springer Series in Information Sciences). Disponible sur: [//www.springer.com/la/book/9783540679219](http://www.springer.com/la/book/9783540679219)
459. Frégnac Y, Pananceau M, René A, Huguet N, Marre O, Levy M, et al. A Re-Examination of Hebbian-Covariance Rules and Spike Timing-Dependent Plasticity in Cat Visual Cortex in vivo. *Front Synaptic Neurosci*. 2010;2:147.
460. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(2):230-1.
461. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. juill 2007;87(3):873-904.
462. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 août 2002;22(15):6810-8.
463. Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, Masushige S, Silva AJ, Kida S. Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 19 mai 2004;24(20):4787-95.
464. Oren E, Solomon R. EMDR therapy: An overview of its development and mechanisms of action. *Rev Eur Psychol Appliquée/European Rev Appl Psychol*. 1 oct 2012;62(4):197-203.

ANNEXES

Nous donnons ici la liste des publications effectuées pendant ce travail de thèse.

Rousseau PF, Cancel A, Lançon C. Dépression dans les schizophrénies : d'une évidence à l'obscurité, réflexions pour son diagnostic et sa prise en charge. *Ann Med Psychol (Paris)*, 2018, in press.

Geoffroy PA, Fovet T, Yrondi T, Quiles C, Benzerouk F, Peyre H, Rolland B, Donde C, Hoertel N, **Rousseau PF**, Pignon B, Micoulaud Franchi JA, Cancel A, Amad A. Aux frontières de la sémiologie psychiatriques ! *Ann Med Psychol (Paris)*, 2018, in press.

Rousseau PF, El Khoury-Malhame M, Reynaud E, Zendjidian X, Samuelian JC, Khalfa S. Neurobiological correlates of EMDR therapy effect in PTSD. *European Journal of Trauma & Dissociation*. in press, 30 juill 2018.

Rousseau PF, Nicolas F. Psychiatrie et Armée. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. 2018

Simon PYR, **Rousseau PF**. Treatment of Post-Traumatic Stress Disorders with the Alpha-1 Adrenergic Antagonist Prazosin. *Can J Psychiatry*. 2017;62(3):186-98.

Boukezzi S, Silva C, Nazarian B, **Rousseau PF**, Guedj E, Valenzuela-Moguillansky C, et al. Bilateral Alternating Auditory Stimulations Facilitate Fear Extinction and Retrieval. *Front Psychol*. 14 juin 2017;8.

Cancel A, Comte M, Boutet C, Schneider FC, **Rousseau PF**, Boukezzi S, et al. Childhood trauma and emotional processing circuits in schizophrenia: A functional connectivity study. *Schizophr Res*. 2017;184:69-72.

Boukezzi S, El Khoury-Malhame M, Auzias G, Reynaud E, **Rousseau PF**, Richard E, et al. Grey matter density changes of structures involved in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) after recovery following Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) therapy. *Psychiatry Res*. 30 août 2017;266:146-52.

Cancel A, Naudet F, **Rousseau PF**, Millet B, Drapier D. [Impulsivity: What are the consequences on compliance to rehabilitation?]. *Encephale*. août 2016;42(4):314-9.

Cancel A, Comte M, Truillet R, Boukezzi S, **Rousseau PF**, Zendjidian XY, et al. Childhood neglect predicts disorganization in schizophrenia through grey matter decrease in dorsolateral prefrontal cortex. *Acta Psychiatr Scand.* oct 2015;132(4):244-56.

Comte M, Cancel A, Coull JT, Schön D, Reynaud E, Boukezzi S, **Rousseau PF**, Robert G, Khalifa S, Guedj E, Blin O, Weinberger DR, Fakra E. Effect of trait anxiety on prefrontal control mechanisms during emotional conflict. *Hum Brain Mapp.* juin 2015;36(6):2207-14.